ISSN 0367-3014

издается с 1952 года

ФАРМАЦИЯ

научно-практический журнал

www.rusvrach.ru

FARMATSIYA

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

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

24–25 апреля 2017 г.

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ

«МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

24-25 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА

УДК 615.15+661.12
С11

С11

Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 24-25 апреля 2017 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – 1017 с.

Сборник содержит статьи студентов, аспирантов, соискателей, стажеров-исследователей, молодых ученых ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России и других фармацевтических, медицинских и технических вузов Российской Федерации и ряда других государств, представленные на VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», 24-25 апреля 2017 г.

УДК 615.15+661.12

© Санкт-Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ПРИВЕТСТВИЯ 4

СПОНСОРЫ И ПАРТНЕРЫ. 21

КУРАТОРЫ ТЕМАТИЧЕСКИХ СЕКЦИЙ. 59

СТАТЬИ КОНФЕРЕНЦИИ 75

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ 986

ОГЛАВЛЕНИЕ 991

CONTENTS

OFFICIAL GREETINGS 4

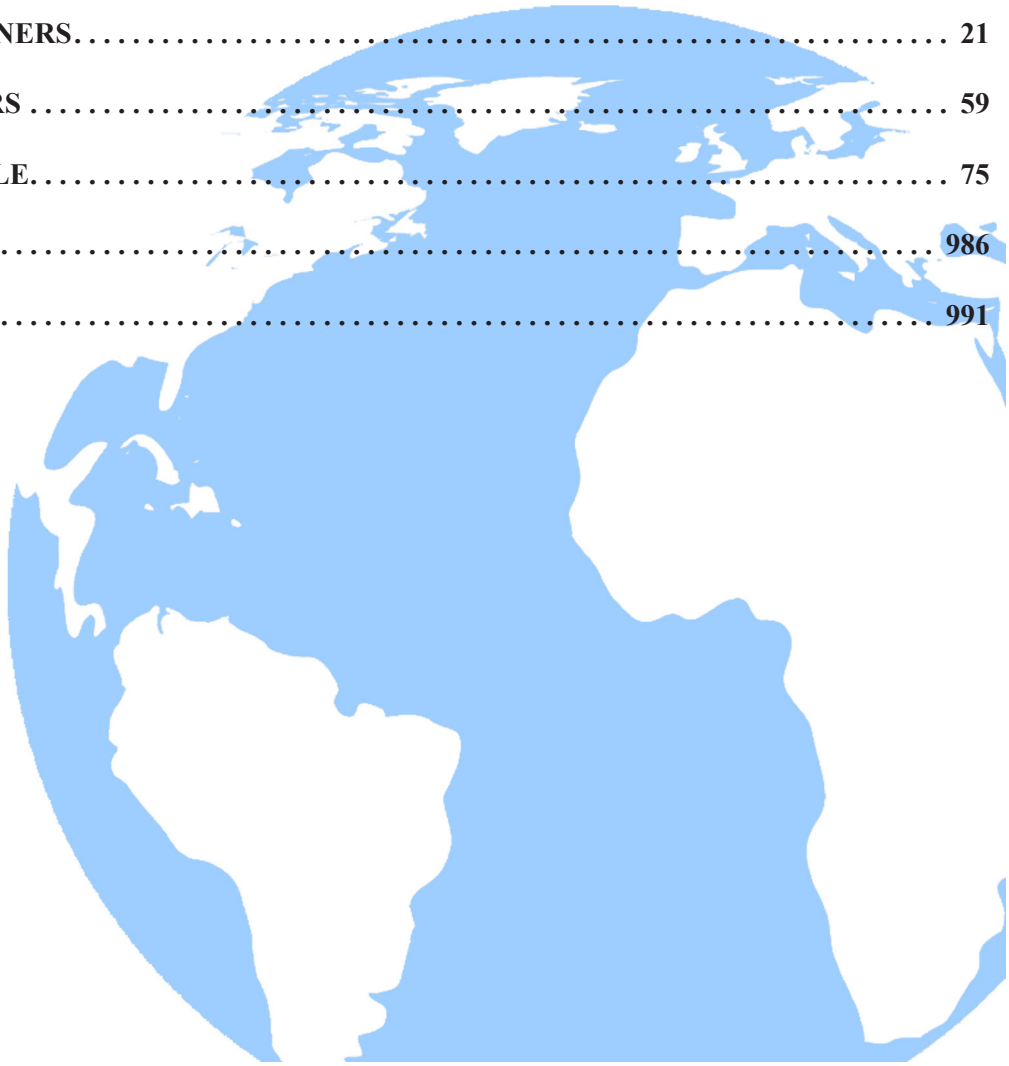
SPONSORS AND PARTNERS. 21

SESSION SUPERVISORS 59

CONFERENCE ARTICLE. 75

NOMINAL INDEX 986

CONTENTS 991



Дорогие друзья!

Рад приветствовать гостей и участников VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «**Молодая фармация – потенциал будущего**».

Санкт-Петербург – крупнейший научный центр, один из лидеров инноваций в России. В городе создаются специально подготовленные площадки, способствующие внедрению новых высокотехнологичных производств, а также инициации собственных проектов в сфере фармации и биотехнологий. Проведение научной фармацевтической конференции – это важное событие не только для нашего города, оно актуально для всей России, поскольку интенсивное развитие фармацевтической отрасли является сегодня одним из приоритетов, реализуемых Правительством Российской Федерации.

В седьмой раз в стенах Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии будет проходить ежегодная конференция. Участниками конференции являются студенты и аспиранты фармацевтических ВУЗов России, стран СНГ.

Конференция обещает стать уникальной платформой для демонстрации передовых разработок и достижений по всему спектру фармацевтических и биотехнологических исследований.

Организационный комитет будет способствовать, чтобы конференция стала масштабным событием в научно-технической и инновационной сфере, отвечающим современным вызовам, направленным на выработку ключевых решений по реализации Стратегии развития фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года.

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

Желаю новых научных открытий, интересных идей и достижения намеченных целей участникам, гостям VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего».

Ректор ФГБОУ ВО СПХФА, профессор **Игорь Анатольевич Наркевич**

Уважаемые участники и гости VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»!

От имени Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток СПбНИИВС ФМБА России, приветствую Вас в стенах «Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сегодня здесь собралась самая активная, яркая и энергичная аудитория, со своим мировоззрением и стремлением сделать мир лучше, а жизнь каждого человека безопаснее и комфортнее. На решение именно этих задач нацелена современная фармация, переживающая очередной виток развития, особенно в разрезе использования биотехнологий и целого ряда других перспективных наук. Мы, как ведущее научно-исследовательское учреждение страны по разработке и производству иммунобиологических препаратов крайне заинтересованы в таких специалистах, как вы и считаем подобные Конференции одним из эффективных форматов знакомства молодых специалистов с потенциалом российской фармацевтической промышленности.

Уверен, что нынешняя Конференция запомнится содержательными дискуссиями и интересными встречами, будет способствовать продвижению перспективных идей и инициатив. Желаю вам успешной работы, новых идей и конструктивных решений, интересных встреч и плодотворного общения.

С уважением,

Директор СПбНИИВС ФМБА России **В.П. Трухин**

СОЗДАВАЯ ЛЕКАРСТВА, СОХРАНЯЕМ ЖИЗНИ

ФАРМАСИНТЕЗ

PHARMA SYNTEZ

20 лет на фармацевтическом рынке

1 место по темпу роста среди фармацевтических компаний в России

52 млн. упаковок в год

10 млрд Более 10 млрд. руб. годовой оборот

50 Более 50 трейдеров

ГРУППА КОМПАНИЙ «ФАРМАСИНТЕЗ»

- Заводы в Иркутске, Уссурийске, Тюмени, Санкт-Петербурге и Братске
- Производство лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний: туберкулез, ВИЧ/СПИД, онкология, гепатит, сахарный диабет, заболевания крови.
- Крупнейший производитель антибиотиков в России
- 113 продуктов различных лекарственных форм и дозировок: капсулы, таблетки, гранулы, инфузионные растворы, сухие стерильные порошки, растворы для инъекций и лиофилизаты.
- Представительства во всех регионах России
- 1500 высококвалифицированных специалистов
- Передовые технологии производства и управления
- Фармацевтическая система качества в соответствии со стандартами GMP
- Инвестиции в исследования и разработки составляют более 500 млн. рублей в год, в развитие собственных производственных мощностей - более 5 млрд. рублей в год.

Телефон для звонков по России: 8-800-100-15-50

www.pharmasyntez.com

Уважаемые студенты, аспиранты и преподаватели Академии!

Для компании «Фармасинтез» большая честь поддержать VII Всероссийскую научную конференцию студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО». Конференция служит импульсом для молодых талантов, будущих специалистов фармацевтической отрасли, которая продолжает нуждаться в высококвалифицированных кадрах. Я рад, что благодаря этой конференции мы вместе с Академией вносим вклад в поддержание инновационного развития российской фармацевтической отрасли.

Сегодня «Фармасинтез» является одной из самых динамичных и быстрорастущих компаний, входящих в ТОП-10 на российском фармацевтическом рынке. Мы стремимся обеспечить высочайшие стандарты качества во всем, что мы делаем. Наши усилия, сосредоточенные в сфере разработки и производства лекарственных средств, направлены, в первую очередь, на помощь и поддержку наших пациентов.

Я благодарен всему преподавательскому составу и ректорату Академии, чьи выпускники традиционно обладают высокими профессиональными качествами, фундаментальными знаниями и ценными навыками для успешного старта карьеры. Хочу пожелать студентам и аспирантам Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии успехов в получении новых знаний и в овладении необходимыми практическими навыками для развития нашей фармацевтической отрасли.

Компания «Фармасинтез» всегда готова поддержать талантливых и перспективных! Удачи вам и новых свершений!

Президент компании «Фармасинтез» **Викрам Сингх Пуния**

A2B: АКАДЕМИЯ ДЛЯ БИЗНЕСА

Уникальная программа профессионального развития для будущих специалистов фармацевтической отрасли.

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

Реализуется в партнерстве с 4 ведущими профильными вузами России.

Опытом и знаниями с российскими специалистами делятся международные эксперты Abbott.

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

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

«ВЕРОФАРМ» (группа Abbott)

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

20 лет истории работы в фарминдустрии.

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

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

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

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

Производство по стандартам GMP.

Более 2000 сотрудников в штате.

Команда профессионалов, влюбленных в фарму.

Abbott

veropharm

Уважаемые студенты, аспиранты и преподаватели Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии!

Компания «ВЕРОФАРМ» (группа Abbott) благодарит Вас за возможность участия в VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО».

В «ВЕРОФАРМ» и Abbott мы выделяем несколько стратегических направлений в нашей работе в России, в том числе это повышение доступности качественной медицинской помощи для россиян и совершенствование национальной системы здравоохранения. Мы активно работаем над подготовкой будущих профессионалов отрасли и считаем содействие формированию сильного резерва кадров для российской фармацевтической промышленности одной из своих приоритетных задач.

Построение эффективной экономики предполагает ее обеспечение высококвалифицированными кадрами. Инновационные технологии создаются и управляются людьми, профессионалами своего дела. На Петербургском международном экономическом форуме президент нашей страны В.В. Путин отметил: «Именно талант исследователя, квалификация инженеров и рабочих являются важнейшим условием конкурентоспособности экономики и страны в целом». Поэтому необходимость повышения уровня профессиональной подготовки кадров и создания кадрового резерва особо отмечены в социально-экономической стратегии развития Российской Федерации до 2020 г.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия – один из ключевых партнеров «ВЕРОФАРМ» и Abbott в области подготовки высококвалифицированных молодых специалистов. Два года мы плодотворно сотрудничаем с Академией в рамках программы профессионального развития для будущих специалистов фармотрасли «A2B: Академия для бизнеса», обмениваемся опытом и знаниями, участвуем в общих мероприятиях.

Конференция «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» – платформа для обмена инновационными идеями и для демонстрации передовых разработок и достижений по всему спектру фармацевтических и биотехнологических исследований. Мероприятие служит мощным импульсом для будущих специалистов отрасли развивать свои компетенции, а также укрепляет веру нашего научного и профессионального сообщества в блестящее будущее отечественной фармацевтики.

Я благодарна ректорату и преподавателям Академии за поддержку инициатив бизнеса и инновационные подходы в воспитании и развитии молодежи. Как результат вашей высокопрофессиональной деятельности выпускники СПХФА неизменно проявляют глубокие знания и ответственное отношение к труду.

От лица коллектива компании «ВЕРОФАРМ» (группа Abbott) я желаю студентам и аспирантам Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, участникам конференции «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» успехов в развитии научных и профессиональных знаний и навыков, вдохновения к труду.

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

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

16 лет на фармацевтическом рынке

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

Современное производство в соответствии со стандартами GMP

Собственный научно-исследовательский центр мирового уровня

Более 650 высококвалифицированных сотрудников

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

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

www.geropharm.ru

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

Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

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

Глава группы компаний «ГЕРОФАРМ» **Петр Родионов**

Р-ФАРМ

Инновационные технологии здоровья

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

www.r-pharm.com

«Р-ФАРМ» - РОССИЙСКАЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

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

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

Осуществляет выпуск готовых лекарственных форм, химических и биотехнологических субстанций.

на правах рекламы

Дорогие друзья, будущие коллеги!

Современная фармакология, как и многие другие отрасли мировой экономики, стоит на пороге новой эры. Непрерывное развитие передовых технологий, новые научные открытия позволяют нашим коллегам-фармацевтам еще на шаг ближе подойти к открытию новых действенных лекарств от многих заболеваний.

При этом появление новых технологий непременно влечет за собой потребность в самых высококвалифицированных кадрах. Чтобы поспевать за прогрессом, нужны люди, смело смотрящие вперед, не боящиеся экспериментировать и способные творчески подходить к научному поиску. Именно поэтому фармацевтические компании с таким удовольствием принимают участие в научных конференциях студентов и молодых ученых. Вместе с вами в науку всегда приходят свежие идеи и альтернативные подходы, зачастую являющиеся ключом к крупным прорывам.

Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов «Молодая фармация – потенциал будущего» проходит в Санкт-Петербурге седьмой раз, что само по себе говорит о том, что эта площадка зарекомендовала себя в качестве места встречи всех заинтересованных сторон – работодателей, представителей науки, потенциальных новых отраслевых специалистов.

Для компании «Р-Фарм» большая честь принять участие в этой конференции. Мы искренне надеемся, что в будущем кто-то из представителей молодого поколения, присутствующих здесь сегодня, найдет свое место и в нашем коллективе.

Мы многое можем предложить нашим потенциальным сотрудникам, потому как связываем свое развитие с инновациями в разработке и производстве современных лекарственных препаратов, готовы учить потенциальных сотрудников и учиться самим. Мы уже выстроили собственную мощную производственную базу, соответствующую самым строгим международным стандартам. Мы внедряем новейшие технологические решения, развиваем собственную научно-исследовательскую базу в тесном сотрудничестве с исследовательскими центрами в США, Индии и Японии. Все это позволяет нам с каждым годом снижать долю дженериков в пользу собственных уникальных разработок: молекул, моноклональных антител и различных инновационных лекарственных форм.

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

Желаю удачи всем участникам конференции!

Генеральный директор группы компаний «Р-Фарм» **Василий Игнатьев**

25 лет

Интеллект на защите здоровья

polysan

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»

www.polysan.ru

МЫ ГАРАНТИРУЕМ:

- ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ
- СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
- НЕИССЯКАЕМЫЙ НАУЧНЫЙ ИНТЕРЕС

МЫ ПРИВЕТСТВУЕМ:

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

МЫ ВСЕГДА РАДЫ ОТВЕТИТЬ ВАМ ПО ВОПРОСАМ ТРУДОУСТРОЙСТВА И ПРОХОЖДЕНИЯ ПРАКТИКИ

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

Уважаемые участники VII Всероссийской научной конференции «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» я рад Вас приветствовать!

В 2017 году «ПОЛИСАН» отмечает юбилей, 25 лет! Мы уверенно смотрим в будущее, перед нами стоят новые амбициозные задачи. Фирма «ПОЛИСАН» приступила к строительству третьей очереди фармацевтического завода, рассчитанной на увеличение выпуска таблетированных форм более чем в 3 раза и закончила проектирование нового научно-технологического центра, строительство которого начнется летом 2017 года. Сегодня, когда фармацевтическая отрасль сталкивается с дефицитом квалифицированных специалистов, важную роль играет наше сотрудничество с Санкт-Петербургской химико – фармацевтической академией. Ежегодно «ПОЛИСАН» с большим интересом принимает участие в конференции. Это уникальная платформа для профессиональной ориентации студентов и выпускников фармацевтической отрасли, знакомства потенциальных работодателей с будущими специалистами и их научными работами. Мы гордимся сотрудничеством с Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академией и благодарны за высокие профессиональные навыки и фундаментальные знания у молодых специалистов.

Дерзайте, изобретайте, ищите и у Вас всё получится!

Генеральный директор ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» **Александр Алексеевич Борисов**

САМСОН-МЕД

Предприятие основано в 1937

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

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

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

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

Директор ООО «Самсон-Мед»
Элиханов Адлан Майрбекович

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

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

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

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

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

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

samsonmed.ru

Уважаемые коллеги! Приветствую участников и организаторов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего»!

«Молодая фармация» является уникальной площадкой, направленной на развитие диалога между амбициозной, талантливой молодёжью и представителями отраслевого фармацевтического рынка. Сегодня, фармацевтический рынок является одним из наиболее динамично развивающихся, в условиях быстро меняющейся действительности меняются и ключевые отраслевые компетенции, необходимые для успешного развития сотрудников. Кооперация молодых специалистов с технологическими компаниями – залог успешного развития отрасли.

Желаю всем участникам и организаторам форума результативной работы, конструктивного диалога и эффективного взаимодействия!

Директор фармацевтической производственной компании «Самсон-Мед» **Элиханов Адлан Майрбекович**

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ОДНА ИЗ КРУПНЕЙШИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
КОМПАНИЙ РОССИИ

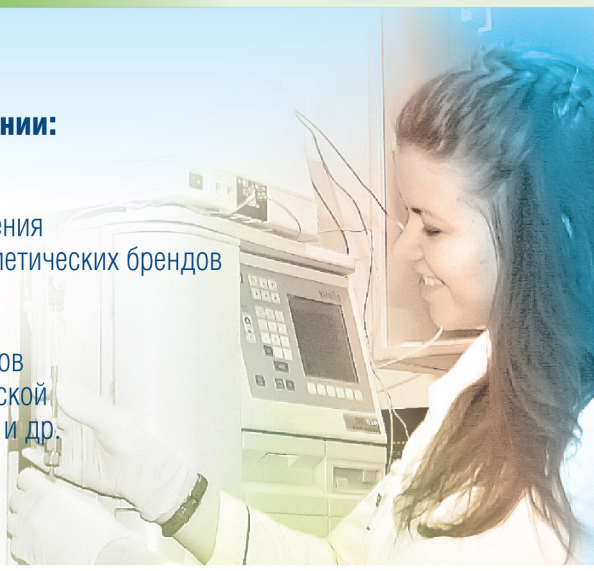
ПРИСОЕДИНЯЙСЯ К КОМПАНИИ «ВЕРТЕКС»!

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

МЫ ПРЕДЛАГАЕМ

Студентам и молодым специалистам:

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



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

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

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

Делами, а не словами

Дорогие участники конференции «Молодая фармация – потенциал будущего»!

Я искренне рад вашему неравнодушию к проекту и желаю вам неиссякаемого стремления выйти за пределы достижимого наукой. Интеллект и его развитие – самый бесценный ресурс в мире. Будущее за молодыми учеными – современными, целеустремленными и амбициозными в хорошем смысле этого слова. Возможно, кто-то из вас когда-нибудь станет частью команды нашей компании и внесет свой вклад в рецепт ее успеха, в историю российской и мировой фарминдустрии, в реализацию инноваций на стыке науки, цифровых и виртуальных технологий.

Желаю вам невероятной смелости идей и творческого подхода к их реализации!

Действуйте и верьте в себя – и вы получите поразительный результат.

Генеральный директор фармацевтической компании «ВЕРТЕКС» **Георгий Побелянский**

Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

От имени фармацевтической компании Сервье позвольте поприветствовать участников и гостей 7-й Всероссийской научной конференции «Молодая фармация – потенциал будущего». Это по праву уникальное мероприятие, которое ежегодно собирает сотни молодых ученых, аспирантов, студентов. Вы являетесь подлинными драйверами идей и тех новых технологических решений, в направлении которых двигается в своем развитии современная фармацевтическая наука. Именно за вами, молодыми, креативными, талантливыми – будущее процветание не только российской, но и всей мировой фармацевтической промышленности. Уникальный багаж фундаментальных и практических знаний, которые вы получаете в стенах профильных высших учебных заведений, дает вам возможность работать в направлении создания самых современных биотехнологических решений, разработки новых молекул лекарственных препаратов, которые смогут в корне изменить не только качество, но и продолжительность жизни людей.

Одним из главных приоритетов компании Сервье является приверженность инновационному развитию: ежегодно мы реинвестируем 25 % своего оборота на научные исследования и разработки. И мы со своей стороны крайне заинтересованы в поддержке и развитии талантливой молодежи, которая готова прийти работать к нам в компанию, на наш фармацевтических завод полного цикла, расположенный на территории Новой Москвы, или стать членом команды «Центра научных исследований и разработок» компании Сервье.

Желаю вам всегда следовать своему призванию, быть целеустремленными, успешными и не бояться делать свои открытия во имя жизни на земле. Мы ждем вас в Сервье!

С уважением,

Управляющий директор компании Сервье в России и странам ЕАЭС **ЖЕРОМ ГАВЕ**

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СПОНСОРЫ И ПАРТНЕРЫ

SPONSORS AND PARTNERS

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР

GENERAL SPONSOR

АО «ФАРМАСИНТЕЗ»

Web: www.pharmasyntez.com

JSC PHARMASYNTEZ

Web: www.pharmasyntez.com

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД
ФАРМАСИНТЕЗ
PHARMA SYNTEZ

«ФАРМАСИНТЕЗ»: создавая лекарства, СОХРАНЯЕМ ЖИЗНЬ!

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

Миссия компании:

• выпуск высококачественных и эффективных лекарственных препаратов, востребованных современной медициной

• разработка инновационных лекарственных препаратов

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

Структура группы компаний «Фармасинтез»:

• Завод в Иркутске – АО «Фармасинтез»

• Завод в Уссурийске – ООО «ИСТ-ФАРМ»

• Завод в Тюмени – ООО «Фармасинтез-Тюмень»

• Завод в Братске – ООО «БратскХимСинтез»

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

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

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

Годовой оборот: более 10 миллиардов рублей

Штат сотрудников: 1500 высококвалифицированных специалистов

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

Pharmasyntez: Creating Drugs to Save Lives

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

The company's mission is

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

• to develop innovative pharma products;

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

Pharmasyntez group structure:

• Irkutsk facility – JSC Pharmasyntez

• Ussuriysk facility – LLC EAST-PHARM

• Tyumen facility – LLC Pharmasyntez-Tyumen

• Bratsk facility – LLC BratskChemSyntez

• Saint Petersburg facility – JSC Pharmasyntez-Nord

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

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

Its annual turnover: more than 10 billion rubles

Company's staff: 1500 highly skilled specialists

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

Investment activity:

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

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

Инвестиционная деятельность:

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

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

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

Научно-исследовательская деятельность:

Разработка инновационных лекарственных препаратов и внедрение их в производство являются приоритетом компании «Фармасинтез». Ежегодно компания вкладывает до 500 млн. рублей в научные исследования. Постоянно ведутся работы по поиску новых химических молекул для борьбы с туберкулезом, ВИЧ, другими заболеваниями. Компания ежегодно синтезирует от 300 до 500 новых молекул.

Несколько лет назад разработан инновационный препарат для лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью, в 2015 году он включен в список ЖНВЛП.

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

КОНТАКТЫ:

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

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

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

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

e-mail: info@pharmasyntez.com

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

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

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

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

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

R&D:

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

Annually, the Company synthesizes 300 to 500 new molecules.

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

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

CONTACTS:

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

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

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

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

e-mail: info@pharmasyntez.com

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

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

ОФИЦИАЛЬНЫЙ СПОНСОР

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «Р-ФАРМ»

Web: www.r-pharm.com

OFFICIAL SPONSOR

AO R-PHARM

Web: www.r-pharm.com

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

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

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

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

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

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

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

АО «ПЕТЕРБУРГСКИЕ АПТЕКИ»

Web: www.papteki.ru

STRATEGIC PARTNER

JSC “PETERBURGSKIE APTEKI”

Web: www.papteki.ru

ПЕТЕРБУРГСКИЕ АПТЕКИ

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

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

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

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

The share of stock belongs to the city Saint Petersburg.

“Peterburgskie Apteki” provides all range of pharmaceutical services.

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

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «БИОКАД»

Web: www.biocad.ru

BIOCAD

Web: www.biocad.ru

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

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

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

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

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

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ВЕРОФАРМ» (ГРУППА АВВОТТ)

Web: www.veropharm.ru

STOCK COMPANY «VEROPHARM» (ABBOTT)

Web: www.veropharm.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

ГРУППА КОМПАНИЙ СЕРВЬЕ

Web: www.servier.ru

Сервье – международная фармацевтическая компания, находящаяся под управлением некоммерческого фонда, вторая по величине французская фармацевтическая компания в мире, с широкой представленностью бизнеса – 148 стран, 5 континентов, более 21 тысячи сотрудников. Годовой оборот Сервье в 2016 году составил 4 миллиарда евро. Высокие темпы роста компании обусловлены постоянным развитием и поиском инноваций в пяти ключевых областях: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, онкологические, иммуновоспалительные и нейродегенеративные заболевания. Являясь полностью независимой, группа компаний Сервье реинвестирует 25% оборота (без учета дженериков) в научные исследования и разработки, а всю прибыль - в развитие.

Для получения более подробной информации посетите сайт www.servier.com.

Сервье в России:

Сервье ведет свою деятельность в России уже 25 лет, являясь одной из ведущих фармацевтических компаний. В 1999 году в Москве был открыт «Центр научных исследований и разработок» компании. В 2007 году на территории Новой Москвы был запущен высокотехнологичный производственный комплекс полного цикла, работающий в полном соответствии с требованиями международного стандарта надлежащей производственной практики (GMP) и выпускающий широкий спектр современных оригинальных лекарственные препаратов для российских граждан. В 2012 году были осуществлены первые экспортные поставки лекарственных препаратов, произведенных в России, в страны СНГ.

Для получения более подробной информации посетите сайт www.servier.ru

SERVIER GROUP

Web: www.servier.ru

Servier is an international pharmaceutical company governed by a non- profit foundation with its headquarters in Suresnes (France). With a strong international presence in 148 countries and a turnover of 4 billion euros in 2016, Servier employs 21 000 people worldwide. Corporate growth is driven by Servier's constant search for innovation in five areas of excellence: cardiovascular diseases, diabetes, cancers, immune-inflammatory diseases, and neurodegenerative diseases, as well as by its activities in high-quality generic drugs. Being completely independent, the Group reinvests 25% of turnover (excluding generics) in research and development and uses all its profits for growth.

For more information visit www.servier.com.

About Servier Russia:

Servier has been active in Russia for 25 years, where it is one of the leading pharmaceutical companies. In 1999, the company established its Russian Center for Therapeutic Research in Moscow. In 2007, a high-tech pharmaceutical plant opened in Russia in full compliance with GMP standards. Today it is a full-scale plant producing original medicines intended for treatment of major non-communicable diseases for Russian citizens. In 2012 Servier became one of the first international companies to start exporting its products produced in Russia to the CIS countries.

For more information visit www.servier.ru

ГРУППА КОМПАНИЙ «ГЕРОФАРМ»

Web: www.geropharm.ru

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

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

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

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

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

GEROPHARM, GROUP OF COMPANIES

Web: www.geropharm.ru

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

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

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

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

АО «ФАРМПРОЕКТ»

Web: www.farmproekt.ru

JSC «PHARMPROJECT»

Web: www.farmproekt.ru

АО «Фармпроект» — отечественная фармацевтическая компания, основанная в 2001 году в г. Санкт-Петербурге. Миссией компании является «обеспечение населения высококачественными, безопасными и доступными лекарственными средствами».

Наша компания выпускает как твердые лекарственные формы: панкреатин, пирацетам, пентоксифиллин, рибавирин, винпоцетин, флуконазол, глимепирид, так и мягкие: «Хлоргексидин», «Кетопрофен» в форме суппозиториев.

• 16 февраля 2016 компания «Фармпроект» получила сертификат ГОСТ ISO 9001-2011 (Регистрационный № РОСС RU.13СК03.00369) в области разработки и производства лекарственных средств.

• 23 декабря 2016 компания «Фармпроект» получила заключение о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащих производственной практики (GMP).

Компания «Фармпроект» является партнером Санкт-Петербургской Государственной Химико-Фармацевтической академии и поддерживает все ее инициативы. Многие выпускники СПХФА являются сотрудниками компании «Фармпроект».

«Pharmproject» is a pharmaceutical manufacturing company from Saint-Petersburg. The company produces drugs in solid and soft forms and food supplements. We are an active player in the Russian pharmaceutical market since 2001. Our mission is the development and promotion of pharmaceuticals. Our goal is the protection of health and the improvement of the quality of life of our customers.

Today «Pharmproject» is:

• An intensely developing Russian pharmaceutical company

• A company equipped with the state-of-the-art manufacturing equipment

• A manufacturing that is strictly organized in a compliance with international quality standards GMP, GLP и GCP

Nowadays a new manufacturing site of soft forms production is opened and we produce «Chlorhexidine» and «Ketoprofen» suppositories. Also we produce the following pharmaceuticals: pancreatin, piracetam, pentoxifylline, ribavirin, vinpocetin, fluconazole, glimepiride.

• 2016 – GMP-certificate

• 2015 – GOST ISO 9001-2011 apply to Development and Production of Pharmaceutical Products.

The company «Pharmproject» is always looking for new pharmaceuticals, expands its product list and continues to stay compatible with international standards.

ЗАО «АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ»

Web: www.acticomp.ru

ACTICOMP, CJSC

Web: www.acticomp.ru

ЗАО «Активный Компонент» – это не только коммерческий, но и социальный проект, направленный на создание одного из элементов системы национальной безопасности в сфере фармацевтики и здравоохранения. Приоритет в деятельности компании отводится производству Активных Фармацевтических

Субстанций (АФС) с качеством на уровне лучших европейских производителей для бесперебойного снабжения российских производителей фармацевтической продукции доступным сырьем с гарантированным качеством. Основные направления деятельности производственной компании ЗАО «Активный Компонент»:

• промышленное производство дженериковых активных фармацевтических субстанций широкой номенклатуры;

• разработка и производство оригинальных, активных фармацевтических субстанций по индивидуальным заказам разработчиков и производственных компаний.

Ключевая компетенция: Производство дженериковых активных фармацевтических субстанций.

ActiComp, CJSC – is not only commercial, but also a social project aimed at the creation of one of the elements of the national security system in the field of pharmaceuticals and health care. Priority in the company activities is given to production of active pharmaceutical ingredients with top European quality for Russian producer's uninterrupted supply of available raw materials with guaranteed quality. The main activities of ActiComp, CJSC:

• Industrial production of generic active pharmaceutical ingredients of a wide range;

• Development and production of original active pharmaceutical ingredients for custom development and manufacturing companies.

Core Competence: Production of generic active pharmaceutical ingredients.

SOLOPHARM (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ГРОТЕКС")

Web: http://solopharm.com

SOLOPHARM

Web: http://solopharm.com

Современный фармацевтический завод по производству стерильных лекарственных форм спроектирован и построен в соответствии со стандартами GMP, а также требованиями, действующих в РФ. Завод обладает инновационной компонентой – технологией Blow-Fill-Seal, признанной во всем мире наиболее совершенной для производства стерильных растворов с возможностью использовать как асептический розлив, так и финишную стерилизацию.

New modern pharmaceutical manufacturing plant Solopharm of sterile dosage forms was projected and built in accordance with GMP standards (Good Manufacturing Practice) and requirements of Russian laws and standards.

Solopharm applies the innovative Blow-Fill-Seal technology accepted in the world as the most perfect technology for production of sterile solutions with opportunity to use aseptic filling or finish sterilization.

ГРУППА КОМПАНИЙ НОВАРТИС РОССИЯ

Web: www.novartis.ru

NOVARTIS GROUP RUSSIA

Web: www.novartis.ru

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

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

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

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

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

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

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ГЛЮВЕКС»

Web: www.gluvexlab.com

GLUVEX LTD.

Web: www.gluvexlab.com

Компания ООО «Глювекс» – дистрибьютор, ставящий в приоритет качество, оперативность и надежность, представляет на российском рынке лабораторное аналитическое и технологическое оборудование ведущих европейских производителей. Мы обеспечиваем всестороннюю поддержку пользователей данных приборов на территории России и стран СНГ. Специалисты нашей компании предоставляют свою помощь с момента разработки концепции ди-

Gluvex, Ltd. is the distributor presenting laboratory, analytical and processing equipment of the leading European manufacturers at the Russian market.

The basic principles of the company to customers and partners are quality, efficiency and reliability.

We provide full support of users of these devices in the territory of Russia and the CIS countries.

Our specialists are providing full range of help from the moment of development of the concept of design and

зайна и проектирования необходимого вам производственного процесса с обеспечением технической поддержки вплоть до полной реализации проекта.

Мы поставляем системы, соответствующие всем нормативным требованиям GMP, GAMP, 21 CFR и т.д. вместе с полным комплектом документации, после осуществления всех заводских испытаний, с возможностью получения услуг по установке, введению в эксплуатацию и валидации.

design of production necessary for the customer with ensuring technical support up to full implementation of the project.

We deliver the equipment conforming to all standard requirements of GMP, GAMP, 21 CFR etc. together with a complete set of documentation after implementation of all production tests, with a possibility of receiving services in installation, putting into operation and validation.

ООО «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА «ПОЛИСАН»

Web: www.polysan.ru

SCIENTIFIC TECHNOLOGICAL PHARMACEUTICAL FIRM «POLYSAN» LTD.

Web: www.polysan.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

САМСОН-МЕД

Web: www.samsonmed.ru

SAMSON-MED LLC

Web: www.samsonmed.ru

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

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

АО «ПОЛИСОРБ»

Web: www.polisorb.com

JSC POLISORB

Web: www.polisorb.com

АО «Полисорб» – отечественная фармацевтическая компания с 20-летней историей. Производит высокоэффективные препараты для лечения и профилактики широкого спектра заболеваний.

Энтеросорбент Полисорб МП – современный сорбент последнего поколения для всей семьи, разрешен к приему беременным женщинам, женщинам в период лактации и детям с рождения. Действующим веществом препарата Полисорб является диоксид кремния коллоидный – рыхлый порошок белого цвета без вкуса и запаха, употребляется в виде суспензии. При этом энтеросорбент не всасывается в кровь и выводится вместе с вредными веществами из организма естественным путём. Помогает при от-

JSC POLISORB is a Russian pharmaceutical company with 20 years history that produces highly efficient medicinal product for broad spectrum of medical conditions treatment and prevention.

Enterosorbent POLISORB MP is a latest-generation family sorbent that is permitted to expectant mothers, nursing mothers and children from birth.

Active ingredient of POLISORB is colloidal silicon dioxide, loose powder without any taste and smell being administrated in the form of suspension. Moreover the enterosorbent is not adsorbed into the blood and excreted from the body along with harmful substances. It treats poisoning, diarrhea, allergy, intoxication of any origin.

равлении и диарее, аллергии, интоксикации любого генеза.

Биологически активная добавка Полисорб ПЛЮС – инновационный комплекс с синергетическим эффектом для укрепления здоровья, сохранения молодости и красоты. Действующим веществом препарата Полисорб ПЛЮС является диоксид кремния коллоидный и янтарная кислота – рыхлый порошок белого цвета без запаха, употребляется в виде суспензии.

Система управления качеством предприятия соответствует международным стандартам. Препараты успешно продаются на всей территории России, а также в странах СНГ, Германии, Австрии, Болгарии.

Food supplement POLISORB PLUS is innovative complex with synergy effect for health improving and keeping youth. Active ingredient of POLISORB PLUS is colloidal silicon dioxide and succinic acid, loose powder without any taste and smell administrating in the form of suspension.

Company's quality management system meets standard international requirements. The medications are successfully sold throughout the entire Russia, the Commonwealth of Independent States, Germany, Austria, Bulgaria.

ООО «САРТОРИУС СТЕДИМ РУС»

Web: www.sartorius.ru

LLC «SARTORIUS STEDIM RUS»

Web: www.sartorius.ru

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

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

«АПТЕКА НЕВИС»

Web: www.aptekanevis.ru

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

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

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

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

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

«NEVIS PHARMACY»

Web: www.aptekanevis.ru

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

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

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

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

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

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

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

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС «ЦИТОМЕД» (ЗАО МБ НПК «ЦИТОМЕД»)

Web: http://cytomed.ru/

МБ НПК «Цитомед» – инновационная научно-производственная фармацевтическая компания полного цикла основана в 1989 году для разработки и вывода на рынок оригинальных отечественных лекарственных препаратов. Это одно из первых частных предприятий, специализирующаяся на внедрении в производство уникальных разработок российских ученых и продвигающее достижения отечественной фармацевтики на международные рынки.

В активе компании порядка 10 различных противовирусных препаратов предназначенных для профилактики и лечения гриппа, ОРЗ, иммунодефицитной терапии, восстановления репродуктивного здоровья человека. На сегодняшний день «Цитомед» работает в соответствии с мировыми стандартами GMP («Good Manufacturing Practice»), имеет собственный научно-лабораторный комплекс, производственные мощности в Финляндии (CYTOMED OY) и Санкт-Петербурге, строит новый завод в особой экономической зоне «Новоорловская» (Санкт-Петербург). Все препараты МБНПК «Цитомед» – это инновационные оригинальные отечественные лекарства, оказывающие людям эффективную помощь и улучшающие качество их жизни.

Более подробная информация: http://www.cytomed.ru/

MEDICOBIOLOGICAL SCIENTIFIC-INDUSTRIAL COMPLEX «CYTOMED» («CYTOMED» LTD)

Web: http://cytomed.ru/

Is Innovative research and production pharmaceutical full cycle company founded in 1989 to develop and launch the original native medicines to the market. It is one of the first private companies, specializing in development and deployment of Russian scientists' unique researches. Company also promotes native pharmaceutical achievements on international markets.

There are about 10 various antiviral medications for prophylactic, prevention and treatment of influenza, acute respiratory diseases, immunodeficient therapy, restoration personal reproductive health in company's assets. Nowadays MSIC «Cytomed» works according to the international standards of GMP («Good Manufacturing Practice»), has own scientific and laboratory complex, production capacities in Finland (CYTOMED OY) and St. Petersburg, builds new plant in the special economic zone «Novoorlovskaya» (St. Petersburg). All preparations of MSIC «Cytomed» are the innovative original native medicines giving people effective help and improving their lives' quality.

More detailed information: http://www.cytomed.ru/

РОССИЙСКАЯ ШКОЛА ФАРМАЦЕВТОВ

Web: http://pharm-school.ru/

RUSSIAN PHARMACIST SCHOOL

Web: http://pharm-school.ru/

Российская школа ФАРМАЦЕВТОВ

Межрегиональный творческий конкурс для старшеклассников РОССИЙСКАЯ ШКОЛА ФАРМАЦЕВТОВ – это серия негосударственных интеллектуальных состязаний и профориентационных мероприятий для учащихся 10-х классов общеобразовательных школ и студентов 1-го курса среднеспециальных учебных заведений.

Проект инициирован **МБ НПК «Цитомед»** как продолжение политики корпоративной социальной ответственности компании. Соорганизатором конкурса выступила – **Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия** (СПХФА). Проект получил официальную поддержку **Минобрнауки РФ и Минздрава РФ**.

Участие в конкурсе добровольное и бесплатное как для старшеклассников, так и для образовательных учреждений. **Главный приз – возможность бесплатного обучения в СПХФА** для трех победителей конкурса.

Помимо проверки знаний, поиска одаренных детей, мотивированных к трудовой деятельности в фармакологии и помощи им в профессиональной подготовке и росте, проект направлен на профессиональную ориентацию школьников. Более подробная информация: http://pharm-school.ru/

RUSSIAN SCHOOL of PHARMACISTS – the interregional creative competition for seniors – is a series of non-state intellectual competitions and professional orientation actions for 10th classes' pupils of comprehensive schools and first year college students.

The project is initiated by **Medicobiological Scientific-industrial complex «Cytomed»** as throughout of company's corporate social responsibility policy. **St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical Academy (SPCPA)** acts as the co-organizer of this competition. The project got an official support of the **Ministry of Education and Science** and the **Ministry of Healthcare of the Russian Federation**.

Participation in project is voluntary and free both for seniors, and for educational institutions. **First prize is an opportunity to get free education in SPCPA for three winners.**

Besides examination, search for the exceptional children motivated to work in pharmacology and support them with vocational (professional) training and growth, the project is directed to pupils' vocational (professional) guidance. More detailed information: http://pharm-school.ru/

ФГУП «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВАКЦИН И СЫВОРОТОК И ПРЕДПРИЯТИЕ ПО ПРОИЗВОДСТВУ БАКТЕРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ» ФМБА РОССИИ

Web: http://spbniivs.ru/

SAINT PETERSBURG RESEARCH INSTITUTE OF VACCINES AND SERUMS AND PRODUCTION OF BACTERIAL MEDICATIONS FSUI OF THE FMBA OF RUSSIA

Web: http://spbniivs.ru/

ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» ФМБА России осуществляет научную разработку и производственный выпуск профилактических, диагностических и лечебных медицинских препаратов.

В период 2013-2014 годов на СПбНИИВС была произведена полная модернизация производственного участка по выпуску противогриппозных вакцин и поданы документы на сертификацию на соответствие нормам и требованиям GMP в преквалифицированный ВОЗ центр в Латинской Америке «CECMED» (Гавана, Куба).

В феврале 2016 года СПбНИИВС получил сертификат GMP на участок производства противогриппозных вакцин и Регистрационное Удостоверение на вакцину.

В соответствии с поручением Президента Российской Федерации В.В. Путина, а также поручениями Правительства Российской Федерации, СПбНИИВС реализует проект создания и оснащения в Республике Никарагуа производства иммунобиологических и фармацевтических препаратов.

Saint Petersburg Research Institute of Vaccines and Serums and Production of Bacterial Medications FSUI of the FMBA of Russia has been involved in scientific development and production of preventive, diagnostic and therapeutic medicinal preparations.

In the period of 2013-2014 SPbNIIVS performed complete modernization of the production department for manufacture of influenza vaccines and filed documents for certification of compliance with GMP norms and requirements to CECMED prequalified WHO center in Latin America (Havana, Cuba).

In February 2016 SPbNIIVS received the GMP certificate for the department of production of influenza vaccines and the Registration Certificate for the vaccine.

In accordance with the instruction of President of the Russian Federation V.V. Putin as well as the instructions of the Government of the Russian Federation SPbNIIVS is implementing the project of creation and equipment of production of immunobiological and pharmaceutical products in the Republic of Nicaragua.

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ВЕРТЕКС»

Web: www.vertex.spb.ru

JOINT-STOCK COMPANY «WERTEKS»

Web: www.vertex.spb.ru/

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

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

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

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

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

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

Figures and facts

- Location – Saint Petersburg
- Present at market – over 13 years
- Product portfolio is from about 230 positions, 80 of them are on the list of vital and essential medicines (VEP)
- Full production cycle, from development to packaging
- Distribution of the company's products throughout the territory of Russia, part of the cosmetic product range is represented in Kazakhstan, Kyrgyzstan, Armenia
- Number of employees – more than 1000
- The company manufactures products: cardiology, dermatology, gynecology, stomatology, otolaryngology, therapy, rheumatology, traumatology, neurology, allergology, phlebology, trichology etc.

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

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «АстраЗенека Индастриз»

Web: www.astrazeneca.ru

LIMITED LIABILITY COMPANY AstraZeneca Industries

Web: www.astrazeneca.ru

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

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

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

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

«МЕРК»

Web: http://www.merck.ru/ru/company/company.html

MERCK

Web: http://www.merck.ru/ru/company/company.html

«Мерк» – научно-технологическая компания в области здравоохранения, лайф сайнс и высокотехнологичных материалов, основанная в 1668 г. Порядка 50 000 сотрудников «Мерк» по всему миру работают для дальнейшего развития технологий, которые призваны улучшить и повысить качество жизни человека, начиная от создания биофармацевтических препаратов для лечения онкологических заболеваний и рассеянного склероза, инновационных систем для научных исследований и организации производства, до жидких кристаллов для смартфонов и ЖК-телевизоров.

В 2016 году общий объем продаж компании в 66 странах составил €15 миллиардов.

Merck is a science and technology company in healthcare, life science and performance materials. Around 50,000 employees work to further develop technologies that improve and enhance life – from biopharmaceutical therapies to treat cancer or multiple sclerosis, cutting-edge systems for scientific research and production, to liquid crystals for smartphones and LCD televisions.

In 2015, Merck generated sales of € 12.85 billion in 66 countries.

Founded in 1668, Merck is the world's oldest pharmaceutical and chemical company. The founding family remains the majority owner of the publicly listed corporate group. The company holds the global rights

Семья-основатель компании и по сей день является основным мажоритарным акционером и владельцем акций корпоративной группы «Мерк», публично размещенных (торгуемых) на бирже. Компании «Мерк» (Дармштадт, Германия) принадлежат все права по использованию торговой марки и бренда «Merck» по всему миру, за исключением Канады и Соединенных Штатов Америки, где компания ведет свою деятельность как «ЕМД Сероно» (EMD Serono), «Миллипор-Сигма» (MilliporeSigma), «ЕМД Высокотехнологичные материалы» (EMD Performance Materials).

to the Merck name and brand. The only exceptions are the United States and Canada, where the company operates as EMD Serono, MilliporeSigma and EMD Performance Materials.

АПТЕЧНАЯ СЕТЬ «ОЗЕРКИ»

Web: www.6030000.ru

PHARMACY CHAIN OZERKI

Web: www.6030000.ru

АПТЕКА «ОЗЕРКИ»

«Озерки» – крупнейшая аптечная сеть Северо-Западного федерального региона – основана в 1998 году в Санкт-Петербурге. В 2014 году сеть вошла в группу компаний «Эркафарм» (аптечные сети «Доктор Столетов» «Хорошая аптека», «Аптека №1»). На сегодняшний день в сеть входят 44 аптеки, расположенные в Санкт-Петербурге, Ленинградской области и в Москве, где первая аптека сети открылась в 2015 году. В них представлено более 18 000 наименований товаров, 80 % которых – лекарственные средства. На текущий момент в сети «Озерки» работает более 1 100 сотрудников.

В 2015 году аптечная сеть «Озерки» стала победителем первой международной фармацевтической премии «Зеленый Крест» и признана любимым аптечным брендом россиян.

На протяжении многих лет сеть сотрудничает и реализует совместные программы с ведущими мировыми и российскими производителями и поставщиками фармацевтической продукции. Кроме того, с 2015 года во всей сети «Озерки» действует уникальная программа лояльности «Забота о Здоровье», направленная на обеспечение доступности для населения инновационных лекарственных препаратов и парафармацевтической продукции.

В 2015 году аптечная сеть «Озерки» и Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия заключили соглашение о сотрудничестве, направленное на совершенствование прикладных аспектов подготовки студентов СПХФА и повышение квалификации сотрудников сети.

Ozerki is the largest pharmacy chain in the north-west federal district. It was founded in St Petersburg in 1998. In 2014 the chain became part of the Erkafarm group of companies, which also includes the Doctor Stoletov, Khoroshaya Apteka and Apteka No. 1 pharmacy chains. The chain currently comprises 44 pharmacies in St Petersburg, the Leningrad region and Moscow, where the first Ozerki pharmacy opened in 2015. They offer more than 18,000 products, 80% of which are medicines. Ozerki currently employs more than 1,100 people.

In 2015 Ozerki was a winner at the first Green Cross international pharmaceutical awards and was named Russians' most-loved pharmacy brand.

For many years the chain has been collaborating with and implementing joint programs with leading global and Russian manufacturers and suppliers of pharmaceutical products. Ozerki has offered a unique loyalty program, called Caring for Health, across the whole chain since 2015. It is designed to give people access to innovative medicines and parapharmaceutical products.

In 2015 Ozerki agreed to cooperate with the St Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy to improve practical training for students at the academy and boost the skills and knowledge of Ozerki employees.

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АПТЕЧНЫХ СЕТЕЙ (РААС)

Web: www.raas.ru

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АПТЕЧНЫХ СЕТЕЙ

Российская ассоциация аптечных сетей (РААС) – некоммерческая профессиональная организация, созданная в 2003 г. и представляющая интересы более 11,5 аптечных организаций всех форм собственности в 600 городах и населенных пунктах Российской Федерации.

Участники ассоциации представляют, отстаивают и инициируют общие интересы профессионального сообщества, аптечных организаций, повышения качества доступной и своевременной фармацевтической помощи.

Миссия РААС: «Консолидация и защита интересов субъектов розничного сектора фармацевтического рынка на базе высокого профессионализма и социальной ответственности членов Российской ассоциации аптечных сетей в целях удовлетворения потребностей населения и здоровья нации в целом.»

Достижения РААС - первая некоммерческая организация, обозначила необходимость развития механизмов саморегулирования на фармацевтическом ранке России. РААС отстояла специальный налоговый режим ЕНВД для всех аптек страны на 2009-2010 гг. РААС успешно инициировала разрешенный ассортимент для аптек в 2010 г. и первые поправки в 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", до вступления в силу закона, сохранив "лечебную" косметику в ассортименте аптек и обеспечив ФАПы возможностью реализовывать лекарства в тех населенных пунктах, где нет аптечных организаций. В 2013 году усилиями РААС медицинские изделия сохранены в ассортименте аптечных организаций и обращении на рынке. С 2008 года РААС активно отстаивает недопущение продажи лекарств в продовольственных магазинах. С 2013 года РААС активный участник разработки механизмов интернет-торговли лекарственными препаратами.

За период своей деятельности РААС активно сотрудничает с представителями государственных структур, Федеральными органами исполнительной власти. Руководство Ассоциации входит в состав Экспертных и Координационных советов, рабочих групп Открытого Правительства, Государственной Думы, Министерства Здравоохранения РФ, Минэкономразвития РФ, Минпромторга РФ, Федеральной антимонопольной службы, Агентства стратегических инициатив, Общероссийской общественной организации «Деловая Россия» и других лидирующих общественных объединений.

Мы верим, что деятельность Российской ассоциации аптечных сетей способствует развитию аптечного дела в России и дальнейшему формированию цивилизованного, прозрачного и эффективного фармацевтического рынка.

АПТЕЧНАЯ СЕТЬ «НЕОФАРМ»

Web: http://neopharm.ru/

Аптечная сеть «НЕОФАРМ» - это современные аптеки, предоставляющие своим клиентам высокий сервис, широкий ассортимент товаров для здоровья и красоты, удобные и уютные торговые залы, открытую выкладку и высококвалифицированный персонал.

В основу данного формата лег девиз сети «Здоровье в радость», который формирует представление о бренде и предлагает клиентам не только классический аптечный ассортимент, но и более чем 12 000 наименований товаров для красоты и здоровья, которые позволяют клиентам приходить в аптеки не только в случае болезни, но и при заботе за своей внешностью и образом жизни.

Идеология бренда обращает внимание клиентов на экологию, гармонию и здоровый образ жизни. Мы стремимся к тому, чтобы любой человек смог найти в наших аптеках любой необходимый товар, получить оптимальный выбор и справедливую цену, чтобы каждый посетитель смог свободно, легко и доступно ознакомиться с любым товаром и получить квалифицированную консультацию.

Все торговые точки Аптечной сети «НЕОФАРМ» разделены на три формата:

НЕОФАРМ Аптека

НЕОФАРМ Супермаркет здоровья и красоты

НЕОФАРМ Гипермаркет здоровья и красоты

СТОЛИЧКИ

Сеть социальных аптек СТОЛИЧКИ является частью аптечного холдинга Неофарм. Первая аптека в Москве была открыта в 2000 году. Наша миссия с первого дня была проста: сделать лекарства доступными по цене. Мы максимально сократили путь медикаментов от производителя к потребителю. Сотрудничая напрямую с производителями и дистрибьюторами, мы не только предоставляем лекрства по низким ценам, а также гарантируем подлинность товаров. Более того, цены на лекарственные средства в СТОЛИЧКАХ регулируются государством.

В дополнение к низким ценам мы также неустанно работаем над расширением ассортимента, чтобы поиск лекарств был простым для вас. В аптечных пунктах и на сайте СТОЛИЧКИ вы найдете широкий ассортимент: лекарственные средства, медтехнику, лечебную косметику, спортивное питание, товары для мам и малышей и др. В наших аптеках допущены к продаже только разрешенные Минздравом России медикаменты.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Web: www.almazovcentre.ru/?page_id=1970

Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова

Институт экспериментальной медицины – структурное подразделение Центра Алмазова, которое занимается проведением научно-исследовательских работ с использованием широкого спектра современных экспериментальных подходов на оборудовании международного уровня. Институт включает в себя две исследовательские площадки - Центр экспериментального биомоделирования и Центр доклинических трансляционных исследований.

Среди задач Института - проведение фундаментальных экспериментальных исследований, направленных на выяснение механизмов возникновения и развития социально значимых заболеваний в области гематологии, кардиологии и эндокринологии, а также на разработку и внедрение в клиническую практику новых медицинских технологий, позволяющих улучшить качество профилактики, диагностики и лечения заболеваний.

Институт находится в постоянном сотрудничестве с крупнейшими производителями лекарственных средств, изделий медицинского назначения и образцов медицинской техники. Институт предоставляет услуги по проведению доклинических исследований на лабораторных животных, в том числе обладающих SPF-статусом. Исследования проводятся не только на лабораторных грызунах, но и на свиньях, рыбах и бесхвостых амфибиях.

В рамках доклинических испытаний научные сотрудники проводят исследования острой токсичности, субхронической токсичности, оценку специфической активности лекарственных средств на адекватных экспериментальных моделях, генерацию генетически измененных грызунов – трансгенных и нокаутных мышей, а также фармакокинетические исследования.

Принципы работы по доклиническим исследованиям:

Соответствие технологическому регламенту AAALAC

Соблюдение стандартных операционных процедур

Работа только с сертифицированными поставщиками лабораторных животных

Резервирование технологических процессов

Технологическое зонирование

Внешний мониторинг статуса здоровья животных (программа сентинел)

Комиссия по биоэтике

Служба обеспечения качества

Содержание лабораторных грызунов SPF-категории в барьерном виварии

Проведение исследований на лабораторных животных SPF-статуса и на улучшенных конвенциональных животных (minimal disease)

«РОСТА»

Web: www.rostagroup.ru

ОБЪЕДИНЕННАЯ АПТЕЧНАЯ СЕТЬ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Объединенная аптечная сеть «Радуга - Первая Помощь - Ладушка» – ведущая компания на рынке фармацевтической розницы России, входящая в состав фармацевтической группы РОСТА. Обеспечивает население страны качественными лекарственными препаратами, парафармацевтическими товарами и медицинскими изделиями. По итогам 2015 г. Объединенная аптечная сеть вошла в тройку лидеров аптечных сетей РФ.

- Более 1100 аптек и аптечных пунктов в 46 городах РФ;
- Занимает долю рынка – 3%;
- Предлагает 371 позицию собственных торговых марок.

Продуманная стратегия, инновационные методы продаж и квалифицированные сотрудники позволяют Объединенной аптечной сети успешно развиваться в фармацевтическом сегменте.

Объединенная аптечная сеть «Радуга - Первая Помощь - Ладушка» всегда добросовестно выполняет обязательства перед сотрудниками и обществом, активно реализуя социальные программы.

КОМПАНИЯ «МИЛЛАБ»

Web: www.millab.ru/

Компания «МИЛЛАБ» начала свою деятельность в 1996 году.

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

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

Сегодня компания «МИЛЛАБ» это:

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

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

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

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

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

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

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

MILLAB COMPANY

Web: www.millab.ru/

MILLAB Company commenced its activity in 1996.

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

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

Today MILLAB Company is:

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

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

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

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

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

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

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

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ

MEDIA PARTNERS

FIRST TIME MANAGER

Web: www.besmart-goftm.ru

FIRST TIME MANAGER

Web: www.besmart-goftm.ru

«First Time Manager» – это инновационная образовательная платформа на базе учебных заведений, которая обеспечивает постоянную связь системы образования, работодателей и потенциальных кандидатов на вакансии. Это краткосрочные курсы, где на основе ведущих международных HR практик ведётся подготовка молодых специалистов к реальной работе и построению карьеры, под конкретные запросы работодателей.

"First Time Manager" is an innovative educational platform which provides a permanent connection between the educational system, employers and graduates who are looking for a job. The project requires short-term courses, which are based on the best international HR-practices and aimed to prepare young specialists to get used to real work and motivate to build a career considering specific employers' needs.

ХЕЙЗ СПЕШИАЛИСТ РЕКРУТМЕНТ

Web: www.hays.ru

HAYS SPECIALIST RECRUITMENT

Web: www.hays.ru

HAYS Recruiting experts worldwide

Hays – международная компания, один из ведущих игроков на рынке рекрутмента в Великобритании и Азиатско-Тихоокеанском регионе, а также в Континентальной Европе и Латинской Америке. В 33 странах и 251 офисе по всему миру работают более 9 600 сотрудников. Уникальное сочетание отраслевой экспертизы в различных специализациях рынка рекрутмента, а также скорости и качества предоставляемых услуг, лежит в основе успеха нашего бизнеса во всем мире. В России компания Hays работает с 2009 года и представлена офисами в Москве и Санкт-Петербурге.

Hays Specialist Recruitment is a leading global professional recruiting group. We are the expert at recruiting qualified, professional and skilled people worldwide, being the market leader in the UK and Asia Pacific and one of the market leaders in Continental Europe and Latin America. As at 31 December 2016 Hays employed 9,600 staff operating from 251 offices in 33 countries across 20 specialisms. Hays Russia was founded in 2009.

АССОЦИАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИННОВАЦИИ» (ИНФАРМА)

Web: www.inpharma.info

THE ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL COMPANIES «INNOVATIVE PHARMA» (INPHARMA)

Web: www.inpharma.info

Ассоциация фармацевтических компаний «Фармацевтические инновации» (Инфарма) объединяет крупнейших производителей лекарственных препаратов, входящих в ТОП-20 мировых фармацевтических компаний, активно инвестирующих в научные исследования и разработку. Члены Ассоциации имеют обширную базу для развития исследований по всему миру, а также взаимодействуют с российскими научно-исследовательскими центрами с целью проведения клинических исследований, сотрудничая более чем с 250 научно-исследовательскими институтами России. Научно-исследовательская деятельность компаний-членов Ассоциации охватывает важнейшие области медицины: кардиология эндокринология, психиатрия и неврология, онкология и урология, гастроэнтерология и диабетология. Будучи заинтересованными в развитии партнерства в области инновационных разработок лекарственных препаратов, члены Ассоциации заключают соглашения о партнерстве с российскими институтами развития – Инновационным центром «Сколково» и Российской Венчурной Компанией, а также занимаются разработкой проектов для модернизации биомедицины и биофармацевтики в Российской Федерации, инвестируют в строительство производственных мощностей и исследовательских лабораторий.

The Association of Pharmaceutical Companies «Innovative Pharma» (InPharma) brings together major pharmaceutical companies that actively invest in research and development and are counted among the top 20 global pharmaceutical producers. Members of the Association have research facilities all over the world and also work with Russian R&D centers to conduct clinical trials, cooperating with more than 250 R&D facilities across Russia. Members of the Association carry out research and development in the most important medical fields such as cardiology, endocrinology, psychiatry, neurology, oncology, urology, gastroenterology and diabetology. With a view towards developing partnership for innovative pharmaceutical R&D, members of the Association are entering into partnership agreements with the Russian development institutions – the Skolkovo Innovation Centre and the Russian Venture Capital Company, as well as developing projects to modernize the biomedicine and biopharmaceutical sectors in Russia, and investing in the construction of manufacturing facilities and research laboratories.

HeadHunter

Web: www.hh.ru

HeadHunter – ведущая российская компания в сфере интернет-рекрутмента. Крупнейший актив компании – сайт для успешной карьеры hh.ru, обладающий базой в 320 000 актуальных вакансии и более 16 200 000 резюме. Каждую неделю через hh.ru компании приглашают на собеседование более 400 000 человек.

HeadHunter

Web: www.hh.ru

HeadHunter (hh.ru) has operated in the Russian recruitment market since 2000. Today the hh.ru portal is considered one of the best domestic online resources for job hunting and personnel hiring. Our mission

• Assist HR managers and recruiters find suitable candidates to fill their vacancies.

• Assist job seekers find fulfilling jobs.

BCA MARKETING

Web: www.bcagency.ru

BCA Marketing – это коммуникационное агентство полного цикла. Более 5 лет мы делаем все, чтобы создавать и укреплять отношения между работодателями, сотрудниками, соискателями. В Санкт-Петербурге, Москве и Симферополе, где работают наши офисы, и по всей России.

В помощь HR-департаментам мы предлагаем полный спектр услуг – от аудита внутренних коммуникаций до разработки корпоративной идеологии, от мероприятий до корпоративных СМИ.

BCA MARKETING

Web: www.bcagency.ru

BCA Marketing – is a full cycle communication agency. More than 5 years, we do our best to create and strengthen the relationship between employers, employees and applicants. In St. Petersburg, Moscow and Simferopol, where are located our offices, and throughout Russia.

We provide to HR-departments, a full range of services – from auditing internal communications to the development of corporate ideology, from events to corporate media.

СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА

Web: www.nstar-spb.ru

Информационное агентство «Северная Звезда» (г. Санкт-Петербург) освещает актуальные события, происходящие в сфере высшего образования, культуры и искусства.

Периодические издания информационного агентства – газеты «Санкт-Петербургский вестник высшей школы» и «Санкт-Петербургский музыкальный вестник» – имеют целевую аудиторию, распространяются в органах государственной и исполнительной власти РФ, в профильных образовательных и культурных учреждениях Санкт-Петербурга, Москвы и в других городах России.

Информационное агентство проводит интервью, организовывает круглые столы и конференции на

NORTHERN STAR

Web: www.nstar-spb.ru

News agency «Northern Star» Ltd. Co (Saint-Petersburg city) highlights current events in the field of high education, culture, and art. (www.nstar-spb.ru).

Periodical presses of the News agency are the newspapers «Saint-Petersburg journal of high education» and «Saint-Petersburg music journal». They have the target auditory, and they are distributed in the state and executive authorities of the Russian Federation, in specialize educational and cultural institutions in St.Petersburg, Moscow and in other cities of Russia.

News Agency holds interviews, organizes round tables and conferences on the burning topics, involving higher education community, leading businesses, public organizations and other MSM.

актуальные темы с привлечением вузовской общественности, ведущих предприятий, общественных организаций и других СМИ.

Деятельность информагентства «Северная Звезда» направлена на создание единого культурного и образовательного пространства Северо-Запада, а также формирование имиджа Санкт-Петербурга как общероссийского центра культуры и образования.

The activity other News agency «Northern Star» is aimed to create a united cultural and educational environment of the North-West, as well as formation of the image of St. Petersburg as the All-Russian Center of Culture and Education.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИЗДАНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВЕННОГО ФОНДА КУЛЬТУРЫ И ОБРАЗОВАНИЯ

ВЕСТНИК ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

Газета «Санкт-Петербургский вестник высшей школы» учреждена в 2004 г. Международным Фондом культуры и образования (г. Санкт-Петербург), издается и распространяется информагентством «Северная Звезда».

«Санкт-Петербургский вестник высшей школы» – регулярное издание, освещающее жизнь и деятельность вузов Петербурга во всей полноте: практику руководства вузами, новые стратегии, международные связи, новости науки, образования, культуры и спорта. На страницах издания выступают руководители и сотрудники вузов, ученые и общественные деятели. Они же – самые взыскательные его читатели. Главная задача газеты – создание единой информационной платформы для обсуждения актуальных вопросов высшей школы в г. Санкт-Петербурге и за его пределами.

Газета дважды награждена дипломом финалиста Всероссийского конкурса СМИ в рамках Федеральной целевой программы развития образования «PRO Образование» в номинации «Лучшая специализированная газета по образованию» и знаком отличия «Золотой фонд прессы». Оцифрованный архив газеты размещается в электронном фонде Президентской библиотеки имени Б.Н. Ельцина для всеобщего доступа.

Newspaper «Saint-Petersburg journal of high education» was established in 2004 by the International Found of Culture and Education (St. Petersburg), and it is published and distributed by the News agency «Northern Star».

«Saint-Petersburg journal of high education» – is a periodic issue, highlighting the life and work of St. Petersburg universities in its entirety: the practice of management universities, new strategies, international relations, scientific, education,culture and sport news. On the pages of the Journal speak managers and staff of universities, scientists and public figures. They are the most demanding readers. The main aim of the newspaper is the creation of a common information platform to discuss actual problems of high school in the St. Petersburg city and beyond it.

Newspaper was twice awarded the diploma the finalist of All-media competition within the federal program for the development of education «PRO Education» in «the Best special educational newspaper» and the medal the «Golden Press Fund» was also awarded.

ООО «ФАРМИНДЕКС АДВЕРТ»

Web: www.pharmindex.ru

PHARM-INDEX

Web: www.pharmindex.ru

www.pharmindex.ru
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ
ФАРМИНДЕКС

ФАРМиндекс – информационно-издательский центр. Специализированный фармацевтический интернет-портал www.pharmindex.ru. Собственные издания: журналы «ФАРМиндекс», «Производители.Фармрынок», газета «Аптека». Полный комплекс рекламных услуг.

Pharmaceutical market in St.-Petersbourg and Russia:

- Advertising and promotion: printed, indoor, outdoor, BTL.
- Creation, printing and distribution of newspapers, journals and special promo issues.
- Internet advertising, on-line stores: design and support.

ОАО «КЕЛЛИ СЕРВИСЕЗ СИ АЙ ЭС»

Web: www.kellyservices.ru

KELLY – крупнейшая международная компания, предоставляющая решения по управлению персоналом с 1946 года в мире и с 1993 года – в России.

Офисы и представительства кадрового агентства Kelly расположены в Москве, Санкт-Петербурге, Азове, Великом Новгороде, Владивостоке, Волжском, Екатеринбурге, Иваново, Казани, Калуге, Клину, Красноярске, Липецке, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Ростове-на-Дону, Самаре, Тюмени.

Ежегодно мы устраиваем на работу до 5000 постоянных и предоставляем более 15000 временных сотрудников нашим клиентам по всей стране. Наши кандидаты всегда эксперты в своей области, будь то постоянный или временный сотрудник, ассистент или менеджер.

Благодаря обновляющейся базе кандидатов по всей стране и профессиональной специализации наших консультантов, мы подбираем начинающих и опытных специалистов, менеджеров среднего звена, руководителей и топ-менеджеров практически во всех сферах бизнеса.

Мы обладаем большим опытом работы и экспертизой подбора специалистов в области медицины и фармацевтики. Мы знаем, какие условия нужны кандидатам и используем наши знания для того, чтобы привлекать лучших специалистов в лучшие компании отрасли.

Kelly Services

• является одним из лидеров в подборе персонала для фармацевтической отрасли

• входит в ТОП-3 ведущих международных и федеральных рекрутинговых агентств в России

• работает с 23 из 24 компаний медико-биологической отрасли, входящих в список Fortune 500

• партнер 36-ти компаний медико-биологической отрасли в России

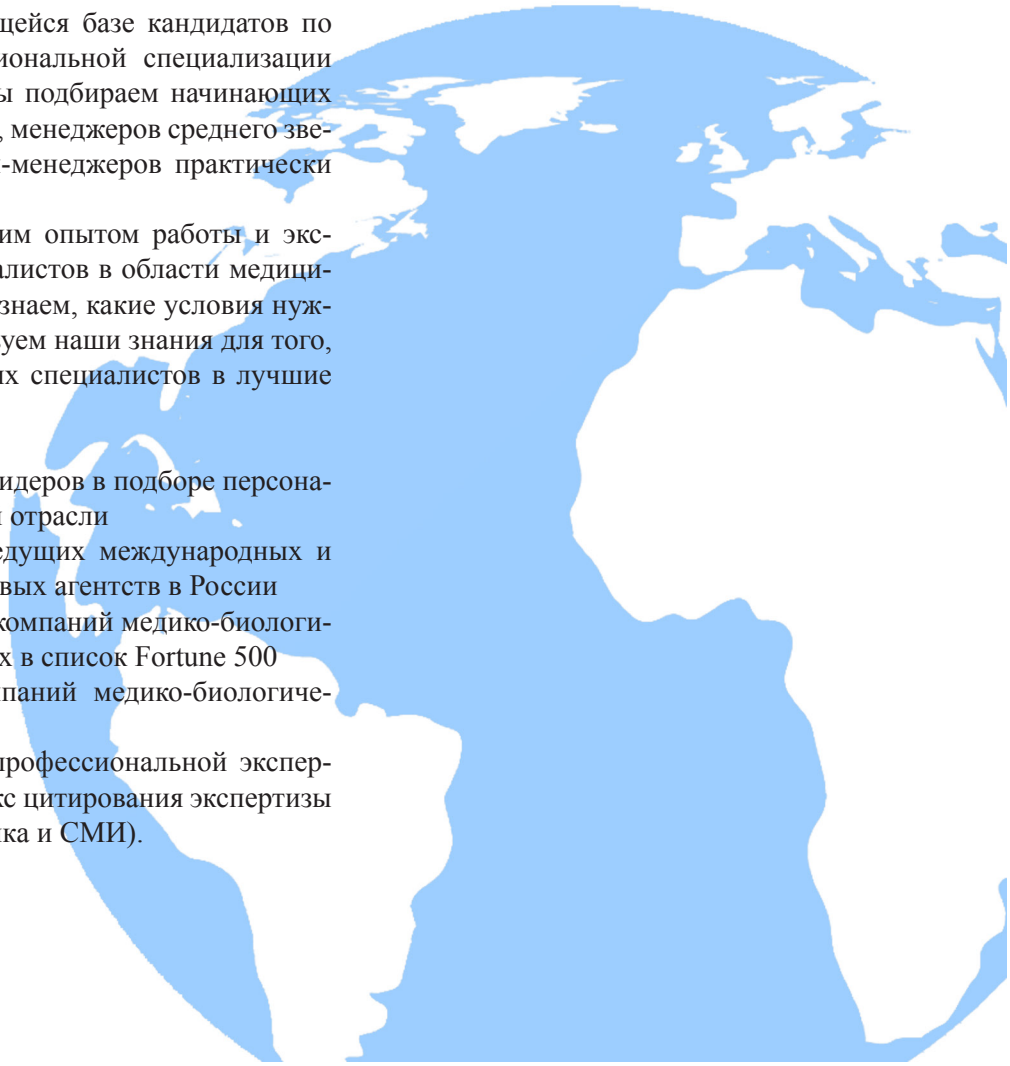
• является лидером профессиональной экспертизы* (* – высокий индекс цитирования экспертизы KELLY участниками рынка и СМИ).

KELLY SERVICES CIS

Web: www.kellyservices.ru

Kelly Services, Inc. is a leader in providing workforce solutions. Kelly offers a comprehensive array of outsourcing and consulting services as well as world-class staffing on a temporary, temporary-to-hire, and direct-hire basis. Serving clients around the globe, Kelly provides employment to more than half a million people annually.

Kelly offers competitive advantage to any organization in Life Sciences, by leveraging our deep expertise in this industry to engage top talent, and deploy the workforce solutions that a company need to thrive.



ГАЗЕТА «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК»

Web: www.pharmvestnik.ru

«PHARMACEUTICAL REPORTER»

Web: www.pharmvestnik.ru

Фармацевтический ВЕСТНИК

Специализированная информационно-аналитическая газета для специалистов в области фармации и медицины. Издается с 1994 г. Тематика публикуемых материалов охватывает все основные аспекты функционирования фармацевтического рынка: наука, производство, аптечная сеть, лекарственное обеспечение больниц. Большой популярностью у читателей пользуются тематические вкладки: «Фармкружок» и «Фармперсонал», «Региональная вкладка». Распространяется по подписке и целевой адресной рассылкой по всей территории России. Полноцветное издание. Выходит еженедельно. Тираж 16200 экземпляров, сертифицирован Национальной Тиражной службой. Открыты представительства в семи федеральных округах России: Центральном федеральном округе, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Екатеринбурге, Самаре, Ростове-на-Дону, Владивостоке.

«Pharmaceutical reporter» possesses the comprehensive experience in cooperation with wide layers of society in pharmaceutical and medical community – 18 years on the market.

«Pharmaceutical reporter»- is an unique edition in pharmaceutical press, which has the certified circulation of 16200 exemplars.

It is a pharmaceutical editionissued every weekwith regional representatives in 68 towns of Central, North-West and Volga regions, Siberia,Urals, Far East, Northern Caucasian of the Russian Federation.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ «НОВОСТИ GMP»

Web: www.gmpnews.ru

GMP news

Web: www.gmpnews.ru

Новости GMP

Информационный проект «Новости GMP» представляет собой тематический дайджест – обзор новостей и событий, связанных с развитием фармацевтической отрасли и внедрением стандартов GMP в России и странах СНГ. Основными информационными источниками выступают пресс центры фармкомпаний, выставки, конференции, профессиональные СМИ.

Интернет ресурс «Новости GMP» обновляется ежедневно и расположен по адресу www.gmpnews.ru

Печатный журнал «Новости GMP – Хронология событий перехода на международный стандарт качества» выпускается 2 раза в год.

Media project «GMP News» is a industrial digest – review of news and events related to the field of pharmaceutical development and implementation of GMP standards in Russia and CIS countries.

The main information sources are press centers of pharmaceutical companies, exhibitions, conferences, mass media.

Internet resource «GMP News» is updated daily and is located at www.gmpnews.ru

Magazine «GMP New – analytical and chronological edition on CIS pharmaceutical industry transition to GMP standards» is issued twice a year.

MEDSOVET.INFO

Web: www.medsovet.info

Medsovet.info – федеральный медицинский информационный интернет-портал:

- Более 80 000 посетителей в сутки
- Медицинские статьи и новости
- Центр дистанционного обучения (ЦДО)
- Полная база по лекарственным препаратам с возможностью поиска по МНН
- Каталог заболеваний в соответствии с классификацией МКБ-10.

MEDSOVET.INFO

Web: www.medsovet.info

Medsovet.info – federal medical informational Internet-portal:

- More than 80 000 visitors daily
- Medical news and articles
- Distant education centre
- The full database of medicines with INN search engine
- The catalogue of deseases according to the ICD-10.

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ФОНДА СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ МАЛЫХ ФОРМ ПРЕДПРИЯТИЙ В НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ СФЕРЕ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Web: http://umnik.fasie.ru/saint_petersburg

Представителем в Санкт-Петербурге и Ленинградской области является доктор экономических наук Соловейчик Кирилл Александрович.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям) – государственная некоммерческая организация в форме федерального государственного бюджетного учреждения, образованная в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 3 февраля 1994 г. № 65.

Фонд содействия инновациям реализует следующие основные программы поддержки молодых инноваторов, малых, средних и крупных предприятий: «УМНИК», «СТАРТ», «Развитие», «Коммерциализация», «Кооперация», «Интернационализация» и др. Подробнее с программами можно ознакомиться на сайте http://www.fasie.ru.

REPRESENTATIVE OF THE FOUNDATION FOR ASSISTANCE TO SMALL INNOVATIVE ENTERPRISES IN ST. PETERSBURG AND THE LENINGRAD REGION

Web: http://umnik.fasie.ru/saint_petersburg

Doctor of Economic Sciences Kirill Soloveychik is the representative in St. Petersburg and the Leningrad region.

Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises (FASIE) is a state non-profit organisation in the form of federal state budgetary institution, established in accordance with the Resolution of the Russian Government of February 3, 1994 № 65.

FASIE provides the following major programs supporting young innovators, small, medium and large enterprises: "UMNIK", "START", "Development", "Commercialisation", "Cooperation", "Internationalisation" etc. More information about the programs can be found on website http://www.fasie.ru.

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «ФОЛИУМ»

Web: www.folium.ru

Биофармацевтический журнал

Издательский дом ФОЛИУМ: подготовка и выпуск научной литературы.

Химико-фармацевтический журнал: молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств (ЛС); поиск новых ЛС; синтез и технология ЛС; методы анализа и контроль производства.

Экспериментальная и клиническая фармакология: фундаментальные исследования по фармакологии, клинические испытания, информация о новых ЛС.

Биофармацевтический журнал: биофармпрепараты (БФ); биотехнология продуцентов; аппаратура; стандартизация.

FOLIUM PUBLISHING COMPANY

Web: www.folium.ru

Экспериментальная и клиническая ФАРМАКОЛОГИЯ

Химико-фармацевтический журнал

FOLIUM Publishing Company: preparation and release of scientific literature.

Pharmaceutical Chemistry Journal: Molecular-biological problems of drug, search for new drugs, synthesis and technology of drugs, methods of analysis and production control.

Experimental and clinical pharmacology: research in pharmacology, clinical trials, information about new drugs.

Biopharmaceutical Journal: biopharmaceuticals (BPh); biotechnology of producers, assessment of BPh, standardization.

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ ПАРТНЁРСТВО РЕДАКЦИЯ ГАЗЕТЫ «МОСКОВСКИЕ АПТЕКИ»

Web: www.mosapteki.ru

Московские Аптеки. Фармацевтическая газета

«Московские аптеки» — газета для профессионалов фармацевтического бизнеса. Выходит с 1995 года.

В каждом номере:

- Актуальные темы отрасли;
- Мнение экспертов фармбизнеса;
- Мониторинг и рейтинги фармрынка;
- Обзор аптечного ассортимента;
- Бизнес-тренинги и консультации для руководителей и работников аптек.

«MOSCOW PHARMACIES»

Web: www.mosapteki.ru

«Moscow pharmacies». Published since 1995.

Professional information for chemist's specialists, managers of pharmacy's company.

Each issue has:

- Hot topics of the industry;
- Expert opinion of the pharmaceutical business;
- Monitoring and ratings of the pharmaceutical market;
- Review of the assortment;
- Business training and consult of managers and employees of pharmacies.

ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО ОКИ»

Web: www.clinical-pharmacy.ru

Журнал «Клиническая фармация» посвящён вопросам развития фармацевтического рынка сфокусированным на его госпитальном секторе.

Издание предназначено для повышения квалификации, и как рабочий инструмент для зав. больничных аптек, зав. отделений, клинических провизоров, врачей-клинических фармакологов, главных врачей больниц, начмедов, организаторов здравоохранения, начальников тендерных отделов, служащих государственных регуляторных органов, управленческого звена лечебных учреждений, лиц, принимающих решения о закупках лекарственных средств или включении их в формуляры стационаров, перечни для обеспечения препаратами льготных категорий населения, а также сотрудников фармацевтических компаний.

На сайте журнала специалисты смогут получить открытый доступ к уникальному контенту – дайджесту последних научных материалов, новостей фармации и медицины, клиническим исследованиям, информации из различных российских и зарубежных источников.

LLC «IZDATELSTVO OKI»

Web: www.clinical-pharmacy.ru

The journal «Clinical Pharmacy» is dedicated to the development of the pharmaceutical market focused on his hospital sector.

The publication is intended for professional development, and as a working tool for the manager of hospital pharmacies, Head. offices, clinical pharmacists, physicians, clinical pharmacologists, head of the hospital, nachmeda, policy-makers, heads of tender departments, employees of state regulators, managers of medical institutions, decision-makers on the procurement of medicines or their inclusion in the hospital forms, lists for providing drugs privileged categories of the population, as well as employees of pharmaceutical companies.

On this site specialists will be able to get open access to unique content – a digest of recent scientific papers, news, pharmacy and medicine, clinical research, information from various Russian and foreign sources.

ЖУРНАЛ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ»

Web: www.arfp.ru

Журнал «Фармацевтическая Промышленность» освещает актуальное состояние фармрынка России и перспективы его развития. Адресован специалистам промышленных предприятий, НИ центров, ВУЗов, представителям федеральных и региональных отраслевых органов власти.

Распространение:

- «Роспечать»
- целевая рассылка в производственные, образовательные и научные отраслевые учреждения и предприятия
- распространение на специализированных выставках, конференциях.

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца, тираж 2000 экз.

PHARMACEUTICAL INDUSTRY, MAGAZINE

Web: www.arfp.ru

The journal «harmaceutical Industry» is an analytical and informational publication. It highlits a wide range of issues containing to the Russian pharmaceutical market, and prospects for the domestic pharmaceutical industry.

Distribution:

- the agency «Rospechat»
- target distribution to industry authorities, enterprises of medical-pharmaceutical industry
- distribution in specialized trade shows, forums and conferences

The journal is published every other month, with about 2000 copies each time.

ООО «ТАЛЕНТЕД ПИПЛ»

Web: www.talentedpeople.su

Рекрутинговое агентство TALENTED PEOPLE, созданное профессионалами рынка, предоставляет услуги в области рекрутмента и HR консалтинга.

Основные услуги:

Подбор менеджеров высшего и среднего звена в офис и на производство

Подбор узкопрофильных специалистов

Международный рекрутмент

Конфиденциальный поиск

Программа сокращение штата «аутплейсмент»

Исследования рынка труда

Тренинговые программы

Области экспертизы:

Ритейл

Фармацевтика и медицина

Производство

Инжиниринг и строительство

Офисный персонал

Финансы

Комплексные проекты по формированию отделов продаж

Преимущества партнерства:

Наличие широкой географической базы данных кандидатов по России и зарубежом.

Постоянно пополняемая активная база данных кандидатов за счет текущих проектов в разных сферах и активного использования социальных сетей при привлечении кандидатов.

Многолетний опыт реализации проектов по подбору специалистов узкого профиля методом прямого поиска, применения обширных реферальных программ и глубокой проработки рынка труда.

TALENTED PEOPLE

Web: www.talentedpeople.su

Recruitment Agency TALENTED PEOPLE, created by experienced professionals, is offering services in executive recruitment and HR consulting.

Our main services:

Recruiting for middle and top management positions

Recruiting for rare specialists in the field

International search

Search for confidential positions

Outplacement programs

Labour market research

Training programs

Our expertise lies in the following fields:

Retail

Pharma

Production

Engineering and construction

Office administration

Finance

Complex projects for creating sales teams

We offer successful business partnering due to:

Rich candidates database all over Russia and abroad

Growing active database of candidates due to ongoing projects and wide usage of social network to attract the best candidates in the field.

Many years of expertise in filling positions of rare specializations by means of headhunting, referral programs and deep understanding of the labour market.

КАЗАХСТАНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК, ТОО

Web: http://pharmnews.kz

THE KAZAKHSTAN PHARMACEUTICAL HERALD

Web: http://pharmnews.kz

Специализированное издание для участников сферы обращения ЛС. В газете публикуются материалы по проблематике фармбизнеса, лекобеспечения; аналитические обзоры; НПА; клинический опыт применения ЛС, а также зарубежный опыт организации медицинской и лекарственной помощи, ведения фармбизнеса.

Издание выходит с ноября 1995 г., два раза в месяц. Распространяется по подписке.

Сайт «pharmnews.kz» – один из лучших профессиональных фармацевтических веб-ресурсов СНГ, освещающий мировые, и республиканские новости фармации и здравоохранения; оперативную и актуальную информацию.

The specialized periodical for participants of the sphere of medicine circulation. The content includes issues of the pharmaceutical business, medicine coverage, analytical reviews, laws, clinical experience in using drugs, together with the foreign experience of the medical and medicine help organization, and management of the pharmaceutical business.

The periodical is issued from November 1995, two times per month, and distributed by subscription.

Website is a professional internet-resource with news of pharmacy and to-date information.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ЦЕНТР ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПРОФЕССИЯ

Web: http://epcprof.ru

EDUCATIONAL PROGRAMS CENTER PROFESSIYA

Web: http://epcprof.ru

Центр образовательных программ «Профессия» специализируется на издании справочников, методических и учебных пособий, практических руководств, научных работ по аналитической химии, фармацевтики и в других областях. Наши книги предназначены для широкого круга читателей: от студентов и аспирантов профильных вузов до опытных специалистов и руководителей предприятий. Выпуск изданий осуществляется с привлечением ведущих отечественных специалистов и ученых.

Professiya is a publishing house, in charge of publishing quality professional technical books written by Russian and foreign authors. Professija's activity includes publishing of reference books, practice manuals, scientific monographs in sphere of analytical chemistry, pharmacy, technology and polymers conversion, chemistry and petrochemistry as well as in mechanics, mechanic engineering and other areas.

SCIJOB.RU

Web: www.scijob.ru/

SciJob.ru

Карьера для исследователей и инженеров

SciJob.ru – карьера для исследователей и инженеров.

Компания с 2011 года занимается аналитикой рынка труда в области исследований, разработок, проектирования, производства, сервисного обслуживания, технологических продаж и других сфер, требующих от соискателя глубоких фундаментальных или технических знаний.

Вакансии, стажировки, гранты, конференции, образовательные программы – это мы называем карьерными возможностями, которые хотим собрать под одной крышей на нашем сайте.

Присоединяйтесь, мы здесь scijob.ru и здесь vk.com/scijob

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КУРАТОРЫ ТЕМАТИЧЕСКИХ СЕКЦИЙ

SESSION SUPERVISORS

Наркевич Игорь Анатольевич

Ректор СПХФА, зав. кафедрой экономики и управления фармации, профессор, д. фарм. н.

Родился 29 октября 1966 года в г. Витебске. После окончания с отличием военно-медицинского факультета при Томском медицинском институте в 1988 г. проходил службу в войсках Белорусского военного округа. В 1990 году поступил в адъюнктуру Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Ленинград). В 1993 г. защитил кандидатскую, в 2001 году – докторскую диссертацию по специальности «технология лекарств и организация фармацевтического дела».

В 1993 году был назначен преподавателем кафедры военно-медицинского снабжении и фармации Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, в 1998 году – старшим преподавателем, в 2003 г. – профессором кафедры. В 1998 году присвоено звание доцента. С марта 2004 по июль 2009 года возглавлял отдел медицинского снабжения Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. После увольнения из Вооруженных Сил РФ работал проректором по менеджменту качества Санкт-Петербургской государственной академии химико-фармацевтической академии. С 2010 года является заведующим кафедрой медицинского и фармацевтического товароведения СПХФА. В феврале 2010 года на конференции трудового коллектива избран ректором академии.

Научная деятельность И.А. Наркевича посвящена решению проблем прогнозирования потребности в лекарственных средствах и изделиях медицинского назначения в условиях неопределенности, а также вопросам управления многоуровневыми системами снабжения. Он разработал теоретические основы и методологию формирования запасов, обеспечивающих оптимальный уровень обеспечения потребности силовых структур в условиях повседневной деятельности и с началом боевых действий.

В условиях перехода отечественной фармацевтической промышленности на инновационный сценарий развития активно участвует в разработке и научном обосновании социально-экономических механизмов стимулирования развития фармацевтических предприятий, организации высокотехнологичных отраслевых кластеров как перспективного направления развития отрасли.

И.А. Наркевич является признанным специалистом в области организации фармацевтической помощи в крупных многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях. организации обеспечения медицинским имуществом силовых структур, медицинского и фармацевтического товароведения. Является автором более 140 научных трудов.Под его руководством защищено 5 кандидатских диссертаций.

Награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, отраслевым знаком «Отличник здравоохранения» и другими. Живет и работает в Санкт-Петербурге.

Бекмуратова Елена

Руководитель практики Life Sciences компании Hays в г. Санкт-Петербург

Еще в студенческие годы Елена поняла, что хочет работать в рекрутменте, поскольку именно здесь, через общение с разными людьми, можно помогать людям найти свое предназначение и развиваться. Ее карьера в рекрутменте началась в 2006 году, когда она присоединилась к российской рекрутинговой компании, чтобы заниматься подбором специалистов для фармацевтической отрасли. В 2012 году Елена возглавила региональную команду по поиску и подбору специалистов по всей России. К команде Hays Елена присоединилась в 2014. В зону ее ответственности входит усиление и развитие подбора специалистов на различные позиции в регионах. Сегодня Елена руководит командой из 7 профессионалов с опытом работы от 3 лет.

Девицкая Анна Павловна

Директор по персоналу группы компаний «ГЕРОФАРМ»

В 2002 году окончила Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена по специальности «Педагог-психолог», прошла профессиональную переподготовку в области управления персоналом в Международном институте повышения квалификации «Перспектива».

В 2013 году завершила обучение по Президентской программе подготовки управленческих кадров по направлению «Менеджмент» в Санкт-Петербургском университете управления и экономики, прошла стажировку по управлению персоналом в Нидерландах.

Общий опыт работы в сфере управления персоналом в различных бизнес-структурах – более 14 лет. С января 2016 года – директор по персоналу группы компаний «ГЕРОФАРМ».

Преподаватель курса «Управление человеческими ресурсами» в Санкт-Петербургском университете управления и экономики. Постоянный участник профессиональных мероприятий, автор статей в изданиях, посвященных управлению персоналом.

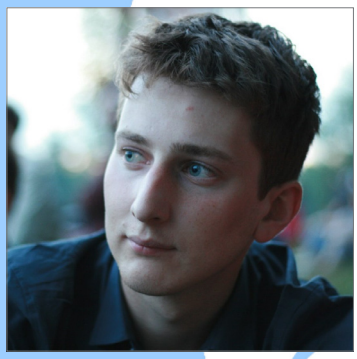
Является экспертом в вопросах планирования человеческих ресурсов, подбора, развития, оценки и мотивации персонала.

Зайцев Сергей Александрович

Технолог I категории, ЗАО «БИОКАД»

В компании работает более 5 лет, первые 2 года работал на должности химика. Участвовал в разработке методик анализ и их валидации. На должности технолога занимается разработкой и трансфером технологии производства препаратов по закрытой схеме.

Миндич Алексей Леонидович



Руководитель группы, ЗАО «БИОКАД»

Закончил СПбГУ в 2010 по специальности химия. В 2014 году защитил диссертацию на звание кандидата химических наук по специальности органическая химия в СПбГУ. С 2014 года работает над созданием инновационных АФС в компании Биокад на должности химик-синтетик и руководитель проектов. С недавнего времени занимает должность руководителя группы синтеза инновационных АФС.

Елагин Павел Игоревич

Руководитель отдела синтеза АФС, ЗАО «Биокад»

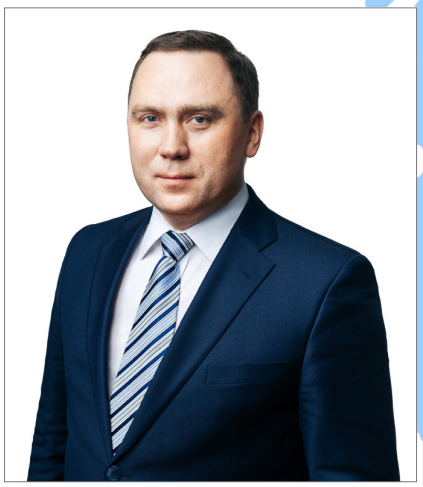
Закончил СПХФА в 2013 по специальности промышленная технология лекарственных веществ. С 2015 возглавлял отдел синтеза дженериковых АФС, где были разработаны технологии получения ряда стратегически важных субстанций. С недавнего времени занимает должность руководителя синтеза.

Кренделева Елена Андреевна

Руководитель отдела разработки биотехнологических процессов, ЗАО «Биокад»

Елена Кренделева работает в международной биотехнологической компании BIOCAD с 2010 года. В рамках развития биотехнологического направление компании с 2010 года начата работа с клетками млекопитающих по созданию технологий получения белковых молекул. В 2013 под руководством Елены было создано направление в Санкт-Петербурге, которое ведет цикл работы от получения клеточной линии продуцента до технологии на производстве.

Также Елена является доцентом кафедры Технологии рекомбинантных белков Санкт-Петербургской Государственной Химико-Фармацевтической Академии (СПХФА).



Демин Александр

Директор по инновациям и развитию, ВЕРОФАРМ

Александр Демин руководит разработкой и внедрением новых продуктов в компании ВЕРОФАРМ.

До этого назначения Александр работал директором по исследованиям и разработкам компании Биннофарм (АФК Система). Ранее Александр работал научным и генеральным директором в компании Мастерклон, генеральным директором компании БиоИнтегратор (группа ХимРар).

Александр окончил Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, а также получила степень магистра менеджмента в Академии народного хозяйства. Кандидат биологических наук по специальности «Молекулярная биология».

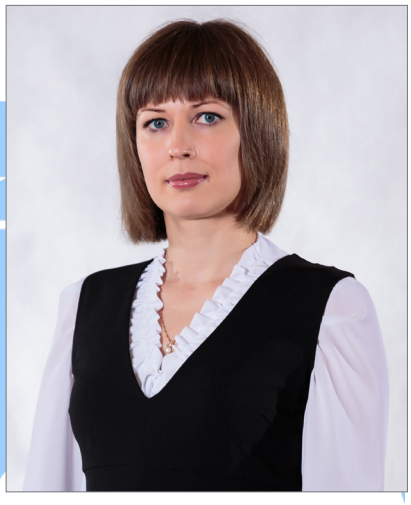
Коган Леон

Директор по производству, ВЕРОФАРМ

Леон возглавляет Дирекцию по производству Компании с марта 2015 года. На данной должности Леон отвечает за производственную деятельность на 3-х площадках – в г. Воронеж, г. Белгород и п. Вольгинский Владимирской области, а также за Отдел закупок и ВЭД.

До прихода в ВЕРОФАРМ Леон работал в таких компаниях, как Pfizer (США, Япония, Германия), MSD (Пенсильвания, США, Италия, Франция, Швеция, Integra LifeSciences (Нью-Джерси, США), Teva (Израиль) и Фармакон (Россия, Санкт-Петербург). Леон имеет более чем 30-летний опыт в сферах производства (субстанций и лекарственных препаратов), исследования и разработки (медицинские приборы), технологического дизайна процессов и управления проектами.

Леон закончил Санкт-Петербургскую Государственную Химико-Фармацевтическую Академию по специальности «Химические технологии».



Колобовникова Юлия Владимировна

Начальник отдела обеспечения качества ООО «ГЕРОФАРМ»

В 2009 году окончила СПГХФА факультет промышленной технологии лекарственных средств по специальности «биотехнология».

Начала карьеру в группе компаний «ГЕРОФАРМ» на должности менеджера по качеству. С 2016 года является начальником отдела контроля качества.

Является экспертом в области производства и контроля качества лекарственных средств. Организовывает работу по созданию и эффективному функционированию в Компании системы качества, охватывающей весь цикл производства лекарственного препарата.

Моисеенко Татьяна Александровна

Руководитель Отдела регистрации ГК ГЕРОФАРМ

После окончания три года работала в сфере разработки лекарственных препаратов на двух крупных фармацевтических предприятиях Алтайского края (Алтайвитамины, Эвалар).

В группе компаний «ГЕРОФАРМ» в Отделе регистрации работает с 2014 года. С 2016 года возглавляет Отдел.

Является экспертом в вопросах регуляторного регулирования обращения лекарственных средств, общих вопросах технологии изготовления ЛС.

Серкова Анастасия Никитична

Старший научный сотрудник лаборатории ферментации рекомбинантных продуцентов ЗАО «Фарм-Холдинг» (ГК «Герофарм»)

В 2010 году окончила с отличием факультет промышленной технологии лекарств Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии (квалификация «Инженер» по специальности «Биотехнология»). Сразу после окончания Академии трудоустроилась на кафедру биотехнологии СПХФА и начала работу над кандидатской диссертацией. В 2015 году успешно защитила диссертационную работу по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. После присуждения степени кандидата наук совмещала работу на кафедре биотехнологии с должностью начальника отдела магистратуры СПХФА. С осени 2016 года успешно работает в лаборатории ферментации рекомбинантных продуцентов ЗАО «Фарм-Холдинг».

Торина Юлия Анатольевна

Ведущий консультант по подбору персонала, ОАО Келли Сервисез Си Ай Эс

Эксперт фармацевтического рынка. Опыт работы в рекрутменте – с 2011. Закрывает позиции от начального до уровня ТОП. Территория ответственности – СЗФО и Москва.

Савкин Павел

Руководитель отдела «Биопроцесс», ООО «Мерк»

Образование: окончил Российский Химико-Технологический Университет им. Д.И. Менделеева в 2006 году.

В 2007 году приступил к работе в качестве технического специалиста по фильтрации в представительство Миллипор САС. В течение последних 10 лет развивался в области технологий разделения, очистки и стерилизации растворов в фармацевтической индустрии.

Гурулёва Мария Владимировна

Заместитель Генерального директора по управлению персоналом, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»

Родилась и выросла в Санкт-Петербурге. С Отличием окончила Санкт-Петербургский Государственный Университет, философский факультет, кафедру конфликтологии. Дополнительное образование в области психологии и экономики. В управлении персоналом фармацевтической отрасли опыт с 2008г. Область профессиональных интересов: обучение взрослых людей, управление талантами, формирование философии компании на основании ценностных подходов.

Музыкин Михаил Александрович

Заместитель заведующего производственной лабораторией по науке, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»

Выпускник СПХФА 2006. Кандидат фармацевтических наук. С 2010 года работает в компании ПОЛИСАН в R&D лаборатории. Начал трудовой путь с должности младшего научного сотрудника. С 2015 года и по настоящее время занимает должность заместителя заведующего лабораторией по науке.

Петров Андрей Юрьевич

Заведующий производственной лабораторией, заместитель директора по науке ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»

Выпускник СПХФА 1999. Кандидат фармацевтических наук. С 1998 начал работать в компании ПОЛИСАН старшим лаборантом.

С 2002 года и по настоящее время занимает должность заведующего R&D лабораторией.

Нечаева Галина Александровна

Начальник отдела контроля качества, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»

Выпускница СПХФА 2010 года, закончила интернатуру по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» в 2011. С 2014 года работает над кандидатской работой в качестве соискателя кафедры Фармацевтической химии СПХФА. С 2010 работает в компании ПОЛИСАН в отделе контроля качества. Начала трудовой путь с должности лаборанта химического анализа контрольно-аналитической лаборатории. С 2013 года и по настоящее время возглавляет отдел контроля качества.

Блюмина Мария Владимировна

Заместитель руководитель отдела подготовки кадров дирекции по персоналу АО «Р-Фарм»

Кандидат химических наук

ЯГПУ имени К.Д. Ушинского, закончила в 1998 г. по специальности – учитель химии и биологии.

ЯГТУ 1998-2003 гг., аспирантура на кафедре органическая химия.

ЯГПУ имени К.Д. Ушинского кафедра химии с 1998 по 2017 гг., заведующая лабораториями, ассистент, старший преподаватель, доцент.

ЯГПУ имени К.Д. Ушинского научно-исследовательская лаборатория «Органическая химия» с 2002 по 2010 гг., заведующая лабораторией комбинаторной и компьютерной химии .

ЯГПУ имени К.Д. Ушинского Институт проблем хемогеномики с 2010 г. по 2017 г., старший научный сотрудник.

Заместитель руководитель отдела подготовки кадров дирекции по персоналу АО «Р-Фарм», с февраля 2017 г. по наст.вр.)

Автор более 30 научных работ и патентов, темы которых – строение и реакционная способность сложных органических соединений и дидактика высшей школы.

Воронина Анна

Руководитель пресс-службы АО «Р-Фарм»

В 2009 году окончила Московский Государственный Технический Университет им. Н.Э. Баумана по специальности «юриспруденция».

Начинала свою работу журналистом в ведущих федеральных печатных средствах массовой информации. В 2013 году переходит на пост руководителя пресс-службы в группе компаний «Р-Фарм», где под её руководством осуществляется ряд уникальных PR-проектов, в числе которых можно назвать «фармацевтическую гостиную» – новый формат общения между представителями средств массовой информации и ведущими игроками фармацевтической отрасли. В 2015 году вошла в рейтинг «ТОП-100 ЛУЧШИХ ДИРЕКТОРОВ И ДЕПАРТАМЕНТОВ ПО КОРПОРАТИВНЫМ КОММУНИКАЦИЯМ И КОРПОРАТИВНЫМ ОТНОШЕНИЯМ В РОССИИ» по версии Ассоциации директоров по коммуникациям и корпоративным медиа России. В 2016 году заняла 2 место в номинации «директора по общественным и корпоративным связям» по направлению «фармацевтика» в престижном рейтинге Топ-1000 российских менеджеров», составляемом совместно ИД «КоммерсантЪ» и Ассоциацией менеджеров.

Куликов Андрей Валентинович

Специалист АО «Р-Фарм»

Выпускник Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова и Hibernia College Dublin (Ireland) по специальности Pharmaceutical Medicine, кандидат биологических наук, руководитель научных грантов по разработке подходов к улучшению противоопухолевой терапии, автор научных статей, занимается разработкой лекарственных препаратов в медицинском департаменте компании Р-Фарм.

Лифшиц Михаил Юрьевич

Директор по стратегическому развитию ООО Технология лекарств

Закончил лечебный факультет РГМУ им. Н.И.Пирогова в 1999 году; в 2011 закончил магистратуру МИРБИС по специальности «Стратегический менеджмент». В фарм. отрасли 15 лет, прошел путь от медицинского представителя до директора по развитию. В компании «Технология лекарств» – 3 года.

Репкина Екатерина Ивановна

Руководитель отдела подготовки кадров дирекции по персоналу АО «Р-Фарм»

Репкина Екатерина Ивановна родилась в 1977 году в России, городе Ярославль, окончила Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского. По специальности – психолог, учитель истории. В 2002 получила дополнительное профессиональное образование по программе «Управление персоналом в организации». Опыт в области управления персоналом более 15 лет. Работала в сфере железнодорожного транспорта, в настоящее время в области фармацевтики. Подготовка кадров в области фармацевтической индустрии. Опыт «Р-Фарм».

Семенов Иван Александрович

Вице-президент по управлению персоналом и организационному развитию АО «Р-Фарм»

Закончил Российский государственный гуманитарный университет по специальности «Политология». С 2002 года работает в области управления персоналом и HR-консалтинга. Занимал различные должности в крупных автомобильных компаниях Соллерс и Ford Motor Company. С января 2015 года отвечает за стратегию управления человеческими ресурсами и организационное развитие в группе компаний «Р-Фарм».

Смирнов Алексей Владимирович

Заместитель генерального директора по трансферу технологий АО «Фармославль»

АО «Фармославль» (Группа компаний «Р-Фарм»)

Доктор химических наук.

Автор более 130 научных трудов, в том числе 20 патентов.

Область научных интересов: внутримолекулярное ароматическое нуклеофильное замещение нитрогруппы, синтез биологически активных соединений, разработка методов синтеза АФС.

2014 г – наст. вр. Заместитель генерального директора по трансферу технологий АО «Фармославль».

2007-2014. Директор интитута проблем хемогеномики Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского (ЯГПУ).

2005-2007. Старший научный сотрудник каферды органической химии ЯГПУ.

2002-2005. Научный сотрудник кафедры органической химии Ярославского государственного технического университета (ЯГТУ).

1999-2002. Аспират кафедры органической химии ЯГТУ, специальность «Органическая химия».

1994-1999. Студент ЯГТУ, специальность: инженер химик-технолог.

Хитрин Кирилл Сергеевич

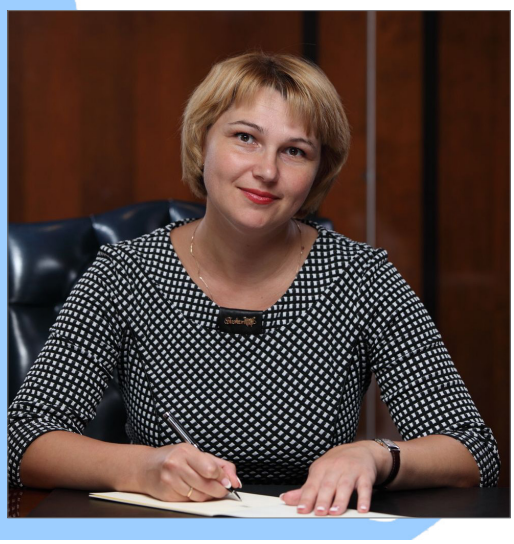
Зам. Директора по стратегическому развитию

ООО Технология лекарств

Закончил Вятский государственный университет в 2003 году; в 2006 закончил аспирантуру РХТУ им. Д.И. Менделеева. Кандидат химических наук по специальности «Высокомолекулярные соединения». В фарм. отрасли 11 лет, прошел путь от старшего лаборанта кафедры химии и технологии переработки эластомеров до зам. директора по стратегическому развитию.

В компании «Технология лекарств» – 2 года.

Шалыгина Елена Евгеньевна



Директор департамента по качеству АО «Фармославль», ГК Р-Фарм

Кандидат химических наук, специальность «Органическая химия»

Старший преподаватель кафедры Органическая и неорганическая химия ЯГПУ им. К.Д. Ушинского. Читаемые дисциплины: «Органический синтез», «Химическая технология», «Органическая химия», «Химия ВМС», «Химия».

Старший научный сотрудник Института проблем хемогеномики, лаборатория тонкого органического синтеза (2001-2015 гг). Область научных интересов: Комбинаторная химия (синтез комбинаторных библиотек амидных и

сульфамидных производных потенциально биоактивных соединений), разработка методов синтеза АФС.

Автор и соавтор 23 научных статей и 1 патента.

Начальник отдела технической документации (2014-2015 гг) АО «Фармославль»

Директор департамента по качеству АО «Фармославль» (2016 – наст. вр.)

Яковенко Андрей Романович

Директор по биотехнологическим проектам АО «Р-Фарм»

Родился в 1971 году.

Образование:

В 1994 году закончил биологический факультет Московского государственного университета.

В 1999 году присвоена степень кандидата биологических наук по специальности «клеточная биология»

Профессиональная деятельность:

1994-1997 – аспирант Института молекулярной биологии

1997-2004 – научный сотрудник института Макса-Планка по молекулярной физиологии, центра Рэндала по молекулярной медицине Королевского колледжа

2004-2011 – руководитель отдела биохимии, заместитель директора по развитию производства ООО «Фармапарк»

2011-2013 – заместитель начальника управления науки и инновационного развития ФГУП «НПО «Микроген»

С 2013 года назначен на должность директора по биотехнологическим проектам АО «Р-Фарм».

Хромов Александр Николаевич

Генеральный директор ЗАО МБ НПК «ЦИТОМЕД»

1955 г.р., высшее техническое образование. Окончил Балтийский государственный технический университет «Военмех» имени Д. Ф. Устинова, работал в Центральном научно-исследовательском институте (ЦНИИ) им. академика А. Н. Крылова.

На рубеже 90-х организовал Центр научно-технического творчества молодежи (НТТМ) «Галс» для внедрения различных инновационных разработок. Совместно с лабораторией ВМА им. Кирова принимал участие в создании первых пептидных препаратов. Результатом этого сотрудничества стало образование Медико-биологического научно-производственного комплекса «Цитомед», которому принадлежит 11 патентов на различные фармацевтические композиции. В настоящее время Хромов является также председателем Совета директоров российской фармацевтической компании «Вертекс».

Политическая карьера: Александр Николаевич Хромов стоял у истоков формирования демократической системы в Петербурге, работал в Санкт-петербургском отделении российской объединенной демократической партии «Яблоко», был депутатом первого Петросовета (ныне Законодательное собрание Санкт-Петербурга).

Увлечения: историческая литература, балет и опера, а также рыбалка, путешествия на автомобиле и горные лыжи. Женат, есть взрослый сын.

Мельникова Яна Викторовна

Ведущий инженер-технолог научно-производственной лаборатории, ООО «САМСОН-МЕД»

В 2013 году с отличием окончила Санкт-Петербургскую Государственную Химико-Фармацевтическую Академию, факультет промышленной технологии лекарств по специальности «Биотехнология». Проходила обучение в ГБОУ ДОД «Ленинградский областной центр развития творчества одаренных детей и юношества «Интеллект» в Санкт-Петербурге. В 2012 году прошла стажировку в Крэнфилдском университете в Великобритании. Прослушала курсы лекций образовательных проектов, организуемых представителями фармацевтических компаний, в том числе иностранных. В компании ООО «Самсон-Мед» работает в должности ведущего инженера-технолога Научно-производственной лаборатории с 2014 г.

Немынова Александра Вячеславовна

Заместитель генерального директора сети «Аптеки Невис» по развитию и обучению персонала

Образование: Санкт-Петербургский Государственный Университет. Факультет психологии.

Психолог-преподаватель. Тренинг менеджер.

Область деятельности: Организация и проведение обучающих и корпоративных мероприятий, работа с учебными заведениями, в т.ч. проведение тренингов, организация практики, кураторство молодых специалистов.

Стрелков Станислав Викторович

Родился 08.12.1987. в селе Побегайловка Минераловодского района Ставропольского края.

В 2005 г. после окончания средней школы поступил на фармацевтический факультет Санкт-Петербургской Химико-Фармацевтической академии. Активно участвовал в студенческой жизни, был участником студсовета, старостой группы и потока, занимался в студенческих научных обществах кафедрах органической, физколлоидной химии.

После окончания академии работал провизором в аптеках №234. В 2010 поступил в РАНХиГС, закончил в 2013, специальность «Государственное и муниципальное управление».

В 2010-2011 гг. работал в должности заместителя заведующего аптекой № 154 АО «Петербургские аптеки». С 2011 в должности начальника отдела подбора и обучения персонала АО «Петербургские аптеки». С декабря 2014 г. переведен на должность начальника департамента управления персоналом.

Никифоров Сергей Иванович

Директор по производству, АО «Фармпроект»

Закончил ЛХФИ в 1974 году по специальности инженер химик-технолог.

Свою профессиональную деятельность в фармацевтической промышленности начал на Бердском Химическом комбинате, где работал с 1974 по 1977 в должности мастера, начальника участка, начальник цеха.

С 1977 по 1989 продолжил работу в ЛПХФО «Октябрь» в должности начальника участка, начальника ампульного цеха. Без отрыва от производства защитил диссертацию на соискание кандидата фармацевтических наук.

С 1989 по 1994 – начальник цеха, а потом начальник производства в Ленинградском НИИ вакцин и сывороток производства бактерийных и вирусных препаратов.

С 1994 по 1998 – ОАО «Северная Фармацевтическая Корпорация», начальник производства готовых лекарственных средств.

С 1998 по 2000 – ОАО «Фармсинтез», главный технолог производства готовых лекарственных средств.

С 2000 – по настоящее время является директором по производству компании ЗАО «Фармпроект» (выпуск твердых и мягких лекарственных средств).

Дьякова Елена Сергеевна

Начальник отдела обеспечения качества АО «ВЕРТЕКС»

Дьякова Елена Сергеевна – в 2010 году закончила Санкт-Петербургскую Химико-фармацевтическую Академию по специальности биотехнология, кафедра ГЛС.

С 2010 года по настоящее время работает в компании АО «ВЕРТЕКС». Карьеру начинала с инженера-химика отдела контроля качества, в дальнейшем перешла в отдел обеспечения качества, где занимала должность инженера-технолога, ведущего инженера-технолога. В 2013 году проходила международную стажировку, организуемую торговой палатой г. Гамбурга и правительством г. Гамбурга, в одной из фармацевтических фирм Германии в отделе QA, R&D. С 2013 года – является Начальником отдела обеспечения качества. В должностные обязанности входит поддержание, совершенствование и повышение эффективности, а также контроль за функционированием системы менеджмента качества, участие во внедрении новых проектов.

Черкасова Анна Владимировна

Начальник лаборатории ТЛФ АО «ВЕРТЕКС»

Черкасова Анна Владимировна в 2009 году закончила Санкт-Петербургскую Химико-фармацевтическую Академию, в 2015 году защитила кандидатскую диссертацию по специальности «Технология получения лекарств».

С 2009 года по настоящее время работает в компании АО "ВЕРТЕКС". Карьеру начинала с инженера-технолога лаборатории ТЛФ, в 2011 году переведена на должность ведущего инженера-технолога лаборатории ТЛФ, в 2012 году – на должность заместителя начальника лаборатории ТЛФ, с 2014 года возглавила лабораторию ТЛФ. В функциональные обязанности входит разработка новых проектов и внедрение их в постоянное производство.

Елена Варик

Руководитель подразделения подбора и организационного развития, Servier
Елена работает в компании Servier с 2005 года.

Татьяна Тырина

Старший специалист по подбору персонала, Servier
Татьяна работает в компании с 1997 года.

Дмитрий Шавко

Старший специалист по подбору персонала, Servier
Дмитрий работает в компании Servier с 2010 года.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ

УЧРЕДИТЕЛЬ - МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД КУЛЬТУРЫ И ОБРАЗОВАНИЯ

ВЕСТНИК ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

www.nstar-spb.ru

Газета «Санкт-Петербургский вестник высшей школы» учреждена в 2004 году Международным общественным Фондом культуры и образования (г. Санкт-Петербург), издается и распространяется информагентством «Северная Звезда».

МЫ СИНТЕЗИРУЕМ БУДУЩЕЕ

АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ

тел./факс: +7 812 457 11 11
info@acticomp.ru
www.acticomp.ru

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СТАТЬИ КОНФЕРЕНЦИИ

CONFERENCE ARTICLE

СЕКЦИЯ 1. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ НЕЙРОСЕТЕВАЯ МОДЕЛЬ ИНГИБИРОВАНИЯ NA^+/H^+ ОБМЕННИКА ТИПА 1 В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГУАНИДИНОВ

Гниденко М.Г., студ. 6 курса, Гурова В.В., клин. ординатор
Руководитель: **Васильев П.М.,** докт. биол. наук, ст. науч. сотр.
Консультант: **Гурова Н.А.,** докт. мед. наук., доцент
Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: marina32_93@mail.ru

С использованием технологии искусственных нейронных сетей на основе гуанидин-центрированных электронных параметров построена модель для прогнозирования ингибирующей активности Na^+/H^+ обменника 1 типа в ряду циклических гуанидинов.

Ключевые слова: *искусственные нейронные сети, ингибиторы NHE-1, циклические гуанидины, квантово-химическое моделирование.*

Na^+/H^+ обменники (NHE) – мембранные белки, осуществляющие электронейтральный перенос протонов в обмен на ионы натрия; из них наиболее изученной изоформой является NHE-1. Исследования показали, что ингибирование NHE-1 уменьшает повреждение клеток во время ишемии и реперфузии, поэтому в настоящее время NHE-1 рассматривается в качестве мишени для поиска новых цитопротекторных соединений [1]. Производные циклических гуанидинов обладают широким спектром фармакологической активности, что позволяет считать данные соединения перспективными для поиска ингибиторов NHE-1. Известно также, что искусственные нейронные сети позволяют аппроксимировать зависимости любой сложности и широко используются для анализа соотношений «химическая структура – биологическая активность» [2].

Целью настоящей работы является построение для производных циклических гуанидинов нейросетевой модели, связывающей NHE-1 ингибирующую активность и гуанидин-центрированные электронные параметры, рассчитанные квантово-химическим методом.

Экспериментальная часть

Обучающую выборку составили данные о 78 производных циклических гуанидинов, NHE-1 ингибирующая активность которых была ранее экспериментально изучена на кафедре фармакологии ВолгГМУ *in vitro* в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ М по методике [3]. Методом k-средних в программе Statistica 8 выполнен кластерный анализ, найдены 4 кластера, отражающие разный уровень активности: высокий $\Delta > 51\%$; умеренный $51\% \geq \Delta > 33\%$; низкий $33\% \geq \Delta > 0\%$; неактивные соединения $\Delta \leq 0\%$. Заряды на атомах рассчитывали методом AM1 в программе HyperChem 8.0. В качестве независимых переменных использовали суммарные заряды неводородных атомов 0-7 окружения углеродного атома гуанидинового фрагмента Q_0-Q_7 [4] (рисунок 1).

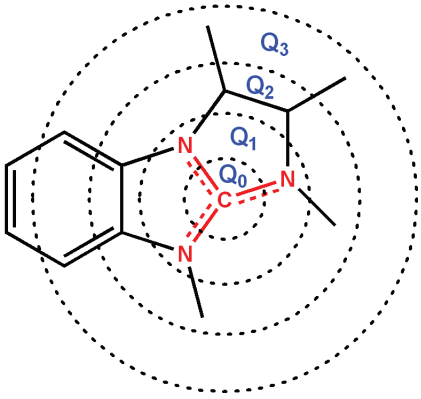


Рис. 1. Схема расчета гуанидин-центрированных электронных параметров.

Нейросетевое моделирование проводили в программе Statistika 8, архитектура сети – многослойный перцептрон MLP. При моделировании задавалось 5 вариантов сэмплинга с объемами обучающей-тестовой-валидационной выборок 60-20-20%. Для каждого варианта сэмплинга программой рассчитывалось по 200 сетей, из них осуществлялся автоматический отбор 50 наиболее адекватных, из которых по совокупности точности обучения, тестирования и валидации выбирались 5 наиболее хороших. Для 25 сетей проводили оценку точности на объединенной выборке и по результатам отбирали лучшую.

Всего были рассчитаны 1000 нейросетевых моделей, описывающих зависимость бинарного показателя NHE-1 ингибирующей активности «высокая/невысокая» от 8 электронных гуанидин-центрированных параметров Q_0-Q_7. Лучшая нейросеть с архитектурой MLP-8-12-2(Exponential-Identity) показала точность 89.7 %. На обучающей выборке коэффициент корреляции Спирмена между 78 экспериментальными и прогнозными оценками составил $R_S = 0.678$, что соответствует уровню значимости $p < 1 \cdot 10^{-11}$.

Полученная нейросетевая модель была применена для прогноза NHE-1 ингибирующей активности 12 новых химических структур; для всех соединений получена прогнозная оценка активности «высокая $\Delta > 51\%$». Новые вещества были экспериментально изучены *in vitro* по методике [3]. Прогнозные и экспериментальные оценки NHE-1 ингибирующей активности новых соединений приведены в таблица 1.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ *IN SILICO* И *IN VITRO* NHE-1 ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГУАНИДИНОВ

Шифр	Прогноз		Эксперимент
	Δ%[1)]	F_m[2)]	Δ%[1)]
VMA-13-21	> 51	0.998	72.3
VMA-13-20	> 51	0.999	70.1
VMA-13-24	> 51	0.997	69.9
VMA-13-16	> 51	0.998	68.2
VMA-13-17	> 51	0.990	65.9
VMA-13-23	> 51	0.998	64.9
VMA-13-15	> 51	0.999	62.1
VMA-13-19	> 51	0.998	61.3
VMA-13-22	> 51	0.998	60.3
VMA-13-18	> 51	0.998	54.1
VMA-13-10	> 51	0.999	52.4
VMA-13-25	> 51	0.980	39.4

1. При концентрации вещества $1 \cdot 10^{-8}$ М.

2. Функция принадлежности к расчетному классу.

Из 12 высокоактивных по прогнозу соединений 11 в эксперименте показали высокую активность. Таким образом, точность поиска с помощью, построенной квантово-химической нейросетевой модели высокоактивных NHE-1 ингибиторов в ряду производных циклических гуанидинов составила 91.7%

Выводы

Построена нейросетевая квантово-химическая модель зависимости высокой NHE-1 ингибирующей активности от гуанидин-центрированных электронных параметров производных циклических гуанидинов. Полученная модель показала высокую точность в направленном поиске новых высокоактивных ингибиторов Na^+/H^+ обменника 1-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Orlowski J., Grinstein S. Na^+/H^+ exchangers // Compr. Physiol. – 2011. – V. 1. – № 4. – P. 2083-2100.

2. Баскин И.И., Маджидов Т.И., Варнек А.А. Введение в хемоинформатику: учеб. пособие. Часть 4. Методы машинного обучения. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2016. – 330 с.

3. Гурова Н.А., Спасов А.А., Питерсен А.С. Метод изучения влияния новых соединений на активность натрий-водородного обменника // Вестник ВолгГМУ. – 2011. – № 2. – С. 70-72.

4. Васильев П.М., Муравьева В.Ю., Гурова Н.А., Яналиева Л.Р., Ворфоломеева В.В., Анисимова В.А., Богославцева М.В. Ансамблевый дискриминантный анализ зависимости NHE-1 ингибирующей активности циклических гуанидинов от центрированных на гуанидиновый фрагмент электронных параметров // Вестник ВолгГМУ. – 2016. – № 2. – С. 87-90.

SUMMARY

QUANTUM-CHEMICAL NEURAL NETWORK MODEL FOR INHIBITION OF NA^+/H^+ EXCHANGER TYPE 1 AMONG CYCLIC GUANIDINE DERIVATIVES

Gnidenko M.G., 6th year student, Gurova V.V., clinic. intern
Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

The model to predict the inhibitory Na^+ / H^+ exchanger type 1 activity among cyclic guanidines was built by using the simulated neural network technology based on guanidine-centric electronic parameters.

Keywords: *simulated neural networks, NHE-1 inhibitors, cyclic guanidines, quantum-chemical modeling.*

REFERENCES

1. Orlowski J., Grinstein S. Na^+/H^+ exchangers // Compr. Physiol. – 2011. – V. 1. – № 4. – P. 2083-2100.

2. Baskin I.I., Madzhidov T.I., Varnek A.A. Introduction to Cheminformatics: tutorial. Part 4. Machine Learning Methods. – Kazan: Publishing House of Kazan University, 2016. – 330 p.

3. Gurova N.A., Spasov A.A., Pitersen A.S. Method of studying the effect of novel compounds on the activity of sodium-hydrogen exchanger // Journal of VolgSMU. – 2011. – № 2. – P. 70-72.

4. Vassiliev P.M., Muravyova V.Yu., Gurova N.A., Yanalieva L.R., Vorfolomeeva

5. V.V., Anisimova V.A., Bogoslavtseva M.V. Ensemble discriminant analysis of relationships between NHE-1-inhibitory activity of cyclic guanidines and the electronic parameters of guanidine fragment // Journal of VolgSMU. – 2016. – № 2. – P. 87-90.

МИМЕТИКИ 2-МЕТОКСИЭСТРАДИОЛА: ИНТЕРПРЕТАЦИЯ СООТНОШЕНИЙ «СТРУКТУРА – ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ» МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Зефиров Н.А., мл. науч. сотр., Пикулина Ю.А., студ. 5 курса,
Чернышов Н.А., студ. 4 курса, Евдокимова А.В., студ. 1 курса
Руководитель: **Зефирова О.Н.**, докт. хим. наук, проф.
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3, Российская Федерация

E-mail: kolaz92@gmail.com

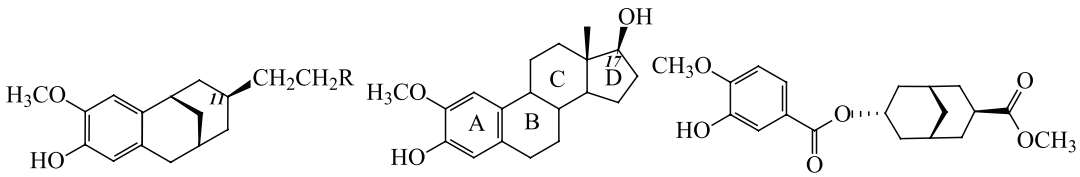
Проведен компьютерный докинг нестероидных миметиков противоопухолевого агента 2-метоксиэстрадиола на основе производных бицикло[3.3.1]нонана с 3-гидрокси-4-метоксифенильным фрагментом в модель колхицинового домена тубулина. Предложено возможное объяснение различия в цитотоксичности продокированных соединений по отношению к клеткам карциномы легких A549. Сделан прогноз структур новых потенциальных лигандов тубулина на основе сложных эфиров алкоксиарильных спиртов с кислотами, содержащими адамантановый фрагмент.

Ключевые слова: *2-метоксиэстрадиол, противоопухолевая активность, тубулин, мостиковые группировки, компьютерное моделирование.*

2-Метоксиэстрадиол – метаболит стероидного гормона эстрадиола – проявляет антипролиферативную активность по отношению к различным видам опухолевых клеток как за счет воздействия на тубулиновую систему (по колхициновому домену) [1], так и за счет ангиогенной активности, инициации синтеза активных кислородных метаболитов и др. 2-Метоксиэстрадиол обладает относительно низкой общей токсичностью, что делает его привлекательным соединением-лидером для дальнейших модификаций. В литературе описано много примеров функционализации его стероидного скелета [1], но число метаболически стабильных и эффективных *in vivo* соединений представлено единичными примерами. В связи с этим возникает интерес к применению нестандартных подходов к созданию аналогов 2-метоксиэстрадиола, например, замене стероидного скелета исходной молекулы другим структурным шаблоном [2, 3]. В настоящем исследовании представлены полученные с помощью компьютерного молекулярного моделирования результаты интерпретации «структура – цитотоксичность» для описанных в работе [2] веществ.

Экспериментальная часть.

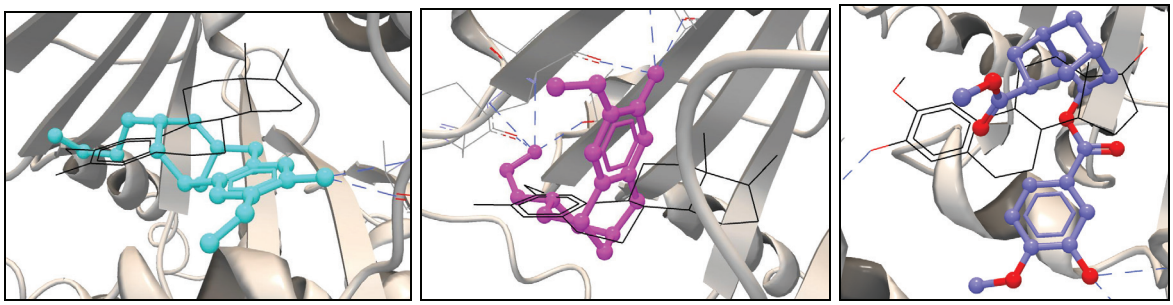
Изначально нами был проведен автоматический докинг 2-метоксиэстрадиола и соединений **1а**,**б** и **2** (рисунок 1) в трехмерную модель комплекса *N*-дезацетил-*N*-(2-меркаптоацетил)колхицина с тубулином (PDB ID: 1SA0), который выполняли с помощью программы CLC Drug Discovery Workbench (Version 3.0; evaluation license 2017). Параметры: заданное значение радиуса: 13–16 Å, число итераций 300–500). При отборе моделей принимались во внимание как значения скоринг функций, рассчитанных по указанной программе, так и результаты тестирования указанных веществ **1 а**,**б** и **2** на клетках легочной эпителиальной карциномы человека A549 в MTT тесте: заметная цитотоксичность для **1а** и **2** (IC_{50}~4.0 и 6 μM соответственно) и низкая активность для **1б** (IC_{50}>50μM); для 2-метоксиэстрадиола: IC_{50} = 0.10±0.05 μM [2].



1а R=CH_2CH_3 **1б** R=OH *2-Мет оксиэст радиол* **2**

Рис. 1. Структуры для моделирования: – 2-метоксиэстрадиол и его миметики.

Базируясь на предположении, что полученные значения цитотоксичности определяются только связыванием с белком, мы попытались объяснить их с помощью молекулярного моделирования. По результатам докинга соединений **1а** и **1б** в трехмерную модель колхицинового домена тубулина (при условии полной гибкости лигандов) в каждом случае из пяти рассчитанных вариантов расположения структуры в колхициновом сайте есть только один, удовлетворяющий указанным выше критериям (рисунок 2 а,б).



а) б) с)

Рис. 2. Варианты расположения структур **1а**, **1б** и **2** в колхициновом домене тубулина по результатам автоматического докинга (CLC Drug Discovery Workbench), наилучшим образом соответствующие критериям отбора моделей (см. текст). Молекула 2-метоксиэстрадиола представлена для сравнения, водородные связи обозначены пунктирными линиями (атомы водорода не показаны для ясности).

Как видно из рисунка 2 а,б, тип связывания веществ **1 а**,**б** с белком отличается от такового для молекулы 2-метоксиэстрадиола. Структура **1а** располагается так, что *н*-бутильный заместитель при C^{11} попадает в ту же область, что и метил метоксигруппы 2-метоксиэстрадиола и участвует в тех же гидрофобных взаимодействиях с боковыми цепями Valα181 и Metβ259, а также с алкильной частью боковой цепи Lysβ322. Фенольный гидроксил соединения **1а** образует водородную связь с атомом кислорода основной цепи Asnβ239 и атомом азота основной цепи Alaβ250 (рисунок 2а). Структура **1б** расположена иначе – гидроксильная группа заместителя при C^{11} образует четыре водородные связи: с атомами кислорода основной цепи Valβ315 и Aspβ350 и атомами азота основной цепи Lysβ352 и Valβ351 (рисунок 2б). Фенольный гидроксил соединения **1б** образует водородную связь с атомами кислорода Lysβ352 и Alaβ317 и атомом азота основной цепи Alaβ354. Большое число водородных связей приводит к тому, что молекула **1б** удерживается в «угловой» конформации, в которой плоскость ароматического кольца, аннелированного с уплощенным шестичленным циклом мостиковой группы, оказывается почти перпендикулярной условной плоскости второго кольца бицикло [3.3.1] нонана с заместителем при C^{11}. Такое расположение не соответствует фармакофорной модели лиганда колхицинового домена [1] и может объяснять наблюдаемое различие в активности веществ **1а** и **1б**.

Наиболее энергетически выгодная позиция соединения **2**, как видно из рис. 2с, также отличается от таковой для исходной молекулы (важно отметить, что это единственный вариант расположения структуры **2**, резко отличающийся от такового для ее неактивного аналога с «обратным» присоединением заместителей [2]). В указанной позиции фенольный гидроксил соединения **2** образует водородную связь с остатками Asnβ249 и Alaβ250, а метил метоксигруппы попадает в область, близкую к метиленовой цепи остатка Lysβ254. Данная модель показывает, что для смещения 3-гидрокси-4-метоксифенильного фрагмента структуры **2** в область белка, занимаемую кольцом “А” 2-метоксиэстрадиола, необходима вариация заместителей в указанном фрагменте.

Полученные результаты позволили сделать прогноз новых потенциальных лигандов колхицинового домена тубулина на основе структурного типа **2**. Эти соединения представляют собой сложные эфиры различных алкоксиарильных спиртов с кислотами, содержащими каркасную группу. Спрогнозированные соединения были синтезированы нами по реакции этерификации соответствующих спиртов с адамантилуксусной и адамантанкарбоновой кислотами. По предварительным данным биотестирования в МТТ тесте все они проявили цитотоксичность по отношению к культуре клеток А549 в микромолярном интервале концентраций, а для одного вещества доказана способность вызывать эффект на микротубулярную сеть.

Выводы

На основе проведенного исследования методом компьютерного молекулярного моделирования предложено объяснение закономерности структура – цитотоксичность для миметиков 2-метоксиэстрадиола на основе производных бицикло[3.3.1]нонана, аннелированного или замещенного с 3-гидрокси-4-метоксифенильным фрагментом, а также сделан прогноз новых структурных типов потенциальных лигандов колхицинового домена тубулина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зефиров Н.А., Зефирова О.Н. 2-Метоксиэстрадиол и его аналоги: синтез и соотношения «структура – антипролиферативная активность». ЖОРХ. 2015; 14, 1231–1240.

2. Nurieva E.V., Zefirov N.A., Mamaeva A.V., Grishin Y.K., Kuznetsov S.A., Zefirova O.N. Synthesis of non-steroidal 2-methoxyestradiol mimetics based on the bicyclo[3.3.1]nonane structural motif. Mendeleev Commun. 2017; 27: №3 (in press).

3. Leese M.P., Jourdan F.L., Major M.R., Dohle W., Hamel E., Ferrandis E., Fiore A., Kasprzyk P.G., Potter B.V.L. Tetrahydroisoquinolinone-based steroidomimetic and chimeric microtubule disruptors. ChemMedChem. 2014; 9: 85-108.

Работы поддержаны грантами РФФИ (15-03-04894) и РАН (ОХНМ 9).

SUMMARY

2-METHXYESTRADIOL MIMETICS: INTERPRETATION OF THE "STRUCTURE – CYTOTOXICITY RELATIONSHIP" BY COMPUTER MOLECULAR MODELING

Zefirov N.A., researcher, Pykulina Yu.A., 4th year student,
Chernyshov N.A., 4th year student, Evdokimova A.B., 1st year student
M.V. Lomonosov Moscow State University;
1/3, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

Computer docking of non-steroidal mimetics of anticancer agent 2-methoxyestradiol based on the bicyclo[3.3.1]nonane annelated or substituted with 3-hydroxy-4-methoxyphenyl group into the model of colchicine domain of tubulin was carried out. The possible explanation of the differences in cytotoxicity of the docked compounds to the human lung carcinoma cell line A549 was suggested. The prediction of novel putative tubulin ligands based on the esters of alkoxyaryl alcohols bearing adamantane substituent was made.

Keywords: *2-methoxyestradiol, antitumour activity, tubulin, bridged groups, computer molecular modeling.*

REFERENCES

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

2. Nurieva E.V., Zefirov N.A., Mamaeva A.V., Grishin Y.K., Kuznetsov S.A., Zefirova O.N. Synthesis of non-steroidal 2-methoxyestradiol mimetics based on the bicyclo[3.3.1]nonane structural motif. Mendeleev Commun. 2017; 27: №3 (in press).

3. Leese M.P., Jourdan F.L., Major M.R., Dohle W., Hamel E., Ferrandis E., Fiore A., Kasprzyk P.G., Potter B.V.L. Tetrahydroisoquinolinone-based steroidomimetic and chimeric microtubule disruptors. ChemMedChem. 2014; 9: 85-108.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ ХАНДЕЛИИ

Зиямухамедова М.М., соискатель
Руководитель: **Назарова З.А.,** докт.фарм.наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека 45, Узбекистан

E-mail: rano.1988@bk.ru

Разработана технология стоматологического геля на основе жидкого экстракта ханделии волосолистной с использованием метода математического планирования экспериментов – четырёхфакторный несимметричный дробный план на основе латинского параллелепипеда первого порядка, где были изучены ряд факторов, влияющих на качество и структурно-механические показатели геля, таких как вид и количество гелеобразователя, количество пластификатора, а также терапевтическая активность разработанных композиций.

Ключевые слова: *гель ханделии, гелеобразователь, пластификатор, предельное напряжение сдвига, эффективная вязкость, оптимизация, математическое моделирование, критерий Фишера*

Профилактика и лечение заболеваний ротовой полости до сих пор остаётся одной из актуальных проблем современной фармации. Следует отметить, что эти хронические воспалительные процессы кроме причинения локальных воспалений влияют на общее состояние организма. Учитывая сравнительно мягкое действие на организм препаратов растительного происхождения, в последние годы уделяется внимание созданию комбинированных лекарственных средств, в состав которых входят биологически активные вещества, полученные из растительного сырья, в чистом виде или в виде вытяжек. Одним из таких препаратов является жидкий экстракт ханделии волосолистной разработанной сотрудниками Ташкентско-

го Фармацевтического института [1]. Жидкий экстракт ханделии волосолистной получен на основе 96% спирта этилового и проведены доклинические испытания на кафедре терапевтической стоматологии Ташкентской Медицинской Академии [5].

Экспериментальная часть

Фармацевтическая технология неразрывно связана с оптимизацией исследовательских работ, в частности, при разработке геля из противовоспалительного жидкого экстракта ханделии волосолистной (Handelia trychophylla, Screnk) был использован дробный четырёхфакторный план эксперимента по латинскому кубу первого порядка [6]. При разработке новой лекарственной формы – геля были выбраны следующие факторы: вид гелеобразователя (фактор А), их количество (фактор В), количество пластификатора (фактор С), а также терапевтическая активность (фактор Д) разработанных композиции. При этом были подобраны вспомогательные вещества, обеспечивающие соответствующие качественные показатели и стабильность геля. Вид и количество подобранных вспомогательных веществ оценивались по следующим показателям: предельное напряжение сдвига (y^{I}), эффективная вязкость (y^{II}), сумма флавоноидов в пересчете на рутин (y^{III}), противовоспалительная активность (y^{IV}), проницаемость капилляров (y^{V}). Матрица планирования экспериментов, факторы и их уровни, использованные при оптимизации состава и технологии геля ханделии, приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

ФАКТОРЫ И ИХ УРОВНИ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ГЕЛЯ ХАНДЕЛИИ

Фактор А вид гелеобразователя	Факторв В концентрация гелеобразователя	Фактор С концентрация глицерина	Фактор Д термоустойчивость
a_1 – желатин	b_1 – 2%	c_1 – 3	d_1 – 20
a_2 – КМЦ	b_2 – 4%	c_2 – 5	d_2 – 30
a_3 – NaКМЦ	b_3 – 6%	c_3 – 10	d_3 – 45

Таблица 2

ДРОБНОЙ ЧЕТЫРЁХФАКТОРНЫЙ ПЛАН ЭКСПЕРИМЕНТА ПО ЛАТИНСКОМУ КУБУ ПЕРВОГО ПОРЯДКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЯ ХАНДЕЛИИ

№	A	B	C	D	Номер испытания					
					y^{I}	y^{II}	y^{III}	y^{IV}	y^{V}	L
1	a_1	b_3	c_1	d_1	694,21	84,32	0,0601	31,2	117,9	2
2	a_2	b_2	c_2	d_1	781,43	65,67	0,0595	30,8	117,1	2
3	a_3	b_1	c_3	d_1	965,52	71,52	0,0608	31,4	116,9	2
4	a_1	b_3	c_1	d_2	668,98	100,97	0,0603	32,1	115,7	3
5	a_2	b_2	c_2	d_2	806,00	148,66	0,0607	32,4	116,5	3
6	a_3	b_1	c_3	d_2	593,01	99,51	0,0609	28,3	115,2	3
7	a_3	b_3	c_3	d_3	556,14	205,98	0,0611	33,8	118,6	4
8	a_2	b_2	c_2	d_3	755,00	89,14	0,0592	26,7	115,2	3
9	a_1	b_1	c_1	d_3	956,52	70,15	0,0597	24,5	113,4	2
10	a_3	b_3	c_3	d_1	282,10	270,87	0,0590	31,3	83,4	3
11	a_2	b_2	c_2	d_1	370,76	564,20	0,0604	30,5	84,7	2
12	a_1	b_1	c_1	d_1	451,36	411,95	0,0607	32,2	86,9	1
13	a_1	b_3	c_1	d_2	307,22	300,91	0,0605	29,8	115,7	3
14	a_2	b_2	c_2	d_2	485,15	587,33	0,0599	29,1	116,3	3
15	a_3	b_1	c_3	d_2	603,55	320,44	0,0595	30,1	115,1	3
16	a_1	b_3	c_1	d_3	530,03	125,67	0,0601	24,2	85,4	3
17	a_2	b_2	c_2	d_3	605,70	193,77	0,0597	23,8	88,6	3
18	a_3	b_1	c_3	d_3	807,13	129,50	0,0590	25,1	87,7	3

Данные эксперимента подвергали дисперсионному анализу, результаты которого приведены в таблице 3.

Таблица 3

ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ ПО ПОЛУЧЕНИЮ ГЕЛЯ ХАНДЕЛИИ

Качественные показатели	Источник дисперсии	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	$F_{эксп.}$	$F_{табл.}$
Предельное напряжение сдвига	Фактор А	2	6990624,16	3495312,08	0,252336	4,5
	Фактор В	2	7305389,95	3652694,98	0,263698	4,5
	Фактор С	2	6990624,16	3495312,08	0,252336	4,5
	Фактор D	2	7116609,01	3558304,505	0,256883	4,5
	Остаток	2	27703673,3	13851836,63	-	4,5
	Общая сумма	8	699574,006	-	-	4,5
Эффективная вязкость	Фактор А	2	887368,26	443684,13	0,244629	4,5
	Фактор В	2	887400,11	443700,05	0,244638	4,5
	Фактор С	2	887368,26	443684,13	0,244629	4,5
	Фактор D	2	1337141,41	668570,71	0,368623	4,5
	Остаток	2	-3627397, 6	-1813698,80	-	4,5
	Общая сумма	8	371880,431	-	-	4,5
Количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин	Фактор А	2	- 0,2597276	-0,1298638	-0,1904772	4,5
	Фактор В	2	-0,2597278	-0,12986388	-0,1904773	4,5
	Фактор С	2	-0,259728	-0,1298638	-0,1904772	4,5
	Фактор D	2	-0,259727	-0,12986338	-0,1904766	4,5
	Остаток	2	-1,3635626	-0,68178131		4,5
	Общая сумма	8	-0,3246529	-		4,5
Противовоспалительная активность	Фактор А	2	15456,0027	7728,001389	-0,3332746	4,5
	Фактор В	2	15469,4427	7724,721389	-0,3335644	4,5
	Фактор С	2	15456,0027	7728,001389	-0,3332746	4,5
	Фактор D	2	15609,1477	7804,573892	-0,3365768	4,5
	Остаток	2	-46376,186	-23188,0930	-	4,5
	Общая сумма	8	167,449445	-	-	4,5 4,5
Проницаемост капилляров	Фактор А	2	202527,029	101263,5147	-0,2503626	4,5
	Фактор В	2	202526,669	101263,3347	-0,2503621	4,5
	Фактор С	2	202950,029	101475,0147	-0,2508854	4,5
	Фактор D	2	204615,329	102307,6647	-0,2529441	4,5
	Остаток	2	-808934,92	-404467,461	-	4,5
	Общая сумма	8	3684,13611	-	-	4,5

Однородность дисперсии проверяли с помощью критерия Фишера выявлено, что $F_{эксп}<F_{табл.}$. Это означает, что модель адекватна и на полноту процесса технологии геля ханделии, не оказывает существенное препятствия ни один из выбранных факторов. Для оптимизации процесса получения, геля ханделии была составлена таблица предпочтений для выделения лидера, как это обычно делают в турнирах: предпочтения отмечаются единицей, а отсутствие их – нулем. Для каждого уровня фактора подсчитывается предпочтение. «Лидер» (L) получает самое большое количество очков. При сравнении всех уровни факторов установлено что, вид гелеобразователя существенного влияние на качество полученных гелей не оказывает. Вместе с тем, концентрация гелеобразователя имеет следующие тенденции $в_1<в_2<в_3$;

на показатели предельного напряжения сдвига и эффективную вязкость геля в значительной степени оказывает влияние концентрация глицерина, вводимого в качестве пластификатора $c_1<c_2<c_3$; на терапевтическую эффективность, существенное влияние оказали вид и количество используемых вспомогательных веществ, как гелеобразователя, так и концентрация пластификатора. При этом, более высокую терапевтическую эффективность оказали гели, полученные на основе NaКМЦ и КМЦ. Высвобождения флавоноидов из геля, полученного на основе желатина показали сами низкие значения. С учётом результаты турнирной таблицы (Таблица 2, значение L). Лучший результат показал состав №7. Гель ханделии содержащий жидкий экстракт ханделии волосолистной – 20,0 г; лидокаина гидрохлорида – 2,0 г; ментола – 0,1 г; основа – 6% гель NaКМЦ до 100,0 г. Гель на основе Na-КМЦ был приготовлен по следующей технологии: отвешенное количество Na-КМЦ помещали в фарфоровую чашку и заливали водой очищенной с растворенным в ней лидокаином гидрохлоридом, перемешивали и оставляли для набухания на 30-40 мин. К набухшей массе Na-КМЦ добавляли глицерин и тщательно перемешивали. Ментол растворяли в жидком экстракте ханделии волосолистной, затем вводили в гелеую массу и тщательно перемешивали до получения однородной массы. Для проверки соответствия разработанного стоматологического геля требованиям общей фармакопейной статьи «Мази» (ГФХI, вып. 2) и другой нормативной документации были проведены исследования по изучению качественных и количественных показателей геля, в соответствии с требованиями. При этом было проведено определение органолептических показателей (цвет, запах), однородность геля, термоустойчивость в течение шести часов при 40±2 °С, коллоидная стабильность в течение пяти минут при центрифугировании со скоростью 1500 об/мин., pH водного извлечения геля (1:10), потеря в массе при высушивании, количественное содержание активных веществ [3]. Определение эффективной вязкости проводили при помощи прибора Реотест-2 при комнатной температуре [4].

Противовоспалительный эффект стоматологического геля испытали на модели экспериментального воспаления, вызванного формалином. Принцип метода заключается в том, что на тыльную поверхность апоневроза голеностопного сустава правой ноги крыс вводится небольшое количество 2% раствора (0,1-0,12 мл) формалина. Сравнительное изучение противовоспалительной активности геля ханделии и геля Камистад на проницаемость капилляров проводили по методу К. Н. Монакова [2]. Как показали исследования гель на основе жидкого экстракта ханделии волосолистной по противовоспалительной активности не уступает гелю Камистад.

Выводы

Таким образом, на основе математического планирования эксперимента подобран оптимальный состав геля ханделии, изучены его физико-химическое, технологическое и структурно-реологические свойства, в опытах in vivo доказана противовоспалительная активность стоматологического геля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиямухамедова, М.М. Получение жидкого экстракта ханделии волосолистной / Назарова З.А и др. // Химико-фармацевтический журнал. – Т м 40. – № 10. – 2006. – С. 45-47.

2. Зиямухамедова, М.М Изучение биологической активности гели ханделии // Фармацевтический журнал. – №1. – 2012. – С. 74-76.

3. Зиямухамедова М.М., Назарова З.А. Разработка технологии геля «Ханделии» // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации» посвященная Году гармоничного развитого поколения ТашФармИ Ташкент. – 2010. – С. 306.

4. Назарова З.А., Зиямухамедова М.М. Изучение реологических свойств геля, содержащего жидкий экстракт ханделии волосолистной // Фармацевтический журнал. – 2008. – №2. – С.57-59.

5. Сафаров Р.Т. Совершенствование лечения больных пародонтитом с применением лекарственных растений зверобоя шероховатого и ханделии волосолистной.: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Т.: 1-ый Гос Таш МИ. 1999. – 17 с.

6. Зубов, Н.Н. Математические методы и модели в фармацевтической науке и практике / С.З. Умаров, С.А. Бунин // СПб. – 2008. – 272 с.

SUMMARY

APPLICATION OF THE METHOD OF MATHEMATICAL PLANNING FOR THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY GEL HANDEL

Ziyamukhamedova M.M., applicant
Tashkent Pharmaceutical institute;
45, Oybek str. Tashkent, 100015, Uzbekistan

The technology of dental gel-based liquid extract Handel volosolistnoy using the method of mathematical planning of experiments – chetyrëhfaktorny asymmetrical fractional plan based on the Latin parallelepiped of the first order, which have been studied a number of factors affecting the preparation of the gel technology, such as gelling agents, their number, the amount of plasticizer, and the therapeutic activity of compositions developed.

Keywords: *gel handelii, gelling agent, plasticizer, yield stress, the effective viscosity, Fisher's exact test.*

REFERENCES

1. Ziyamuhamedova M.M., Nazarova Z.A. and others. Production of liquid extract Handelia trychophylla. Pharmaceutical Chemistry Journal. Volume 40, number 10, 2006. – P. 45-47.

2. Ziyamuhamedova M.M. and others. The study of the biological activity of Handelia gels. Pharmaceutical Journal. – №1, 2012. – P. 74-76.

3. Ziyamuhamedova M.M., Nazarova Z.A. Development of the gel technology "Handelia". Materials science and so forth. Conf. "Integration of education, science and production in the pharmacy" is dedicated year of harmoniously developed generation TashFarmI Tashkent, 2010. – P. 306.

4. Nazarova Z.A., Ziyamuhamedova M.M. Study of the rheological properties of the gel containing the liquid extract Handelia trychophylla. Pharmaceutical Journal. 2008. – №2. – P. 57-59.

5. Safarov R.T. Improving the treatment of patients with periodontitis using medicinal plants Hypericum rough and Handelia trychophylla.: Author. Dis. ... Cand. med. – T.: 1st State Tash MI. 1999. – 17 p.

6. Zubov N.N., Umarov S.Z., Bunin S.A. Mathematical methods and models in pharmaceutical science and practice. SPb., 2008. – 272 p.

ХЕМОИНФОРМАТИКА

Кунина А.Н., Петроченко А.А., студ. 1 курса
Руководитель: **Косякова Г.П.,** канд. биол. наук., каф. высш. матем.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alena2014petrochenko@gmail.com

Хемоинформатика – это мультидисциплинарное направление теоретической химии, находящееся на стыке химии, информатики, биологии, фармакологии, физики и математической статистики, ориентированное на разработку математических моделей связывающих физические, химические или биологические свойства молекул на основе известных экспериментальных данных.

Хемоинформатика – это научная дисциплина, охватывающая дизайн, создание, организацию, управление, поиск, анализ, распространение, визуализацию и использование химической информации.

Ключевые слова: *хемоинформатика, химическая информатика, молекулярная информатика, молекулярное моделирование.*

Хемоинформатика и ее основы

Одной из важнейших задач химии является создание веществ с заданными свойствами. Особенно отчетливо данную мысль выразил Дж. Хэммонд: «Наиболее фундаментальной и привлекательной задачей химии является не создание новых молекул, а создание свойств». Очевидно, что часто применяющийся метод проб и ошибок для создания вещества с заданными свойствами является крайне неэффективным.

По этой причине особенно острым становится вопрос предсказания свойств еще не полученных химических соединения или материалов. Именно эта задача является основной для хемоинформатики.

Согласно определению, данному А.Варнеком и И.Баскиным:

Хемоинформатика – это часть теоретической химии, базирующаяся на своей собственной молекулярной модели; в отличие от квантовой химии, в которой молекулы представлены как ансамбли электронов и ядер, и основанного на силовых полях молекулярного моделирования, имеющего дело с классическими «атомами» и «связями», хемоинформатика рассматривает молекулы как объекты в химическом пространстве.

Хемоинформатика находится на пересечении химии и информатики. В основе хемоинформатики лежит представление о химическом пространстве – совокупности всех доступных химических объектов (химических соединений, реакций, смесей, растворов, каталитических систем, материалов и др.). Отличительной особенностью хемоинформатики является то, что в её рамках прогнозирование свойств химических объектов осуществляется путём переноса (интерполяции) известных значений свойств от сходных химических объектов.

Применение хемоинформатики

Главным ее применением является компьютерный дизайн новых молекул, материалов или реакций, обладающих требуемыми характеристиками на основе компьютерной обработки имеющихся данных.

Высокая эффективность такого виртуального синтеза позволяет существенно уменьшить финансовые и трудовые ресурсы, создать безопасный для живых систем продукт и минимизировать влияние химического производства на окружающую среду. Это является крайне привлекательным для таких наукоемких технологий как создание новых материалов, веществ для промышленности и лекарственных препаратов. В настоящее время практически в каждой крупной фармацевтической компании существует отдел хемоинформатики, биоинформатики и молекулярного моделирования. Актуальной задачей для мировой науки и техники является также приложение подходов хемоинформатики к предсказанию свойств новых материалов и наноматериалов, в частности. Это обусловливает существенный спрос на квалифицированных специалистов в области хемоинформатики в мире. Реализация принятой Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года обуславливает крайнюю необходимость подготовки специалистов-хемоинформатиков уже в ближайшее время.

Основные разделы хемоинформатики

Компьютерное представление химической информации

В хемоинформатике для внутреннего представления структур химических соединений обычно используются молекулярные графы, которые могут быть при необходимости дополнены информацией о трехмерных координатах атомов, а также о динамике их изменения во времени. Долговременное хранение химической информации и обмен ею между приложениями осуществляется при помощи файлов, организованных в соответствии с типами внешнего представления химической информации.

Простейшим типом внешнего представления структур химических соединений являются линейные нотации в виде строки символов.

Второй тип внешнего представления структур химических соединений и реакций между ними основан на непосредственном кодировании матрицы смежности молекулярного графа.

Наконец, третий тип внешнего представления структур химических соединений основан на технологии XML. Наиболее распространённым языком описания химической информации, опирающимся на эти принципы, является CML.

Прогнозирование свойств химических соединений в хемоинформатике основано на применении методов математической статистики и машинного обучения для построения моделей, позволяющих по описанию структур химических соединений предсказывать их свойства (физические, химические, биологическую активность). За моделями, позволяющими прогнозировать количественных характеристики биологической активности, исторически закрепилось англоязычное название Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR). Аббревиатура QSAR часто трактуется расширенно для обозначения любых моделей структура-свойство.

Виртуальный скрининг

Виртуальный скрининг – это вычислительная процедура, которая включает автоматизированный просмотр базы данных химических соединений и отбор тех из них, для которых прогнозируется наличие

желаемых свойств. Чаще всего виртуальный скрининг применяется при разработке новых лекарственных препаратов для поиска химических соединений, обладающих нужным видом биологической активности.

Компьютерный синтез

Компьютерный синтез – область хемоинформатики, охватывающая методы, алгоритмы и реализующие их компьютерные программы, оказывающие помощь химику в планировании синтеза органических соединений, прогнозировании результатов и дизайне новых типов органических реакций на основе обобщения данных по известным синтетическим превращениям.

Выводы

В настоящее время элементы хемоинформатики преподаются во многих университетах мира, в двух зарубежных университетах – Страсбургском (Франция) и Университете штата Индиана (США) – действуют магистерские программы по данной дисциплине. В России первая магистерская программа «Хемоинформатика и молекулярное моделирование» открыта в 2012 году в Казанском федеральном университете.

Кроме того, практически в каждой крупной фармацевтической компании существует отдел хемоинформатики, биоинформатики и молекулярного моделирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баскин И. И., Маджидов Т. И., Антипин И. С., Варнек А. А., статья «Введение в хемоинформатику» (2015). http://cyberleninka.ru/article/n/vvedenie-v-hemoinformatiku-seriya-posobiy

2. Маджидов, Т.И. Введение в хемоинформатику: учебное пособие / Баскин И.И., Антипин И.С., Варнек А.А. // Часть 1. Компьютерное представление химических структур; Часть 2. Химические базы данных; Часть 3. Моделирование структура-свойство; Часть 4. Методы машинного обучения (2013-2015)

3. И. И. Баскин, Е. В. Гордеева, Р. О. Девдариани, Н. С. Зефиров, В. А. Палюлин, М. И. Станкевич (1989). «Методология решения обратной задачи в проблеме связи «структура-свойство» для случая топологических индексов».

SUMMARY

CHEMINFORMATICS

Kunina A. N. 1st year student
Petrochenko A. A. 1st year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
St. Petersburg, Russian Federation

Cheminformatics – a multidisciplinary area of theoretical chemistry at the interface of chemistry, computer science, biology, pharmacology, physics and mathematical statistics, focused on the development of mathematical models linking physical, chemical or biological properties of molecules on the basis of the known experimental data.

Cheminformatics – a discipline encompassing design, development, organization, management, retrieval, analysis, dissemination, visualization and the use of chemical information.

Keywords: *cheminformatics, chemical informatics, molecular informatics, molecular modeling.*

REFERENCES

1. Baskin II, Madjidov TI, Antipin Igor, Varnek AA, article “Introduction to cheminformatics» http://cyberleninka.ru/article/n/vvedenie-v-hemoinformatiku- seriya-posobiy

2. Madjidov TI II Baskin, Antipin IS, AA Varnek Introduction to cheminformatics: a tutorial. Part 1: Computer representation of chemical structures; Part 2. Chemical Database; Part 3: Simulation of structure-property; Part 4: Methods of machine learning.

3. II Baskin, EV Gordeeva, RO Devdariani, NS marshmallows, VA Palyulin, MI Stankevich (1989). “The methodology of solving the inverse problem because the problem of” structure-property “in the case of topological indices.”

ЭВОЛЮЦИЯ ПОПУЛЯЦИИ, ОПИСЫВАЕМОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ, ПРИ УДАЛЕНИИ ЧАСТИ ПОПУЛЯЦИИ ИЗ СИСТЕМЫ

Матвеева Л.Р., студ. 3 курса
Руководитель: **Мошинский А. И.,** канд. техн. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: lidija.matveeva@pharminnotech.com

Была рассмотрена эволюция популяции, описываемой логической моделью, при удалении части популяции из системы. По результатам можно сделать вывод о качественной применяемости простейших моделей для приближённого описания событий в целом классе моделей, причём выводы справедливы и для мягкой модели

Ключевые слова: *модель, популяция, удаление.*

Построение модели всегда подразумевает идеализацию и встаёт вопрос о корректности использования математических результатов о поведении модели в реальной действительности. Малейшее изменение параметров и функций модели может привести к модели с другими свойствами.

Экспериментальная часть

Рассмотрим известное (Ферхюльст, 1838 г.) логистическое уравнение

$$\frac{dx}{dt} = ax - bx^2, \quad a = \text{const} > 0,\ b = \text{const} > 0, \tag{1}$$

которое дополняем слагаемыми, описываемым удаление особей популяции из системы. x – число особей популяции, t – время, коэффициент a – разность между коэффициентами рождаемости и смертности, b описывает эффект торможения потенциально возможной скорости роста культуры. Дополняем «оттоком» вещества (особей) из системы вида mx^n ($m \geq 0$, $n \geq 0$), т.е.

$$\frac{dG}{d\tau} = (1-G)G - \mu G^n, \tag{2}$$

где введены безразмерные параметры: $G = x\frac{b}{a}$, $\quad \mu = \frac{m}{a}\left(\frac{a}{b}\right)^{n-1}$, $\quad \tau = at$.

Нас будут интересовать стационарные решения уравнения (2) и их устойчивость, т.е. во главу угла поставим качественное поведение решений уравнения (2) в зависимости от параметров n и μ.

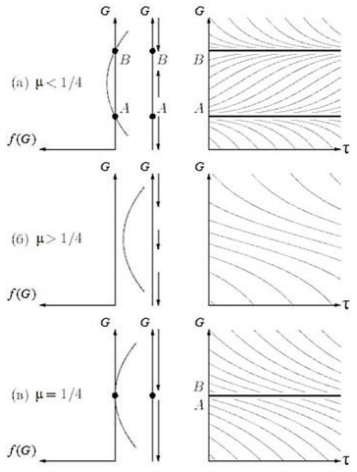


Рис. 1.
Недолов(а), перелов(б)

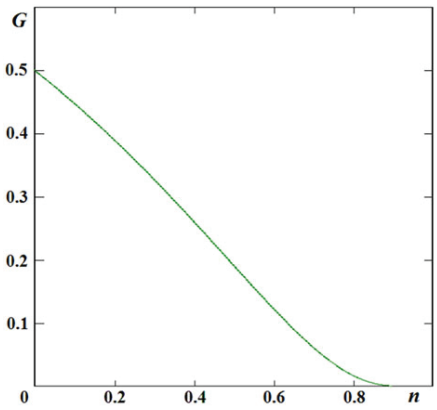


Рис. 2.
Оптимизация (в) рыболовства; $f(G) = G(1 - G) - \mu$

1. $n = 0$ *в уравнении* (2). [1] Для конкретизации терминологии будем считать, что уравнение (2) описывает эволюцию количества рыбы в озере, тогда μ характеризует интенсивность рыболовства. В случае μ = 0 – два стационарных состояния: устойчивое $G_1 = 1$ и неустойчивое $G_2 = 0$. При небольших μ (μ <1/4) ситуация качественно совпадает с таковой при μ = 0. Система имеет два равновесных состояния *A* и *B* (рисунок 1) – вещественные корни квадратного уравнения $G - G^2 - \mu = 0$, описывает стационарные состояния системы. Состояние *B* устойчиво: популяция в этом случае несколько меньше, чем неотлавливаемая, но она восстанавливается при малых отклонениях *G* от значения *B*. Состояние *A* неустойчиво: если размер популяции упадет ниже уровня *A*, то в дальнейшем популяция будет уничтожена, поскольку квадратура (2) при $G \to 0$ будет сходящейся, когда $n = 0$. Три различных варианта развития популяции представлены на рисунок 1. В центре рисунок 1 изображено (одномерное) векторное поле, т.е. в каждой точке *G*, представляющей текущее состояние популяции приложен вектор скорости изменения этого состояния: $dG/d\tau$. Стрелка показывает направление движения точки *G* при возрастании времени. Справа на рисунок 1 показана форма интегральных кривых рассматриваемого дифференциального уравнения. Значение μ = 1/4 является бифуркационным. В данном случае уравнение $G - G^2 - 1/4 = -(1/2 - G)^2 = 0$ имеет двукратный корень $G = 1/2$. Точки *A* и *B* сливаются и далее (μ> 1/4) стационарные решения отсутствуют, нет вещественных корней. Вариант равновесия при μ = 1/4 ($G = 1/2$) является неустойчивым. При μ> 1/4 популяция исчезает за конечное время [поскольку квадратура (2) будет всегда сходиться]. Максимальное значение скорости прироста популяции при отсутствии отлова есть $\max[G(1 - G)] = 1/4$ и реализуется при $G_* = 1/2$. Дальше – угроза уничтожения популяции, т.е.

$$\max(\mu G^n) = \max\,[G(1 - G)] = 1/4\ . \qquad (3)$$

Из этого соотношения следует, что значение μ_* при оптимальных условиях равно $\mu_* = 2^{n-2}$, что при $n = 0$ как раз и дает $\mu_* = 1.4$.

2. n>0 в уравнении (2). Эта модель ($n = 0$) позволяет предъявить способ борьбы с уничтожением популяции. Устойчивость восстанавливается, если заменить жесткое планирование обратной связью. Решение о квоте вылова следует принимать в зависимости от достигнутого состояния системы, как в уравнении (2) функция μG^n при n>0. Средний многолетний «доход» μG^n в этом состоянии оптимален, когда линия μG^n проходит через вершину параболы $G(1 - G)$, при $\mu_* = 2^{n-2}$. Она устойчива и при оптимальном значении коэффициента μ. Линеаризованное уравнение для описания эволюции малого отклонения *G* от точки $G_* = 1/2$ ($G = G_* + \bar{G}$, $|\bar{G}| << G_*$) для оптимальной стратегии ($\mu_* = 2^{n-2}$) имеет вид:

$$\frac{d\left(G_* + \bar{G}\right)}{d\tau} = \left(1 - G_* - \bar{G}\right)\left(G_* + \bar{G}\right) - \mu_*\left(G_*^n + \bar{G}\frac{dG^n}{dG}\bigg|_{G=G_*}\right) \Rightarrow$$

$$\frac{d\bar{G}}{d\tau} = \underbrace{\left(1 - G_*\right)G_* - \mu_* G_*^n}_{=0} + \left(1 - 2G_* - \mu_* n G_*^{n-1}\right)\bar{G} \Rightarrow \frac{d\bar{G}}{d\tau} = -\frac{n}{2}\bar{G}.$$

где:

G_0 – начальное значение возмущение численности популяции. При n>0 решения стремятся к нулю, т.е. $G_* = 1/2$, соответствующее максимальной производительности отлова, устойчиво. С ростом числа *n* устойчивость растёт.

При оптимальных условиях вылова ($\mu_* = 2^{n-2}$, $G_* = 1/2$) следует различать два варианта. При $n \geq 1$ точка *A* переместилась теперь в точку ноль. В случае 0<n<1 между точками $G = 0$ и $G = 1/2$ возникает неустойчивая стационарная точка уравнения (2), координату которой можно определить из графика рис. 2. Точка $G = 0$ становится устойчивой.

В общем случае ($\mu \neq \mu_*$) при $n = 1$ точка $G = 0$ становится устойчивой при μ≥1, оставаясь неустойчивой при μ<1. Итак, введение обратной связи стабилизирует систему, которая без обратной связи разрушилась бы при оптимизации параметров.

В общем случае [$n \neq 0$ в уравнении (2)] интерес представляет описание граничной ситуации. Точка G_k определяется и соотношением $n\mu_k G_k^{n-1} = 1 - 2G_k$. Решение приводит к равенствам: $G_k = \dfrac{1-n}{2-n}$, $\mu_k = \dfrac{(1-n)^{1-n}}{(2-n)^{2-n}}$, имеющим практический интерес при 0≤n<1. Графики функций $G_k(n)$ и $\mu_k(n)$ представлены на рисунке 3.

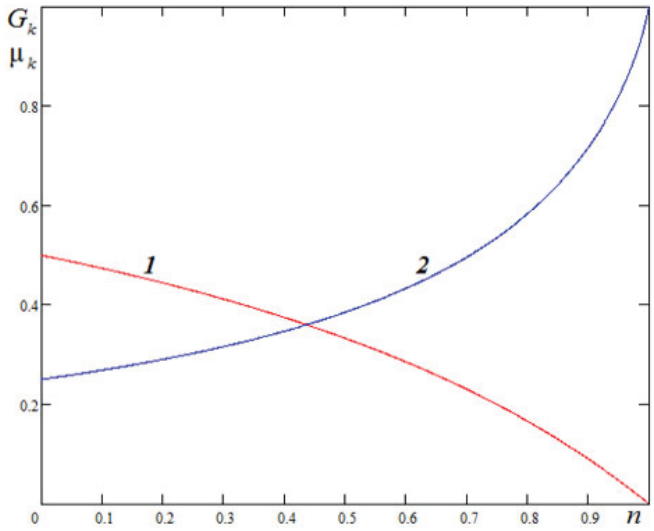


Рис. 3. *1* – G_k, *2* – μ_k.

Отметим, что функция отлова μG^n такова, что в частном случае $n = 2$, путем перенормировки безразмерных переменных, позволяет уравнение (2) свести к логистическому, как и при $n = 1$ ($\mu < 1$). Однако, при $\mu > 1$ «каноническое» форма безразмерного уравнения имеет вид $dG/d\tau = -G - G^2$, что при возрастании времени приводит к экспоненциальному вымиранию популяции. Хотя вид уравнений при указанных преобразованиях упрощается, но анализ менее удобен, поскольку мы «спрятали» целевую функцию отлова μG^n «смешав» ее с другими слагаемыми исходного уравнения.

Выводы

В реальном процессе функции и параметры, присутствующие в модели обычно плохо известны, поэтому качественные выводы мягкого моделирования, опирающиеся на определенную свободу в выборе параметров модели, полезны при принятии решений. В таком случае можно сделать вывод о качественной применимости простейших моделей для приближенного описания событий в целом классе моделей. Причем для этого даже не нужно знать точного вида конкретной жесткой модели: выводы справедливы для мягкой модели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арнольд В.И. «Жесткие» и «мягкие» математические модели. Изд. 4-ое, стереотипное. М.: Изд-во МЦНМО, 2013. – 32 с.

SUMMARY

EVOLUTION OF THE POPULATION DESCRIBED LOGISTIC MODEL, DURING REMOVAL OF THE PART POPULATIONS FROM THE SYSTEM

Matveeva L.R., 3th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Evolution of the population described by logical model during removal of a part of population from system has been considered. By results it is possible to draw a conclusion on qualitative applicability of the elementary models for the approximate description of events in the whole class of models, and conclusions are fair also for soft model.

***Keywords*:** *model, population, removal.*

REFERENCES

1. Arnold V. I. “Rigid” and “soft” mathematical models. Prod. the 4th, stereotypic. M.: MTsNMO publishing house, 2013. 32 p.

ФОРМУЛА ШЕННОНА

Нигуль А.И., Петрова М.А., студ. 1 курса
Руководитель: **Косякова Г.П.** канд. биол.наук, каф. высш. матем.
Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: margarita-petrova-99@mail.ru

В 1948 году, исследуя проблему рациональной передачи информации через зашумлённый коммуникационный канал, Клод Шеннон предложил революционный вероятностный подход к пониманию коммуникаций и создал первую, истинно математическую, теорию энтропии. Его сенсационные идеи быстро послужили основой разработки двух основных направлений: теории информации, которая использует понятие вероятности и эргодическую теорию для изучения статистических характеристик данных и коммуникационных систем, и теории кодирования, в которой используются главным образом алгебраические и геометрические инструменты для разработки эффективных кодов.

***Ключевые слова*:** *Клод Шеннон, энтропия, информационный блок.*

Доказательство

Если I – количество информации;
N – количество возможных событий;
p_i – вероятность i-го события,
то количество информации для событий с различными вероятностями можно определить по формуле:

$$I = -\sum_{i=1}^{N} p_i \log_2 p_i$$

При равновероятных событиях получаемое количество информации максимально.

Определение по Шеннону

Клод Шеннон предположил, что прирост информации равен утраченной неопределённости, и задал требования к её измерению:

1. мера должна быть непрерывной; то есть изменение значения величины вероятности на малую величину должно вызывать малое результирующее изменение функции;

2. в случае, когда все варианты (буквы в приведённом примере) равновероятны, увеличение количества вариантов (букв) должно всегда увеличивать значение функции;

3. должна быть возможность сделать выбор (в нашем примере букв) в два шага, в которых значение функции конечного результата должно являться суммой функций промежуточных результатов.

Свойства

Формула Шеннона имеет следующий вид:

$$H = -\sum_{i=0}^{N-1} p_i \log_2(p_i) = \sum_{i=0}^{N-1} p_i \log_2\left(\frac{1}{p_i}\right) \quad (1)$$

Знак минус в формуле (1) не означает, что энтропия – отрицательная величина. Объясняется это тем, что $p_i \leq 1$ по определению, а логарифм числа меньшего единицы – величина отрицательная. По свойству логарифма $-\log(a) = \log\left(\frac{1}{a}\right)$, поэтому эту формулу можно записать и во втором варианте, без минуса перед знаком суммы.

$\log_2\left(\frac{1}{p_i}\right)$ интерпретируется как частное количество информации, получаемое в случае реализации i-ого варианта. Энтропия в формуле Шеннона является средней характеристикой – математическим ожиданием распределения случайной величины $\{I_0, I_1, \ldots I_{N-1}\}$.

Приведем пример расчета энтропии по формуле Шеннона. Пусть в некотором учреждении состав работников распределяется так: ¾ – женщины, ¼ – мужчины. Тогда неопределенность, например, относительно того, кого вы встретите первым, зайдя в учреждение, будет рассчитана рядом действий, показанных в таблице 1.

	p_i	$1/p_i$	$I_i=log_2(1/p_i)$, *бит*	$p_i*log_2(1/p_i)$, *бит*
Ж	3/4	4/3	$\log_2(4/3)=0,42$	3/4 * 0,42=0,31
М	1/4	4/1	$\log_2(4)=2$	1/4 * 2=0,5
∑	*1*			*H=0,81 бит*

В качестве единицы информации Клод Шеннон предложил принять один бит.

Информационная энтальпия

Мера неопределённости или непредсказуемости информации, неопределённость появления какого-либо символа первичного алфавита. При отсутствии информационных потерь численно равна количеству информации на символ передаваемого сообщения.

Например, в последовательности букв, составляющих какое-либо предложение на русском языке, разные буквы появляются с разной частотой, поэтому неопределённость появления для некоторых букв меньше, чем для других. Если же учесть, что некоторые сочетания букв (в этом случае говорят об энтропии порядка, см. ниже) встречаются очень редко, то неопределённость уменьшается еще сильнее.

Для иллюстрации понятия информационной энтропии можно также прибегнуть к примеру из области термодинамической энтропии, получившему название демона Максвелла. Концепции информации и энтропии имеют глубокие связи друг с другом, но, несмотря на это, разработка теорий в статистической механике и теории информации заняла много лет, чтобы сделать их соответствующими друг другу.

Энтропия – это количество информации, приходящейся на одно элементарное сообщение источника, вырабатывающего статистически независимые сообщения.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://de.ifmo.ru/bk_netra/page.php?tutindex=13&index=28
2. http://chem21.info/info/196388/
3. http://inf777.narod.ru/inf_posobie_popova/razdel_3/3.3.htm

SUMMARY

FORMULA SHANNON

Petrova M.A, Nigul A.I. 1st year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
St. Petersburg, Russian Federation

In 1948, exploring the problem of efficient transmission of information through noisy communication channel, Claude Shannon proposed probabilistic revolutionary approach to understanding communication and created the first truly mathematical theory of entropy. His sensational ideas quickly became the basis for the development of two core areas: information theory that uses the concept of probability and ergodic theory to study the statistical characteristics of data and communication systems, and coding theory, which uses mainly algebraic and geometric tools to develop effective codes.

Keywords: *Claude Shannon, entropy, information unit.*

REFERENCES

1. http://de.ifmo.ru/bk_netra/page.php?tutindex=13&index=28
2. http://chem21.info/info/196388/
3. http://inf777.narod.ru/inf_posobie_popova/razdel_3/3.3.htm

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ CIS- БЕЛКА И РАЗРАБОТКА АФФИННОЙ К НЕМУ МОЛЕКУЛЫ МЕТОДАМИ «STRUCTURE BASED DRUG DESIGN»

Пац К.М., студ. 4 курса
Руководители: **Порозов Ю.Б.**, к.м.н., зав. лаб. структурной биоинформатики НИУ ИТМО,
Яковлева Е.П., д.б.н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: karina.paz@pharminnotech.com

На основе аминокислотной последовательности белка CIS осуществлено компьютерное моделирование его трехмерной структуры, проведен анализ его взаимодействия с элонгином B/C с помощью молекулярного докинга, а также проведена молекулярная динамика данных структур для оценки их стабильности и возможности дальнейшего использования для разработки аффинных структур к CIS белку.

Ключевые слова: *структурная биоинформатика, компьютерное моделирование, in silico-скрининг, компьютерная химия.*

Cytokine inducible SH2-containing protein (CIS) – белок семейства SOCS (suppressor of cytokine signaling), участвующий в сигнальном пути JAK/STAT, который играет важную роль в контроле иммунного ответа и присутствует в естественных клетках-киллерах. Наличие консервативного SH2-домена обеспечивает присоединение CIS к фосфорилированному тирозину (ФТ) JAK-кнназы, что не позволяет последней активироваться и представляет способ отрицательной регуляции сигнального пути. Как следствие, происходит подавление иммунного ответа [1]. Связав с SH2-доменом CIS белка малую молекулу вместо ФТ и заблокировав CIS, можно добиться усиления иммунного ответа, что подтверждается недавними исследованиями, где также отмечается положительный эффект отсутствия экспрессии генов CIS в борьбе с опухолями [2]. Кроме того, такая молекула может использоваться в качестве линкера в технологии PROTAC (proteolysis targeting chimeras) [3], которая подразумевает присоединение поврежденных белков к белку, способному взаимодействовать с убиквитинлигазой, что приводит к уничтожению прикрепленного белка в протеасоме. В случае CIS такое взаимодействие достигается в результате взаимодействия с элонгином B/C (рис. 1).

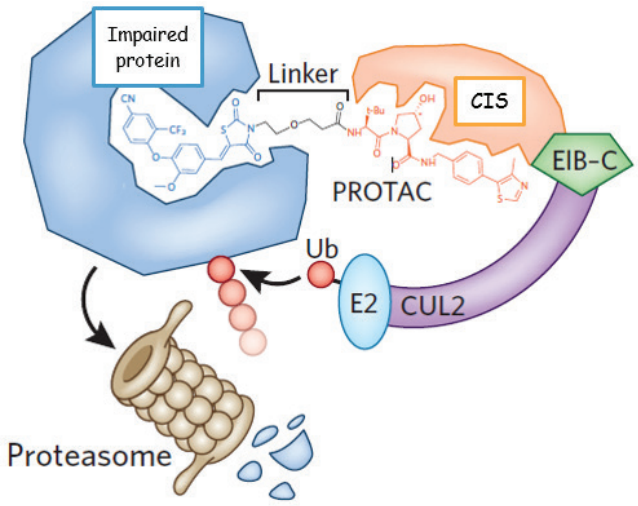


Рис. 1. Схема технологии PROTAC.

Кроме того, показано, что элонгин играет существенную роль во взаимодействии CIS с JAK-киназой и оказывает влияние на возможность его связывания с ФТ, что не характерно для других белков семейства SOCS [4].

Компьютерные методы дизайна лекарств позволяют во многих случаях ограничить пространство

исследования. В данной работе используется подход, основанный на информации о структуре мишени – Structure Based Drug Design, – основным методом которого является молекулярный докинг. На более поздних этапах исследования, когда лиганд (или ряд соединений-лидеров) уже определен, используются методы, позволяющие осуществить его оптимизацию (поиск взаимосвязи «структура-активность», оценка параметров ADME и др.).

Экспериментальная часть

На предварительном этапе, на основе данных об аминокислотной последовательности белка CIS с помощью онлайн-сервиса Protein Model Portal (http://www.proteinmodelportal.org) была получена информация о потенциальной структуре CIS белка из разных баз данных (SWISS-MODEL, ModWeb, IntFOLD2 и др.). При сравнении полученных структур была отобрана структура, предоставленная базой ModWeb, как наиболее полная (рис. 2).

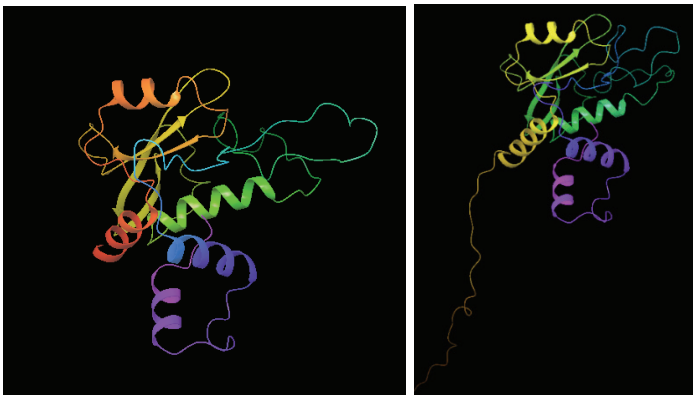


Рис. 2. Сравнение структур из баз ModWeb (слева) и IntFOLDTS2.

Остальные этапы экспериментальной работы проводились в программной среде Maestro 2016-4 (Schrödinger) с набором различных сервисов для моделирования, включенных в программу.

Для отобранной трехмерной структуры была проведена оптимизация с добавлением недостающих атомов и редактированием боковых цепей и минимизация, направленная на сведение молекулы к наиболее энергетически выгодному состоянию. Далее работа велась по двум направлениям.

1. Исследование взаимодействия CIS и элонгина B/C. В частности, проверялось предположение о том, что оно заключается в стабилизации SH-2 домена элонгином. Для этого в базе ProteinDataBank (http://www.rcsb.org/pdb) была выбрана кристаллическая структура комплекса SOCS-2 с элонгином при разрешении 1.9Å (PDB-код – 2C9W), как наиболее точная. Из этого комплекса была выделена структура элонгина, проведена ее оптимизация и минимизация и осуществлен молекулярный докинг (BioLuminate) со структурой CIS. В результате, был отобран комплекс с наименьшим значением энергии и параметра RMSD (Root-mean square deviation) для интерфейса взаимодействия по сравнению с комплексом из PDB. Для проверки гипотезы о стабилизации была проведена молекулярная динамика, которая позволила проследить за подвижностью исследуемой структуры в окружении молекул воды (использовался протокол TIP3P, с достаточной точностью моделирующий дипольный момент молекул воды). Данная процедура проводилась с помощью сервиса Desmond с использованием графического ускорителя (GPU). Время симуляции составило 100 наносекунд.

2. Разработка аффинной молекулы к белку CIS. Проведено выравнивание комплекса «ФТ-SH-2 домен» из PDB (код 2HMH) на структуру CIS для оценки расположения аминокислот SH-2 домена CIS, взаимодействующих с ФТ. В настоящее время подготовлена библиотека фрагментов и проведен первый этап виртуального скрининга.

Результаты и обсуждение

Результаты молекулярной динамики не дают однозначного ответа на вопрос о том, действительно ли SH-2 домен белка CIS стабилизируется элонгином. Это становится ясным из анализа флуктуаций отдельных аминокислот (RMSF), входящих в состав SH-2 домена и участвующих во взаимодействии с ФТ – например, ARG107 (рис. 3).

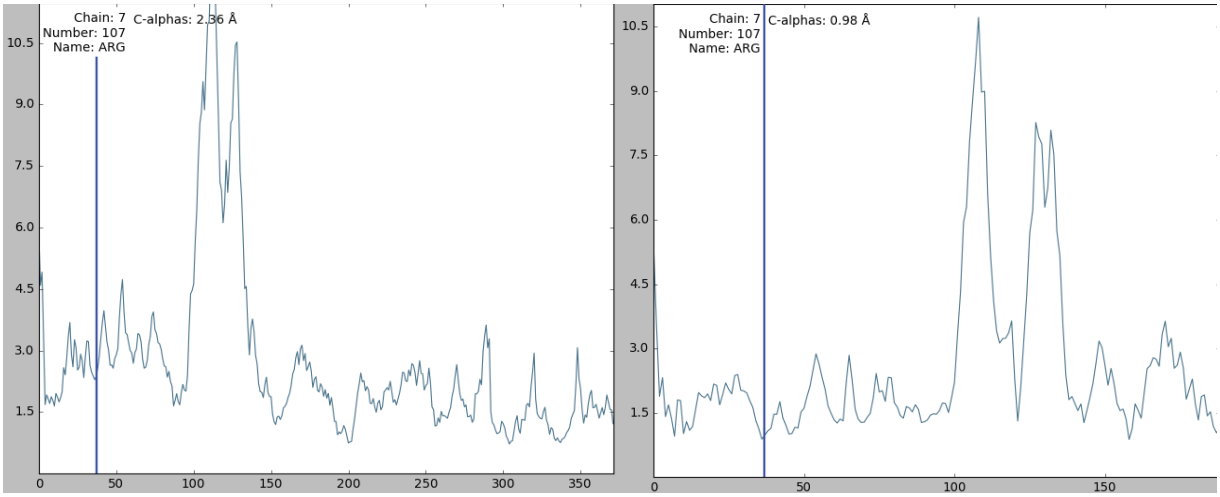


Рис. 3. Результаты молекулярной динамики (ось абсцисс – номер остатка, ось ординат – RMSF, Å). Слева комплекс «CIS-элонгин», справа – CIS.

Поскольку из литературы известно лишь то, что в отсутствие элонгина, образование комплекса CIS-JAK значительно подавлено, можно сделать другие предположения о том, каков механизм этого взаимодействия. Например, можно предположить, что элонгин, образуя комплекс с CIS, подходит к JAK-киназе на достаточно близкое расстояние, которое дает возможность для их непосредственного взаимодействия. Данная гипотеза представляет интерес, и будет исследована в ходе работы.

В ходе анализа определены аминокислоты, участвующие во взаимодействии с ФТ, что позволяет провести докинг подготовленной библиотеки с использованием Glide. Наиболее перспективные соединения будут проанализированы на предмет возможных наиболее эффективных заместителей и ADME-Tox свойств.

Вывод

В ходе работы было проведено компьютерное моделирование структуры белка CIS, изучено его взаимодействие с элонгином B/C, а также проведен анализ аминокислот, участвующих во взаимодействии CIS-ФТ, отобраны первые фрагменты, способные потенциально блокировать это взаимодействие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shuai, K. Regulation of JAK–STAT signaling in the immune system / K. Shuai. B. Liu // Nature Reviews Immunology. – 2003. – Vol. 3 (11). – P. 900-911.

2. CIS is a potent checkpoint in NK cell-mediated tumor immunity / R. B. Delconte et al // Nature Immunology. – 2016. – Vol. 17(7). – P. 816-824.

3. Deshaies, R. J. Protein degradation: Prime time for PROTACs / R. J. Deshaies // Nature Chemical Biology. – 2015. – Vol. 11(9). – P. 634-635.

4. Elongin B/C recruitment regulates substrate binding by CIS / J. Piessevaux et al // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283 (31). – P. 21334-21346.

SUMMARY

COMPUTATIONAL MODELING OF THE STRUCTURE OF CIS PROTEIN AND DEVELOPMENT OF THE AFFINE MOLECULE BY «STRUCTURE BASED DRUG DESIGN» METHODS

Pats K.M., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Based on the amino acid sequence of the CIS protein a computer simulation of its three-dimensional structure was performed. We analyzed its interaction with elongin B/C with the help of molecular docking, and carried out

the molecular dynamics of these structures to assess their stability and the possibility of their applicability for the further development of the structures, which are selective to the CIS protein.

Keywords: *structure bioinformatics, computational modeling, in silico-screening, computational chemistry.*

REFERENCES

1. Shuai, K. Regulation of JAK–STAT signaling in the immune system / K. Shuai. B. Liu // Nature Reviews Immunology. – 2003. – Vol. 3 (11). – P. 900-911.

2. CIS is a potent checkpoint in NK cell-mediated tumor immunity / R. B. Delconte et al // Nature Immunology. – 2016. – Vol. 17(7). – P. 816-824.

3. Deshaies, R. J. Protein degradation: Prime time for PROTACs / R. J. Deshaies // Nature Chemical Biology. – 2015. – Vol. 11(9). – P. 634-635.

4. Elongin B/C recruitment regulates substrate binding by CIS / J. Piessevaux et al // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283 (31). – P. 21334-21346.

РАЗНОВИДНОСТИ КОМПЬЮТЕРНЫХ ВИРУСОВ И МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ ОТ НИХ

Пятиизбянцев Т.А., Гиленко А.О., студ. 1 курса

Руководитель: **Косякова Г.П.,** канд. биол. наук., каф. высш. матем.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: alya.gilenko@mail.ru

Защита личной информации и нормальной работоспособности персональных компьютеров сейчас, как никогда, актуальна. Все чаще в средствах массовой информации появляются сообщения о различные рода пиратских проделках компьютерных хулиганов, о появлении все более совершенных вредоносных программ. Поэтому цель данной работы: выяснить пути проникновения и влияние вирусов на работу компьютера и определить методы защиты от них.

Ключевые слова: *вирус, антивирус, информация, защита.*

Компьютерный вирус был назван по аналогии с биологическими вирусами за сходный механизм распространения. Человеческий вирус внедряется в клетку, после чего начинает размножаться, компьютерный вирус действует аналогичным образом.

Компьютерный вирус – разновидность компьютерных программ или вредоносный код, отличительным признаком которых является способность к размножению (саморепликация). Проникнув в компьютерную систему, вирус может ограничиться безобидными визуальными или звуковыми эффектами, но может вызвать потерю или искажение данных, утечку личной и конфиденциальной информации.

Вирусы не возникают сами по себе, а создаются людьми. Наиболее вероятными причинами, толкающими вирусо-писателей на создание и распространение вредоносного программного обеспечения, являются: обычное юношеское хулиганство, попытки самоутверждения на основе достигнутого интеллектуального уровня; мошенничество с целью присвоения ресурсов жертвы. Создание и распространение вредоносных программ (в том числе вирусов) преследуется в России согласно Уголовному кодексу РФ (гл. 28, ст. 273).

Первыми известными вирусами являются Virus 1,2,3 и ElkCloner для ПК Apple II, появившиеся в 1981 году. Первые вирусные эпидемии относятся к 1987 – 1989 годам: Brain (более 18 тысяч зараженных компьютеров, по данным McAfeeJerusalem (проявился в пятницу 13 мая 1988 года, уничтожая программы при их запуске), червь Морриса (свыше 6200 компьютеров, большинство сетей вышло из строя на срок до пяти суток), DATACRIME (около 100 тысяч зараженных ПЭВМ только в Нидерландах). В 1990 году появляется первый коммерческий антивирус Symantec NortonAntiVirus. В несколько последующих лет были испробованы самые необычные способы проникновения в систему и заражения файлов (Dir II –

1991, PMBS, Shadowgard, Cruncher – 1993). Кроме того, появились вирусы, заражающие объектные файлы (Shifter, 1994) и исходные тексты программ (SrcVir, 1994). С распространением пакета MicrosoftOffice получили распространение макровирусы (Concept, 1995).

Вирусы распространяются, копируя свое тело и обеспечивая его последующее исполнение: внедряя себя в исполняемый код других программ, заменяя собой другие программы, прописываясь в автозапуск и другое. Основные признаки его проявления вируса: прекращение работы или неправильная работа ранее успешно функционировавших программ; медленная работа компьютера; невозможность загрузки операционной системы; исчезновение файлов и каталогов или искажение их содержимого; изменение даты и времени модификации файлов; неожиданное значительное увеличение количества файлов на диске; существенное уменьшение размера свободной оперативной памяти; вывод на экран непредусмотренных сообщений или изображений.

Кроме вирусов принято выделять еще, по крайней мере, три вида вредоносных программ:

Троянские программы – по основному назначению троянские программы совершенно безобидны или даже полезны. Но когда пользователь запишет программу в свой компьютер и запустит ее, она может незаметно выполнять вредоносные функции.

Логические бомбы – программа или ее отдельные модули, которые при определенных условиях выполняют вредоносные действия.

Программы-черви нацелены на выполнение определенной функции. Некоторые вирусы-черви (например, CodeRed) существуют не внутри файлов, а в виде процессов в памяти зараженного компьютера

Вирусы в системах документооборота – документы, хранящиеся в базах данных таких систем документооборота, как LotusNotes и MicrosoftExchange, тоже могут содержать вирусы, точнее, вредоносные макрокоманды.

Главным оружием в борьбе с вирусами являются антивирусные программы.

Антивирус – это программа, способная распознавать и уничтожать только известные вирусы. Антивирус против конкретного вируса может быть написан только в том случае, когда у программиста есть в наличии хотя бы один экземпляр этого вируса. Далее представлены наиболее популярные лицензионные антивирусные программы, которые можно приобрести, в т.ч. и через Интернет: Антивирус Касперского, **Eset NOD32**, **Norton (Symantec)**, Доктор Веб, Avira **avast!,** TrendMicro, **AVG** (24 версии), **McAfee** (3 версии). Примеры бесплатных программ-антивирусов: BitDefenderFreeEdition, AVG Anti-VirusFreeEdition 2013, avast! FreeAntivirus, AviraFreeAntivirus, Comodo, BitDefenderFreeEdition, SecurityEssentials, RisingAntivirusFreeEdition, Zillya, Ad-Aware FREE InternetSecurity, PandaCloudAntivirus, Avast, Avira.

Выводы

Для предотвращения заражения вирусом и соответственно всех его последствий необходимо правильно выбрать и установить в систему антивирусное программное обеспечение и соблюдать элементарные меры предосторожности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Д.А., Парандовский А.А., Парандовский А.К. Энциклопедия компьютерных вирусов. – М.: «СОЛОН-Р», 2001.

2. Левин А.Ш. Самоучитель полезных программ. 4-е издание. – СПБ.: Питер, 2005.

3. Мостовой Д.Ю. Современные технологии борьбы с вирусами – Мир ПК. – №8. 2001.

4. Островский С. Компьютерные вирусы Информатика, январь 2002.

5. http://www.viruslist.com – Все угрозы.

6. http://www.bytemag.ru – BYTE/Россия – Что нужно знать о компьютерных вирусах.

7. http://www.wasm.ru – Вирусология.

8. http://abisoft.ru – Интернет-магазин пограммного обеспечения.

9. http://antivibest.ru – Антивирусные программы.

SUMMARY

TYPES OF COMPUTER VIRUSES AND METHODS OF PROTECTION AGAINST THEM

Pyatiizbyantsev T.A. and Gilenko A.O., 1st year students
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The personal information protection and normal operation of personal computers now more than ever, relevant. Increasingly in the media there are reports of various kinds of pirate tricks computer bullies, the emergence of increasingly sophisticated malware. Therefore, the aim of this work was to investigate pathways and the influence of viruses on the computer and to define methods of protection against them.

Keywords: *virus, antivirus, information, protection.*

REFERENCES

1. Kozlov DA, Parandowski AA, AK Parandowski Computer Virus Encyclopedia. – M .: "SOLON-P", 2001.
2. Levin A.Sh. Self useful programs. 4th edition. – SPb .: Peter, 2005.
3. Bridge DY Modern technologies to combat viruses – PC World. – №8. 2001.
4. S. Ostrovsky Computer viruses Computers, January 2002.
5. http://www.viruslist.com – All threats.
6. http://www.bytemag.ru – BYTE / Russia – What you need to know about computer viruses.
7. http://www.wasm.ru – Virology.
8. http://abisoft.ru – Shop Online pogrammnogo software.
9. http://antivibest.ru – Antivirus programs.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГАЛЬВАНИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ ТОКА ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ПИТАНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ УСТРОЙСТВ

Труханова Ю.А., Разливина Ю.С., студ. 1 курса
Руководитель**: Бабенко А.Ю.,** доцент, канд. юиологич. наук
Санкт-Петербургская Государственная Химико-Фармацевтическая Академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация

E-mail: julia.jessica.rjj@gmail.com

Проведено сравнительное исследование гальванических источников питания, имеющихся на рынке Санкт-Петербурга. Отработана методика ускоренного определения емкости источника и других его характеристик. Проанализирована оправданность применения источников различных производителей по критерию «стоимость-эффективность».

Ключевые слова: *источник питания, батарейка, емкость, гальванические источники тока, энергия.*

Одноразовые гальванические источники питания (батарейки) широко используются при эксплуатации различного электронного оборудования в полевых условиях. Расходы на покупку одноразовых источников питания могут составлять существенную часть эксплуатационных расходов электронной аппаратуры. Поэтому проблема оптимизации используемых источников питания представляется актуальной. Кроме того, применение более эффективных источников питания позволяет в разы снизить количество старых батареек, подлежащих утилизации, внеся вклад в улучшение экологической обстановки.

Экспериментальная часть:

Объектами сравнительного исследования были выбраны батарейки стандарта АА («пальчиковые») с номинальным напряжением 1,5 В, как наиболее распространенные в качестве источников питания портативных и полупортативных устройств.

Основными характеристиками любого источника электрической энергии являются его ЭДС и внутреннее сопротивление. Стандартным способом определения этих величин является снятие нагрузочной характеристики (зависимости напряжения U на подключенной к источнику нагрузке R от тока нагрузки I) [1]. При аппроксимации этой зависимости до пересечения с координатными осями, находятся: ЭДС источника E в точке пересечения с осью напряжений и ток короткого замыкания Iкз в точке пересечения с осью токов.

Внутреннее сопротивление источника r_0 находится по закону Ома: $r_0 = \frac{E}{I_{кз}}$

Сочетание ЭДС и внутреннего сопротивления определяет максимальную полезную выходную мощность, которую источник может передать потребителю: $P_{max} = \frac{E^2}{4r_0}$

Кроме того, большой интерес представляет исследование вопроса о емкости одноразового источника электрической энергии.

Рассмотрим процесс разряда батареи через сопротивление нагрузки R.

При напряжении U на нагрузке выделяется мощность: $P = \frac{U^2}{R}$

Экспериментальным путем установлено, что в процессе разряда батарей, напряжение на нагрузке уменьшается с течением времени по обратно экспоненциальному закону:

$$U(t) = U_0 \exp(-\alpha t)$$

Где:

U_0 – начальное значение напряжения на нагрузке, а α – постоянная разряда.

Мощность, выделяющаяся на нагрузке также будет убывать со временем по обратно-экспоненциальному закону:

$$P(t) = \frac{U_0^2}{R} \cdot \exp(-2\alpha t)$$

Энергия, выделяющаяся на нагрузке за время t будет равна:

$$E(t) = \int_0^t P(t)dt = \frac{U_0^2}{2R\alpha}(1 - \exp(-2\alpha t))$$

В качестве эффективной емкости источника принималось такое количество энергии, которое он передавал нагрузке, до тех пор, пока напряжение на ней не падало до величины $U^{/}$=0,9В за время $t^{/}$. Было экспериментально установлено, что примерно при таком напряжении перестают работать различные «интеллектуальные устройства».

Время разряда $t^{/}$, за которое напряжение на нагрузке падало до 0,9 В, определялось экспериментально. Постоянная разряда α вычислялась по формуле:

$$\alpha \cdot t^{/} = 1 \text{n}\frac{U_0}{U^{/}}, \quad \alpha = \frac{1 \text{n} U_0 / U^{/}}{t^{/}}$$

Таким образом, эффективная емкость источника энергии может быть вычислена как:

$$E_{эф} = \frac{U_0^2}{2R\alpha}(1 - e^{-2\alpha t^{/}}) = \frac{U_0^2 t^{/}}{2R\ln(U_0/U^{/})}(1 - e^{-2\ln(U_0/U^{/})}), \text{ или } E_{эф} = \frac{U_0^2 t^{/}}{2R\ln(U_0/U^{/})}(1 - (\frac{U^{/}}{U_0})^2)$$

Эффективная емкость имеет размерность энергии (измеряется в джоулях).

Также представляет определенный интерес зарядовая емкость источника, равная электрическому заряду, прошедшему через нагрузку за время $t^{/}$. Дело в том, что емкость аккумуляторов традиционно измеряют в mA·h (миллиАмпер-часах), которые имеют размерность заряда (1mAh=3,6 Кл).

$$Q_{эф} = \int_0^{t^{/}} Idt = \int_0^{t^{/}} \frac{U(t)}{R} dt = \frac{U_0}{R}\int_0^{t^{/}} e^{-\alpha t} dt = \frac{U_0}{\alpha R}(1 - e^{-\alpha t}) = \frac{U_0 t^{/}}{R\ln(U_0/U^{/})}\left(1 - \frac{U^{/}}{U_0}\right)$$

При исследовании батарей экспериментально определялись величины U_0 и t'. Сопротивление нагрузки каждый раз подбиралось таким, чтобы начальный ток разряда был равен 40 мА.

Результаты исследования характеристик некоторых исследованных образцов приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГАЛЬВАНИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ ПИТАНИЯ (ЭДС, ВНУТРЕННЕЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ, МАКСИМАЛЬНАЯ МОЩНОСТЬ)

№ п/п	Марка источника	Цена за 1 шт	ЭДС источника, В	Внутреннее сопротивление, Ом	Максимальная отдаваемая мощность, Вт
1.	Everest power	12	1,62	13,97	0,045
2.	Maxell super	23	1,7	10	0,072
3.	Minamoto	15	1,6	8,65	0,074
4.	Космос	25	1,7	10,3	0,070
5.	Фотон	32,5	1,64	9,65	0,064
6.	GP Ultra	75	1,58	5,45	0,114
7.	Duracell turbo max	90	1,6	6,03	0,106
8.	Panasonic	20	1.62	6,23	0,105
9.	Energizer maximum	67,5	1,6	5,93	0,107

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГАЛЬВАНИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ ПИТАНИЯ (ЭФФЕКТИВНАЯ ЕМКОСТЬ, ЭФФЕКТИВНАЯ ЦЕНА)

№ п/п	Марка источника	Цена за 1 шт	Время разряда до 0,9 В при токе 40 мА	Эфф. Емкость $E_{эф}$, кДж	Эфф. Цена Руб/кДж	Зарядовая емкость $Q_{эф}$, А·час	Эфф. цена руб/А·час
1.	Everest power	12	33000	1,085	11,06	0,33	35
2.	Maxell super	23	43500	1,87	12,3	0,568	39
3.	Minamoto	15	6840	0,237	63,3	0,072	208
4.	Космос	25	229000	7,792	3,2	2,354	10,44
5.	Фотон	32,5	265000	10,699	3,04	3,313	10,03
6.	GP Ultra	75	320000	13,008	5,77	3,911	19,23
7.	Panasonic	20	71000	2,95	6,78	0,888	20,58
8.	Duracell turbo max	90	270000	11,21	8,03	3,38	27
9.	Energizer maximum	67,5	260000	10,34	6,53	3,11	21,7

Выводы

Были исследованы такие характеристики источников электрической энергии как ЭДС, внутреннее сопротивление, максимальная выходная мощность, емкость и заряд. Рассчитана удельная стоимость килоджоуля (кДж) энергии и ампер-часа (А*ч) емкости. Отмечено, что выходные мощности и эффективные

емкости источников тока не всегда коррелируют с их ценой (самый дорогой источник имеет не наибольшую емкость и мощность из представленных образцов), прямой зависимости нет. При этом источники из низшей ценовой категории. Наиболее выгодными по критерию «стоимость-эффективность» являются источники тока средней ценовой категории, марки «Фотон», его килоджоуль энергии обходится потребителю дешевле всего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эйдельман Е.Д. Физика с элементами биофизики, М. Геотар, 2013. – 207 с.
2. http://menshikov-y.narod.ru/Bat_AA.htm
3. http://www.powerinfo.ru/babybattery.php

SUMMARY

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF GALVANIC FEEDING DEVICES OF THE ELECTRONIC DEVICES USED FOR THE DELIVERY

Tryhanova J.A., Razlivina J.S., 1st year students.
St, Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg,197376, Russian Federation

The comparative research of the galvanic power supplies which are available in the market of St. Petersburg is conducted. The technique of the accelerated determination of capacity of a source and other its characteristics is fulfilled. Correctness of application of sources of various producers by criterion “cost effectiveness” is analyzed.

Keywords: *power supply, battery, capacity, galvanic feeding devices, energy.*

REFERENCES

1. Eidelman E. D. Physics with biophysics elements, M. Geotar, 2013. – 207 pages.
2. http://menshikov-y.narod.ru/Bat_AA.htm
3. http://www.powerinfo.ru/babybattery.php

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ НАСТОЙКИ ИЗ СМЕСИ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТАВОЛГОЛИСТНОГО

Убайдуллаева Х.А., ассистент-соискатель
Руководитель: **Асатов С.И.,** докт. фарм. наук
100015 Ташкент, улица Айбека, д. 45
г. Ташкент, Республика Казахстан

E-mail: ubaydullaeva.1982@mail.ru

Разработана технология получения настойки методом перколяции из смеси надземных частей тысячелистника таволголистного и горца птичьего, взятых в соотношении 2:1 и в том числе изучен математический модель процесса перколировании.

Ключевые слова: *флаваноид, математическая модель, перколяция, доклиническое исследование.*

Несмотря на наличие широкого ассортимента высокоэффективных синтетических лекарственных средств, интерес к препаратам растительного происхождения остается стабильным. В настоящее время из общего числа лекарственных препаратов, применяемых в медицинской практике до 40 % составляет препараты из лекарственного растительного сырья. Основным преимуществом препаратов данного класса является средства действующих веществ к организму человека, практическое отсутствие побочных эффектов и возможность длительного применения.

Поэтому одной из основной фармацевтической науки является дальнейшее освоение новых технологий, разработка современных эффективных лекарственных средств на основе растительного сырья. При этом необходимо особое внимание обращать на использование доступных, культивируемых, имеющих достаточные природные запасы природных источников сырья, перспективных в плане внедрения созданных на их основе технологий новых препаратов.

Среди биологически активных соединений, содержащихся в высших растениях, особого внимания заслуживают производные фенил-бензо-глерона (флаваноиды), обладающие широким спектром биологического действия. В настоящее время на основе флавоноидосодержащих растений созданы различные эффективные препараты. К таким флавоноид содержащим растениям относятся горец птичий и тысячелетник таволголистный, настои и отвары которых издавна широко применяется в народной медицине.

Экспериментальная часть

Трава горца птичьего обладает мочегонным, противовоспалительным, вяжущим, тонизирующим, гемостатическим и желчегонным действиями. Его препараты рекомендованы при заболеваниях почек и выводящих путей, камнях в мочевом пузыре и почечнокаменной болезнях и ряде других. Соцветие тысячелистника таволголистного также широко применяется при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, обладает выраженным мочегонным, противовоспалительным, противоязвенным и кровоостанавливающим действием. Такой широкий спектр биологической активности препаратов растений обусловлен наличием в них большой группы разнообразных биологически активных соединений, в том числе флавоноидной природы, макро и микроэлементов (1,2). Доклиническими фармакологическими исследованиями показано, что экстракт смеси надземных частей горца птичьего и тысячелистника таволголистного обладает более высокой биологической активностью, чем экстракты отдельно взятых растений, причем наилучшие результаты получены для экстрактов смеси растений, взятых в соотношении 2:1.

С целью расширения ассортимента растительных гемостатинов на основе отечественных лекарственных растений, нами впервые получена настойка смеси вышеуказанных растений методом перколяции измельченного растительного сырья.

Для установления оптимальных параметров процесса разработан математический модель, в котором изучался связь между выходом веществ степенью измельченности сырья и скоростью перколирования. Использовали полный факторный эксперимент типа $2^к$ в котором факторами были измельченность сырья (x_1) и скорость перколирования (x_2), а параметром оптимизации – выход веществ.

Ниже в таблице 1 приведен план эксперимента и результаты опытов.

Таблица 1

УСЛОВИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Интервал варьирования и уровень фактора	X_1, мм	X_2,	X_1	X_2	$X_1 X_2$	Y_1	Y_2	$\bar{Y}$
Основной уровень, X_0	5,0	48	-	-	+			
Интервал варьирования, S_i	2,0	12	+	-	-			
Верхний уровень, X_i=+1	7,0	56	-	+	-			
Нижний уровень, X_i=-1	3,0	36	+	+	+			

Вывод

Разработан математический модель в котором изучался связь между выходом веществ и скоростью пеколирования при получении настойки из смеси надземных частей тысячелистника таволголистного и горца птичьего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Х., Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А. Биологическая активность таблеток сухого экстракта растений горца птичьего и тысячелистника таволголистного. Журнал «Инфекция Иммунитет Фармакология». – 2014. – № 4. – С.133-137.

2. Пономарев В.Д., Беликов В.Г., Коковнин – Шербак И.И. Математические методы в фармации. – М.: Медицина 1983. – С. 232.

3. Асатов С.И.,Убайдуллаева Х.А.Технология сухого экстракта смеси надземных частей горца птичьего и тысячелистника таволголистного // Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес, Белгород. – 2012. – С. 198-200.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING TINCTURE FROM TERRESTRIAL PARTS OF AVICULALARE L. AND ACHILLEA FILIPENDULINAE L.

Ubaydullaeva Kh.A., Competitor.
Tashkent Pharmaceutical institute
45, Aybek st., Tashkent 100015, reppublic of Uzbekistan

It has been worked out the mathematical model in which the connection between release of substances and percolationspeed was studied.

Keywords*: flavanoid mathematical model percolation pre-clinic research.*

REFERENCES

1. Aliev H. U., Asatov S. I., Ubaydullaeva Kh. A. Study of the biological activity of tablets composition of dry extract plants mixture of AVICULALARE L. AND ACHILLEA FILIPENDULINAE L. //Infection Immunity and Pharmacology – 2014. – №4. – 133-137 pp.

2. Ponamarev V.D., Belikov V.G., Kokovnin-SHerbak I.I. matematicheskie metodi v farmaci// M.: Medicina. – 1983. – 232 p.

3. Asatov S. I., Ubaydullaeva Kh. A. Dry extract technology //Claster approach. Fharmaceutical Socity. Education, Science and business. Belgorod. – 2012. – P. 198-200.

ЯЗЫКИ ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Шабалин В.С., студ. 1 курса
Руководитель: **Косякова Г.П.** канд. биол. наук, каф. высш. матем.
Санкт-Петербургская Государственная Химико-Фармацевтическая Академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация

E-mail: Nidhyogg@yandex.ru

Язык программирования – формальная знаковая система, являющаяся одним из способов записи алгоритмов; совокупность набора символов системы, правил образования и истолкования конструкций из символов для задания алгоритмов с использованием символов естественного языка.

Язык программирования отличается от естественных языков тем, что предназначен для взаимодействия человека с ЭВМ, в то время как естественные языки используются для общения людей между собой.

Со времени создания первых программируемых машин человечество придумало более восьми тысяч языков. Каждый год их число увеличивается.

Ключевые слова: *язык программирования, программирование, программы.*

Понятие о языках программирования

Процессор компьютера – это большая интегральная микросхема. Все команды и данные он получает в виде электрических сигналов, но их можно представить и как совокупности нулей и единиц, т. е. числами. Поэтому реально программа, с которой работает процессор, представляет собой последовательность чисел, называемых машинным кодом.

Написать программу в машинном коде достаточно сложно, поэтому программы в основном создают с помощью так называемых языков программирования. Теоретически программу можно написать и средствами обычного человеческого языка – это называется программированием на метаязыке, но автоматически перевести в машинный код обычный человеческий язык пока невозможно. Перевод выполняют специальные служебные программы, называемые трансляторами, а трансляторов, способных перевести в машинный код обычный человеческий язык, пока не существует (из-за высокой неоднозначности естественного языка).

Языки программирования – искусственные языки. Они обладают малым количеством слов и довольно жесткими требованиями по форме записи операторов (совокупность этих требований образует грамматику и синтаксис языка программирования). Нарушения формы записи приводят тому, что транслятор не может правильно выполнить перевод и выдает сообщение об ошибке.

Компиляторы и интерпретаторы

Что же нужно, чтобы «создать язык программирования»?

На первый взгляд, для этого необходимо определить какие инструкции в нем могут использоваться (их называют операторами), жестко утвердить список ключевых слов, которые допустимо использовать, и разработать правила записи каждого из операторов (правила синтаксиса). Однако этого недостаточно. Для того, чтобы язык имел практическое применение, следует разработать программу, способную транслировать текст, записанный по всем правилам данного языка в машинный код, то есть создать транслятор (переводчик). Таким образом, именно транслятор представляет собой конкретную реализацию идеи языка программирования.

По принципу действия различают два вида трансляторов:

1.Интерпретаторы работают как синхронные переводчики. Они берут один оператор из программы, транслируют в машинный код и исполняют его. Если какой-то оператор многократно используется в программе, интерпретатор всякий раз будет добросовестно выполнять его перевод так, как будто встретил его впервые. Если программа написана на интерпретируемом языке программирования, то ее можно выполнить только на том компьютере, на котором предварительно будет установлен интерпретатор, ведь он должен участвовать в исполнении программы. Содержание программы открыто для пользователя.

2.Компиляторы обрабатывают программу в несколько приемов. Сначала они несколько раз просматривают исходный код, находят общие места, выполняют проверку на отсутствие ошибок синтаксиса и внутренних противоречий, и лишь потом переводят текст в машинный код. В результате программа получается компактной и эффективной. Программы, написанные на компилируемых языках программирования, в посредниках не нуждаются – после компиляции уже получен машинный код, в котором есть все необходимее для работы процессора.

Уровни языков программирования

Язык программирования низкого уровня – это язык программирования, созданный для использования со специальным типом процессора и учитывающий его особенности. Достоинством языков низкого уровня является то, что с их помощью создают самые эффективные программы (краткие и быстрые). Недостаток таких языков в том, что программа, созданная на таком язык, неприменима для процессоров других типов. Чем ниже и ближе к машинному уровень языка, тем меньше и конкретнее задачи, которые ставятся перед каждой командой.

Языки программирования высокого уровня заметно проще в изучении и применении. Программы, написанные с их помощью, можно использовать на любой компьютерной платформе, правда при условии, что для нее существует транслятор данного языка.

Достоинства языков программирования высокого уровня:

1. Алфавит языка значительно шире машинного, что делает его гораздо более выразительным и существенно повышает наглядность и понятность текста;

2. Набор операций, допустимых для использования, не зависит от набора машинных операций, а выбирается из соображений удобства формулирования алгоритмов решения задач определенного класса;

3. Конструкции операторов задаются в удобном для человека виде;

4. Поддерживается широкий набор типов данных.

Существуют также как универсальные, так и специализированные языки программирования.

Языки низкого уровня

К языкам низкого уровня относятся языки Ассемблера. Свое название они получили от имени системной программы Ассемблер, которая преобразует исходные программы, написанные на таких языках, непосредственно в коды машинных команд. Термин «ассемблер» произошел от английского слова assembler – сборщик частей в одно целое. Частями здесь служат операторы, а результатом сборки – последовательность машинных команд.

Язык Ассемблера объединяет в себе достоинства языка машинных команд и некоторые черты языков высокого уровня. Ассемблер обеспечивает возможность применения символических имен в исходной программе и избавляет от утомительного труда по распределению памяти компьютера для команд, переменных и констант.

Ассемблер позволяет также гибко и полно использовать технические возможности компьютера, как и язык машинных команд. Транслятор исходных программ в Ассемблере проще транслятора, требующегося для языка программирования высокого уровня. На нём можно написать столь же эффективную по размеру и времени выполнения программу, как и программу на языке машинных команд. Это достоинство отсутствует у языков высокого уровня.

Языки высокого уровня

1. Фортран – исторически первый компилируемый язык программирования, разработанный в 1954-1958 гг. Джимом Бекусом. Базовые принципы, заложенные в основу этого языка, впоследствии легли в основу многих других языков программирования высокого уровня.

2. Кобол – компилируемый язык программирования для «делового» применения. Этот язык программирования был разработан в 1959-1961 гг. прежде всего для исследований в экономической сфере. Язык позволяет эффективно работать с большим количеством данных, он насыщен разнообразными возможностями поиска, сортировки и распределения.

3. Бейсик – интерпретируемый язык, хотя существуют некоторые версии, для которых имеются компиляторы. Он был создан в 1963 г. при непосредственном участии в его разработке американцев Джона Кемени и Томаса Курца. Данный язык программирования считается простейшим. Однако простота языка программирования оборачивалась, особенно в ранних версиях, трудностями структурирования. Кроме того, Бейсик не допускал рекурсию – интересный прием, позволяющий составлять эффективные и в то же время короткие программы.

4. Паскаль – компилируемый язык программирования, созданный в 1968-1970 г. в Швейцарском Федеральном институте технологии в Цюрихе Никласом Виртом. Сегодня Паскаль является одним из трех основных языков программирования. Строгость и четкость делают его почти идеальным для академического изучения. Этот язык считается базовым во многих неспециализированных высших учебных заведениях и университетах мира.

6. Сотрудник фирмы BellLabs Денис Ритчи создал язык Си в 1972 г. во время совместной работы с Кеном Томпсоном, как инструментальное средство для реализации операционной системы Unix, однако популярность этого языка быстро переросла рамки конкретной операционной системы и конкретных задач системного программирования.

Си – современный язык. Он включает в себя те управляющие конструкции, которые рекомендованы теорией и практикой программирования. Его структура позволяет наилучшим образом использовать возможности современных персональных компьютеров. Программирование на этом языке отличается компактностью и быстротой исполнения.

Характерным недостатком языка стала относительно высокая сложность изучения по сравнению с языками Паскаль и Бейсик.

7. Язык Си$^{++}$ был разработан в 1980 г. Бьерном Страуструпом в компании BellLabs. Си$^{++}$ – компилируемый язык программирования. Очевидно, что очень многое Си$^{++}$ позаимствовал у языка Си. Но Си$^{++}$ отличается от Си в первую очередь разной степенью внимания к типам и структурам данных. Это связано с появлением понятий класса, производного класса и виртуальной функции. Это дает Си$^{++}$ более эффективные возможности для контроля типов данных и обеспечивает модульность программы.

Выводы

Изобретение языков программирования высшего уровня, а также их постоянное совершенствование и развитие, позволило человеку не только общаться с машиной и понимать ее, но использовать ЭВМ для сложнейших расчетов в области самолетостроения, ракетостроения, медицины и даже экономики.

На сегодняшний день, любое среднее и крупное предприятие, имеет в своем штате группу программистов, обладающими знаниями программирования различными языками, которые редактируют, изменяют, и модифицируют программы используемыми сотрудниками предприятия.

Несмотря на то, что современный уровень развития языков программирования находятся на высоком уровне, эта область постоянно развивается в направлении повышения простоты работы, безопасности и надёжности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Что такое язык программирования, https://ru.wikipedia.org/wiki/Язык_программирования;
2. Основные языки программирования, http://info-comp.ru/programmirovanie/41-osnoviprogrammirovaniy.html
3. A Beginners Course In Assembly Language, Hardin Brothers;
4. Assembler, http://progopedia.ru/language/assembler/

SUMMARY

KRIPTOVALYUTA BITCOIN

Shabalin V.S. 1st year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
St. Petersburg, Russian Federation

A programming language is a formal symbolic system, which is one way of recording algorithms; a set of system symbols, rules of formation and interpretation of structures from characters to specify algorithms using the symbols of natural language.

The programming language differs from natural languages that are intended for human interaction with computers, while natural languages are used for communication between people.

Since the creation of the first programmable machines, mankind has invented more than eight thousand languages. Every year their number increases.

Keywords*: programming language, programming, programs.*

REFERENCES

1. What is the programming language, https://ru.wikipedia.org/wiki/Язык_программирования;
2. The main programming languages, http://info-comp.ru/programmirovanie/41-osnoviprogrammirovaniy.html
3. A Beginners Course In Assembly Language, Hardin Brothers;
4. Assembler, http://progopedia.ru/language/assembler/

ПОИСК РАЗРЫВАТЕЛЕЙ СШИВОК ГЛИКИРОВАННЫХ БЕЛКОВ МЕТОДОМ МАКСИМАЛЬНОГО СТРУКТУРНОГО СХОДСТВА

Яналиева Л.Р., соискатель, Сушко В.А., интерн
Руководитель: **Васильев П.М.**, докт. биол. наук, ст. науч. сотр.
Консультант: **Ращенко А.И.**, канд. фарм. наук
Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: yanalieva.laura@yandex.ru

Методом максимального структурного сходства к испытанным соединениям проведен поиск *in silico* разрывателей поперечных сшивок гликированных белков среди структурно разнородных соединений.

Ключевые слова: *поиск in silico, разрыватели поперечных сшивок гликированных белков, максимальное структурное сходство к эталонам.*

В ходе неферментативного гликирования белков происходит образование большого числа побочных продуктов разложения, которые в свою очередь запускают развитие осложнений при сахарном диабете. Фармакологически очень важно остановить процесс гликирования на любом этапе, так как белок, прошедший стадию распада уже не выполняет своих функций, а значит воздействовать на гликирование необходимо в процессе образования сшивок, в частности, путем их разрыва. Стоит отметить, что в клинической практике отсутствуют антидиабетические препараты, основным механизмом действия которых является разрыв сшивок гликированных белков (cross-link breakers, CLB). Одним из методов поиска *in silico* фармакологически активных соединений является анализ сходства новых химических структур к структурам ранее испытанных веществ. Целью настоящей работы является поиск новых CLB методом максимального структурного сходства к эталонам.

Экспериментальная часть

Поиск по максимальному сходству к испытанным соединениям проводился среди 695 новых химических структур фокусированной библиотеки. Набором стандартов служила база данных по структуре 81 нового вещества, CLB-активность которых была ранее экспериментально изучена на кафедре фармакологии ВолгГМУ *in vitro* в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ М по методике [1]. Веществом сравнения служил ALT-711 (алагебриум). Данные по активности соединений-эталонов были подвергнуты кластеризации методом *k*-средних в программе Statistica 6. Найдены 4 кластера, отражающие разный уровень CLB-активности: высокий $\Delta > 40\%$; умеренный $40\% \geq \Delta > 5\%$; низкий $5\% \geq \Delta > 0\%$; неактивные соединения $\Delta \leq 0\%$. Метод максимального сходства реализован в модуле TestSim 17.01.28 информационной технологии (ИТ) «Микрокосм» [2], который рассчитывает средний и максимальный QL-модифицированные коэффициенты сходства Танимото прогнозируемой структуры *C* к *R* испытанным соединениям-эталонам [3, 4].

Средний коэффициент сходства отражает новизну прогнозируемого соединения *C* в сравнении с *R* испытанными соединениями в совокупности.

$$T(QL,C)_{mean} = \frac{1}{R}\sum_{r=1}^{R}\frac{1}{11}\sum_{i=1}^{11}\frac{1}{d_i}\sum_{j=}^{d_i}\frac{\min(N_{Cij}, N_{rij})}{\max(N_{Cij}, N_{rij})}$$

Максимальный коэффициент сходства есть мера близости прогнозируемого соединения *C* к структурно наиболее на него похожему из *R* испытанных соединений.

$$T(QL,C)_{\max} = \max_{i=1}^{R}\sum_{i=1}^{11}\frac{1}{d_i}\sum_{j=}^{d_i}\frac{\min(N_{Cij}, N_{rij})}{\max(N_{Cij}, N_{rij})}$$

Здесь i – тип QL-дескриптора, $i = 1, \ldots, 11$; j – вид QL-дескриптора i-го типа, $j = 1, \ldots, d_i$; r – номер референсного (испытанного) соединения, $r = 1, \ldots, R$; d_i – число видов уникальных QL-дескрипторов i-го типа; N_{Cij} – число QL-дескрипторов i-го типа j-го вида, присутствующих в прогнозируемом соединении C; N_{rij} – число QL-дескрипторов i-го типа j-го вида, присутствующих в референсном соединении r.

По результатам виртуального скрининга из 695 структур фокусированной библиотеки для последующего экспериментального изучения отобрано семь растворимых в воде соединений, максимальный коэффициент сходства которых с ранее изученными высокоактивными веществами соответствовал $T(QL, C)_{\max} > 0.5$. Эти соединения были испытаны *in vitro* по методике [1]. Прогнозные и экспериментальные показатели CLB-активности семи перспективных веществ приведены в табл. 1.

Из семи перспективных соединений четыре в эксперименте показали наличие CLB-активности, из них одно соединение DF-0007 было сопоставимо по активности с веществом сравнения ALT-711.

Таким образом, точность поиска в ИТ «Микрокосм» методом максимального сходства к испытанным соединениям веществ с CLB-активностью составила 57.1%, а точность поиска высокоактивных CLB составила 14.3%. Точность ранее проведенного некомпьютерного (интуитивного) поиска CLB составила 34.6% для активных соединений и 2.5% для высокоактивных соединений. Следовательно, эффективность

in silico поиска CLB методом максимального структурного сходства, в сравнении с интуитивным поиском, составила 1.65 раза для активных соединений и 5.72 раза для высокоактивных веществ.

Таблица 1

ПРОГНОЗНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОЦЕНКИ CLB-АКТИВНОСТИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Шифр	T_{mean}	T_{max}	Уровень активности аналога	CLB-активность, %
LOSMD-0024	0.3416	0.8894	высокая	-146 – -72
DF-0002	0.1509	0.8284	высокая	2 – 9
DF-0004	0.1557	0.7825	высокая	1 – 8
DF-0007	0.1507	0.7727	высокая	**34 – 49**
DF-0008	0.1454	0.7224	высокая	-2 – 4
KD-0032	0.1909	0.6084	высокая	2 – 8
KD-0022	0.1746	0.5303	высокая	-3 – 2
ALT-711				**39 – 47**

Вывод

Метод максимального структурного сходства к испытанным соединениям показал высокую эффективность в поиске разрывателей поперечных сшивок гликированных белков. Найдено соединение, сопоставимое по активности с препаратом сравнения.

Исследование выполнено в ВолгГМУ за счет гранта РНФ № 14-25-00139.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент RU 2444517 C2, МПК A61K. Новые соли замещенного 5-членного азацикла и их применение в лечении заболеваний, связанных со старением белков / Ли Сун, Цуй Хао, Сящ Цзюньхай, Чжун Ву, Ван Лили, Чэн Ган (Китай). – № 2008134899/04; заявл. 29.01.2007; опубл. 10.03.2010.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011618547. ИТ «Микрокосм» / Васильев П.М., Кочетков А.Н. (Россия). – № 201616643; заявл. 02.09.2011; зарег. 31.10.2011.

3. Францева В.В., Яналиева Л.Р. Поиск *in silico* ингибиторов реакции Майяра методом сходства к эталонам // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 73-й научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ (Волгоград, 22-25 апр. 2015 г.). – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2015. – С. 341-342.

4. Васильев, П.М Консенсусный подход к поиску *in silico* противодиабетических соединений / А.А. Спасов, А.Н. Кочетков, В.В. Ворфоломеева, Л.Р. Яналиева // Мишень-ориентированный поиск антидиабетических средств: монография / Под ред. А.А. Спасова, В.И. Петрова. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ. – 2016. – 232 с. – Гл. 9. – С. 126-181.

SUMMARY

SEARCHING FOR CROSS LINK BREAKERS BY MAXIMUM SIMILARITY METHOD

Yanalieva LR, applicant, Sushko VA, intern
Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

The *in silico* searched method of maximum similarity to the tested compounds for new advanced glycation end-product cross-link breakers.

Keywords*: in silico scrining, advanced glycation end-product cross-link breakers, maximum structural similarity to the standards.*

REFERENCES

1. Patent RU 2444517 C2, IPC A61K. New salt of a substituted 5-membered azacycle and their use in the treatment of diseases associated with the aging of proteins / Li Song, Cui Hao, Syasch Junhao, Zhong Wu, Wang Lili, Chen Gang (China). – № 2008134899/04; appl. 29.01.2007; publ. 10.03.2010.

2. The certificate of state registration of the computer program № 2011618547. IT "Microcosm" / PM Vasilyev, AN Kochetkov (Russia). – № 201616643; appl. 02.09.2011; publ. 31.10.2011.

3. Frantseva VV Yanalieva LR Search *in silico* method Maillard reaction inhibitors resemblance to the standards // Actual Problems of Experimental and Clinical Medicine: Proceedings of the 73rd scientific conference of young scientists and students Volgmu (Volgograd, 22-25 April 2015.). – Volgograd: Publishing house Volgmu, 2015. – P. 341-342.

4. Vasilyev PM, Spasov AA, AN Kochetkov, Vorfolomeeva VV Yanalieva LR The consensus approach to finding anti-diabetic compounds in silico // target-oriented search antidiabetic agents: monograph / Ed. AA Spassov, VI Petrova. – Volgograd: Publishing house Volgmu, 2016. – 232 p. – Ch. 9. – P. 126-181.

СЕКЦИЯ 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

ПОИСК НОВОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ 2,5-ЗАМЕЩЕННЫХ-6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4(*3H*)-ОНОВ И РАЗРАБОТКА НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ

Богданова А.В., студ. 5 курса
Руководители: **Потапова А.Э.,** асс.; **Криштанова Н.А.**, к.ф.н., доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.bogdanova@pharminnotech.com

Синтезирован ряд 2,5-замещенных-6-гидроксипиримидин-4(*3H*)-онов, для которых проведены исследования по изучению острой токсичности и наиболее вероятных видов биологической активности, таких как противовоспалительная и антимикробная. Для наиболее активного соединения проведена стандартизация фармацевтической субстанции согласно ГФ XIII.

Ключевые слова: *2,5-замещенные-6-гидроксипиримидин-4(3H)-оны, анальгезирующая активность, противовоспалительная активность, стандартизация фармацевтической субстанции.*

Для современной науки и медицины одной из первостепенных задач является разработка инновационных лекарственных субстанций с улучшенными фармакологическими и терапевтическими свойствами. В настоящее время перспективным является изучение биологической активности производных пиримидина. Производные данного ряда соединений обладают высоким биологическим сродством к организму человека, этим обусловлен широкий интерес к ним ученых всего мира. Так в структуру всех живых организмов входит большое количество производных пиримидина таких как: цитозин, тимин, урацил, витамин B_1, коферменты и др. [1].

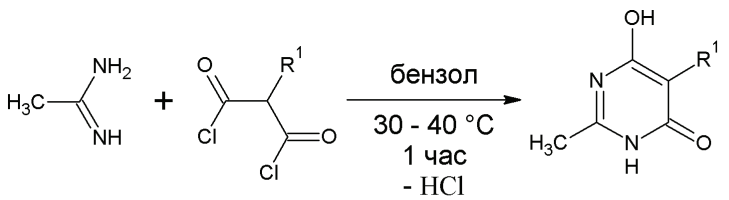
Одним из перспективных направлений в производстве лекарственных препаратов является поиск новых эффективных и малотоксичных противовоспалительных и анальгетических средств.

Экспериментальная часть

Объектом наших исследований стал синтезированный на базе кафедры органической химии СПХФА ряд 2,5-замещенных-6-гидроксипиримидин-4(*3H*)-онов.

Синтез проводили путем конденсации 2-замещенных малонилдихлоридов (II (а-д)) с ацетамидином (I) в среде абсолютного бензола при 50 °С в течение 1 часа (схема 1). Последующую очистку продукта проводили путем переосаждения из воды. Выход целевых продуктов (III (а-д)) составил 83-89 %. Контроль за реакции осуществляли с помощью ТСХ на пластинках «Sorbfil». Чистота полученного продукта устанавливалась с помощью ЯМР спектроскопии растворов вещества в ДМСО-d_6 [2].

Схема 1.



I II (а-д) III (а-д)

Где:

R^1: H (а), Et (б), Bu (в), Bz (г), Ph (д)

Говоря о создании лекарственного препарата, который в будущем возможно будет иметь широкое распространение на российском фармацевтическом рынке, нельзя обойти стороной определение острой токсичности. Для

этого воспользовались пробит-анализом по методу Миллера-Тейнтера. При помощи экспресс-метода В.Б. Прозоровского проводили расчет среднесмертельной дозы (LD_{50}) полученных субстанций. В результате получилось, что токсичность ряда синтезированных соединений составляет порядка 2000 мг/кг. В соответствие с классификацией токсичности препаратов, данные вещества относятся к классу малотоксичных веществ [3].

На следующем этапе исследований был проведен скрининг биологической активности *in silico*, затем наиболее вероятные (противовоспалительная, анальгезирующая) активности были изучены *in vitro*.

С целью определения наиболее вероятных видов биологической активности была использована программа PASS – Prediction of Activity Spectra for Substances [4].

Программа PASS показала вероятность противовоспалительной (Pa=0,35) и анальгезирующей (Pa=0,3) активностей. От компьютерного моделирования мы перешли к практическим исследованиям. Перед нами стояла задача *in vivo* подтвердить теоретические выводы об фармакологической активности ряда 2,5-замещенных-6-гидроксипиримидин-4(*3H*)-онов.

Для экспериментальной оценки противовоспалительной активности была использована скрининговая модель формалинового отека лапы у крыс. При однократном внутрибрюшинном введении наших фармакологических субстанций в дозе 1/50 LD_{50} спустя 1 час развитие воспалительной реакции замедлялось на 40-45 %, а спустя сутки на 80-97 % (1/50 LD_{50}). Данные показатели значительно превышают показания диклофенака натрия (60,8 %), который является одним из самых востребованных препаратов на российском фармацевтическом рынке [2].

Интерес для нас также представляла и анальгезирующая активность. Для экспериментальной оценки данного свойства была использована модель генерации уксуснокислых «корчей» у мышей-самцов. В ходе эксперимента установлено, что анальгетическое действие ряда 2,5-замещенных-6-гидроксипиримидин-4(*3H*)-онов составляет 35-60 %. Это немного ниже показателя метамизола натрия (78 %), выступавшего в качестве препарата сравнения.

По результатам исследований острой токсичности и биологической активности было установлено, что наиболее активным веществом является 5-бутил-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3*H*)-он. Дальнейшие наши испытания проводились на примере данной фармакологической субстанции.

Нами была проведена стандартизация 5-бутил-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3*H*)-она на базе кафедры фармацевтической химии согласно Государственной фармакопее XIII выпуска.

Полученное вещество представляет собой мелкодисперсный порошок белого цвета. Оно практически нерастворимо в абсолютном спирте и хлороформе. На данный момент получены ИК-, УФ- и ЯМР-спектры. По показателю «Температура плавления» установлено, что выше 320 °С вещество полностью разлагается. Полученный пиримидин очень гигроскопичен, поэтому масса при высушивании составила порядка 3,5 %. УФ спектр раствора вещества в этаноле имеет 2 максимума при 203 и 259 нм.

На следующем этапе наших исследований планируется проверить показатели «Сульфатная зола», «Остаточные растворители». Теоретическим и практическим путем выяснить, какие примеси могут появиться в процессе хранения данного вещества, а какие могли остаться после синтеза. Также планируется провести качественное и количественное определения полученного соединения [5].

Заключение

Нами был получен ряд 2,5-функциональнозамещенных 6-гидроксипиримидинов, для них определена острая токсичность и биологическая активность. Для наиболее активного, а именно 5-бутил-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3*H*)-она, разработаны некоторые параметры стандартизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самотруева, М.А. Фармакологическая активность производных пиримидинов / М.А. Самотруева, А.А. Цибизова, А.Л. Ясенявская, А.А. Озеров, И.Н. Тюренков // Медико-биологические науки. – 2015. – Т. 10. – №1. – С. 12-29.

2. Пат. 2604060 Российская Федерация, МПК[7] C 07 D 239/54. Способ получения 2,5-дизамещенных 6-гидроксипиримидин-4(3H)-онов / Потапова А.Э., Куваева Е.В., Яковлев И.П,, Федорова Е.В., Семакова Т.Л., Сопова М.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России. – № 2015142491/04; заявл. 06.10.2015; опубл. 10.12.2016. Бюл. № 34. – 14 с.

3. Пат. 2605265 Российская Федерация, МПК[7] A 61 K 31/505, A 61 K 31/513, A 61 P 29/00. Анальгезирующее и противовоспалительное средство на основе 5-бутил-6-гидрокси-2-метилпиримидин-4(3H)-она / Куваева Е.В., Потапова А.Э., Яковлев И.П., Федорова Е.В., Ксенофонтова Г.В., Щеголев А.Е.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России. – № 2015142493/15; заявл. 06.10.2015; опубл. 20.12.2016. Бюл. № 35. – 6 с.

4. Parasuraman, S. Prediction of activity spectra for substances / S. Parasuraman // Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. – 2011. – Vol. 2. – Issue 1. – P. 52-53.

5. Государственная Фармакопея XIII издания. Т 1.– М. 2016. – С. 121 – 715.

SUMMARY

SEARCHING FOR A NEW ANTI-INFLAMMATORY AGENTS BASED ON 2,5-SUBSTITUTED-6-HYDROXYPYRIMIDIN-4(3H)-ONES AND DEVELOPMENT OF SOME PARAMETERS OF THEIR STANDARDIZATION

Bogdanova A.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376. Russian Federation

A number of 2,5-substituted-6-hydroxypyrimidine-4(3H)-ones was synthesized, for which we conducted researches on studying acute toxicity and the most probable biological activities such as anti-inflammatory and antimicrobial. Standardization of pharmaceutical substance carried out for most active compounds according to the State Pharmacopoeia of XIII edition.

Keywords: 2,5-substituted-6-hydroxypyrimidine-4(3H)-ones, analgesic activity, anti-inflammatory activity, standardization of the pharmaceutical substance.

REFERENCES

1. Samotrueva, M.A. / Pharmacological activity of pyrimidine derivatives // M.A. Samotrueva, A.A. Tsibizova, A.L. Yasenyavskaya, A.A. Ozerov, I.N. Tyurenkov // Medico-biological science. – 2015 – Vol. 10. – Issue 1. – P. 12-29.

2. Pat. 2604060 Russian Federation, MPK[7] C 07 D 239/54. Method of producing 2,5-disubstituted 6-hydroxypyrimidin-4(3H)-one / Potapova A.E., Kuvaeva E.V., Yakovlev I.P., Fedorova E.V., Semakova T.L., M Sopova A.T.; the applicant and the proprietor: FGBOU VO SPKHFA Minzdrava Rossii. – № 2015142491/04; appl. 06/10/2015; publ. 12/10/2016. Bull. № 34. – 14 p.

3. Pat. 2605265 Russian Federation, MPK[7] A 61 K 31/505, A 61 K 31/513, A 61 P 29/00. Analgesic and anti-inflammatory agent based of 5-butyl-6-hydroxy-2-methyl-pyrimidine-4(3H)-one / Kuvaeva E.V., Potapova A.E., Yakovlev, I.P., Fedorova E.V., Ksenofontova G.V., Shchegolev A.E.; the applicant and the proprietor FGBOU VO SPKHFA Minzdrava Rossii. – № 2015142493/15; appl. 06/10/2015; publ. 20/12/2016. Bull. № 35. – 6 p.

4. Parasuraman, S. Prediction of activity spectra for substances / S. Parasuraman // Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. – 2011. – Vol. 2. – Issue 1. – P. 52-53.

5. State Pharmacopoeia of XIII edition, Vol.1, Moscow, 2016. – P. 121-715.

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ N-АЦЕТИЛИРОВАНИЯ П-АМИНОФЕНОЛА УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

Воронов А.О., асп. 3 года обучения; Юсупов Р.Д., студ. 4 курса
Руководитель: **Фридман И.А.,** докт. техн. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ruslan.yusupov95@mail.ru

Изучено влияние времени и температуры на результаты реакции ацетелирования п-аминофенола уксусной кислотой.

Ключевые слова: *кинетика ацетилирования, N-ацетилирование п-аминофенола.*

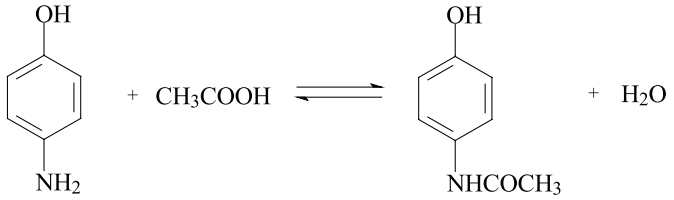
Реакция N-ацетилирования п-аминофенола уксусной кислотой является одним из возможных способов получения фармацевтической субстанции «Парацетамол». Парацетамол – одно из наиболее распространённых и популярных лекарственных веществ, обладает жаропонижающим и анальгезирующим действием и включён в перечень ЖНВЛП. Поэтому совершенствование технологии получения данного лекарственного вещества является востребованным. Целью данной работы является изучение влияния температуры и времени на реакцию N-ацетилирования п-аминофенола уксусной кислотой.

Экспериментальная часть

Установка для проведения опыта представляет собой стеклянный реактор объёмом 180 мл, снабжённый обратным холодильником, мешалкой, термометром. Реактор оборудован рубашкой, в которую подаётся теплоноситель ПЭГ-400. Температура теплоносителя поддерживается термостатом. Также предусмотрена подача диоксида углерода в реактор для защиты реакционной массы от кислорода воздуха.

Для проведения опыта п-аминофенол и уксусная кислота берутся в мольном соотношении 1:2. Реакция N-ацетилирования идёт с соответствии со схемой:

Схема.



Порядок проведения эксперимента следующий: уксусную кислоту загружают в реактор, нагревают до температуры 50, 60, 70, 80 °С, после нагрева включается подача диоксида углерода и кислота выдерживается при заданной температуре 60, 50, 40, 30 минут соответственно. Процесс выдержки позволяет удалить кислород из уксусной кислоты. После выдержки производится загрузка п-аминофенола и продолжается выдержка в течение 4 часов при заданной температуре. Через 30 минут после загрузки п-аминофенола производится отбор пробы реакционной массы, последующие пробы отбираются с интервалом 30 минут на протяжении всего времени выдержки.

Отбор пробы осуществляется стеклянной трубкой, после чего она переносится в мерную колбу объёмом 50 мл, предварительно наполненную на половину дистиллированной водой, после чего объём колбы доводят дистиллированной водой до метки. Вода в колбе необходима для разбавления реакционной массы, что в свою очередь приводит к остановке реакции N-ацетелирования. Масса пробы определяется по разности массы колбы с водой до и после добавления пробы.

Далее производится количественное определение п-аминофенола и уксусной кислоты. После чего производится построение кинетических кривых.

Определение п-аминофенола производится согласно ОФС «Нитритометрия» ГФ XIII. Также существуют спектрофотометрические методы, основанные на взаимодействии п-аминофенола с резорцином или нитропруссидом натрия.

Определение уксусной кислоты осуществляется методом потенциометрического титрования, в качестве титранта используется раствор натрия гидроксида.

Для каждой из методик используется проба по 5 мл, которая отбирается пипеткой Мора из мерной колбы.

Перед проведением количественного анализа необходимо провести калибровку аналитической посуды с целью определения её действительного объёма.

Выводы

В ходе выполнения эксперимента была подготовлена установка и выбраны методы изучения кинетики реакции N-ацетилирования п-аминофенола уксусной кислотой при различных температурах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев, А. П. Физическая и коллоидная химия / А.П. Беляев, В.И. Кучук, К.И. Евстахова, Н.А. Купина, Е.Е. Малахова // М.: ГЭОТАР-Медиа – 2008 – 704 с.
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания, часть 1. – М., 2015. – С. 773-774.

SUMMARY

STUDY OF THE KINETICSN-ACETYLATION OF P-AMINOPHENOL BY ACETIC ACID

Voronov A.O., post-graduate of the 3 year of studying
Yusupov R.D., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The influence of time and temperature in the results of the reaction of N-acetylation of p-aminophenol by acetic acid has been studied.

Keywords: *kinetics N-acetylation, N-acetylation of p-aminophenol.*

REFERENCES

1. Belyaev, A. P. Physical and colloid chemistry / A. P. Belyaev, V. I. Kucuk, K. I. Astakhova, N..Bush, E. E. Malakhova // M.: GEOTAR-Media – 2008 – 704 s.
2. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 1, Moscow: 2015. – P. 773-774.

АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИТИАДИАЗОЛОВ

Кавас А.С., студ. 3 курса ФПТЛ
Руководители: **Ананьева Е.П**., канд. биол. наук, доц., **Яковлев И.П.**, докт. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: aja.kavas@pharminnotech.com

Были синтезированы новые гетероциклические соединения, а именно производные дитиадиазолов, обладающие потенциальным антифунгальным действием.

Ключевые слова: *дитиадиазол, антифунгальная активность, минимальная ингибирующая концентрация, Candida albicans.*

По некоторым данным на 2016-й год более 1 миллиарда человек на Земле страдают микозами, причем известно около 500 видов возбудителей микозов. Таким образом, актуальной проблемой является поиск новых активных препаратов для борьбы с возбудителями грибковых инфекций. Ситуация усугубляется появлением резистентных штаммов грибов.

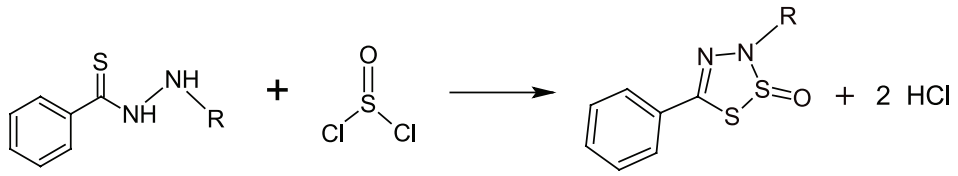
На сегодняшний день широко используются азолы, обладающие антифунгальным действием, которые можно разделить на две группы: триазолы (флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол) и имидазолы (кетоконазол).

Исходя из наличия запатентованных гетероциклических соединений– тиадиазолов, проявивших антифугальную активность, были синтезированы дитиадиазолы.

Целью данной работы является изучение противогрибковой активности дитиадиазолов в отношении представителя дрожжей *Candida albicans.*

Экспериментальная часть

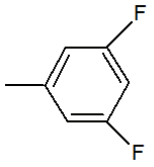
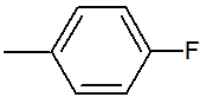
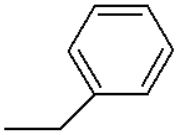
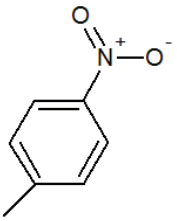
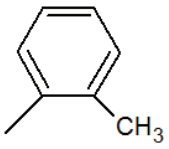
Исследуемые вещества – замещенные 3-арил-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксиды были получены путем взаимодействия замещенного N’-арилтиобензгидразида с тионилхлоридом по схеме:



I (1-5) (II) III (1-5)

Таблица 1

ЗАМЕСТИТЕЛИ В ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЯХ

Номер вещества	1	2	3	4	5
Радикал R					

В грушевидную круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником, загружали 5 мл тионилхлорида, постепенно прибавляли 3 г *N*'-бензилбензтиогидразида, перекристаллизованного из четырёххлористого углерода. Происходит бурное выделение газа, раствор окрашивается в темно-зелёно-коричневый цвет. Избыток тионилхлорида отгоняли в вакууме при 45 °С. Остаток, светло-жёлтое вещество, перекристаллизовывали из циклогексана. Выход 2,31 г (77 %), т. пл. 87-88 °С, желтоватые игольчатые пушистые кристаллы, устойчивые на воздухе.

Подобным образом получены остальные соединения 2-5.

Таблица 2

ТЕМПЕРАТУРЫ ПЛАВЛЕНИЯ, ВЫХОДЫ, ЗНАЧЕНИЯ R_F СОЕДИНЕНИЙ (1-5)

№	Т. пл., °	Выход, %	R_f
1	147-148	84	0,58
2	124-125	83	0,51
3	87-88	77	0,44
4	163-164	75	0,32
5	88-89	89	0,48

Антифунгальную активность определяли методом серийных разведений. В качестве тест – культуры использовали дрожжи *C. albicans*.

C. albicans – условно-патогенные дрожжи, которые обитают на слизистых и особенно в толстом кишечнике желудочно-кишечного тракта. При наличии некоторых факторов, таких как ослабление иммунитета, вызывают кандидоз. В 90 % случаев возбудителем кандидоза является *C. albicans*.

С целью определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) исследуемых соединений использовали метод серийных разведений в жидкой среде Сабуро.

Исходные растворы для проведения экспериментов готовили в 50 %-ном водном диметилсульфоксиде из-за их ограниченной растворимости в воде. Титрование проводили с двухкратным разведением.

Для приготовления взвеси дрожжей *C. albicans* использовали 2-х суточные культуры, выросшие на плотной питательной среде Сабуро. В стерильном фосфатном буфере готовили взвесь микроорганизмов, доводя плотность инокулюма до 1 млрд. по стандарту МакФарланда ($1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл), затем полученную

суспензию разводили последовательно до концентрации $1 \cdot 10^5$ КОЕ/мл и вносили по 0,1 мл тест-культуру, таким образом, микробная нагрузка соответствовала 10^4 клеток в 1 мл.

Культивирование проводили температуре (24-26) °С в течение 3-х суток.

Оценку роста культур проводили визуально, сравнивая рост микроорганизмов в присутствии изучаемого вещества с ростом культуры без него. Минимальная ингибирующая концентрация определяется по последней пробирке в ряду разведений препарата, в которой нет видимого роста микроорганизма (помутнение питательной среды).

Делали высев на плотную питательную среду (в чашках Петри) из пробирок с отсутствием видимого роста для определения фунгицидного действия и ставили чашки Петри на рост при комнатной температуре от 2-х до 4-х суток.

Антифунгальную активность исследуемых соединений сравнивали с препаратом «флуконазол».

Флуконазол – противогрибковое лекарственное средство группы азолов – мощный селективный ингибитор синтеза стеролов в клетке грибов.

По данным литературы активность флуконазола и некоторых его дженереков в отношениии *C. albicans* проявлялась при минимальной ингибирующей концентрации в интервале 31,2-62,5 мкг/мл.

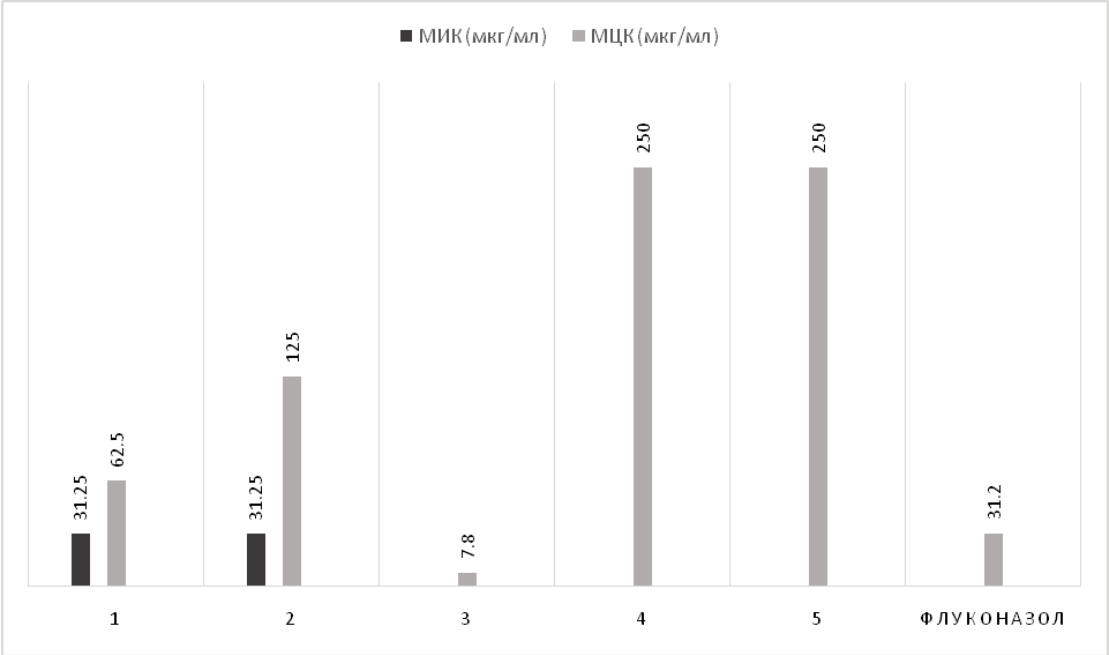


Рис. 2. Диаграмма минимальных ингибирующих и цидных концентраций соединений (1-5) и препарата сравнения (флуконазола).

МИК – минимальная ингибирующая концентрация, (мкг/мл).
МЦК – минимальная цидная концентрация, (мкг/мл).
1 – 3-(3,5-дифторфенил)-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.
2 – 3-(4-фторфенил)-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.
3 – 3-бензил-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.
4 – 3-(4-нитрофенил)-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.
5 – 3-(2-метилфенил)-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксид.

Введение бензила в качестве заместителя, привело к получению соединения с антифунгальной активностью выше чем у флуконазола: МЦК=7,8 мкг/мл (соединение 3).

При введении заместителей с фтором были получены два соединения с активностью, сопоставимой с действием флуконазола:

МИК=31,25 мкг/мл, МЦК=62,5 мкг/мл (соединение 1);

МИК=31,25 мкг/мл, МЦК=125 мкг/мл (соединение 2)

Введение нитрофенила и метилфенила, привело к снижению активности до МЦК=250 мкг/мл (соединения 4 и 5).

Выводы

Таким образом, нами впервые получены производные 3-арил-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиадиазол-2-оксиды, среди которых выявлено эффективное соединение 4, превышающее антифунгальную активность препарата сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елинов, Н.П. Определение минимальных концентраций для ферментирующих видов дрожжей методом разведения в жидкой питательной среде/ Н.П. Елинов//2001. – Т. 3, № 4. – С. 20-29.

2. Стуканова, Н.П. Дерматовенерология. Учебник. – «Издательство КноРус» – 2013. – С. 102-124.

3. Государственная Фармакопея РФ XII – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2007. – С. 105-109.

4. Патент № 2571102 РФ. Замещенные хлориды 2-[(1z)-1-(3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-2(*3H*)-илиден) метил]-3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-3-ия и способ их получения.

SUMMARY

ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF DITIADIAZOLE

Kawas A.S. student of 3rd year
Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popov, d. 14, Russian Federation

New heterocyclic compounds were synthesized, namely ditiadiazole derivatives having potential antifungal action.

Keywords: *ditiadiazole, antifungal activity, the minimum inhibitory concentration, Candida albicans.*

REFERENCES

1. Elinov, N.P. Defining minimum concentrations for fermenting yeast species by breeding in the liquid medium // 2001, Vol. 3, number 4. – pp. 20-29.

2. Stukanova, N.P. Dermatology. Textbook. – "Publisher KnoRus" – 2013. – pp. 102-124.

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XII. – M. Science Center of Expertise of medical applications, 2007. – PP. 105-109.

4. Patent number 2,571,102 of the Russian Federation. Chlorides of substituted 2 – [(1z)-1-(3,5-diaryl-1,3,4-thiadiazol-2 (*3H*) – ylidene)methyl]-3,5-diaryl-1,3,4-thiadiazol-3-ium and their preparation method.

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 6,7-ДИГИДРО-5Н-ПИРРОЛО[1,2а]ИМИДАЗОЛОВ

Кавина[а,б] М.А., асп. 3 года обучения
Руководители: **Яковлев[а] И.П**., докт. хим. наук, проф., **Сизов[б] В.В.**, канд. хим. наук.
[а] Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация.
[б] ООО «НПФ КЕМ», 188663, Ленинградская область,
Всеволожский р-н, Кузьмоловский гп, Заводская ул., дом 3, корпус 142

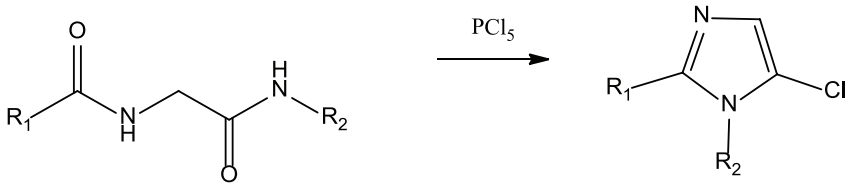
***E-mail**:* marina.kavina@pharminnotech.com

Дегидратация замещенных 2-[2-оксопирролидин-1-ил]ацетамидов под действием оксихлорида фосфора является удобным способом синтеза 2-хлор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2а]имидазолов. Синтезированы некоторые производные последних, а также продукты дегалогенирования.

Ключевые слова: *оксихлорид фосфора, дегидратация, формилирование, оксопирролидин, ацетамид, имидазол.*

Синтез имидазолов дегидратацией ацильных производных глицинамидов, являющийся развитием метода Валлаха, на сегодняшний день не получил широкого распространения, главным образом из-за ограниченного числа используемых субстратов. Примеров успешного применения данного метода не так уж и много [1, 2]. В качестве дегидратирующего агента чаще всего используют пентахлорид фосфора. При этом образуются 2,3-дизамещенные 4-хлоримидазолы (схема 1).

Схема 1.

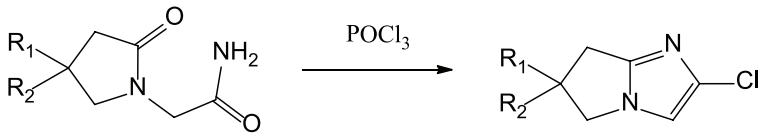


Описан способ, при котором используют хлорокись фосфора в ДМФА. В этом случае циклизация в 4-хлоримидазолы сопровождается формилированием в 5-е положение [3-5]. Применение тетрафторбората триэтилоксония приводит к образованию соответствующих 4-этокси-2-замещенных имидазолов. [6,7] Лишь в одной работе было описано получение производного 4-хлоримидазола под действием оксихлорида фосфора без растворителя. Авторы обрабатывали оксихлоридом фосфора 2-[2-оксопирролидин-1-ил] ацетамид и вместо ожидаемого 2-[2-оксопирролидин-1-ил]ацетонитрила получили 2-хлор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2а]имидазол. [8]

Экспериментальная часть

С целью развития описанного метода мы подвергли дегидратации хлорокисью фосфора замещенные 2-[2-оксопирролидин-1-ил]ацетамиды **1** (a, b, c, d, e) (схема 2).

Схема 2.



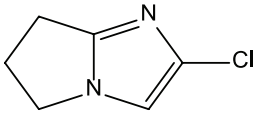
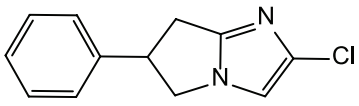
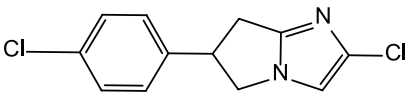
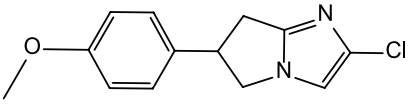
1 **2**

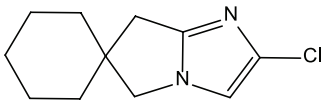
R_1=H: R_2= H (**a**), Ph (**b**), 4-ClPh (**c**), 4-CH_3OPh (**d**); R_1R_2=C_5H_{10} (**e**)

В результате был получен ряд замещенных 2-хлор-6,7-дигидро-*5Н*-пирроло[1,2а]имидазолов с выходом (80-90) % (таблица).

Таблица.

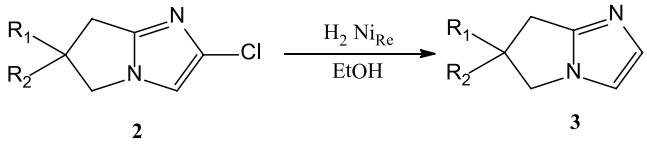
ФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОЕДИНЕНИЙ 2 (a-e)

Соединение	Формула	Описание, $t_{пл.}$ °C
2a		бесцветные призматические кристаллы, (79,0-81,0) °C (толуол), (73,0-76,0) °C [8])
2b		бесцветные призматические кристаллы, (132,5-134,5) °C (толуол)
2c		призматические кристаллы светло-бежевого цвета, (111,0-113,0) °C (толуол)
2d		призматические кристаллы светло-бежевого цвета, (82,0-84,0) °C (толуол)

Соединение	Формула	Описание, $t_{пл.}$ °C
2e		призматические кристаллы желтоватого цвета, (69,0-71,0) °C (петр. эфир)

Соединения **2a**, **2b** и **2e** были дегалогенированы водородом над никелем Ренея в среде этанола при температуре 100 °C (схема 3). В качестве источника водорода использовали гидразин. Выходы соединений **3a, 3b** и **3e** близки к количественным. Состав и строение полученных соединений были подтверждены методами ЯМР ^{1}H, ЯМР^{13}C и данными элементного анализа.

Схема 3.

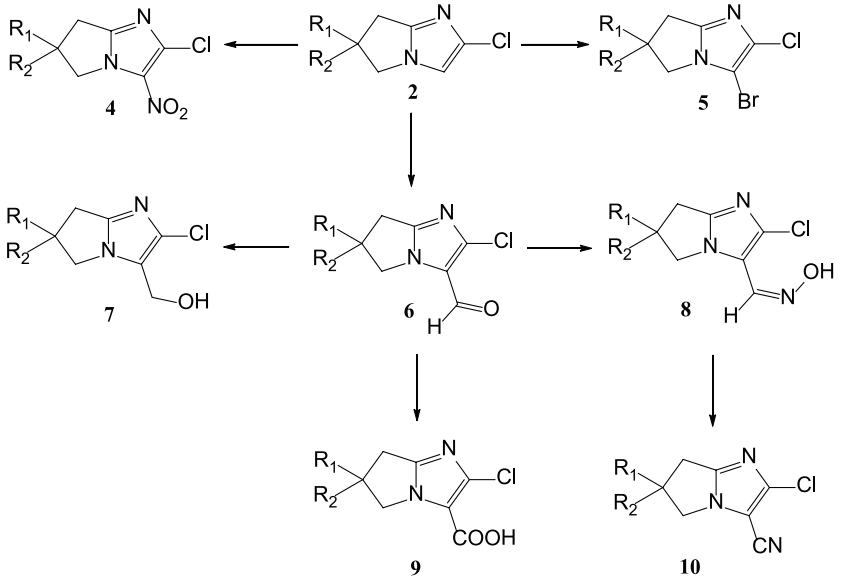


2 **3**

R_1=H: R_2= H (**a**), Ph (**b**); R_1R_2=C_5H_{10} (**e**)

Химические свойства, характерные для имидазолов, присущи и соединениям **2**. Последние очень легко подвергаются электрофильному замещению водорода в 3-м положении в слабокислой среде. Например, бромируются и формилируются в соответствующие производные **5** и **6** (схема 4).

Схема 4.



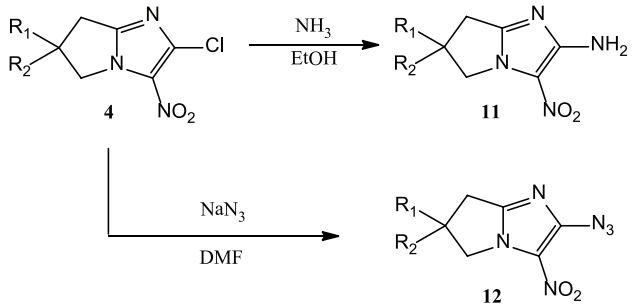
В то же время нитрование 2-хлор-6-R_1R_2-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2a]имидазолов затруднено из-за протонирования имидазольного цикла и требует более жестких условий, хотя и проходит с высокими выходами. Нитрование в сильно кислой среде серно-азотной смесью протекает успешно при температуре 100 °C за 3 часа, тогда как в менее кислой среде в избытке 98 %-ной азотной кислоты высокие выходы нитропроизводных **4** достигаются при более низких температурах (схема 4).

Легкость получения формильного производного **6** открывает широкие возможности для модификации заместителей. Нами были синтезированы бициклические соединения, замещенные в третьем положении различными функциональными группами, например (2-хлор-6-R_1R_2-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2a]имидазол-3-ил)метанол **7**, 2-хлор-6-R_1R_2-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2a]имидазол-3-карбоновая кислота **9**, 2-хлор-6-R_1R_2-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2a]имидазол-3-карбальдегидоксим **8**, дегидратация которого приводит к получению 2-хлор-6-R_1R_2-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2a]имидазол-3-карбонитрила **10** (схема 4).

Следует отметить, что атом хлора во 2-ом положении соединений **2** малоактивен даже при наличии электроноакцепторных заместителей (кроме нитрогруппы) в соседнем положении. Таким образом,

его можно, до некоторой степени, рассматривать, как защитную группу, препятствующую образованию смесей изомеров при электрофильном замещении. Тем более, что в большинстве случаев его можно селективно удалить гидрированием. Нуклеофильное замещение атома хлора в нитропроизводных **4a, 4b** и **4e** позволяет легко получать производные, замещенные в положении 2, например, амины **11a**, **11b**, **11e** и азиды **12a, 12b** и **12e** (схема 5).

Схема 5.



R_1=H: R_2= H (**a**), Ph (**b**); R_1R_2=C_5H_{10} (**e**)

Выводы

Дегидратация 2-[2-оксопирролидин-1-ил]ацетамидов оксихлоридом фосфора позволяет с высоким выходом синтезировать производные бициклического ряда 2-хлор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2a]имидазолов, новый подход к построению которых может обеспечить синтез широкого круга не описанных ранее функциональных производных. Низкая активность атома хлора в 2-хлор-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2a]имидазолах (за исключением нитропроизводных) несколько компенсируется способностью к селективному дегалогенированию и предотвращению образования смеси изомеров при электрофильном замещении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсунский, В.С. Синтез 1-замещенных 5-хлоримидазола / В.С. Корсунский, П.М. Кочергин, В.С. Шлихунова // Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – Т. 24, №5. С. 56-57.

2. Benincori, Tiziana. Studies on Wallach's lmidazole Synthesis / Tiziana Benincori, Elisabetta Brenna and Franco Sannicolo // Journal Chemical Society Perkin Transactions I. – 1993. – Vol. 6, nb.6. – P. 675-679.

3. Chernous, V.A. Polyfunctional Imidazoles: I. Synthesis of 1-Substituted 4-Chloro-*1H*-imidazole-5-carbaldehydes by Vilsmeier-Haack Reaction / V.A. Chernous, M.K. Bratenko, M.V. Vovk // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2009. – Vol. 45, nb.8. – P. 1210-1213.

4. Chernous, V.A. Polyfunctional Imidazoles: IV.* Synthesis of 2-Aryl-4-chloro-1-methyl(aryl)-1H-imidazole-5-carbaldehydes / V.A. Chornous, A.N. Grozav, M.K. Bratenko, M.V. Vovk // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2009. – Vol. 47, nb.10. – P. 1527-1530.

5. Gareth J. Griffiths. Пат. 5696272 (1996). США.

6. Takehiko, Kato. Reaction of Triethyloxonium Fluoroborate with Acid Amide. 11. Formation of 2-PhenyI-4-ethoxyimidazole / Takehiko Kato, Atsushi Takada, Takeo Ueda // Chemical Pharmaceutical Bulletin. – 1974. – Vol.22, nb.5. – P. 984-987.

7. Syuichi, Furuya. Addition of 4-Ethoxyimidazoles to Dimethyl Acetylenedicarboxylate and Transformation of the Adducts to Pyrimidin-5-yl Acetates / Syuichi Furuya, Kiyoshi Omura, Yoshiyasu Furukawa // Chemical Pharmaceutical Bulletin. – 1988. – Vol.36, nb.5. – P. 1669-1675.

8. Стежко, Т.В. Синтез и биологическое изучение производных пирацетама и родственных соединений / Т.В. Стежко, В.Г. Граник, Р.Г. Глушков, Л.Ф. Рощина, А.И. Полежаева, М.Д. Машковский // Химико-фармацевтический журнал. – 1984. – Т. 18, №3. С. 290-297.

SUMMARY

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 6, 7-DIHYDRO-5H-PYRROLO[1,2a]IMIDAZOLES

Kavina M.A., 3rd year postgraduate student,
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation;
Scientific and Production firm "Chem", Leningrad region, 188663,
Vsevoloshky district, settlement Kuzmolovsky, Zavodskaiy str. 3, building 142

Dehydration of substituted 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamides using phosphorus oxychloride is a useful method of synthesis of 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazoles. Some derivatives of the last were synthesized, including the compounds of dehalogenation process.

Keywords: *phosphorus oxychloride, dehydration, formylation, oxopyrrolidine, imidazole, acetamide.*

REFERENCES:

1. Korsunskii, V. S. Synthesis of 1-substituted 5-chloroimidazoles / V.S. Korsunskii, P.M. Kochergin and V.S. Shlikhunova // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1990. – Vol.24. – P.374-375.

2. Benincori, Tiziana. Studies on Wallach's lmidazole Synthesis / Tiziana Benincori, Elisabetta Brenna and Franco Sannicolo // Journal Chemical Society Perkin Transactions I. – 1993. – Vol. 6, nb.6. – P. 675-679.

3. Chernous, V.A. Polyfunctional Imidazoles: I. Synthesis of 1-Substituted 4-Chloro-1H-imidazole-5-carbaldehydes by Vilsmeier-Haack Reaction / V.A. Chornous, M.K. Bratenko, M.V. Vovk // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2009. – Vol. 45, nb.8. – P. 1210-1213.

4. Chernous, V.A. Polyfunctional Imidazoles: IV.* Synthesis of 2-Aryl-4-chloro-1-methyl(aryl)-1H-imidazole-5-carbaldehydes / V.A. Chornous, A.N. Grozav, M.K. Bratenko, M.V. Vovk // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2009. – Vol. 47, nb.10. – P. 1527-1530.

5. Gareth J. Griffiths Пат. 5696272 (1996). США.

6. Takehiko, Kato. Reaction of Triethyloxonium Fluoroborate with Acid Amide. II. Formation of 2-PhenyI-4-ethoxyimidazole / Takehiko Kato, Atsushi Takada, Takeo Ueda // Chemical Pharmaceutical Bulletin. – 1974. – Vol.22, nb.5. – P. 984-987.

7. Syuichi, Furuya. Addition of 4-Ethoxyimidazoles to Dimethyl Acetylenedicerboxylate and Transformation of the Adducts to Pyrimidin-5-yl Acetates / Syuichi Furuya, Kiyoshi Omura, Yoshiyasu Furukawa // Chemical Pharmaceutical Bulletin. – 1988. – Vol.36, nb.5. – P. 1669-1675.

8. Stezhko, T.V. Synthesis and biological study of Pyracetam derivatives and related compounds / T.V. Stezhko, V.G Granik, R.G. Glushkov, L.F. Roshchina, A.I. Polezhaeva, M.D. Mashkovskii // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1984. – Vol.18, nb.3. – P. 154-161.

ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМОНОВ

Клюкин А.С., студ. 4 курса
Руководитель: **Гурина С.В.**, канд. биол. наук, доц., **Яковлев И.П.**, докт. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail*:* sankraft95@gmail.com

Получены новые производные биологически активных 3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акриловых кислот. Проведено исследование противомикробной активности полученных соединений.

Ключевые слова*: хромон, 1,3-оксазин, гидразин, биологическая активность.*

В настоящее время существует проблема поиска новых антимикробных агентов, связанная с быстрым развитием и распространением резистентности у микроорганизмов. Из литературы хорошо известно, что

хромоны и их производные обладают широким спектром биологического действия и способны проявлять противоопухолевую, антиоксидантную, анальгезирующую и антиаллергическую активность [1,2].

Среди данной обширной группы гетероциклических соединений представляют интерес производные 3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акриловых кислот, так как они являются структурными аналогами фторхинолонов, что обуславливает их антимикробную активность.

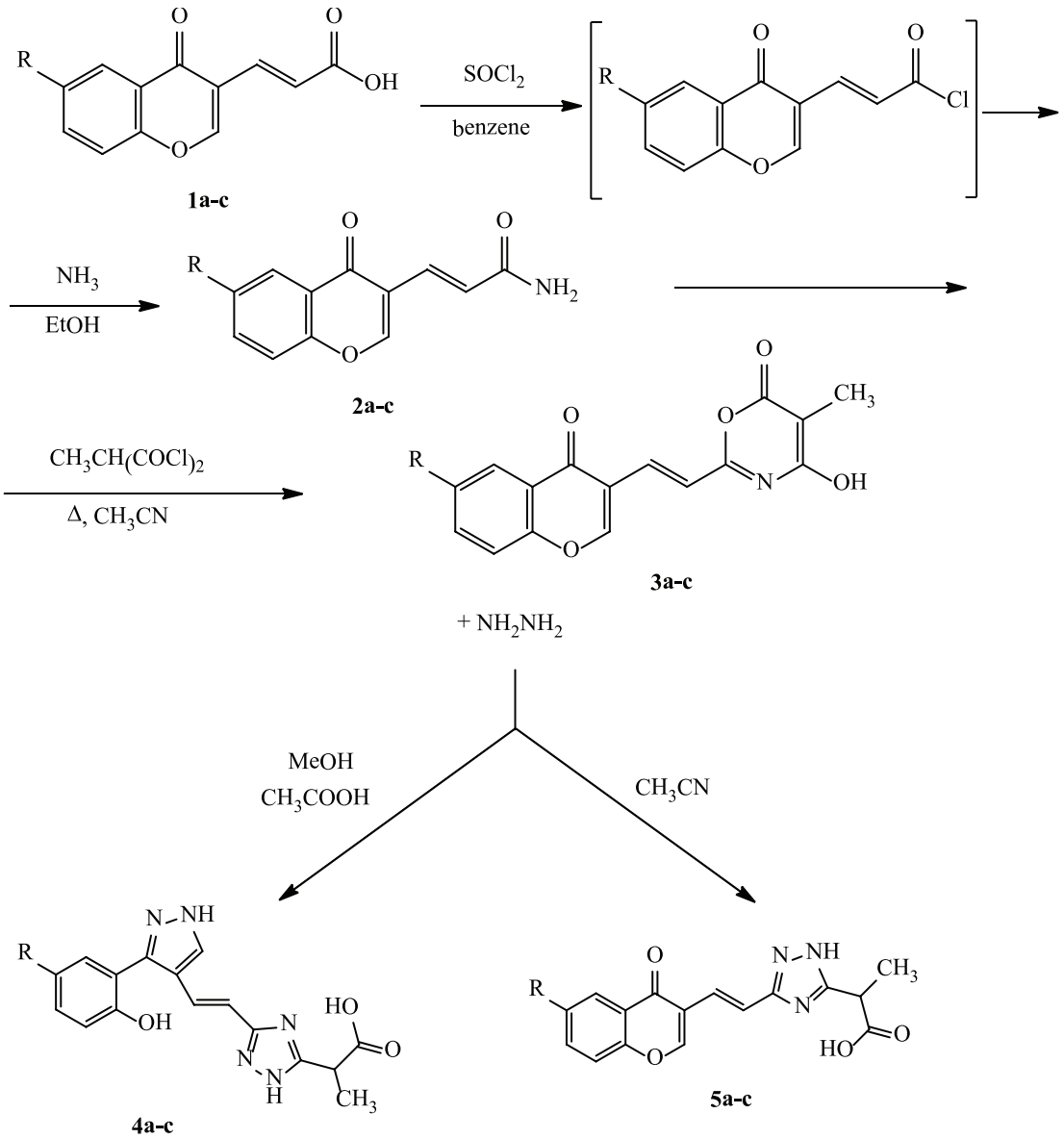
Таким образом, целью нашей работы стала проверка и изучение противомикробной активности новых производных хромонилакриловых кислот.

Экспериментальная часть

Незамещённые амиды 3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акриловых кислот **2a-c** были синтезированы по разработанному нами методу через соответствующие хлорангидриды.

Схема 1.

СХЕМА ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(4-ОКСО-4Н-ХРОМЕН-3-ИЛ)АКРИЛОВЫХ КИСЛОТ



R= Cl(a), H(b), CH_3(c)

По известной методике [3] из амидов кислот **2a-c** реакцией с малонилхлоридом были получены замещённые по второму положению хромонилвинильным радикалом 1,3-оксазины **3a-c**. Производные **4a-c** и **5a-c** были выделены в чистом виде в ходе изучения описанных оксазинов **3a-c** с гидразином в среде протонных (метанол, уксусная кислота) и апротонных (ацетонитрил) соответственно.

Согласно цели работы нами было проведено исследование противомикробной активности полученных соединений **(3-5)a-c**.

Исследование антимикробной и антигрибковой активности методом серийных разведений [4] проводили в мясопептонном бульоне для бактерий, и в среде Сабуро для грибов.

В качестве тест-микроорганизмов использовали штаммы *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* ATCC 10231. Исходная концентрация препарата, растворённого в 50 % ДМСО, составляла 1 мг/мл. Микробная нагрузка составляла $1x10^5$ кл/мл. Посевы бактерий инкубировали при 37 °С в течении 24 часов, грибов – при 25 °С 24 часа.

Определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) исследуемых соединений.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(4-ОКСО-4Н-ХРОМЕН-3-ИЛ)АКРИЛОВЫХ КИСЛОТ

Вещество	R-	МПК, мкг/мл		
		E. coli	St. aureus	C. albicans
3	Cl-	250	16	64
	H-	-	-	32
	CH_3-	-	-	125
4	Cl-	-	-	125
	CH_3-	125	250	-
5	Cl-	250	250	64
	H-	125	125	-
	CH_3-	-	-	125

Было установлено, что вещества пиразольные **(4)** и триазольные **(5)** производные обладают слабовыраженным антибактериальным и антигрибковым действием. Наиболее явный антибактериальный эффект проявило соединение 3 в отношении *Staphylococcus aureus*. МПК составила 16 мкг/мл.

Выводы

1. Синтезированы 3-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)акриловые кислоты и их производные **(3-5)a-c**.
2. Исследована противомикробная активность полученных соединений оксазиновых **(3)**, пиразольных **(4)** и триазольных **(5)** производных.
3. Установлено, что наиболее перспективными веществами для дальнейшего изучения антибактериального действия оказались 2-хромонилвинилзамещённые 1,3-оксазины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chand, K., Tiwari, R., K. et al. Synthesis, Antiproliferative, and c-Src Kinase Inhibitory Activities of 4-Oxo-4H-1-benzopyran Derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2015. – Vol. 52. – P. 562-572.

2. Nohara, A., Kuriki, H. et al. Studies on Antianaphylactic Agents. 4. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3-(4-Oxo-4*H*-l-benzopyran-3)acrylic Acids, a New Series of Antiallergic Substances, and Some Related Compounds // Journal of Medicinal Chemistry. – 1975. – Vol. 18, nb. 1. – P. 34-37.

3. Комаров, А. В. Реакция фенилмалонилдихлорида с фенилпропинамидом и взаимодействие продукта с некоторыми нуклеофильными реагентами / А. В. Комаров, И. П. Яковлев, В. Е. Захс // Журнал общей химии. – 2005. – Т. 75, №5. – 815-819 с.

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

SUMMARY

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW CHROMONE DERIVATIVES

Kliukin A.S., 4rd year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

New biologically active derivatives of 3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)acrylic acids were synthetized. Antimicrobial activity of these compounds was found.

Keywords*: chromone, 1,3-oxazine, hydrazine, biological activity.*

REFERENCES

1. Chand, K., Tiwari, R., K. et al. Synthesis, Antiproliferative, and c-Src Kinase Inhibitory Activities of 4-Oxo-4H-1-benzopyran Derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2015. – Vol. 52. – PP. 562-572.

2. Nohara, A., Kuriki, H. et al. Studies on Antianaphylactic Agents. 4.[1] Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3-(4-Oxo-4*H*-l-benzopyran-3)acrylic Acids, a New Series of Antiallergic Substances, and Some Related Compounds // Journal of Medicinal Chemistry. – 1975. – Vol. 18, nb. 1. – PP. 34-37.

3. Komarov, A.V. Reaction of phenylmalonyl dichloride with phenylpropynamide and reacting of product with some nucleophilic reagents / A.V. Komarov, I.P. Yakovlev, V.E. Zakhs // Russian Journal of General Chemistry. – 2005. – Vol. 75, no. 5. – PP. 815-819.

4. Mironov, A.N. Instruction for carrying pre-clinical studies of drugs out. / Mironov A.N. – M.: Grif and K, 2012. – Part 1. – P. 944.

ЭТЕРИФИКАЦИЯ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРИСУТСТВИИ МИНЕРАЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

Кутькина Д.Н., асп. 2 года обучения; Щукина А.В., бакалавр 4 года обучения
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: daria.kutkina@pharminnotech.com

Изучено влияние времени реакции и концентрации минеральной кислоты на результаты этерификации карбоксиметилальгиновой кислоты.

Ключевые слова: *карбоксиметилальгиновая кислота, этерификация, этиловый эфир карбоксиметилальгиновой кислоты.*

Сложные эфиры полисахаридкарбоновых кислот являются удобными ацилирующими агентами при конструировании полимерных лекарств на основе антибиотиков, ферментов и других малоустойчивых веществ, а также для синтеза полимерных гидразидов. Они не образуют соли с нуклеофилами и реагируют с ними в воде при комнатной температуре.

В то же время, описанный ранее метод синтеза сложных эфиров карбоксиметилальгиновой кислоты (КМАК) в условиях автокатализа [1] в ряде случаев дает низкий выход целевого продукта. Так, при использовании некоторых партий полисахарида число сложноэфирных групп в продуктах этерификации КМАК может уменьшиться в 2–3 раза и не превышать 0,18 моль на моль моносахаридного фрагмента. Скорее всего, это связано с качеством альгиновой кислоты данной партии и примесями, содержащимися в ней. При этом повышение длительности реакции не приводит к увеличению степени замещения выше

0,23 моль на моносахаридный фрагмент, что недостаточно для дальнейших исследований. Одним из способов увеличения числа сложноэфирных групп в полисахариде является применение кислотного катализатора. Так, при этерификации карбоксиметилхитина спиртом, содержащим хлороводород (0,05 моль/л), число сложноэфирных групп на моносахаридное звено увеличилось в 2,5 раза по сравнению с автокатализом, однако наблюдалась частичная деструкция полимера [2]. Полиурониды более устойчивы к действию минеральных кислот, чем другие полисахариды, поэтому целью нашей работы было исследовать влияние соляной кислоты на результаты реакции этерификации КМАК этанолом.

Для уменьшения деструкции альгиновой кислоты концентрация HCl в спирте была снижена в 2 раза. Попытка использовать в качестве катализатора серную кислоту сильно усложнило выделение продукта реакции и ухудшило его качество. Поэтому к этиловому спирту добавляли 35 % соляную кислоту до концентрации HCl примерно 0,025 моль/л, полученный раствор приливали к субстрату и смесь кипятили от 15 минут до 3 ч. В качестве субстрата использовали КМАК, которую получали из её солей с использованием катионита КУ-2-8. По окончанию реакции осадок центрифугировали, промывали спиртом до нейтральной среды и сушили.

В ИК спектрах синтезированных веществ, после обработки их этилатом натрия обнаружены полосы поглощения ν(C=O) сложного эфира в области 1738 $см^{-1}$ и карбоксилат-иона – около 1610 $см^{-1}$.

Качественный и количественный анализ полученных образцов осуществляли спектрофотометрическим методом, используя способность гидроксамовых кислот образовывать окрашенные комплексы с железом (III). По результатам анализа рассчитывали степень замещения полученных образцов $C_з$ (число сложноэфирных групп, в расчете на монозвено полисахарида) и степень превращения карбоксильных групп $C_п$ – процентную долю этерифицированных карбоксильных групп.

Как и ожидалось, использование HCl резко ускоряет реакцию этерификации. Уже через 15–30 минут полисахарид содержит такое количество сложноэфирных групп, которое в условиях автокатализа достигается только через 3-6 часов. Однако следует отметить, что, во-первых, скорость роста $C_п$ со временем возрастает (вероятно, идет удаление примесей препятствующих реакции, и изменение надмолекулярной структуры полимера). Во-вторых, уменьшается выход нерастворимого в спирте продукта, что объясняется лучшей растворимостью эфиров КМАК в спирте, которая резко увеличивается при повышении их числа и частичной деполимеризации альгиновой кислоты (рис.).

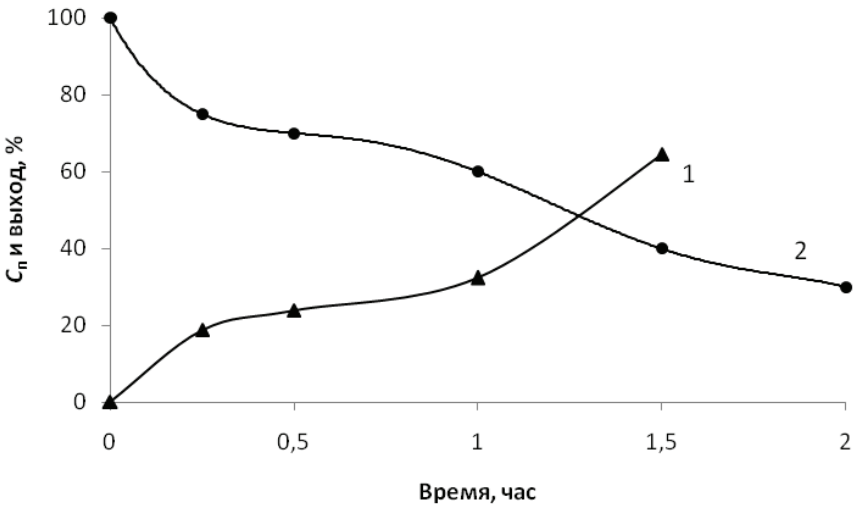


Рис. Влияние времени реакции КМАК ($C_{км}$ = 0,96) с этиловым спиртом в присутствии HCl (0,025 моль/л) на степень превращения карбоксильных групп ($C_п$, 1) и выход нерастворимого в спирте продукта (2).

Важно отметить, что выход продукта при кислотной этерификации КМАК в первые 30-60 мин примерно равен выходу эфиров КМАК, полученных в условиях автокатализа (60-75 %). Следовательно, можно предположить, что деструкция альгиновой кислоты в этом случае минимальная.

При длительности реакции больше 90 мин образуются образцы, определить в которых количество сложноэфирных групп гидроксамовым методом невозможно (комплексы гидроксамовых кислот не растворяются в кислоте).

В связи с тем, что часть полисахарида при этерификации КМАК в условиях кислотного катализа растворяется в спирте, после отделения осадка центрифугированием фильтрат упаривали досуха, промывали спиртом и сушили.

Таблица

ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ РЕАКЦИИ КМАК ($C_{КМ}$ = 1,07) С ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ В ПРИСУТСТВИИ HCl (0,025 МОЛЬ/Л) НА СТЕПЕНЬ ПРЕВРАЩЕНИЯ КАРБОКСИЛЬНЫХ ГРУПП И ВЫХОД РАСТВОРИМОГО В СПИРТЕ ПРОДУКТА

Время, час	Масса растворимого в спирте продукта, мг (в скобках – в % от массы субстрата)	$C_э$, моль/моль	$C_п$, % моль/моль
1	25,0 (12,5)	0,98	91,6
2	31,5 (15,7)	1,03	96,3
3	58,0 (29,0)	1,10	102,8
1*	65,2 (32,6)	1,17	109,3

*Концентрация HCl 0,05 моль/л.

Примечание. Во всех опытах было загружено 200 мг КМАК.

Как оказалось, выход растворимого в спирте продукта сильно зависит от времени реакции и концентрации HCl: через 1 ч достигает ~12 %, через 3 – около 30 %, а при концентрации HCl 0,05 моль/л этот выход достигается через 1 ч. При этом количество сложноэфирных групп в нем более 1 моль на монозвено и можно утверждать, что наряду с карбоксиметильными группами со спиртом реагируют менее активные уроновые кислоты. Действительно, при этерификации альгиновой кислоты в условиях автокатализа и с добавлением соляной кислоты около 12 % уроновых кислот образуют сложные эфиры (за 1 час при кислотном катализе и 3 часа в условиях автокатализа).

Таким образом, этерификация карбоксиметилальгиновой кислоты в условиях кислотного катализа позволяет получать этиловые эфиры КМАК со степенью превращения карбоксильных групп до 60 % с минимальной деструкцией полимера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серебренникова, Е.С. Карбоксиметилальгиновая кислота и её реакции со спиртами./ Е. С. Серебренникова, Е. О. Коломина, А. А. Иозеп// Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т30, №6. С. 57-62.

2. Дударев, В.Г. Синтез и исследование производных хитина./ В.Г. Дударев, А.А. Иозеп// Фармация из века в век. Труды научно-практич.конф. Ч. V. – СПб: 2008. – С. 71-75.

SUMMARY

ESTERIFICATION OF CARBOXYMETHYLALGINIC ACID IN THE PRESENCE OF A MINERAL ACID

Kutkina D.N., post-graduate of the 2 year of studying; Schukina A.V., 4th year student
Supervisor: Iozep A.A., Doctor of Pharmacy, Professor
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The influence of time and concentration of the mineral acid on the results of esterification of carboxymethylalginic acid has been studied.

Keywords: *carboxymethylalginic acid, esterification, ethyl ether of carboxymethylalginic acid.*

REFERENCES

1. Serebrennikova, E.S. Carboxymethylalginic acid and its reaction with alcohols/ E.S. Serebrennikova, E.O. Kolomina, A.A. Iozep // Butlerov Communications – 2012 – Vol. 30 №6. S. 57-62.

2. Dudarev V. G. Synthesis and study of derivatives of chitin./ V. G. Dudarev, A. A. Iozep// Pharmacy from century to century. Proceedings of scientific-practical. conf. P. V. – SPb: 2008. – P. 71-75.

КАЧЕСТВО АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И МЕТОДЫ ЕЁ ОЧИСТКИ

Лякишев Е.Ю., бакалавр 4 года обучения, Кутькина Д.Н., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д. фарм. н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: daria.kutkina@pharminnotech.com

Исследовано влияние качества альгиновой кислоты на результаты её реакции с гидразингидратом. Предложены методики очистки полисахарида.

Ключевые слова: *альгиновая кислота, гидразид альгиновой кислоты.*

Благодаря своим ценным свойствам альгиновая кислота нашла широкое применение в различных отраслях промышленности: пищевой, косметической, фармацевтической, медицинской и многих других. Это связано с наличием таких физико-химических свойств, как вязкость, способность к набуханию и гелеобразованию, стабилизации водных и водно-жировых растворов. В то же время альгиновая кислота обладает иммуномодулирующим, противоопухолевым, противовирусным, антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным, регенерирующим действием, что дает основание для более широкого применения её для профилактики и лечения различных заболеваний.

В СПХФА на кафедре ХТЛВ разрабатывают методы химической модификацией альгиновой кислоты, в том числе биологически активными веществами. К сожалению, результаты этой работы сильно зависят от качества исходного полисахарида, поэтому очистка и стандартизация его является важной задачей.

Исследуемая партия альгиновой кислоты фирмы «ВЕКТОН» имела специфичный желтый цвет, неприятный запах и при растворении в щелочи образовывала гель.

В ИК спектре такого образца трудно было выделить полосы поглощения в области «отпечатков пальцев», характерных для данного полисахарида, и отсутствовала полоса поглощения карбоксильной группы. Зато присутствовали полосы поглощения в области 1609 $см^{-1}$, которые можно отнести к карбоксилат ионам. Но и физико-химическим свойствам соли данный полисахарид также не соответствовал, а именно, не растворялся в воде.

Для очистки альгиновой кислоты фирмы «ВЕКТОН» мы использовали 2 метода: очистка с использованием растворов NaOH и соляной кислоты.

По первой методике альгиновую кислоту суспендировали в 1 % растворе щелочи, нагревали до 60 °С при перемешивании в течение 6 часов, образовавшуюся массу центрифугировали, и из полученного раствора полисахарид осаждали этиловым спиртом. Осадок альгината натрия центрифугировали и трижды осаждали из водной щелочи спиртом. Только при третьем добавлении раствора щелочи продукт полностью растворялся без образования геля. Для получения альгиновой кислоты из её натриевой соли на последнем этапе к раствору полисахарида добавляли концентрированную соляную кислоту. Осадок отделяли, промывали водой от избытка минеральной кислоты и солей и сушили. Выход составил около 20 %.

По второй методике альгиновую кислоту фирмы «ВЕКТОН» суспендировали в 0,1 н. растворе HCl в течение 1,5 часа при 60 °С. По окончании выдержки осадок центрифугировали и промыли водой до pH 4-5. Полученный образец практически полностью растворялся в 0,1 н. растворе щелочи и не образовывал геля, что привело к резкому сокращению количества переосаждений. Дальнейшее выделение проводилось аналогично первой методике. Выход составил около 45 %.

Для определения чистоты продуктов использовали ИК спектры, при сравнении которых видно, что нам удалось, в основном, очистить альгиновую кислоту и убрать большую часть примесей (рис. 1).

Для определения реакционной способности очищенного полисахарида синтезировали его гидразид [1]. Альгиновую кислоту нагревали с гидразин гидратом 6 часов при 100 °С, затем реакционную массу подщелачивали, добавляли спирт, осадок центрифугировали и трижды осаждали из водной щелочи для очистки от ионно-связанного гидразина. Полученный продукт промывали спиртом и сушили в вакууме при 60 °С. Образцы гидразида альгиновой кислоты характеризовали степенью замещения (C_3) – число гидразидных групп, приходящихся на мономерное звено полисахарида, которое рассчитывали по результатам йодометрического титрования [1].

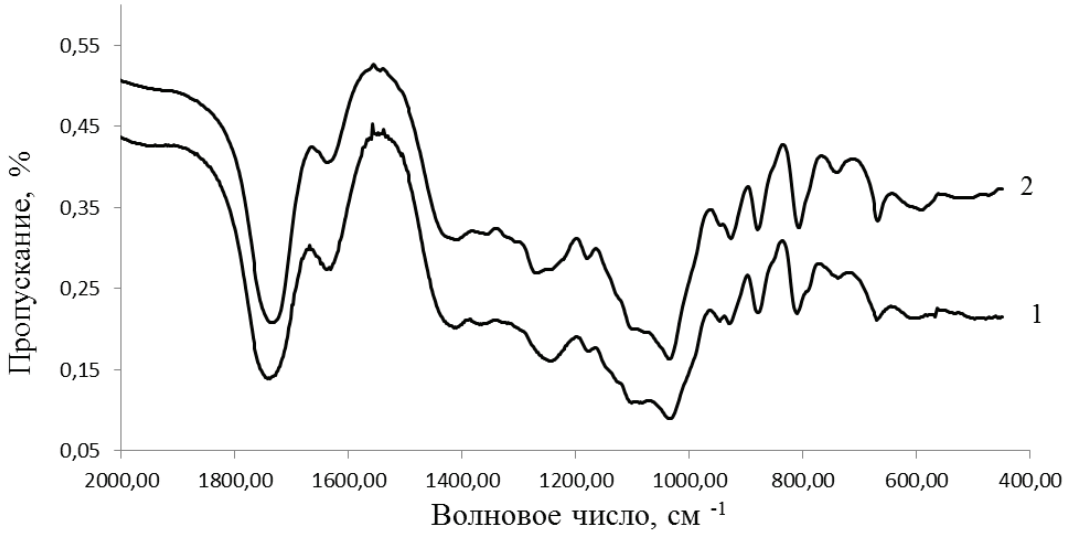


Рис. 1. ИК спектр альгиновой кислоты фирмы «ACROS» (1), очищенная альгиновая кислота фирмы «ВЕКТОН» (2).

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИИ АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ГИДРАЗИНГИДРАТОМ

Образец альгиновой кислоты	$C_з$, моль/моль
фирмы «ACROS»	0,41
фирмы «ВЕКТОН»	0,01
фирмы «ВЕКТОН», очищенная щелочью	0,33
фирмы «ВЕКТОН», очищенная кислотой	0,38

Как и ожидалось, альгиновая кислота фирмы «ВЕКТОН» без очистки практически не образует гидразид. Очистка полисахарида щелочью позволяет увеличить реакционную способность примерно в 33 раза, а кислотой – в 38 раз. В то же время наилучшие результаты достигаются при использовании альгиновой кислоты фирмы «ACROS», которая без очистки реагирует с гидразингидратом с образованием гидразида со $C_з$ = 0,41.

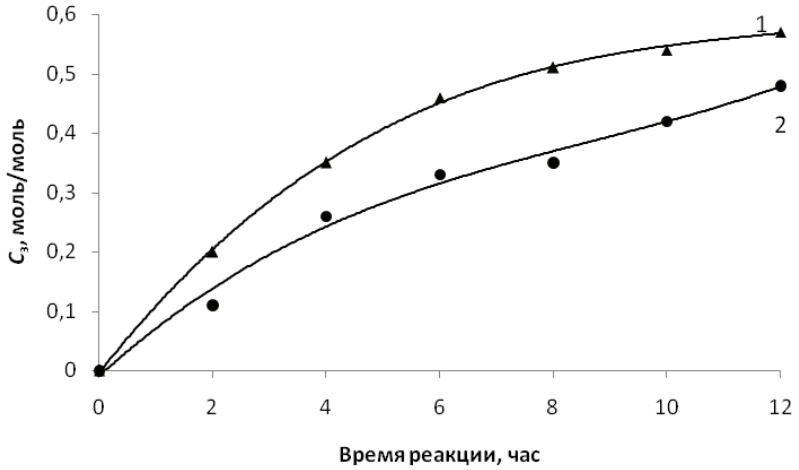


Рис. 2. Влияние времени на результаты реакции альгиновой кислоты фирмы «ACROS» (1) и фирмы «ВЕКТОН», очищенной щелочью, (2) с гидразин гидратом при 100 °С.

Как и в случае альгиновой кислоты фирмы «ACROS», при увеличении времени реакции число гидразидных групп в очищенной нами альгиновой кислоте фирмы «ВЕКТОН» увеличивается и можно получить достаточно высокий выход продукта, сравнимый с ранее полученными результатами (рис. 2). Однако затраты на очистку полисахарида столь велики, что в научных исследованиях выгоднее использовать более качественную альгиновую кислоту фирмы «ACROS».

Таким образом, активность альгиновой кислоты в химических реакциях сильно зависит от фирмы-производителя и партии товара. Для повышения её реакционной способности можно использовать растворы щелочи и кислоты, причем последний метод очистки полисахарида имеет более высокий выход продукта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ансон, С. И. О гидразиде альгиновой кислоты и его реакции с ароматическими альдегидами / С. И. Ансон, Е. В. Новикова, А. А. Иозеп// Журнал прикладной химии – 2008. – Т. 81, вып. 4. С. 611-613.

SUMMARY

THE QUALITY OF ALGINIC ACID AND METHODS FOR ITS PURIFICATION

Lyakishev E.U., 4th year student; Kutkina D.N., post-graduate of the 2 year of studying
Supervisor: Iozep A.A., Doctor of Pharmacy, Professor
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The influence of the quality of alginic acid on the results of its reaction with hydrazinehydrate has been studied. Methods of purification of polysaccharide have proposed.

Keywords: *alginic acid, hydrazide of alginic acid.*

REFERENCES

1. Anson, S. I., About hydrazide of alginic acid and its reactions with aromatic aldehydes / S. I. Anson, E. V. Novikova, A. A. Josep// Journal of applied chemistry. 2008. Vol 81. №. 4. P. 611-613.

СИНТЕЗ И СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ НОВОГО КЛАССА ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ – 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНИЛКУМАРИНОВ

Нгуен Конг Банг, асп. 2 года
Руководитель: **Абышев А.З.,** засл. деятель науки Российской Федерации, док. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: nguyencongbang.ru@gmail.com

Синтезированы, изучены структурные особенности и физико-химические показатели новогогибридного соединения АВ-9 с использованием современных спектральных и хроматографических методов.

Ключевые слова: *производные кумарина, 1,4-дигидропиридина,* и *2-(2-оксо-2Н-хромен-7-илокси) уксусной кислоты.*

В последнее время, гибридизация или соединение различных производных кумарина с разнообразными биологически активными молекулами, привлекают внимание у многих исследователей, работающих в различных областях науки. По данным литературы гибридные кумарины обладают выраженной фармакологической активностью, в частности сосудорасширяющей, гипотензивной, антимикробной, антиоксидантной и противоопухолевой [1].

В связи с этим целенаправленный поиск и синтез новых модифицированных высокоэффективных средств на основе ядра кумарина, имеющихся гибридные многофункциональные молекулы является весьма актуальным научным направлением.

В данной статье представлены результаты синтеза и установления структуры нового гибридного соединения. При этом в отличие от известных в литературе [2] методик ацилирования, в которых использованы ангидриды или хлорангидриды кислот в качестве сильных ацилирующих агентов, синтез этого соединения был осуществлен из 2-(2-оксо-2Н-хромен-7-илокси)уксусной кислоты при помощи водоотнимающего реагента (1,3-дициклогексилкарбодиимид – ДЦГК) и катализатора N,N-диметиламинопиридина (ДМАП).

Строение изучаемого соединения определено с использованием современных спектральных методов анализа:

ИК-спектр (KBr, см$^{-1}$): 3352,43 (с.), 3068,88 (ср.), 2926,14 (с.), 2854,77(ср.), 1737,94 (оч.с.), 1689,72 (оч. с.), 1612,56 (оч. с.), 1539,26 (с.), 1481,39 (оч. с.), 1431,24 (с.), 1278,86 (оч.с.), 1205,56 (оч .с.), 1097,54 (оч .с.), 1033,89 (с.), 891,15 (ср.), 835,21 (с.), 756,13 (с.), 615,32 (ср.), 457,15 (ср.).

ИК-спектр (вазелиновое масло, см$^{-1}$): 3327,35 (ср.), 2930 (оч. с.), 2854,77 (оч. с.), 2725,53 (ср.), 1682 (с.), 1643,42 (с.), 1560,48 (ср.), 1535,4 (ср.), 1462,11 (оч. с.), 1377,23 (с.), 1278,86 (с.), 1230,64 (ср.), 1205,56 (с.), 1122,62 (с.), 1095,61 (с.), 1033,89 (с.), 893,08 (ср.), 835,21 (ср.), 808,21 (ср.), 754,2 (ср.), 734,91 (ср.), 642,32 (сл.), 615,32 (сл.), 549,74 (сл.), 457,15 (оч.сл.).

^{1}Н-ЯМР-спектр (DMSO-d$_6$, δ, м.д.): 1,10 (т, J=7,03 Hz, 3 Н), 2,23 (с, 3 Н), 3,33 (с, 7 Н), 3,90 – 4,03 (м-комплекс, 2 Н), 4,56 (д, J=11,04 Hz, 2 Н), 4,65 (с, 2 Н), 5,26 (с, 1 Н), 6,30 (д, J=9,54 Hz, 1 Н), 6,97 (с, 2 Н), 7,07 – 7,15 (м-комплекс, 1 Н), 7,17 – 7,23 (м-комплекс, 1 Н), 7,24 (с, 2 Н), 7,62 (д, J=8.28 Hz, 1 Н), 7,97 (д, J=9.54 Hz, 1 Н), 8.34 (с, 1 Н).

^{13}С-ЯМР-спектр (DMSO-d$_6$, δ, м.д.): 14,53, 18,63, 37,16, 38,72, 50,94, 59,77, 66,99, 67,69, 69,74, 102,1, 102,23, 102,46, 113,16, 113,33, 127,84, 128,2, 129,41, 129,91, 131,49, 131,57, 144,59, 145,35, 145,74, 146,31, 155,6, 160,58, 161,15, 166,69, 167,56, 167,91.

Представленные данные полностью соответствуют структуре синтезированного соединения. В настоящее время наработаны соответстсующие образцы, которые переданы для фармакологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sandhu, S. Coumarin hybrids as novel therapeutic agents /S. Sandhu, Y. Bansal, O. Silakari, G. Bansal // Bioorganic & medicinal chemistry. –Vol. 22.–№15.–P.3806-3814.

2. Абышев А.З., Агаев Э.М.. Абышев Р.А. Природные и синтетические кумарины и флавоноиды // Санкт-Петербург-Баку.: «Издательство» – «Прима». – 2014. – 480 с.

SUMMARY

SYNTHESIS AND STRUCTURAL ANALYSIS OF A NEW CLASS OF HYBRID MOLECULES – 1,4 -DIHYDROPYRIDINECOUMARIN

Nguyen Cong Bang, 2nd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The structural features and physicochemical properties of the newly synthesized hybrid compound AB-9 (1,4-dihydropyridin-coumarin) have been studied using advanced spectroscopic and chromatographic methods.

Keywords: *coumarin, 1,4-dihydropyridine, 2-(2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)acetic acid.*

REFERENCES

1. Sandhu, S. Coumarin hybrids as novel therapeutic agents /S. Sandhu, Y. Bansal, O. Silakari, G. Bansal // Bioorganic & medicinal chemistry. –Vol. 22.–№15.– P. 3806-3814.

2. Abyshev A. Z., Agaev E. M., Abyshev R. A. Natural and synthetic coumarins and flavonoids/ A. Z. Abyshev. – Saint Petersburg – Baku. -- "Publisher" – "Prima", 2014. P. 480.

ФОРМИЛИРОВАНИИ 2-S-ЗАМЕЩЕННОГО ПИРИМИДИН-4,6-ДИОЛА ПО РЕАКЦИИ ВИЛЬСМЕЙЕРА-ХААКА

Офицерова Е.С., асп. 4 года обучения
Руководитель: **Яковлев И.П.,** докт. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул.проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: OfizerovaES@mail.ru

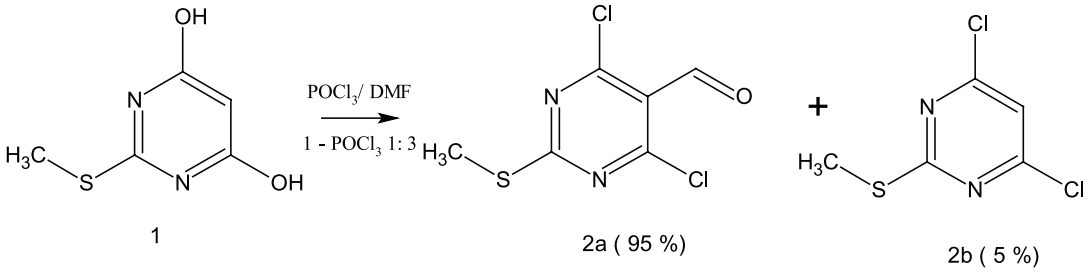
Изучена реакция формилирования по Вильсмейеру-Хааку 2 –S-замещенного-пиримидин-4,6-диола. Установлено, что на строение продуктов реакции существенное влияние оказывает избыток хлорокиси фосфора. Подобраны оптимальные условия проведения реакции формилирования для получения индивидуального соединения с высоким выходом.

Ключевые слова: *нуклеофильное замещение, формилирование, реагент Вильсмейера.*

В продолжении работ по введению формильной группы [1] в молекулы S-замещенных пиримидин-4,6-диолов с целью поиска биологически активных соединений [2] нами была изучена реакция Вильсмейера-Хаака. Было установлено, что в зависимости от заместителя у атома серы в положении 2, формилирование протекает с образованием как индивидуальных веществ, так и смеси продуктов реакции [1]. Так, при формилировании 2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола **1** (схема 1) были подобраны оптимальные условия введения формильной группы при мольном соотношении субстрат **1**-хлорокись фосфора 1:3 [3], при этом происходит нуклеофильное замещение двух гидроксигрупп на атом хлора. В результате реакции в качестве побочного продукта образуется 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидин **2b**, от которого целевое соединение очищается перекристаллизацией из гексана.

Схема 1.

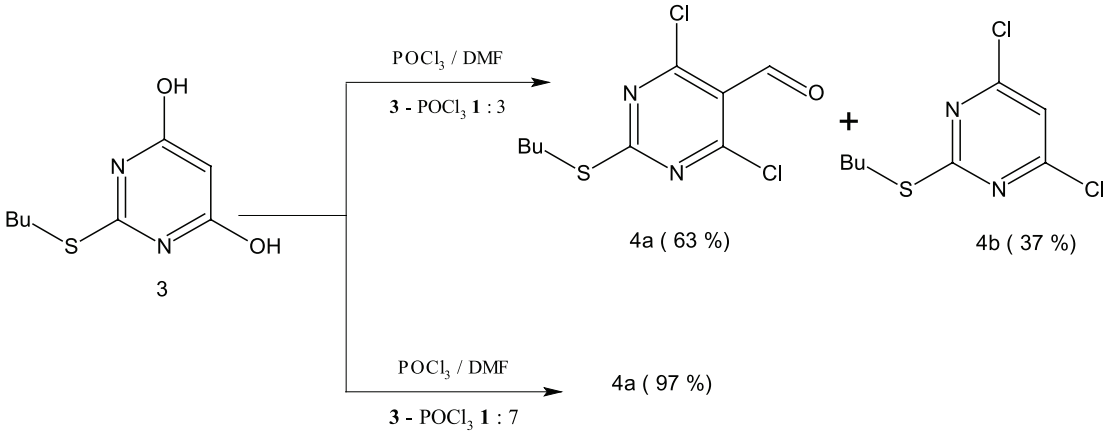
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-(МЕТИЛТИО)ПИРИМИДИН-4,6-ДИОЛА (1) С РЕАГЕНТОМ ВИЛЬСМЕЙЕРА



1 2a (95 %) 2b (5 %)

Схема 2.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-(БУТИЛТИО)ПИРИМИДИН-4,6-ДИОЛА (3) С РЕАГЕНТОМ ВИЛЬСМЕЙЕРА



3 4a (63 %) 4b (37 %)

При формилировании 2-(бутилтио)пиримидин-4,6-диола **3** при мольном соотношении субстрат – хлорокись фосфора 1:3 образуется 2-(бутилтио)-4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид **4a** и 4,6-дихлор-2-(бутилтио)пиримидин **4b** с выходом 63 % и 37 % соответственно. Увеличение количества хлорокиси фосфора при формилировании 2-(бутилтио)пиримидин-4,6-диола **3** (мольное соотношение субстрат – хлорокись фосфора 1:7) приводит к образованию индивидульного соединения **4a** (схема 2).

Экспериментальная часть

Общая методика формилирования 2-S-замещенных пиримидин-4,6-диола (1, 3) с реагентом Вильсмейера. К суспензии 0,5 г соединения (1 или 3) в 7,5 мл бензола при охлаждении и интенсивном перемешивании добавили 0,49 мл диметилформамида и расчетное количество хлорокиси фосфора. Реакционную массу нагрели до 78-80 ºС и выдержали 6 ч. Охладили, добавили мелко расколотый лед (50 г) и перемешивали 1 ч. Добавили 10 мл бензола. Слои разделили, из водного слоя продукты реакции трижды экстрагировали бензолом (3х5 мл). Объединенные экстракты сушили, растворитель отгоняли. Полученный остаток перекристаллизовывали из гексана.

Спектры ЯМР 1Н растворов образцов в CDCl3 регистрировали на спектрометре Bruker в DPX-400 с рабочей частотой 400 МГц, используя в качестве стандарта сигнал растворителя. ИК спектры регистрировали в KBr дисках в виде суспензии на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S. Масс-спектр регистрировали на жидкостном хроматографе Accela 1250, Thermo scientific, с масс-селективным детектором Thermo scientific TSQ Ountum AccessTM, и компьютерной системой для сбора и обработки данных Xcalibur (Thermo scientific).

Выводы

Изучена реакция формилирования 2-S-замещенных пиримидин-4,6-диолов по Вильсмейеру-Хааку. Было установлено, что параллельно с введением формильной группы происходит замещение гидроксигрупп на атом хлора. Экспериментальным путем было выявлено, что при увеличении донорных свойств заместителя у атома серы в результате реакции наравне с целевым соединением образуется дихлорпроизводное **4b**. Индивидуальное соединение **4a** образуется при увеличении количества хлорокиси фосфора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Офицерова, Е.С. Формилирование этил [(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил) сульфанил] ацетата в условиях реакции Вильсмейера-Хаака / Е.С. Офицерова // Журнал органической химии. – 2016. – V. 52. – P. 1374.

2. Rajput, A.P. Review article on Vilsmeier-Haack reaction / A.P. Rajput, P. D. Girase// Int. J. Pharmac. Chem. Biolog. Sci. – 2012. – V.3, № 1. – P. 25-43.

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

SUMMARY

FORMYLATION OF 2-S-SUBSTITUTED PYRIMDINE-4,6-DIOLS VIA THE VILSMEIER-HAAK REACTION

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

The reaction of formylation by Vilsmeier-Haack was held. The effect of excess phosphorus oxychloride on the direction of the reaction was investigation. Optimal conditions for conducting of formylation reaction were found to obtain a single compound with a high yield.

Keywords: *nucleophilic substitution, formylation, Vilsmeier reagent.*

REFERENCES

1. Ofitserova, E.S. Formylation of ethyl [(4,6-dihydroxypyrimidine-2-yl) sulfanyl] acetate in the reaction conditions of Vilsmeier-Haack / E.S. Ofitserova // Journal of organic chemistry. – 2016. – V. 52. – P. 1374.

2. Rajput, A.P. Review article on Vilsmeier-Haack reaction / A.P. Rajput, P.D. Girase // Int. J. Pharmac. Chem. Biolog. Sci. – 2012. – V.3, № 1. – P. 25-43.

3. Ofitserova, E.S. Formylation of 2- (methylthio)pyrimidine-4,6-diol in the reaction conditions of Vilsmeier-Haack / E.S. Ofitserova // Journal of registration and drug development. – 2017. – V. 1. – P. 108-110.

СИНТЕЗ И ТРАНСФЕКЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ КВАТЕРНИЗОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО ХИТОЗАНА

Раик С.В., студ. 4 курса

Руководители: **Пошина Д.Н.**, вед. инж., канд. техн. наук, **Скорик Ю.А.**, канд. хим. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: raiksv@gmail.com

Получено и охарактеризовано новое катионное производное хитозана – N-[4-(триметиламмоний)бензил]хитозан. Изучено влияние степени замещения и условий комплексообразования с ДНК на физико-химические свойства и эффективность трансфекции полиплексов в клетки HEK293.

Ключевые слова: *хитозан, катионные полимеры, генная терапия, 4-формил-N,N,N-триметиланилиний.*

Разработка невирусных систем доставки нуклеиновых кислот (НК) на основе полимеров природного происхождения является актуальной задачей. Ярким примером может служить биополимер хитозан, дезацетилированное производное хитина, обладающий биосовместимостью, биодеградируемостью под воздействием микробиоты человека, содержащий аминогруппы, способные к протонированию и комплексообразованию с фосфатными группами НК. Однако существует ряд ограничений по использованию хитозана, связанных с нерастворимостью при физиологическом значении pH и недостаточной плотностью положительного заряда для обеспечения эффективного связывания НК и агрегативной устойчивости полиплекса [1].

Для преодоления этих ограничений в хитозан подвергается различным химическим модификациям. Например, наличие кватернизованной аминогруппы увеличивает катионную плотность и придает полимеру растворимость во всем диапазоне pH. Для кватернизации используют прямое метилирование аминогруппы хитозана, которое ведется в жестких условиях, приводящих к изменению характеристик исходного полимера (степени ацетилирования, степени полимеризации). Помимо этого, происходит метилирование не только аминогрупп, но и гидроксильных групп, что снижает растворимость полимера за счет образования менее гидрофильных метоксигрупп. Описанные в литературе методы селективной кватернизации технологически сложны и многостадийны [2]. Более мягким методом является введение заместителя, уже содержащего кватернизованную аминогруппу.

В данной работе нами получен N-[4-(триметиламмоний)бензил]хитозан хлорид (ТМАБХ) взаимодействием хитозана с 4-формил-N,N,N-триметиланилиний йодидом с последующим восстановлением основания Шиффа $NaBH_4$. Эта реакция протекает в условиях кислотного катализа, что позволяет проводить синтез в растворе. Реакция протекает с высокой скоростью и только по аминогруппам хитозана, не затрагивая других функциональных групп. Полученное производное охарактеризовано с точки зрения возможности применения для трансфекции эукариотических клеток; изучена стехиометрия комплексов ТМАБХ:ДНК, размер и ζ-потенциал при различном соотношении ТМАБХ:ДНК для образцов с различной степенью замещения (СЗ), а также влияние этих параметров на эффективность трансфекции в клетки HEK293.

Экспериментальная часть

В качестве модифицируемого полимера использовали крабовый хитозан (ЗАО «Биопрогресс»). Влажность воздушно-сухого образца (8,0 %) определяли гравиметрически после высушивания до постоянной массы при 105°С. Степень ацетилирования хитозана (32±2 %) определяли тремя методами – ^{1}H ЯМР спектроскопией, элементным анализом и кондуктометрическим титрованием. Среднюю молекулярную массу ($3{,}7\times10^4$) рассчитывали из вискозиметрических данных по уравнению Марка-Куна-Хаувинка $[\eta]=3{,}41\times10^{-3}\times M^{1{,}02}$ [3].

ТМАБХ с различной СЗ получали, варьируя избыток альдегида. Типичный синтез проводили следующим образом: 0,5 г хитозана растворяли в 25 мл 1 %-ной уксусной кислоты. Необходимое количество 4-формил-N,N,N-триметиланилиния иодида растворяли в смеси этанол:вода (1:1) и добавляли к раствору хитозана при перемешивании. Через 4 часа при комнатной температуре порционно добавляли двухкратный избыток $NaBH_4$ (по отношению к альдегиду). Реакционную смесь перемешивали до окончания выделения водорода, полимер осаждали ацетоном, растворяли в деионизированной воде, диализовали 2 дня против 1 %-ного раствора NaCl и 3 дня против дистиллированной воды, сушили лиофильно. Строение ТМАБХ доказано методом ^{1}H ЯМР спектроскопии.

Полиплексы готовили смешением необходимых объемов растворов ТМАБХ и ДНК. Для определения полноты связывания ДНК проводили электрофорез в агарозном геле при напряжении 100 В, загружая в лунку 20 мкл раствора полиплексов с концентрацией 20 нг/мкл. Полное связывание выражалось в отсутствии электрофоретической подвижности ДНК. Для образца ТМАБХ (СЗ = 0,21) пороговое массовое соотношение ТМАБХ:ДНК составило 0,4:1, для более высокозамещенного образца ТМАБХ (СЗ = 0,46) – 0,2:1. Увеличение избытка ТМАБХ (СЗ = 0,21) вело к увеличению ζ-потенциала с -25 мВ при соотношении 1:1 и его установлению на значении +13 мВ при 50-кратном избытке ТМАБХ.

Трансфекцию проводили в клетки линии HEK293, выращенные в среде DMEM/F12 до плотности 30 %. Эффективность трансфекции оценивали подсчетом среднего количества клеток, экспрессирующих зеленый флуоресцирующий белок, в поле зрения микроскопа. В экспериментах по трансфекции использовали соотношения ТМАБХ:ДНК 12,5:1, 25:1 и 50:1, значительно превышающие пороговое соотношение связывания. Увеличение избытка ТМАБХ вело к монотонному увеличению эффективности трансфекции, что, по-видимому, связано с влиянием несвязанного в полиплекс ТМАБХ на проницаемость клеточной мембраны. Эффективность трансфекции во всех опытах не превысила 20 % от эффективности коммерчески доступного липосомального вектора Липофектина, однако существенным преимуществом ТМАБХ является отсутствие цитотоксичности. Наибольшую эффективность трансфекции наблюдали для производного с невысокой степенью замещения (СЗ = 0,21). Это может быть связно с более сильным электростатическим взаимодействием высокозамещенных ТМАБХ с ДНК, что препятствует разрушению полиплексов в клетках и высвобождению ДНК.

Выводы

Разработан удобный метод получения катионного производного хитозана – N-[4-(триметиламмоний) бензил]хитозан хлорида, характеризующегося хорошей растворимостью в широком диапазоне pH и повышенной катионной плотностью за счет наличия в заместителе кватернизованных аминогрупп. Изучено влияние степени замещения на способность связывания с ДНК и эффективность трансфекции полиплексов при различном соотношении вектор:ДНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kritchenkov, A.S. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy/ A.S. Kritchenkov, S. Andranovitš, Y.A. Skorik// Russian Chemical Reviews, 2017; 86: 231–239.

2. Verheul, R.J. Synthesis, characterization and in vitro biological properties of O-methyl free N,N,N-trimethylated chitosan/ R.J. Verheul [et al.] / Biomaterials. – 2008. – Vol. 29. – P. 3642–3649.

3. Погодина, Н.В. Конформационные характеристики молекул хитозана по данным диффузионно-седиментационного анализа и вискозиметрии / Н.В. Погодина [и др.] // Высокомолекулярные соединения А. – 1986. – Т. 28. – С. 232-238.

SUMMARY

SYNTHESIS AND TRANSFECTION EFFICIENCY OF A QUATERNARY CHITOSAN DERIVATIVE

Raik S.V., 4th year student

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;

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

A novel cationic derivative of chitosan, N-[4-(trimethylammonium)benzyl]-chitosan, was synthesized and characterized. The influence of the degree of substitution and the complex formation with DNA on physicochemical properties and transfection efficiency of polyplexes into HEK293 cells were studied.

Keywords: *chitosan, cationic polymers, gene therapy, 4-formyl-N,N,N-trimethylanilinium.*

REFERENCES

1. Kritchenkov, A.S. Chitosan and its derivatives: vectors in gene therapy/ A.S. Kritchenkov, S. Andranovitš, Y.A. Skorik// Russian Chemical Reviews. – 2017. – Vol. 86. – P. 231–239.

2. Verheul, R.J. Synthesis, characterization and in vitro biological properties of O-methyl free N,N,N-trimethylated chitosan/ R.J. Verheul [et al.]//Biomaterials. – 2008. – Vol. 29. – P. 3642–3649.

3. Pogodina, N.V. Conformational characteristics of chitosan molecules according to diffusion-sedimentation and viscometry data/ N.V. Pogodina [et al.]// Polymer Science A. – 1986. Vol. 28. – P. 251-259.

ПОИСК НОВЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 2-[5-БРОМ-2,4-ДИГИДРО-3-ОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-4]УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Розит Г.А., асс., Мифтахова А.Ф., асп. 2 года обучения

Руководители: **Клен Е.Э.**, д. фарм. н., проф., **Никитина И.Л.,** д.м.н., проф.

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,

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

E-mail: galin_93@mail.ru

Разработаны методы синтеза литиевых солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот. Проведен прогноз биологической активности синтезированных соединений в программе PASS, и изучена их антидепрессивная активность.

Ключевые слова: *тиетан, 1,2,4-триазол-3-он, уксусная кислота, PASS, антидепрессивная активность.*

Производные 1,2,4-триазола применяются в медицине как противогрибковые, анксиолитические и антидепрессивные средства [1]. Поэтому поиск новых биологически активных веществ среди представителей данного класса гетероциклических соединений весьма актуален.

Ранее были синтезированы тиетансодержащие 1,2,4-триазолы, обладающие высокой антидепрессивной активностью [2]. В продолжение этих исследований нами изучены реакции 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот с этилатом лития, в результате которых получены устойчивые соли.

Установлено, что взаимодействие кислот **3,4** с этилатом лития протекает в среде ацетона при кипячении в течение 10 минут с образованием литиевых солей **5,6** (рис. 1).

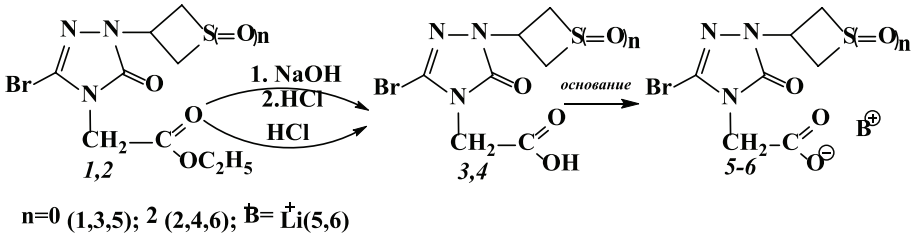


Рис. 1. Схема синтеза литиевых солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот.

Строение литиевых солей доказано с помощью ЯМР-спектроскопии (табл. 1).

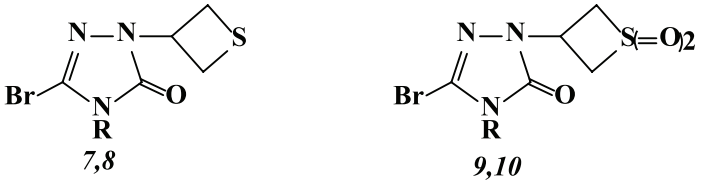
Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЛЕЙ 5,6

Соединение	Температура плавления, °С	Выход, %	Данные спектров
5	247-249	93	ЯМР ^{1}H-спектр (ДМСО-d_6), d
6	251-252	56	ЯМР ^{1}H-спектр (ДМСО-d_6), d

Результаты прогноза биологической активности синтезированных соединений в компьютерной программе PASS [3] показали вероятность наличия у них антидепрессивной, противовоспалительной, а также гемореологической активности.

Нами исследована антидепрессивная активность кислот **3,4** и их литиевых солей **5,6**. Для изучения влияния фрагмента уксусной кислоты на антидепрессивное действие проведено сравнение с соединениями **7-10** (рис. 2). Результаты влияния этих соединений на поведение животных в тестах подвешивания за хвост и принудительного плавания представлены в табл. 2. (TST – тест подвешивания за хвост; FST – тест принудительного плавания; ДИМ – длительность иммобилизации).



7,8 *9,10*

R= H(7,9), Li (8,10)

Рис. 2. Структуры соединений **11-14.**

Кислота **3** и ее литиевая соль **5**, а также литиевая соль триазолона **8** вызывали снижение ДИМ (на 35,38 и 39 % по отношению к группе контроля) в FST и повышали (на 40,50 и 25%) долю активного плавания. Кислота **4** и литиевая соль **6** повышали долю пассивного плавания (на 114 и на 80 %), редуцировали количество выскакиваний (на 60 %) и ДИМ FST (на 29 и 32%). Литиевая соль **10** достоверно увеличивал только долю активного плавания мышей (на 25 %, p=0,043). Триазолон **7** увеличивал количество выскакиваний (на 80 %, p=0,043) и вызывал статистически значимый рост индекса депрессивности (ИД) (p=0,0003), а триазолон **9** не влиял на исследуемые показатели.

Препараты сравнения амитриптилин (10 мг/кг) и имипрамин редуцировали ДИМ TST (на 46 %, p=0,021 и 34 %, p=0,062), вызывали тенденцию к снижению количества выскакиваний (на 53 и 26 %), а имипрамин достоверно снижал ИД (на 16 %, P=0,007) и долю пассивного плавания (на 46 %, p=0,0007).

Таким образом, кислоты **3, 4**, их литиевые соли **5,6** и литиевая соль **8** при однократном внутрибрюшинном введении проявляют психотропную активность и перспективны для дальнейшего исследования.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ТЕСТАХ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ И ПОДВЕШИВАНИЯ ЗА ХВОСТ

№	Соединения/доза	TST	FST	
		ДИМ	ДИМ	ИД
1	контроль	129,5(99,0-158,0), n=24	118,0(95,0-142,0), n=24	0,78(0,70-0,85), n=23
2	**3** 2мг/кг	157,0(105,0-187,5), n=8	76,5*(41,0-90,0), n=8	0,76(0,74-0,93), n=7
3	**4** 2мг/кг	110,5(80,5-134,0), n=8	83,5(49,5-120,0), n=8	0,85(0,66-0,91), n=8
4	**5** 2мг/кг	126,0(110,5-175,0), n=8	73,0*(47,0-102,5), n=8	0,87(0,77-0,96), n=8
5	**6** 2мг/кг	116,0(57,0-167,0), n=8	80,0(72,0-111,0), n=8	0,83(0,66-0,90), n=8
6	**7** 2мг/кг	103,0(81,5-120,5), n=8	94,5(77,5-120,5), n=8	0,96*(0,93-1,12), n=7

№	Соединения/доза	TST	FST	
		ДИМ	ДИМ	ИД
7	**8** 2мг/кг	183,0(149,0-200,0), n=8	74,5*(51,0-94,0), n=8	0,74(0,49-0,81), n=8
8	**9** 2мг/кг	130,5(71,5-189,0), n=8	134,5(110,0-164,5), n=8	0,82(0,64-0,92), n=8
9	**10** 2мг/кг	139,0(105,0-184,5), n=8	90,5(61,5-113,0), n=8	0,82(0,74-0,94), n=8
10	имипрамин 10 мг/кг	85,0(58,0-144,0), n=16	102,5(80,5-145,0), n=16	0,66*(0,42-0,73), n=16
11	амитриптилин 10 мг/кг	69,5*(41,5-110,0), n=8	133,5(60,5-157,0), n=8	0,88(0,72-0,96), n=8
	Kruskal-Wallis test	H (10, N=112) =18,20652 p =0,0516	H (10, N= 112) =25,27615 p =0,0048	H (10, N= 109) =28,35852 p =0,0016

Примечание:
* – различия достоверны по сравнению с контролем (p≤0,05 для критерия Манна-Уитни).
В таблице приведены: медиана (25 – 75% квартили), n – количество животных в группе.
TST – тест подвешивания за хвост; FST – тест принудительного плавания;
ДИМ – длительность иммобилизации; ИД – индекс депрессивности

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H сняты на приборе «Bruker» AM-300. В качестве исходных соединений были использованы кислоты **3,4** полученные гидролизом исходных этиловых эфиров **1**,**2** [6].

Общая методика синтеза литиевых солей (5,6). В 10 мл абсолютного этанола растворяют при нагревании 0,011 г (1,5 ммоль) металлического лития и по каплям добавляют 1,5 ммоль раствора кислот **3,4** в 18 мл ацетона, кипятят 10 минут, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат.

Фармакологические эксперименты выполнены на половозрелых неинбредных мышах-самцах массой (18-22) г. Для изучения биологической активности в скрининговых тестах соединения суспендировали *ex tempore* с твином-80 на изотоническом растворе NaCl и вводили в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно однократно за 30 мин до тестов. Контрольная группа мышей получала эквиобъемные количества изотонического раствора NaCl с твином-80.

Антидепрессивную активность соединений оценивали в тестах «принудительного плавания» по Porsolt в модификации Щетинина В.Е. (Forced Swim Test – FST) и «подвешивания за хвост» (Tail suspension test – TST) [4,5].

Вывод

Таким образом, разработаны методы синтеза литиевых солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот. В результате изучения антидепрессивной активности синтезированных соединений выявлены перспективные соединения, представляющие интерес для создания на их основе новых антидепрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.rlsnet.ru/

2. Nikitina, I.L. Computer Analysis of the Structure – Antidepressant Activity Relationship in 1,2,4-Triazole and Thietane-1,1-dioxide Derivative Series/I.L. Nikitina, R.A. Gabidullin, E.E. Klen et al. //Pharm. Chem. J. – 2012. – Т. 46. – № 4. – С. 213-218.

3. http://www.pharmaexpert.ru.

4. Щетинин, Е. В. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели депрессивного состояния / Е. В. Щетинин [и др.] // Ж. высш. нервной деятельности. – 1989. – № 5. – С. 958-964.

5. Steru, L. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru [et al.] // Psychopharmacology (Berl.). – 1985. – Vol. 85, №3. – P. 367 – 370.

6. Гильманова, А.Г. Синтез и прогноз биологической активности производных 2-[5-бром-3-оксо-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолил-4]уксусной кислоты /, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин // Башкирский химический журнал. – 2012. – Т. 19, №1. – С. 53-56.

SUMMARY

THE SEARCHING OF NEW ANTIDEPRESSANTS AMONG DERIVATIVES OF THIETANE CONTAINING 2-[5-BROMO-2,4-DIHYDRO-3-OXO-1,2,4-TRIAZOLYL-4]ACETIC ACIDS

Rozit G.A., assistant, Miftahova A.F., 2th year student
Bashkir State Medical University;
3, Lenina St., Ufa, 450008, Russian Federation

Methods of the synthesis of lithium salts of 2-[5-bromo-2,4-dihydro-3-oxo-1,2,4-triazolyl-4]acetic acids containing thietane ring were developed. Biological activity of the synthesized compounds was predicted by the computer system PASS, and their antidepressant activity were studied.

Keywords: *thietane, 1,2,4-triazole-3-one, acetic acid, PASS, antidepressant activity.*

REFERENCES

1. http://www.rlsnet.ru/

2. Nikitina, I. L. Computer Analysis of the Structure – Antidepressant Activity Relationship in 1,2,4-Triazole and Thietane-1,1-dioxide Derivative Series / I.L. Nikitina, R. A. Gabidullin, E. E. Klen et al. // Pharm. Chem J. – 2012. T. 46., № 4. – P. 213-218.

3. http://www.pharmaexpert.ru.

4. Shchetinin, E.V. Chrono-biological approach to forced swimming test as a model of behavioural depression /E.V.Shchetinin [et al.] // Journal of Higher Nervous Activity. – 1989. – № 5. – P. 958-964.

5. Steru, L. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru [et al.] // Psychopharmacology (Berl.). – 1985. – Vol. 85, №3. – P. 367-370.

6. Gilmanova, A. G. Synthesis and prediction of biological activity of derivatives of 2-[5-bromo-3-oxo-2-(thietanyl-3)-1,2,4-triazolyl-4]acetic acid / A. G. Gilmanova, E. E. Klen, F. A. Khaliullin // Bashkir chemical journal. – 2012. – Vol. 19, No. 1. – P. 53-56.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ АЗИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Седёлкина Т.М., магистрант 2 года обучения; Тарадейко Т.И., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д. фарм. н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tatiana.sedelkina@gmail.com

Нитрозированием гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты получен азид карбоксиэтилальгиновой кислоты и исследована устойчивость его водных растворов.

Ключевые слова*: гидразид карбоксиэтилальгиновой кислоты, азид карбоксиэтилальгиновой кислоты.*

Введение

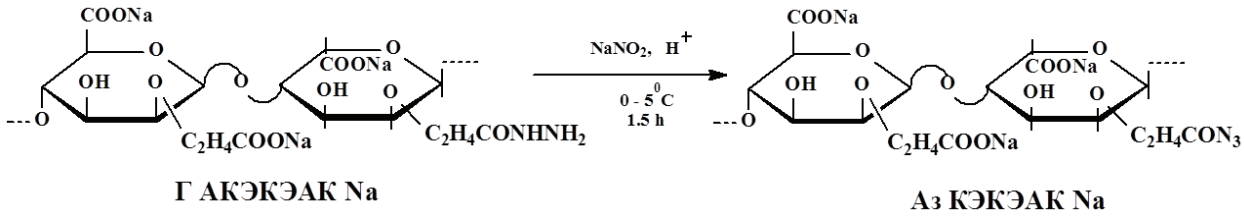
При конструировании физиологически активных полимеров (ФАП) для совершенствования существующих и синтеза новых лекарственных веществ широко применяются природные полисахариды. В этой связи большой интерес представляет альгиновая кислота, которая проявляет иммуномодулирующую, противоопухолевую, антимикробную и другие виды биологической активности и применяется в качестве вспомогательного вещества в фармации, а также как самостоятельное лекарственное средство в медицине (Натальгин, Гевискон и др.) [1].

Биодоступность лекарственной субстанции в ФАП определяется длиной алкильной вставки между полисахаридом и биологически активным фрагментом, поэтому на кафедре ХТЛВ наряду с карбоксиметильной разрабатывается карбоксиэтильная схема модификации альгиновой кислоты [2]. В синтезе ФАП часто используются азиды полисахаридкарбоновых кислот, которые являются активными ацилирующими

агентами и реагируют с N-нуклеофилами при температурах ниже 20 ºС [3], однако синтез азида карбоксиэтилированной альгиновой кислоты в литературе не описан. Поэтому цель нашей работы – получение азида карбоксиэтилальгиновой кислоты и исследование устойчивости его водных растворов.

Экспериментальная часть

Превращения альгиновой кислоты осуществляли по схеме:



Г АКЭКЭАК Na **Аз КЭКЭАК Na**

Для получения азида карбоксиэтилальгиновой кислоты (КЭАК) использовали разработанную ранее на кафедре ХТЛВ СПХФА методику синтеза азидов полисахаридкарбоновых кислот [3]. Предварительно было установлено, что, также как и в случае гидразида карбоксиэтилдекстрана, при нитрозировании аминокарбонилэтилальгиновой кислоты (температура реакции 0 ºС) содержание азидов в реакционной массе достигает максимального значения через 1,5 часа, в то время, как гидразиды карбоксиметилпроизводных альгиновой кислоты и декстрана превращаются в азиды уже через 15-20 минут [3].

Альгиновая кислота с содержанием гидразидных и амидных групп 0,26 и 0,04 моль на мономерное звено, соответственно, растворяли в 0,5 н. водном растворе нитрита натрия, полученный раствор охлаждали до 0 ºС, смешивали с 2,5 н. водным раствором трихлоруксусной кислоты и выдерживали при 0 ºС в течение 1,5 часов. На моль гидразидных групп использовали по 3 моль нитрита натрия и трихлоруксусной кислоты. Полученный таким образом раствор азида КЭАК использовали для исследования его устойчивости.

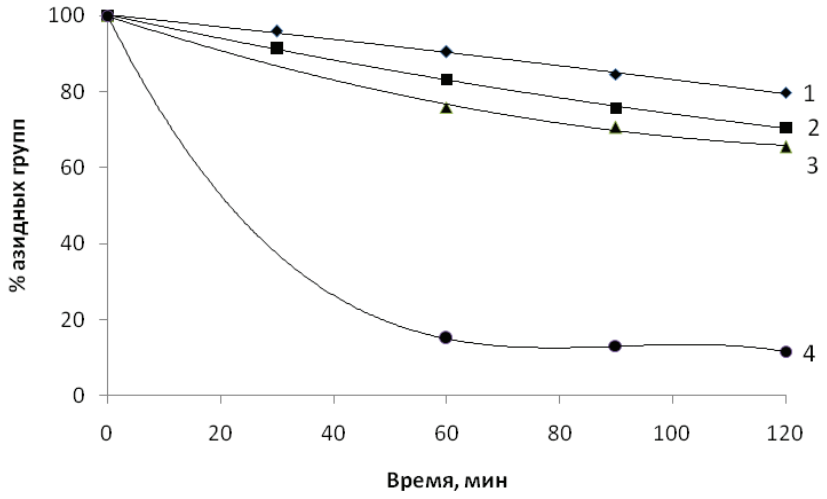


Рис. 1. Содержание азидных групп в образцах КЭАК (1,3,4) и карбоксиметилальгиновой кислоты (2) (в % от количества азидных групп в полисахариде в момент образования) в зависимости от времени выдержки их растворов при 20 ºС и pH=2 (1,2), 7 (3), 11 (4).

Число азидных групп в растворе определяли спектрофотометрическим методом после последовательного добавления к пробе исследуемого образца гидроксиламина и хлорида железа (III) [3]. Для установления условий анализа азидов КЭАК изучено влияние времени их реакции с гидроксиламином на интенсивность окраски комплексов гидроксамовой кислоты с хлоридом железа (III) и установили, что при (18-25) °С стабильное окрашивание раствора достигается через 2 часа.

Таблица

КИНЕТИКА* ГИДРОЛИЗА АЗИДОВ КЭАК
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ВЫДЕРЖКИ ИХ РАСТВОРОВ

Время, мин	Температура, °С								
	0			20			40		
	pH=2	pH=7	pH=11	pH=2	pH=7	pH=11	pH=2	pH=7	pH=11
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
30	97	89,5	44	95,9	-	-	57	54,2	16,5
60	94,4	83,9	21,7	90,5	75,9	15,1	36,3	34,9	12,8
90	93,7	82,8	-	84,5	70,6	13,1	32,5	24,9	10,3
120	91,7	80,7	14,3	79,8	65,4	11,7	27,5	21,7	7,5

*в % от количества азидных групп в полисахариде в момент образования.

Исследование водных растворов полученных полисахаридных образцов показало, азиды КЭАК, как и азиды других полисахаридкарбоновых кислот, более стабильны в растворах кислот, чем в нейтральных и щелочных средах. Число азидных групп в альгиновой кислоте резко снижается при увеличении значения pH и температуры её раствора, а также времени выдержки. Так, при величине pH раствора 2 и температуре 0 ºС за 2 часа число азидных групп в полисахариде уменьшается менее, чем на 10 %. Изменении pH среды с 2 до 7 приводит к гидролизу до 20 % азидных групп полимера, а при pH 11 их остаётся всего лишь 14 %. Повышение температуры раствора полимера до 20 и 40 ºС за два часа уменьшает число азидных групп, соответственно, при pH = 2 до 79,8 и 27,5 %, а при pH=11 их остаётся лишь 11,7 и 7,5 %.

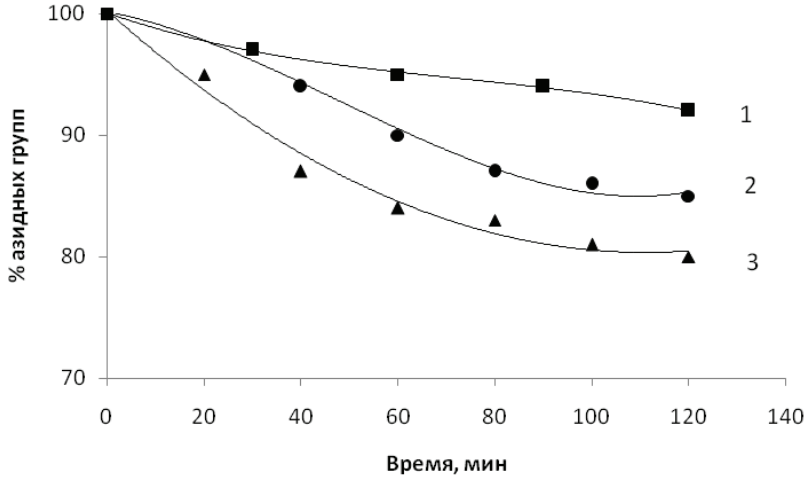


Рис. 2. Содержание азидных групп в образцах карбоксиэтилированной (1), сульфатированной (2) и карбоксиметилированной альгиновой кислоты (3) (в % от количества азидных групп в полисахариде в момент образования) в зависимости от времени выдержки их растворов при 0 ºС и pH=2.

При сравнении устойчивости азидов карбоксиэтилированной, сульфатированной и карбоксиметилированной [3] альгиновой кислоты оказалось, что она уменьшается в той же последовательности, как перечислены кислоты. Это, вероятно, объясняется кислотными свойствами карбоксильных групп полисахарида. Так, карбоксиметилированная альгиновая кислота, в основном, представлена азидами карбоксильных групп заместителей, что объясняется синтезом соответствующих гидразидов в условиях, при которых уроновые кислоты полисахарида практически не реагируют; КЭАК может иметь азиды карбоксильных групп, как заместителей, так и уроновых кислот, а сульфатированная – только азиды уроновых кислот. Если учесть, что гликолевая кислота почти на порядок сильнее, чем 3-гидроксипропановая, то можно

предположить, что азиды карбоксиметилальгиновой кислоты будут легче гидролизоваться, чем остальные кислоты. Что и подтверждают наши исследования.

Вывод

Таким образом, при нитрозировании гидразидов карбоксиэтилальгиновой кислоты образуются полимерные азиды, которые более устойчивы в водных растворах, чем азиды сульфатированной и карбоксиметилированной альгиновой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов, А.М. Целительные свойства морских водорослей / А.М. Титов. – СПб.: Издательский дом «Нева», 2004. – 128 с.

2. Тарадейко, Т. И. Алкилирование альгиновой кислоты акриламидом/ Т.И. Тарадейко, Т.М. Седёлкина, Т.А. Тарасова, А.А. Иозеп// ЖОХ. – 2016. – Т. 86, вып.6. С. 1345-1349.

3. Черёмушкин, А.И. Азиды карбоксиметилальгиновой кислоты и их реакции с N-нуклеофилами / А.И. Черёмушкин, А.А. Иозеп // ЖОХ – 2014. – Т. 84, вып. 12. С. 1991-1995.

SUMMARY

SYNTHESIS AND STUDY OF STABILITY OF CARBOXYETHYL ALGINIC ACID AZIDE

Sedelkina T.M., master of science of the 2th year of studying
Taradeyko T.I., post-graduate of the 3 year of studying
Saint-Petersburg Chemical – Pharmaceutical Academy
St. Petersburg, Russian Federation

Azid of carboxyethylalginic acid has obtained by nitrosation of carboxyethylalginic acid hydrazide. Stability of its water solutions has investigated.

Keywords: *hydrazide of carboxyethyl alginic acid, azid of carboxyethyl alginic acid.*

REFERENCES

1. Titov, A.M. Salutary properties of seaweed/A.M. Titov–SPb.: “Neva”, 2004. – 128 p.

2. Taradeiko, T.I. Alkylation of alginic acid with acrylamide / T.I. Taradeiko, T.M. Sedelkina, T.A. Tarasova, A.A. Iozep // Russ. J. Gen. Chem. – 2016 – 86(8), P. 1881-1885.

3. Cheremushkin, A.I. Carboxymethylalginic acid azides and their reactions with nucleophiles / A.I. Cheremushkin, A.A. Iozep // Russ. J. Gen. Chem. – 2014. Vol. 84. N 12. P. 2409-2413.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АМИДРАЗОНОВ

Сенина А.С., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Москвин А.В.,** докт. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anna.senina@pharminnotech.com

Прогноз биологической активности производных амидразона был осуществлен с помощью компьютерных программ: PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), PASS Targets и молекулярного докинга. Программа PASS Targets была использована также для изучения взаимодействия производных амидразона с белками-мишенями. Изучена противомикробная активность полученных соединений in vitro в отношении *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Escherichia coli* и грибов *Candida albicans и Aspergillus brasiliensis*.

Ключевые слова: *амидразоны, биологическая активность, PASS, PASS – Targets.*

С помощью компьютерных программ **PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) и** специализированной программы **PASS – PASS-Targets,** была произведена оценка предполагаемой биологической активности производных амидразонов.

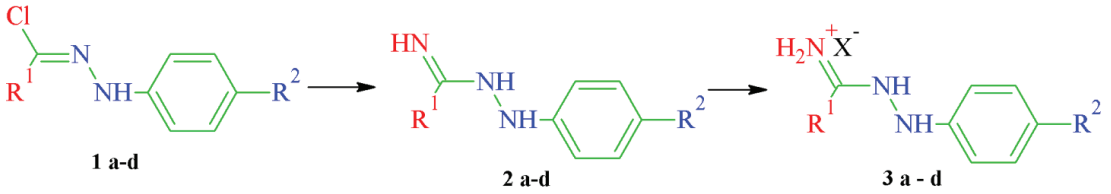
PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Refined 2014 –компьютерная программа, позволяющая выполнять прогноз спектров биологической активности химических соединений на основе анализа взаимосвязей «структура–активность» в обучающей выборке [1].

PASS Targets предназначена для компьютерной оценки взаимодействия органических соединений с белками-мишенями, представляющими все известные в настоящее время фармакологически значимые классы белков, на основе информации, представленной в базе данных ChEMBL [3].

Программы **PASS** и **PASS-Targets** показали, что соединения **3 a-d** могут обладать противовоспалительной, антипротозойной, анальгезирующей, антибактериальной и противогрибковой активностью.

Синтезировано шесть соединений ряда амидразонов (схема). Их структура была определена с помощью современных физико-химических методов анализа (ТСХ, масс-спектрометрии, элементного анализа, спектрометрии ^{1}H ЯМР и ИК спектроскопии). В качестве исходных соединений для получения замещенных амидразонов использовали достаточно доступные соединения гидразоноилхлориды **1** [5].

Схема



1a, $R^1 = C_6H_5$, R^2 = H;
1b, R^1= 4-$O_2NC_6H_4$, R^2 = H;
1c, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = NO_2$;
1d, R^1 = 4-$H_3COC_6H_4$, R^2 = H.

2a, $R^1 = C_6H_5$, R^2 = H;
2b, R^1= 4-$O_2NC_6H_4$, R^2 = H;
2c, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = NO_2$;
2d, R^1 = 4-$H_3COC_6H_4$, R^2 = H.

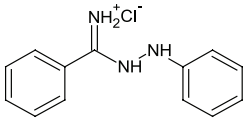
3a, $R^1 = C_6H_5$, R^2 = H, X = Cl;
3b, R^1= 4-$O_2NC_6H_4$, R^2 = H, X = Cl;
3b', R^1 = 4-$O_2NC_6H_4$, R^2 = H, X = Br;
3c, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = NO_2$, X = Cl;
3c', $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = NO_2$, X = Br;
3d, R^1 = 4-$H_3COC_6H_4$, R^2 = H, X = Cl.

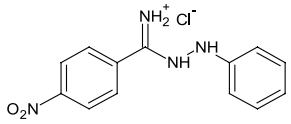
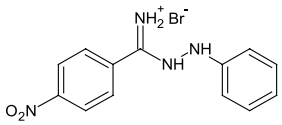
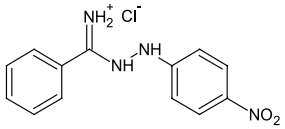
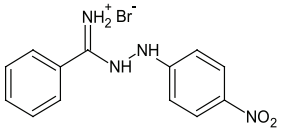
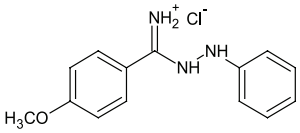
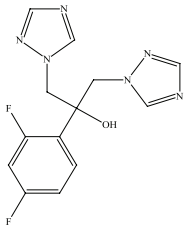
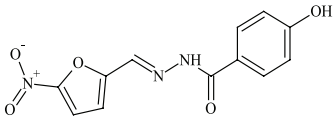
Антибактериальную и противогрибковую активности полученных соединений изучали методом двукратных серийных разведений образца в мясном бульоне и среде Сабуро. Результат выражали в виде минимальной ингибирующей концентрации – цидной (МИКц) и статической (МИКст). В качестве тест-культур использовали микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Bacillus cereus* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* НКТЦ 885-653, *Aspirgillus niger* ATCC 9642.

При исследовании антимикробной активности в отношении *E. coli* и *Bac. cereus* было установлено, что гидрохлориды амидразонов **3** оказались фактически неактивными в отношении данных бактериальных культур. Производные амидразонов **3** обладали выраженным противостафилококковым и противокандидозным действием (таблица 1).

Таблица 1

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АМИДРАЗОНОВ 3 A-D

Соединение	Формула	Тест-культуры	Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)	
			МИКст	МИКц
3a		*St. aureus*	-	16
		C. albicans	8	16
		Asp. brasiliensis	-	125

Соединение	Формула	Тест-культуры	Минимальная ингибирующая концентрация (мкг/мл)	
			МИКст	МИКц
3b		*St. aureus*	-	16
		C.albicans	4	8
		Asp. brasiliensis	-	16
3b'		*St. aureus*	-	16
		C. albicans	16	32,5
		Asp. brasiliensis	-	62,5
3c		*St. aureus*	-	4
		C.albicans	-	250
3c'		*St. aureus*	-	8
		C.albicans	-	250
3d		*St. aureus*	-	62,5
		C.albicans	-	62.5
Флуконазол		*C.albicans*	-	32.5
Нифуроксазид		*St. aureus*	-	16

Антистафилококковая активность амидразонов зависела от характера вводимого в молекулу заместителя. Наибольшей антимикробной активностью обладали хлорид **3c** и бромид **3c'**, содержащие в *пара*-положении одного из бензольных колец молекулы нитрогруппу (МИКц 4 и 8 мкг/мл). Цидные и статические концентрации этих соединений были ниже, чем у препарата сравнения нифуроксазида (МИКц = 16 мкг/мл).

При замене электроноакцепторного заместителя электронодонорным (метоксигруппой) бактерицидная активность значительно понижалась (МИКц 62,5 мкг/мл), соединение **3d.**

Некоторые из полученных соединений обладают выраженным противогрибковым действием в отношении *C. albicans*: **3a** (МИКст = 8 мкг/мл, МИКц = 16 мкг/мл), **3b** (МИКст = 4 мкг/мл, МИКц = 8 мкг/мл) и **3c** (МИКст = 16 мкг/мл, МИКц = 32,5 мкг/мл). Цидные и статические концентрации этих соединений были ниже, чем у препарата сравнения флуканазола (МИКц = 32 мкг/мл). На основании результатов, полученных при изучении противомикробного действия амидразонов, были отобраны два наиболее активных соединения **3 a, b,** которые были использованы для изучения их активности в отношении мицилиального гриба *Asp. niger*. Соединение **3a** оказалось не активным в отношении данной культуры, а соединение **3b** показало минимальную ингибирующую концентрацию 16 мкг/мл [6].

Выводы

1. Соединения 3b и 3c, с сильным акцепторным заместителем (нитро-группой) в одном из бензольных колец, обладают антибактериальным действием в отношении *St. aureus*. Наиболее сильное антистафилококковое действие оказывает 3b.

2. Производное амидразона 3b, оказывал эффективное противогрибковое действие в отношении дрожжей *C.albicans* и мицелиального гриба *Asp. niger.*

3. Установлено, что противомикробная активность амидразонов зависит от электронной природы вводимого заместителя. Электроноакцепторные заместители (нитрогруппа) в одном из бензольных колец повышают антимикробную активность соединения, а электронодонорные заместители (метоксигруппа) – понижают.

ЛИТЕРАТУРА

1. Filimonov, D.A. Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening/ D. A. Filimonov, V. V. Poroikov / Ed. by A. Varnek and A. Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. P. 182-216.

2. Zvarych,V.I. Computerized prediction, synthesis, and antimicrobial activity of new aminoacid derivatives of 2-chloro-n-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1- yl)acetamide/ Zvarych V.I. [et al.] //Pharmaceutical Chemistry Journal. – **48** (9). – 2014. – pp. 584-588.

3. ChEMBLdb [Electronic resource] // The European Bioinformatics Institute Part of the European Molecular Biology Laboratory [Official website]. URL: https:// www.ebi.ac.uk/chembldb/ (accessed: 04.03.2013).

4. Pogodin, P.V. Computer Prediction of Low Molecular Organic Compounds Interaction with Protein-Targets/ P.V. Pogodin [et al.] //Medico-biological problems, Bulletin of Russian state medical University. – 2013. – vol. 4. – pp. 69-74.

Сенина, А.С. Синтез, строение и биологическая активность некоторых амидразонов / А.А. Евдокимов, А. В. Москвин, И.А. Фридман, И.П. Яковлев , С.В. Гурина // Англо-русскоязычный научный химический журнал «Бутлеровские сообщения». – 2014. – Т.39. – №8. – С.87-90.

Senina, A.S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Amidrazone Derivatives/ A.S. Senina, A.A. Evdokimov, A.V. Moskvin, E.V. Fedorova // Journal of Advanced Chemical Sciences.– 2016. – Vol. 2, Issue 1. – pp.183-187.

SUMMARY

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DERIVATIVES AMIDRAZONES

Senina A.S., PhD student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Prediction of biological activity derivatives amidrazone was carried out using computer programs: PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), PASS Targets and molecular docking, in order to predict their pharmacological action, PASS Targets for studying the interaction of derivative amidrazone with target proteins. The antimicrobial activity of these compounds *in vitro* against *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Escherichia coli and Candida albicans and fungi Aspergillus brasiliensis* was estimated.

Keywords: *amidrazones, biological activity, PASS, PASS – Targets.*

REFERENCES

1. Filimonov, D.A. Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening/ D. A. Filimonov, V. V. Poroikov / Ed. by A. Varnek and A. Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. P. 182-216.

2. Zvarych,V.I. Computerized prediction, synthesis, and antimicrobial activity of new aminoacid derivatives of 2-chloro-n-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1- yl)acetamide/ Zvarych V.I. [et al.] //Pharmaceutical Chemistry Journal. – 48 (9). – 2014. – pp. 584-588.

3. ChEMBLdb [Electronic resource] // The European Bioinformatics Institute Part of the European Molecular Biology Laboratory [Official website]. URL: https:// www.ebi.ac.uk/chembldb/ (accessed: 04.03.2013).

4. Pogodin, P.V. Computer Prediction of Low Molecular Organic Compounds Interaction with Protein-Targets/ P.V. Pogodin [et al.] //Medico-biological problems, Bulletin of Russian state medical University. – 2013. – vol. 4. – pp. 69-74.

5. Senina, A. S. Synthesis, structure and biological activity of some of amidrazones / A. A. Evdokimov, A. V. Moskvin, A. I. Fridman, I. P. Yakovlev, V. S. Gurina // English – Russian scientific chemical journal "Butlerov communications". – 2014. – Vol. 39. – №. 8. – pp. 87-90.

Senina, A.S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Amidrazone Derivatives/ A.S. Senina, A.A. Evdokimov, A.V. Moskvin, E.V. Fedorova // Journal of Advanced Chemical Sciences.– 2016. – Vol. 2, Issue 1. – pp.183-187.

ИЗУЧЕННИЕ КИСЛОТНОГО ГИДРОЛИЗА АМИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Сидорова М.В., магистрант 1 года обучения; Тарадейко Т.И., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д.фарм.н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Sidorova_masha23@mail.ru

Исследован кислотный гидролиз амида карбоксиэтилальгиновой кислоты.

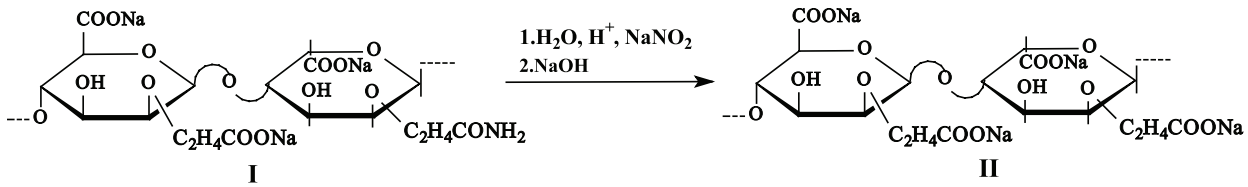
Ключевые слова*: альгиновая кислота, карбоксиэтилальгиновая кислота, амид карбоксиэтилальгиновой кислоты, кислотный гидролиз амида.*

Введение

В синтезах полимерных лекарств нередко используют карбоксиалкилпроизводные полисахаридов, где структура связывающего узла определена карбоксильной группой, а доступность биологически активных веществ (БАВ) – длиной алкильного радикала. В этой связи большой интерес представляют карбоксиэтилальгиновая кислота (КЭАК) и её производные, так как сама альгиновая кислота обладает биологической активностью, антацидным действием и используется как лекарственный препарат [1]. КЭАК очень мало изучена, и была получена нами из более доступного синтезированного ранее её амида [2] щелочным гидролизом. К сожалению, раствор щелочи вызывает не только гидролиз амида, но и отщепление акриламида от альгиновой кислоты, поэтому целью нашей работы является изучение кислотного гидролиза амида КЭАК в присутствии азотистой кислоты (метод Буво), так и в её отсутствии.

Экспериментальная часть

Химическую модификацию осуществляли по схеме, предложенной для гидролиза амида карбоксиэтилдекстрана по методу Буво [3]:



Кислотный гидролиз амидов карбоксиэтилальгиновой кислоты (I) в присутствии азотистой кислоты проводили при температуре 0 ºС в течение 30 минут и для завершения реакции применяли кратковременное (10 минут) нагревание. Вместо минеральной кислоты использовали трихлоруксусную. В этом случае образуется трихлорацетат натрия, который при осаждении полисахаридкарбоновой кислоты спиртом не выпадает в осадок. В связи с тем, что однократная обработка амида КЭАК не приводит к полному гидролизу амидных групп, а выделение целевого продукта (II) связано с большими затратами времени, описанную реакцию проводили несколько раз без выделения продукта.

Число амидных групп в полисахаридных образцах рассчитывали по количеству азота, определенного методом с использованием реактива Несслера, а карбоксильных групп – по результатам кондуктометрического титрования.

Полученные образцы характеризовали степенью аминокарбонилэтилирования $C_{акэ}$ (число амидных групп, приходящихся на монозвено полисахарида), степенью карбоксиэтилирования $C_{кэ}$(число карбоксиэтильных групп, приходящихся на монозвено полисахарида) и общей степенью замещения ($C_{общ} = C_{акэ} + C_{кэ}$), а процесс гидролиза – степенью элиминирования (отщепления) (C_E,%) заместителей в полисахариде, которую рассчитывали по формуле $C_E = (C_{30} - C_{общ})/C_{30} \cdot 100$, где C_{3_0} – степень замещения исходного образца амида. Результаты приведены в таблице.

Таблица/

РЕЗУЛЬТАТЫ КИСЛОТНОГО ГИДРОЛИЗА АМИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ ($C_{акэ}$ = 0,85, $C_{кэ}$=0,55, C_{30} = 1,40)

Температура нагрева	Количество повторений гидролиза	Характеристика продукта			
		$C_{акэ}$, моль/моль	$C_{кэ}$, моль/моль	$C_{общ}$, моль/моль	C_E, %
90	1	0,07	0,40	0,47	66,4
	3	0,00	0,08	0,08	94,3
40	1	0,25	0,27	0,52	62,9
	2	0,17	0,35	0,52	62,9
	3	0,16	0,23	0,39	72,1

Как оказалось, уже однократная обработка амида КМАК азотистой кислотой в кислой среде с нагреванием реакционной массы до 90 ºС снижает количество амидных групп в полимере до 8 % от первоначального содержания, а последующие две обработки образца позволяет удалить все амидные группы. Однако при этом ни после первой, ни после последней обработки число карбоксиэтильных групп в альгиновой кислоте не увеличилось, наоборот, после первой уменьшилось почти на 30 %, а после третьей практически все заместители в альгиновой кислоте отщепляются (C_E = 94 %). Как оказалось, элиминирование аминокарбонилэтильных групп в карбоксиэтилальгиновой кислоте идет легче, чем в карбоксиэтилдекстране. В одинаковых условиях степень элиминирования в них достигает 94 %, а в карбоксиэтилпроизводных декстрана не превышает 8 % [3].

В связи с этим, температура нагрева реакционной массы была снижена до 40 ºС. При этом после третей обработки в образце остается 19 % амидных групп, степень элиминирования 72 %, однако число карбоксиэтильных групп в альгиновой кислоте не увеличилось, а снизилось примерно на 60 %.

Чтобы уменьшить степень элиминирования, реакцию проводили при 0 ºС в течение 1,5 часов без последующего нагревания. Как оказалась, и в таких условиях все карбоксиэтильные группы отщепляются от полисахарида, при этом количество амидных групп снижается на 70 %.

Изучение влияния времени реакции на кислотный гидролиз амида КЭАК ($C_{акэ}$ = 1,15, $C_{кэ}$= 0,32, C_{30} = 1,47) без азотистой кислоты (рис.) показало, что уже через 30 минут 56 % амидных групп гидролизуется, но при этом количество карбоксильных групп повышается только до $C_{кэ}$= 0,62 (по теории $C_{кэ}$= 0,62). В присутствии азотистой кислоты в этих же условиях в полимере остается лишь 35 % амидных и 57 % карбоксиэтильных групп ($C_{кэ}$= 0,38, $C_{кэ}$= 0,15).

Дальнейшее увеличение времени гидролиза без нитрита натрия приводит к резкому падению скорости гидролиза амидов в полимере (за 2 часа $C_{акэ}$ снижается с 0,51 до 0,38) и уменьшению числа карбоксиэтильных групп до $C_{кэ}$= 0,15 (50 % от исходного количества). В то же время, в присутствии азотистой кислоты сохраняется около 22 % аминокарбонилэтильных групп и отщепляются все карбоксиэтильные группы.

Полученные результаты позволяют предположить, что аминокарбонилэтильные группы в альгиновой кислоте обладают различной активностью в реакциях гидролиза и элиминирования.

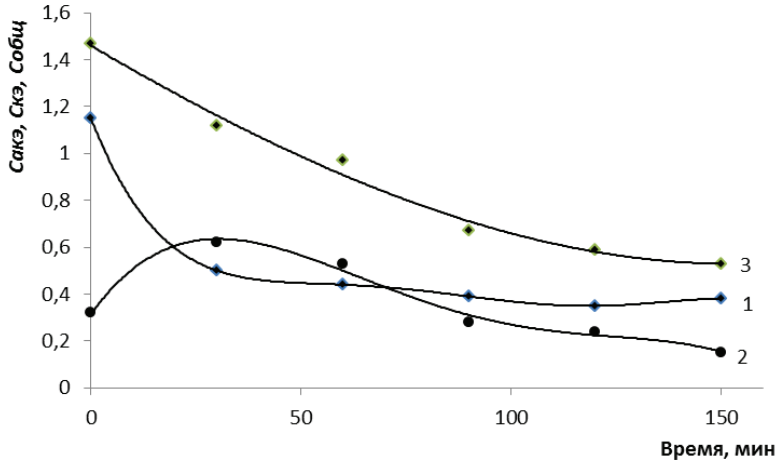


Рис. Влияние времени кислотного гидролиза амида карбоксиэтилальгиновой кислоты ($C_{акэ}$ = 1,15, $C_{кэ}$ = 0,32, C_{30} = 1,47) на количество аминокарбонилэтильных (1), карбоксиэтильных групп (2) и общую степень замещения (3).

Выводы

1. Акриловая кислота легче отщепляется от альгиновой кислоты, чем акриламид, поэтому кислотный гидролиз амида карбоксиэтилальгиновой кислоты, приводит, в основном, к образованию незамещенной альгиновой кислоты.

2. Азотистая кислота ускоряет кислотный гидролиз амида карбоксиэтилальгиновой кислоты, а также отщепление акриловой кислоты от полисахарида.

ЛИТЕРАТУРА

1.Титов, А.М. Целительные свойства морских водорослей / А.М. Титов. – СПб.: Издательский дом «Нева», 2004. – 128 с.

2.Тарадейко, Т.И. Алкилирование альгиновой кислоты акриламидом/ Т.И. Тарадейко, Т.М. Седёлкина, Т.А. Тарасова, А.А. Иозеп// ЖОХ – 2016. – Т.86, вып.6. – С. 1345-1349.

3. Иозеп, А. А. Химическая модификация микробных полисахаридов или гликанов / А. А. Иозеп, Д. В. Соколенко // – СПб.: Издательство «Менделеев», 2004. –72 с.

SUMMARY

THE STUDY OF ACID HYDROLYSIS OF AMIDE OF CARBOXYETHYL ALGINIC ACID

Sidorova M. V., master of science of the 1th year of studying
Taradeyko T.I., post-graduate of the 3 year of studying
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Acid hydrolysis of amide of carboxyethyl alginic acid was investigated.

Keywords: *alginic acid, carboxyethyl alginic acid, amide of carboxyethyl alginic acid, acid hydrolysis of amide.*

REFERENCES

1. Titov, A.M. Salutary properties of seaweed/A.M. Titov–SPb.: “Neva”, 2004–128 p.

2. Taradeiko, T.I. Alkylation of alginic acid with acrylamide / T.I. Taradeiko, T.M. Sedelkina, T.A. Tarasova, A.A. Iozep // Russ. J. Gen. Chem. – 2016 – 86(8), P. 1881-1885.

3. Iozep, A.A. Химическая модификация микробных полисахаридов или гликанов / A.A. Iozep, D.V. Sokolenko –SPb.: «Mendeleev», 2004. – P. 72

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ

Соломенникова М.Ю., студ. 4 курса, Фам Ань Туан, студ. 5 курса, Овсянникова Л.Н., асс.
Руководители: **Лалаев Б.Ю**., к. х. н, доц., **Яковлев И.П.**, д. х. н, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: liya-105@mail.ru

Получены новые производные 1,3,5-триазины путём взаимодействия 1,3-оксазинов с гуанидин гидрохлоридом. Программа PASS предсказала высокую вероятность противовирусной, анальгезирующей, противотуберкулёзной активности. Исследование анальгезирующей активности полученных соединений показало, что 1,3,5-триазины обладают высокой анальгезирующей активностью по сравнению с препаратом сравнения.

Ключевые слова: *4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6он, 1,3,5-триазин, гуанидин гидрохлорид, анальгезирующая активность, острая токсичность.*

Соединения 1,3,5-триазины интересны прежде всего широким спектром биологического действия. Среди 1,3,5-триазинов найдены соединения, которые обладают фунгицидным, противотуберкулёзным действием, а также являются гербицидами, используются в производстве красителей, взрывчатых веществ и т.д.

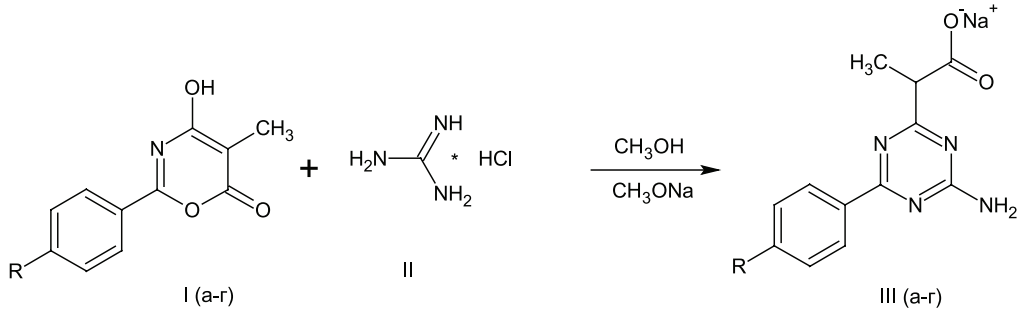
Поэтому поиск новых биологически активных веществ среди производных 1,3,5-триазинов представляет несомненный интерес с точки зрения фармацевтической химии.

Экспериментальная часть

Ранее [1,2,3,4] были получены 1,3-оксазины с разными заместителями в положении 2 и 5. Изучены некоторые реакции их взаимодействия с нуклеофильными реагентами (фенилгидразином, гидразин гидратом, бензимидазол-2-илгидразином), однако биологическая активность 1,3,5-триазинов, в том числе анальгезирующая, остаётся малоизученной.

Нами впервые были получены продукты взаимодействия 2,5-замещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-он I (а-г) с гуанидин гидрохлоридом II. В плоскодонную колбу помещают гуанидин гидрохлорид (II) добавляют 10 мл 2 М раствора метанолята натрия и перемешивают на магнитной мешалке в течение 10 минут, осадок хлорида натрия отфильтруют, промывают 5 мл метанола. К фильтрату добавляют 1,3-оксазина I (а-г). Реакционную массу перемешивают на магнитной мешалке в течение 30-35 часов. Выпавший осадок III (а-г) отфильтровывают, промывают метанолом и высушивают на воздухе. Выход продукта составляет: 60-80 % (схема 1).

Схема 1.



R - NO_2(а), CH_3(б),OCH_3(в), H (г)

Контроль реакций осуществлялся методом тонкослойной хроматографии в системе ацетон: этилацетат с детекцией ультрафиолетом. Строение полученных соединений было доказано методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией.

С целью прогноза биологической активности все полученные соединения были исследованы с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), используя веб-сервис http://pharma-

expert.ru/passonline на различные виды биологической активности. Результаты показали высокую вероятность анальгезирующей, противовирусной, противоопухолевой активности.

Анальгезирующая активность полученных соединений III (а-г).

Исходя из результатов прогноза биологической активности нами были проведены исследование анальгезирующей активности полученных соединений III (а-г).

Анальгезирующую активность 1,3,5-триазинов III(а-г) изучали на модели уксуснокислых «корчей» у мышей. Вещества вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 1/10 от LD_{50}, которая составляла (100 мг/кг). Препарат сравнения – метамизол натрия – вводили аналогично в дозе 25 мг/кг. Контрольные животные получали дистиллированную воду. Химическое раздражение вызывали внутрибрюшинно введением 3 % раствора уксусной кислоты. Исследуемые 1,3,5-триазины вводили за 40 минут до введения уксусной кислоты. Подсчитывали количество корчей у каждой мыши в течении 20 минут. При подсчёте количества корч, оказалось, что полученные 1,3,5-триазины III (а-г), приводят к уменьшению числа судорог у животных на (75,73-88,03) % по сравнению с препаратом сравнения метамизолом натрия, активность которого составляет 62 %. Результаты представлены в таблице 1.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладной программы Microsoft Excel и экспресс-методом по Прозоровскому [5].

Таблица 1

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЯЯ АКТИВНОСТЬ 1,3,5-ТРИАЗОЛОВ

Соединение	Доза 1/10 от LD_{50} мг/кг	Время начала судорог, мин	Количество судорог, наблюдаемых в течение 20 мин.		Прирост судорог к контролю, %
			число	%	
Контроль	-	3,9±0,3	103±2	100	-
Метамизол натрия	25	5,2±0,3	39±1	38	62
III а	100	4,2±0,2	25±1	24	76
III б	100	3,0±0,1	23±2	22	78
III в	100	3,2±0,6	12±2	12	88
III г	100	4,2±0,3	23±1	23	77

Получены новые производные 1,3,5-триазинов обладающие выраженной анальгезирующей активностью и меньшей токсичностью.

Вывод

1. Использование компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) позволило быстро, без существенных экспериментальных затрат, определить биологическую активность полученных 1,3,5-триазинов.

2. Синтезированы новые мало токсичные производные 1,3,5-триазинов которые обладают выраженной анальгезирующей активностью и меньшей токсичностью по сравнению с препаратом сравнения метамизолом натрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянникова, Л.Н. Особенности реакций 2,5-замещённых 4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с бензимидазол-2-илгидразином/ Л. Н. Овсянникова, Б. Ю. Лалаев, И.П. Яковлев, Т.Л. Семакова// ЖОРХ. – 2016. – Т.52. – Вып 4. – С. 617-618.

2. Ищенко, Р. О. Взаимодействие диамидов фталевых кислот с малонилдихлоридом – новый путь синтеза бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов)/ Р.О. Ищенко, И.П. Яковлев, Б.Ю. Лалаев, Л.Н. Овсянникова// Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т.29. – №3. – С. 63-65.

3. Овсянникова, Л. Н. Реакция 1,3-оксазин-6-онов с 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидином / Л. Н. Овсянникова, А. Т. Фам, Б. Ю. Лалаев, И. П. Яковлев, Г. В. Ксенофонтова //Бутлеровские сообщения. – 2016. – Т.48. – №11. – С.23-26.

4. Овсянникова, Л.Н. Особенности реакции 2,5-замещённых-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с гуанидин гидрохлоридом / Л.Н. Овсянникова, Ле Нгок Ан, Б.Ю. Лалаев, В.Н. Куклин // V юбилейная всероссийская научная конференция студентов и асп.ов с международным участием «молодая фармация – потенциал будущего»: сборник материалов конференции. – СПб, изд-во СПХФА 20-21 апреля 2015 г. – С. 122-123.

5. Прозоровский, В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Псохофармакол. биол. наркол. – 2007. – №7, №3-4. – С. 2090-2120.

SUMMARY

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVES

Solomennikova M.Y. 4th year student, Pham Anh Tuan 5th year student, Ovsyannikova L.N., assistant
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

Novel 1,3,5-triazine derivatives were obtained by reaction of 1,3-oxazines with guanidine hydrochloride. PASS program predicted a high probability of antiviral, analgesic, antitubercular activity. Study of the analgesic activity of the prepared compounds showed that 1,3,5-triazines possess high analgesic activity in comparison with the reference medicine.

Keywords*: 4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6on, 1,3,5-triazine, guanidine hydrochloride, analgesic activity, acute toxicity.*

REFERENCES

1. Ovsyannikova, L.N. Features of the reactions of substituted 2,5-hydroxy-4-6H-1,3-oxazin-6-ones with benzimidazol-2-yl-hydrazine/ L.N. Ovsyannikova, B.Y. Lalaev, I.P. Yakovlev, T.L. Semakova// JORC. – 2016. – V. 52(4). – pp. 617-618.

2. Ishchenko, R.O. Phthalic acid diamides interaction with malonyl dichloride – a new way of synthesizing bis(4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones)/ R.O. Ishchenko, I.P. Yakovlev, B.Y. Lalaev, L.N. Ovsyannikova// Butlerovskie Soobshenia. – 2012. – V.29. – №3. – pp. 63-65.

3. Ovsyannikova, L.N. Reaction of 1,3-oxazin-6-ones with 2.4-digidrazinil-6- methylpyrimidine / L.N. Ovsyannikova, A.T. Pham, B.Y. Lalaev, I.P. Yakovlev, G.V. Ksenofontova// Butlerovskie Soobshenia. – 2016. – V.48. – №11. – pp. 23-26.

4. Ovsyannikova, L.N. Features of the reaction of 2,5-substituted-4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with guanidine hydrochloride. / L.N. Ovsyannikova, Le Ngoc An, B.U. Lalaev, V.N. Kuklin // V Jubilee Scientific Conference of students and graduate students with international participation “Young Pharmacy – the potential of the future”: conference proceedings. – St. Petersburg, SPCPA April 20-21 2015. – pp. 122-123.

5. Prozorovsky, V.B. Statistical analysis of the results of pharmacological studies/ V.B. Prozorovsky // Psohofarmakol. biol. narkol. – 2007. – №7, №3-4 – pp. 2090-2120.

СИНТЕЗ БЕНЗИЛОВОГО ЭФИРА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Тарадейко Т.И., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д. фарм. н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tania91@bk.ru

Синтезирован бензиловый эфир карбоксиэтилальгиновой кислоты, исследовано влияние температуры, времени реакции, количества карбоксиэтильных групп на степень этерификации.

Ключевые слова*: альгиновая кислота, карбоксиэтилирование, карбоксиэтилальгиновая кислота, бензиловый эфир карбоксиэтилальгиновой кислоты.*

Введение

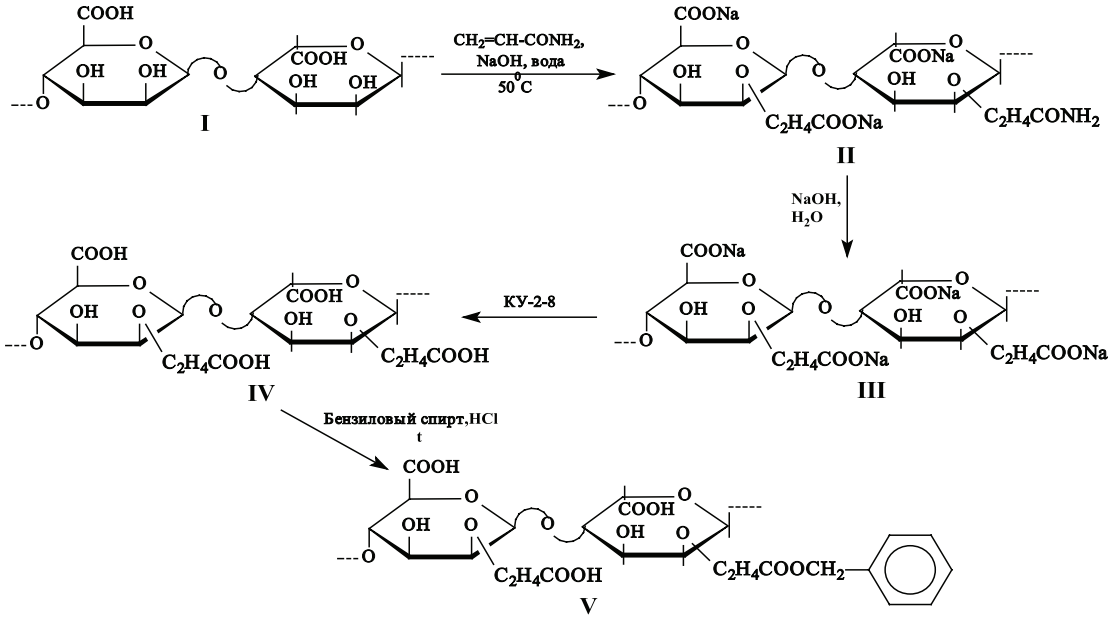
Химическая модификация лекарственных препаратов полисахаридами и их производными позволяет совершенствовать существующие и создавать новые средства пролонгированного действия с низкой токсичностью. В связи с этим большой интерес представляет альгиновая кислота, которая сама обладает широким спектром биологической активности [1].

Сложные эфиры карбоксиалкилполисахаридов являются удобными ацилирующими агентами в реакциях с N-нуклеофилами, которые часто используются при конструировании полимерных БАВ [2]. Однако альгиновая кислота, а также её сульфаты плохо вступают в реакцию этерификации в условиях автокатализа, и только её карбоксиметилированные производные взаимодействуют со спиртами в этих условиях [3].

Сведения о сложных эфирах карбоксиэтилальгиновой кислоты и методах их анализа в литературе отсутствуют. Поэтому исследования по синтезу и анализу бензилоксикарбонилэтилальгиновой кислоты актуальны, имеют теоретическое и практическое значение.

Экспериментальная часть

Химическую модификацию альгиновой кислоты осуществляли по следующей схеме:



Альгиновую кислоту (I) алкилировали избытком акриламида в водном растворе NaOH по ранее разработанной методике [4].

Синтезированный амид характеризовали по степени аминокарбонилэтилирования $C_{акэ}$ (число амидных групп, приходящихся на монозвено полисахарида), степени карбоксиэтилирования $C_{кэ}$ (число карбоксиэтильных групп, приходящихся на монозвено полисахарида), а также определяли общую степень замещения $C_з = C_{акэ} + C_{кэ}$.

Амид КЭАК гидролизовали 4,0 н. раствором щелочи в течение суток при комнатной температуре (17-20) ºС. Реакционную массу подкисляли уксусной кислотой до pH 8 и целевой продукт – натриевую соль карбоксиэтилальгиновой кислоты (III, в дальнейшем КЭАК-Na) осаждали этанолом, фильтровали и сушили в вакууме.

В ИК спектрах полученных образцов КЭАК-Na наблюдаются полосы поглощения при 1580 и 1618-1620 $см^{-1}$, соответствующие ν (COO^-) введенных групп и уроновых кислот. Полосы поглощения, характерные для амидных групп, отсутствуют.

Карбоксиэтилальгиновую кислоту (IV, в дальнейшем КЭАК) получали из её натриевой соли с помощью ионообменной хроматографии. Через колонку с катионитом КУ-2-8 в Н-форме пропускали раствор КЭАК-Na и промывали смолу избытком дистиллированной воды. Полученные водные растворы концентрировали в вакууме досуха, остаток растирали и сушили в вакууме при (17-20) °С.

В ИК спектрах образцов КЭАК, как и ожидалось, наблюдается широкая полоса поглощения при 1746 $см^{-1}$, характерная для ν (COOH).

Бензиловый эфир карбоксиэтилальгиновой кислоты (V, в дальнейшем «эфир КЭАК») получали, нагревая кислоту (IV) в избытке бензилового спирта в присутствии соляной кислоты в течение 2 часов. По окончании выдержки жидкость декантировали, осадок тщательно отмывали от кислоты этанолом до значения pH 5-6, растирали и сушили в вакууме.

В ИК спектрах полученных образцов эфира наблюдаются полосы поглощения при 750-690 $см^{-1}$, характерные для монозамещенного бензольного кольца, отсутствующие в спектрах исходной кислоты. Так же увеличивается интенсивность полосы поглощения при 1745 $см^{-1}$, соответствующей валентным колебаниям ν (C=O) карбоксильной группы и сложного эфира.

Количество сложноэфирных групп в эфире КЭАК определяли УФ спектроскопией и цветной гидроксамовой реакцией. Синтезированные вещества характеризовали степенью замещения ($C_{зэ}$ – число бензильных групп, приходящее на моносахаридный фрагмент), а реакцию – степенью этерификации ($C_э$ – % прореагировавших карбоксильных групп).

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИИ ЭТЕРИФИКАЦИИ КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ БЕНЗИЛОВЫМ СПИРТОМ ($C_{КЭ}$ КЭАК 0,70; C(HCl) 0,1 М; 2 ЧАСА)

Температура, °С	$C_{зэ}$	$C_э$, %	Массовый выход, %
80	0,31	44	33
60	0,21	30	66
40	0,13	19	80

Для определения условий реакции этерификации исследовали влияние степени карбоксиэтилирования, температуры и времени реакции на выход и степень замещения целевого продукта.

Как и ожидалось, с повышением температуры степень превращения карбоксиэтильных групп в сложные эфиры увеличивается и достигает 44 % при 80 °С. Однако выход целевого продукта при этом падает с 80 % при 40 °С до 33 % при 80 °С. Это связано прежде всего с тем, что с ростом степени замещения ($C_{зэ}$) в эфире КЭАК повышается липофильность полимера и его растворимость в органических растворителях, в нашем случае в бензиловом спирте. Чтобы уменьшить растворимость эфира КЭАК в спирте, к реакционной массе, полученной при 80 °С, после декантации осадка добавляли спиртовой раствор щелочи. Карбоксильные группы полисахарида образовывали соль, и полимер выпадал в осадок. Степень этерификации таких образцов ($C_э$) до 63%.

Как и при повышении температуры, с увеличением степени карбоксиэтилирования альгиновой кислоты число сложноэфирных групп в полисахариде возрастает (с 0,08 моль на моносахаридный фрагмент при $C_{кэ}$ 0,63, до 0,19 – при $C_{кэ}$=0,9). При этом растет и степень этерификации (до 21 %), что можно объяснить увеличением концентрации одного из реагентов.

Количество сложноэфирных групп в полисахариде повышается с увеличением времени реакции с 2 до 3,5 часов ($C_{кэ}$=0,9, 40 °С, C(HCl)=0,1 М) с 0,19 до 0,24 моль на моносахаридный фрагмент. При этом выход целевого продукта уменьшается с 75 до 65 %.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ЧИСЛА КАРБОКСИЭТИЛЬНЫХ ГРУПП В ПОЛИСАХАРИДЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИИ ЭТЕРИФИКАЦИИ КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ БЕНЗИЛОВЫМ СПИРТОМ (40 °С, C(HCl) 0,1 М, 2 ЧАСА)

Число карбоксиэтильных групп в мономере КЭАК ($C_{кэ}$), моль/моль	Число сложноэфирных групп в мономере эфира КЭАК ($C_{зэ}$), моль/моль мономера	$C_э$, %
0,63	0,08	13
0,7	0,13	19
0,9	0,19	21

Вывод

Таким образом, при нагревании карбоксиэтилальгиновой кислоты в бензиловом спирте в присутствии соляной кислоты происходит частичная этерификация карбоксильных групп полисахарида. Показано, что степень этерификации КЭАК повышается с увеличением температуры, времени и количества карбоксиэтильных групп в полимере, при этом полисахарид частично растворяется в бензиловом спирте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титов, А.М. Целительные свойства морских водорослей / А.М. Титов. – СПб.: Издательский дом «Нева», 2004. –128 с.

2. Красникова, А.В. Синтез и исследование полисахарид-аминокислотных конъюгатов: автореф. дис. … канд. хим. наук: 15.00.02/А.В. Красникова; СПХФА. – СПб., 2004. – 23 с.

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

4. Тарадейко, Т.И. Алкилирование альгиновой кислоты акриламидом / Т.И. Тарадейко, Т.М. Седёлкина, Т.А. Тарасова, А.А. Иозеп// ЖОХ. – 2016. – Т.86. – вып.6. – С. 1345-1349.

SUMMARY

THE SYNTHESIS OF BENZYL ESTER OF CARBOXYETHYL ALGINIC ACID

Taradeyko T.I., post-graduate of the 3 year of studying
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

Benzyl ester of carboxyethyl alginic acid was synthesized, the effect of temperature, reaction time, amount carboxyethyl group on the degree of esterification were investigated.

Keywords: *alginic acid, aminocarboxy- and carboxyethylation, carboxyethyl alginic acid, benzyl ester of carboxyethyl alginic acid.*

REFERENCES

1. Titov, A.M. Salutary properties of seaweed/A.M. Titov–SPb.: “Neva”, 2004–128 p.

2. Krassnikova, A.V. Synthesis and study of polysaccharide-amino acid conjugates: Abstract of diss. … candidate of chemistry:15.00.02/A.V.Krassnikova; SPCPA. – St. Petersburg, 2004. – P. 23.

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

4. Taradeiko, T.I. Alkylation of alginic acid with acrylamide / T.I. Taradeiko, T.M. Sedelkina, T.A. Tarasova, A.A. Iozep // Russ. J. Gen. Chem. – 2016 – 86(8), P. 1881-1885.

1,2,4-ТРИАЗОЛЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Фам Ань Туан, студ. 5 курса
Руководители: **Куклин В.Н.,** д. фарм. н., проф; **Овсянникова Л.Н.,** асс.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* liya-105@mail.ru

Впервые изучены реакции 4-гидрокси-5-метил-2-(фенил)-6Н-1,3-оксазин-6-онов с 2,4-дигидразин-6-метилпиримидином. Изучена анальгезирующая активность полученных 1,2,4-триазолов.

Ключевые слова: *1,3-оксазин, 1,2,4-триазол, 2,4-дигидразин-6-метилпиримидин, токсичность, анальгезирующая активность.*

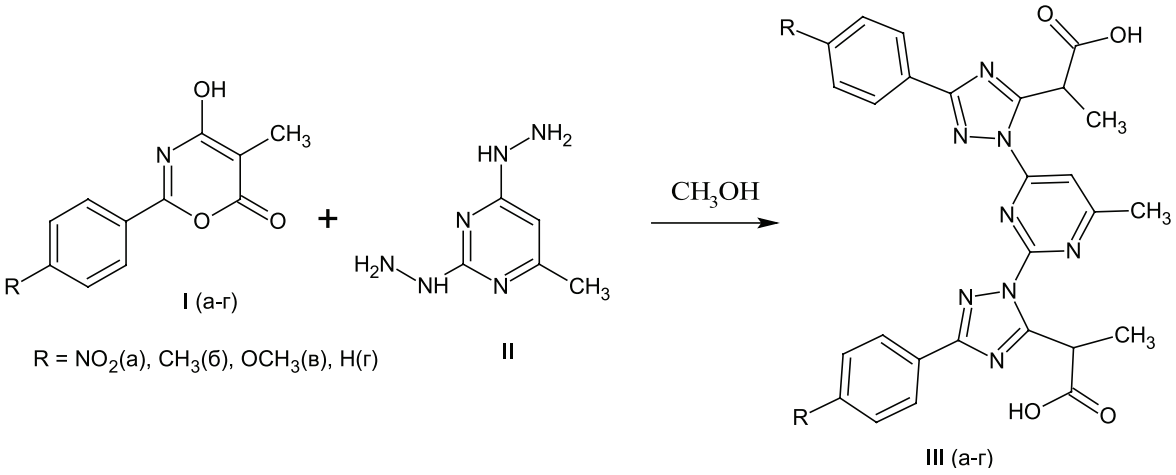
Химия гетероциклических соединений является одним из ведущих направлений органической химии. Производные 1,2,4-триазолов обладают широким спектром биологической активности: анальгетической, сосудорасширяющей, противоопухолевой, бактерицидной, оказывают успокаивающее действие и т. д. Они используются как высокоэффективные добавки к фотоматериалам, проявляют фунгицидные, инсекцидные и гербицидные свойства. Поэтому поиск новых биологически активных веществ среди производных 1,2,4-триазолов является важной задачей в современной органической химии.

Экспериментальная часть

Ранее [1,2,3,] на кафедре органической химии СПХФА были получены 1,3-оксазины с разными заместителями в положении 2 и 5, которые обладают различной биологической активностью, и изучены некоторые реакции их взаимодействия с нуклеофильными реагентами (фенилгидразином, гидразингидратом, бензимидазол-2-илгидразином), однако реакции с 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидином не были изучены.

Нами впервые были получены продукты взаимодействия 2,5-замещённых 4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов I (а-г) с 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидином II в соотношении 2:1 в среде полярного органического растворителя (метанол), причём смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 45-49 часов при комнатной температуре, полученный осадок отфильтровывали и промывали небольшими порциями этилацетата 2 раза. Выход продукта составлял: (76-82) % [4] (схема 1).

Схема 1.



Хроматографическая однородность 1,2,4-триазолов подтверждалась в в системе метанол:этилацетат (4:1) с детекцией ультрафиолета. Строение полученного вещества было доказано методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией.

С целью прогноза биологической активности все полученные соединения были исследованы с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), используя веб-сервис http://pharmaexpert.ru/passonline на различные виды биологической активности. Результаты показали высокую вероятность анальгетической, противовирусной, противоопухолевой активности.

Анальгезирующая активность.

Исходя из результатов прогноза биологической активности нами были проведены исследование анальгезирующей активности полученных 1,2,4-триазолов III (а-в). Результаты представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что производные 1,2,4-триазолов обладают ярко выраженной анальгезирующей активностью и низкой токсичность по сравнению с препаратом сравнения метамизолом натрия (LD_{50} – 250 мг/кг) [5].

Таблица 1

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ III(А-Г)

Соединение	Доза 1/10 от LD_{50} мг/кг	Время начала судорог, мин	Количество судорог, наблюдаемых в течение 20 мин		Прирост к контролю, %
			число	%	
Контроль	-	3,9±0,3	103±2	100	-
Метамизол натрия	25	5,2±0,3	39±1	38	62
III а	200	4,5±0,6	15±1	15	85
III б	125	3,0±0,1	20±2	20	80
III в	200	4,3±0,2	25±2	24	76
III г	200	4,2±0,4	17±1	17	84

Выводы

1. Использование компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) позволило быстро, без существенных экспериментальных затрат, определить биологическую активность полученных 1,2,4-триазолов.

2. Полученные соединения представляют несомненный интерес с точки зрения органического синтеза, так как они обладают выраженной анальгезирующей активностью и меньшей токсичностью по сравнению с препаратом сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овсянникова, Л.Н. Особенности реакций 2,5-замещённых 4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с бензимидазол-2-илгидразином / Л.Н Овсянникова; Б.Ю. Лалаев; И. П. Яковлев; Т.Л. Семакова. – ЖОРХ. – 2016. – Т. 52. – Вып 4. – С. 617-618.

2. Овсянникова Л.Н., Ле Нгок Ан, Семакова Т.Л., Лалаев Б.Ю., Яковлев И.П. Тезисы докл. V научно-технической конф. студентов, асп.ов и молодых ученых (с международным участием) «Неделя науки-2015». СПб, 2015, с. 61.

3. Овсянникова, Л.Н. Особенности реакции 2,5-замещённых-4-гидрокси-6Н-1,3-оксазин-6-онов с гуанидин гидрохлоридом / Л.Н. Овсянникова, Ле Нгок Ан, Б.Ю. Лалаев, В.Н. Куклин // V юбилейная всероссийская научная конференция студентов и асп.ов с международным участием «молодая фармация – потенциал будущего»: сборник материалов конференции. 20-21 апреля 2015г. – СПб, изд-во СПХФА. – С. 122-123.

Овсянникова, Л. Н. Реакция 1,3-оксазин-6-онов с 2,4-дигидразинил-6-метилпиримидином/ Овсянникова Л. Н., Фам А. Т., Лалаев Б. Ю., Яковлев И. П., Ксенофонтова Г. В.// Бутлеровские сообщения. – 2016. – Т. 48. -- №11. – С. 23-26.

XII Государственная фармакопея Российской Федерации.Часть 1. М.: Изд-во “Научный центр экспертизы средств медицинского применения”, 2007. – 576 с.

SUMMARY

ANALGESICALLY ACTIVE 1,2,4-TRIAZOLES

Pham Anh Tuan 5th year student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The reactions of 4-hydroxy-5-methyl-2-(phenyl)-6H-1,3-oxazin-6-ones with 2,4-dihydrazin-6-methylpyrimidine were studied for the first time. The analgesic activity of the obtained 1,2,4-triazoles was investigated.

Keywords*: 1,3-oxazine, 1,2,4-triazole, 2,4-dihydrazin-6-methylpyrimidine, toxicity, analgesic activity.*

REFERENCES

1. Ovsyannikova L.N. Features of reactions of substituted 2,5-hydroxy-4-6H-1,3-oxazin-6-ones with benzimidazol-2-yl-hydrazine/ L.N. Ovsyannikova, B.Y. Lalaev, I.P. Yakovlev, T.L. Semakova JORC. – 2016. – V. 52(4). – pp. 617-618.

2. Ovsyannikova L.N., Le Ngoc An, Semakova T.L., Lalaev B.Y., Yakovlev I.P. Abstracts of V Scientific and Technical Conf. of students, graduate students and young scientists (with international participation), "Science Week 2015". St. Petersburg, 2015, pp.61.

3. Ovsyannikova L.N. Features of the reaction of 2,5-substituted-4-hydroxy-6H-1,3-oxazin-6-ones with guanidine hydrochloride. / L.N. Ovsyannikova, Le Ngoc An, B.Y. Lalaev, V.N. Kuklin // V Jubilee Scientific Conference of students and graduate students with international participation "Young Pharmacy – the potential of the future": conference proceedings. – St. Petersburg, SPCPA April 20-21 2015. pp. 122-123.

4. Ovsyannikova, L.N. Reaction of 1,3-oxazin-6-ones with 2.4-digidrazinil-6-methylpyrimidine / L.N. Ovsyannikova, A.T. Pham, B.Y. Lalaev, I.P. Yakovlev, G.V. Ksenofontova// Butlerovoskie Soobshenia. 2016. – V. 48. – №11. – pp. 23-26.

5. XII State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Pt. 1. M.: Publ. "Scientific Center for Expertise of Medical Products", 2007. – pp 576.

ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛ-2-(2-ОКСО-*2H*-ХРОМЕН-3-ИЛ)-*6H*-1,3-ОКСАЗИН-6-ОНА

Филиппова П.В., студ. 4 курса

Руководители: **Чернов Н.М.,** асс.; **Ананьева Е.П.**, канд. биол. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

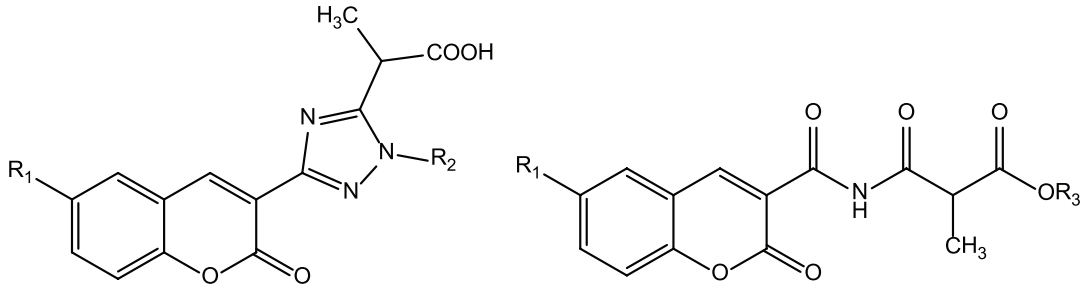
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: sleepyowl95@gmail.com

Изучена антимикробная активность производных 1,3-оксазина с кумариновым заместителем, содержащих в себе триазольный фрагмент, а также соединений, имеющих в своем строении кумариновый заместитель и остаток малонамовой кислоты.

Ключевые слова: *кумарин, триазол, малонамовая кислота, антимикробная активность.*

Производные триазола – биологически активные соединения синтетического происхождения, обладающие антифунгальным, противобактериальным, гипотензивным и спазмолитическим действием. Такие производные, как флуконозол и итраконазол [1], активно используются в медицинской практике в составе противогрибковых лекарственных препаратов.



R_1 = Br(a), H(b), CH_3(c)

1a-c (R_2= H)
2a-c (R_2= Ph)

3a-c (R_3= H)
4a-c (R_3= Et)

Рис. 1. Структура производных триазола и малонамовой кислоты.

В тоже время производные кумарина также обладают широким спектром действия. В настоящее время активно ведется поиск биологически активных веществ среди производных кумарина, содержащих функциональный заместитель. Такие соединения обладают противомикробным и противогрибковым эффектом [2].

Ранее в ходе исследований 1,3-оксазина, содержащего кумариновый заместитель, были получены соединения, имеющие в своем строении кумариновый и триазольный фрагменты 1a-c и 2a-c (рис. 1) [3]. В этом же исследовании были получены соединения, содержащие кумариновый заместитель и остаток малонамовой кислоты 3a-c и 4a-c (рис. 1).

Экспериментальная часть

Для определения антимикробной активности (минимальной ингибирующей концентрации) был использован метод серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ) в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также в жидкой среде Сабуро в отношении дрожжей. В качестве тест-культур были использованы *Staphylococcus aureus* (штамм 209-P), *Escherichia coli* (штамм ATCC 1257) и *Candida albicans* (штамм ATCC 885-635) [4]. Поскольку исследуемые соединения плохо растворяются в воде, то для растворения образцов был использован 50 % раствор диметилсульфоксида.

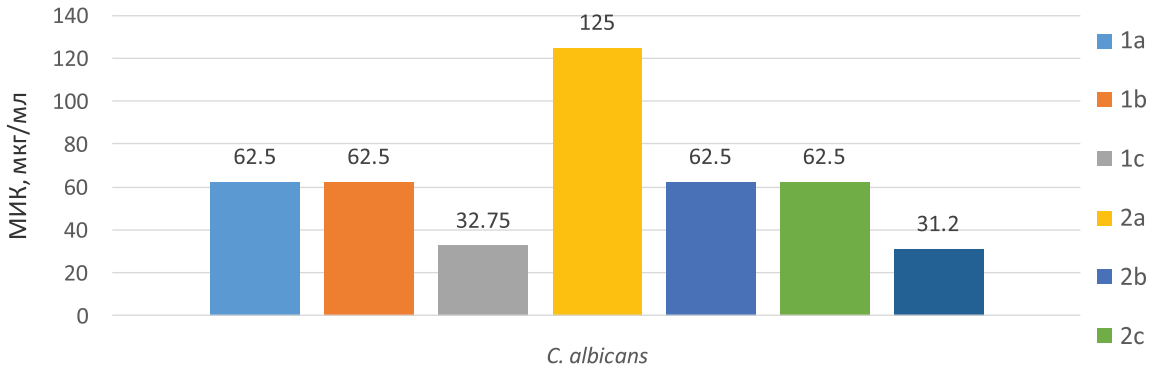


Рис. 2. Антифунгальная активность соединений 1a-c и 2a-c.

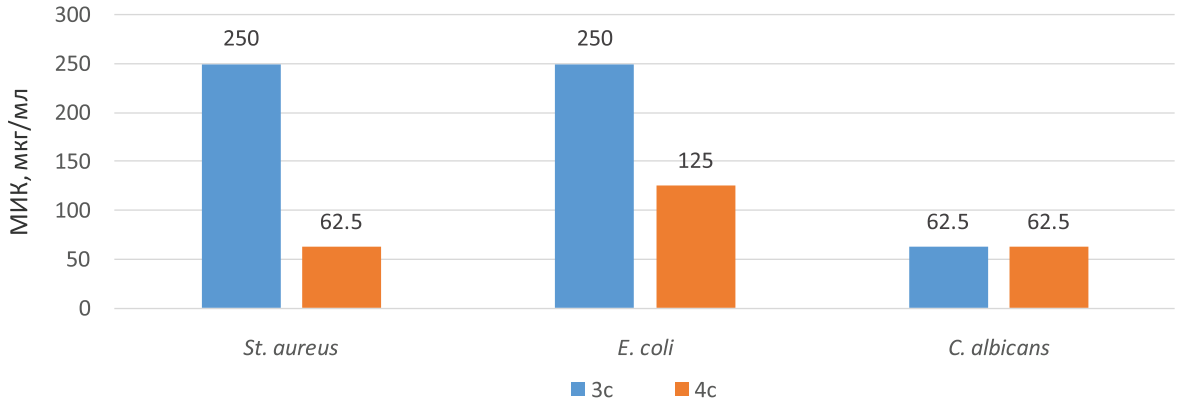


Рис. 3. Антимикробная активность соединений 3c и 4c.

В ряду пробирок, содержащих питательные среды МПБ и Сабуро для бактерий и грибов соответственно, проводили двукратное разведение исследуемых соединений, после чего в каждую пробирку ряда вносили взвеси микроорганизмов, при этом микробная нагрузка составляла 10^5 клеток/мл. По последней пробирке, в которой отсутствовало помутнение (свидетельствует о росте тест-микроорганизма), опреде-

ляли минимальную ингибирующую концентрацию.

Для соединений 1a-c и 2a-c, содержащих триазольный фрагмент, была определена антифунгальная активность (рис. 2). В качестве препарата сравнения использован флуконазол. Показано, что многие синтезированные производные триазола обладали умеренным противогрибковым действием, а соединение 1c проявило активность, сопоставимую с активностью флуконазола (рис. 2).

Также было проведено исследование антимикробной активности производных малонамовых кислот 3a-c и 4a-c (рис. 3). Было показано, что данные соединения неэффективны в отношении бактерий и проявляют умеренную активность относительно дрожжей рода *Candida*.

Выводы

1. Исследована антимикробная активность производных 1,3-оксазинов, содержащих кумариновый заместитель.

2. Было показано, что большинство производных триазола обладают умеренной антифунгальной активностью. Выявлено наиболее активное соединение 1c, эффективность которого сопоставима с действием флуконазола.

3. Производные малонамовых кислот неэффективны против бактерий и проявляют умеренную активность против дрожжей рода *Candida*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. 14-е изд./ М.Д. Машковский.– М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. – Т. 2. – С. 361.

2. Jayashree, B.S. Overview on the recently developed coumarinyl heterocycles as useful therapeutic agents / B.S. Jayashree, S. Nigam, A. Pai, P.V.R. Chowdary // Arab. J. Chem. – 2014. – Vol. 7. – N 6. – P. 885.

3. Чернов, Н.М. Синтез и реакционная способность 4-гидрокси- 5-метил- 2-(2- оксо-2Н-хромен-3- ил)-6Н- 1,3-оксазин- 6-онов / Н.М. Чернов, П.В. Филиппова, И.П. Яковлев, В.Э. Захс, А.В. Беляков // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86. – Вып. 6. – С. 962-969.

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

SUMMARY

SEARCH OF COMPOUNDS WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY AMONG DERIVATIVES OF 4-HYDROXY-5-METHYL-2-(2-OXO-2H-CHROMEN-3-YL)-6H-1,3-OXAZIN-6-ONES

Philippova P.V., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Through the experiment we have studied antibacterial and antifungal activities of triazolyl-substituted coumarins and coumarin derivatives of malonamic acid.

Keywords: *coumarin, triazole, malonamic acid, antimicrobial activity.*

REFERENCES

1. Mashkovskii, M.D. Drugs. / M.D. Mashkovskii. – M .: Publishing House of the “New Wave”, 2002. – Part 2. P. 361.

2. Jayashree, B.S. Overview on the recently developed coumarinyl heterocycles as useful therapeutic agents/ B.S. Jayashree, S. Nigam, A. Pai, P.V.R. Chowdary // Arab. J. Chem. – 2014. – Vol. 7. – N 6. – P. 885.

3. Chernov, N.M. Synthesis and Reactivity of 4-hydroxy-5-methyl-2-(2-oxo-*2H*-chromen-3-yl)-*6H*-1,3-oxazin-6-ones/ N.M. Chernov, P.V. Filippova, I.P. Yakovlev, V.E. Zakhs, A.V. Belyakov // Russ. J. Gen. Chem. – 2016. – Vol. 86. – No. 6. – pp. 1292–1299.

4. Mironov A.N. Instruction for carrying pre-clinical studies of drugs out. / A.N. Mironov – M.: Grif and K, 2012. – Part 1. P. 944.

АНАЛИЗ МЕТОДОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Цыпкина А.В., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Рожнова С.А.**, к. фарм. наук., доц.
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова**,**
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

E-mail: nastenka.tsypkina@mail.ru

Проведено исследование с целью систематизации методов, используемых при фармацевтической разработке фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: *фармацевтические субстанции, фармацевтическая разработка, методология исследования.*

Производство фармацевтических субстанций (ФС) является важнейшей задачей для любого государства, поскольку обеспечивает его экономическую независимость в сфере производства лекарственных препаратов (ЛП), что является составляющей национальной безопасности страны. Для решения данной задачи в Российской Федерации (РФ) проведен ряд мер направляющего и стимулирующего характера по расширению ассортимента отечественных ФС [1, 2]. При этом текущее положение показывает смещение соотношения российских и импортных ФС по-прежнему в сторону зарубежной продукции. Исследование активности российских производителей ФС в части включения новых ФС в государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), начавшейся с 2012 г., показало, отставание по данному показателю к концу 2016 г. на 74,2 % в сравнении с базовыми данными 2008 г. [3]. Множество факторов относят к причинам данного отставания: ограничения в доступности интермедиатов и других активных ингредиентов для производства ФС, сложности в аппаратурном обеспечении современных технологических процессов, экологические проблемы, дефицит квалифицированного производственного персонала, ограниченные финансовые ресурсы, неуверенность в сбыте производственной продукции, недостаточно эффективные механизмы государственной поддержки и др. [4]. Кроме того, к еще одной из причин низкой динамики расширения перечня отечественных ФС можно отнести недостаточное методическое сопровождение процессов фармацевтической разработки (ФР) и внедрения ФС в производство. С целью изучить и систематизировать методы, используемые при ФР и внедрении в производство ФС нами был проведен анализ научных публикаций по результатам исследований, проведенных в данной области. В нашем исследовании был использован монографический метод и статистический метод обработки полученных данных. Предметом нашего анализа были научные публикации российских и зарубежных исследователей, находящиеся в открытом информационном доступе. ФР рассматривалась нами как совокупность процессов в цикле от создания молекулы до подготовки досье ФС для включения в ГРЛС. Нами были определены стадии фармацевтической разработки, рассмотрены и систематизированы методы, используемые на каждой из стадий. Общее количество методов, представленных авторами при ФР, были условно приняты за 100 %. Нами было установлено, что на предварительном (аналитическом) этапе были использованы методы экономического анализа, маркетинговые методы (преимущественно анкетирование и интервьюирование), анализ массива документов (I группа). Данная группа позволяет провести юридическую и экономическую экспертизу проекта экономической целесообразности создания ФС, оценку имеющейся материально-технической базы, подготовленности персонала, технологических возможностей, системы контроля качества ФС [6].

Этап планирования показал популярность методов технико-экономическое планирование, бизнес-планирования (II группа) для определения потребности в основных ресурсах, разработки оперативных, стратегических и тактических планов для достижения поставленных целей.

Технологический этап, сопряженный с научно-исследовательской работой изучения технологических показателей, разработкой схем производства, характеризуется использованием химических, фармако-технологических методов, а также моделированием процессов (III группа).

Нами установлено, что на этапе исследования и определения показателей качества лекарственных средств, и отработки методов их контроля используются преимущественно аналитические методы химического и технологического контроля (IV группа).

Было установлено, что на этапе переноса технологий для разработки опытно-пускового регламента производства ФС, отечественными и зарубежными исследователями методами использовались монографический анализ, маркетингового (анализ документов), метод графического моделирования (V группа).

Выводы

Полученные нами данные позволили систематизировать методы, используемые в ходе ФР ФС, в соответствии с этапами разработки. Проведенный анализ показал, соотношение методов, используемых при ФР ФС. Так, методы, отнесенные к I группе составляют 33,3 % от всех методов, используемых в ходе ФР, второй II и III – по 25 % и 12,4 % соответственно, методы, отнесенные к IV и V группам, составили 16,7 % и 12,6 %. Таким образом, наименьшее количество экономических методов исследования и методов, отражающих процессный подход, выявлено при изучении на технологическом этапе ФР, внедрения в производство ФС, включая масштабирование. Данные этапы сопряжены с научно-исследовательской работой изучения множества технологических и аналитических показателей, процессной разработкой схем производства, отработкой системы управления качеством для разработки опытно-пускового регламента производства ФС. Из этого следует, что данные этапы ФР требуют особого внимания и более глубокого изучения в части методического подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. N 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности»1 на 2013 – 2020 годы».

2. Федеральный закон РФ от 31 декабря 2014 года № 488-ФЗ «О промышленной политике в Российской Федерации».

3. Катаев, Д.О. Изучение номенклатуры фармацевтических субстанций на отечественном рынке лекарственных средств в период от 2008 по 2015 г./ Д.О. Катаев// Сборник тезисов. XI Международная (XX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых.

4. Романова С. Фармацевтические субстанции: предпосылки и перспективы развития производства// Ремедиум Выпуск № 7-8 /2015

5. Цыпкина, А.В. Методический подход в оценке требований к помещениям и оснащению оборудования при фармацевтической разработке // Сборник тезисов. XI Международная (XX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых.

Жминько, Н. С. Сокращение доли импорта лекарственных средств на российском фармакологическом рынке как фактор экономической безопасности России/ Н. С. Жминько, Т. А. Шевкуненко // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2015. – Выпуск № 106.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF METHODS USED IN DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

TsypkinaA. V., post-graduate student of 1 year of study
Russian national research medical University named after N. I. Pirogov,
1, street Ostrovitjanova, Moscow, 117997, Russian Federation

A study with the aim of systematizing the methods used in pharmaceutical development of pharmaceutical substances.

Keywords*: *pharmaceutical substance, pharmaceutical development, research methodology.

REFERENCES

1.The RF Government resolution of 15 April 2014 N 305 “On approval of the state program of the Russian Federation “Development of pharmaceutical and medical industry”1 to 2013 – 2020”.

2. Federal law of the Russian Federation dated 31 December 2014 No. 488-FZ “On industrial policy in the Russian Federation”.

3. Kataev D. O. A study of the nomenclature of pharmaceutical substances on the domestic pharmaceutical market in the period from 2008 to 2015 // Collection of abstracts. XI international (the XX all-Russian) Pirogov scientific medical conference of students and young scientists.

4. Romanova, S. Pharmaceutical substance: preconditions and prospects of development of production / S. Romanova // Remedium. – 2015. – Issue 7-8.

5. Tsypkina, A. V. Methodical approach to the assessment of requirements to premises and equipment equipment in pharmaceutical development// A. V. Tsypkina // Abstracts of XI international (the XX all-Russian) Pirogov scientific medical conference of students and young scientists.

6.Zhminko, N. S. Reduction of the share of import medicines in the Russian pharmaceutical market as a factor of economic security of Russia / N. S. Zhminko, T. A. Shevchenko// Polythematic network electronic scientific journal of the Kuban state agrarian University. 2015. – Issue No. 106.

COMPARATIVE KINETICS ANALYSIS ON THERMAL DEGRADATION OF B-GROUP VITAMINS: B_1 AND B_2

Shakhabayeva A.A., 3rd year student, Koshanova A.Zh., 2th year student
Scientific supervisor of PhD, **Sarsenbekova A.Zh.**
Karaganda State Medical University;
40, Gogol St., Karaganda, 100000, Republic of Kazakhstan

E-mail: aida_11.96@mail.ru

The thermal behaviour of vitamins B_1, and B_2 under non-isothermal conditions and dynamic air atmosphere was studied. According to our study, it was determined that the most stable compound is vitamin B_2. A kinetic analysis of the thermodegradation process using three different data processing methods (Freeman-Carroll, Sharp-Wentworth, Achar) was performed. The results obtained from kinetic analysis were corroborated with the molecular architecture of the studied compounds.

Keywords: *thermal behaviour, vitamin B, kinetic analysis.*

Vitamins of B-group play important roles in the human organism: vitamin B_1 plays a central role in energy production, vitamin B_2 is essential in Szent-Györgyi-Krebs cycle and beta-oxidation of fatty acids [1, 2].

The study of thermal behaviour of pharmaceutical active substances is essential for the estimation of the possible interactions that can occur in solid dosage forms [3, 4]. In previous studies [5], the kinetic analysis was carried out against the thermal stability of B group vitamins at different heating rates. In the present paper, we applied a similar strategy for kinetic analysis, but on significantly different molecular structures, even if the physiological role of these compounds are comparable.

Materials and methods

The vitamins are commercial products and used as received without further purification. The vitamins B_1 (purity>99 %) were obtained from Acros Organics, Geel, Belgium and vitamins B_2 (purity>98 %) was obtained from Fisher Bioreagents, Geel, Belgium. In order to avoid the absorption of moisture and hydrolysis on contact with moisture in the air samples were stored in a desiccator over calcium chloride.

Thermal analysis was performed by differential thermogravimetry (DTG) and differential scanning calorimetry (DSC) using a differential scanning calorimeter DTA/DSC produced by the «Setaram». The thermograms were recording under the following conditions: a crucible of Al_2O_3, the atmosphere – air, temperature range (30-500) °C, sample-heating rate of 10 °C/min, mass batches of (10-12) mg.

Results and discussion

Kinetic analysis was carried out for the determining of kinetic parameters of decomposition of B-group vitamins: B_1 and B_2. The activation energy was evaluated for temperature range (300-500) °C with the use of the methods of (30-500) °C methods Freeman-Carroll [6], Sharpe-Wentworth [7] and Achar [8].

Figure 1, a and b present the thermoanalytical curves TG, DTG, HF. Thermal decomposition of the studied vitamins in air atmosphere occurs at temperatures higher than 200 °C with a peak DTG = 275 °C for B_1, and 306 °C for B_2, respectively. For all the two vitamins, the thermodegradation process is an endothermic one with loss of 28.2 % for B_1, and 20.1 % for B_2, respectively.

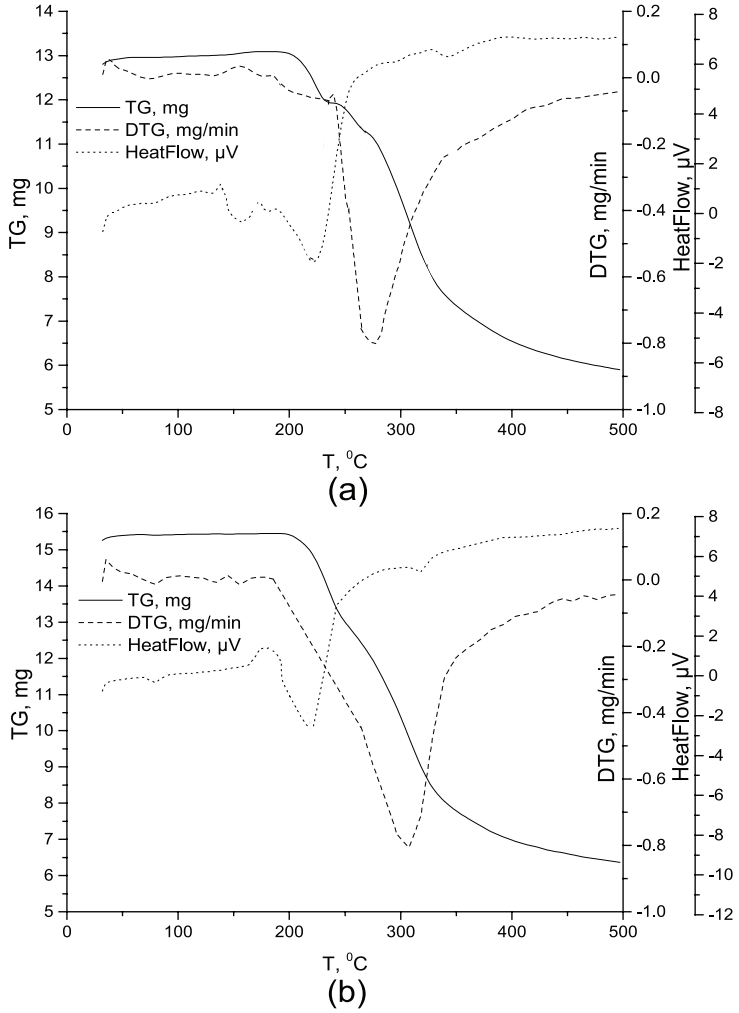
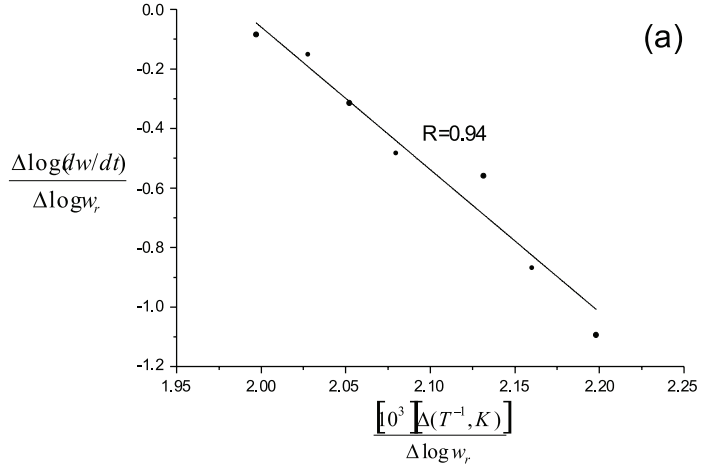


Fig. 1. TG/DTG/HF curves analyzed objects:
a) hydrobromide thiamine (vitamin B_1), b), riboflavin (vitamin B_2).

The effective values of the activation energy, preexponential factor, and destruction reaction rate were determined graphically (Fig. 2, Table 1).



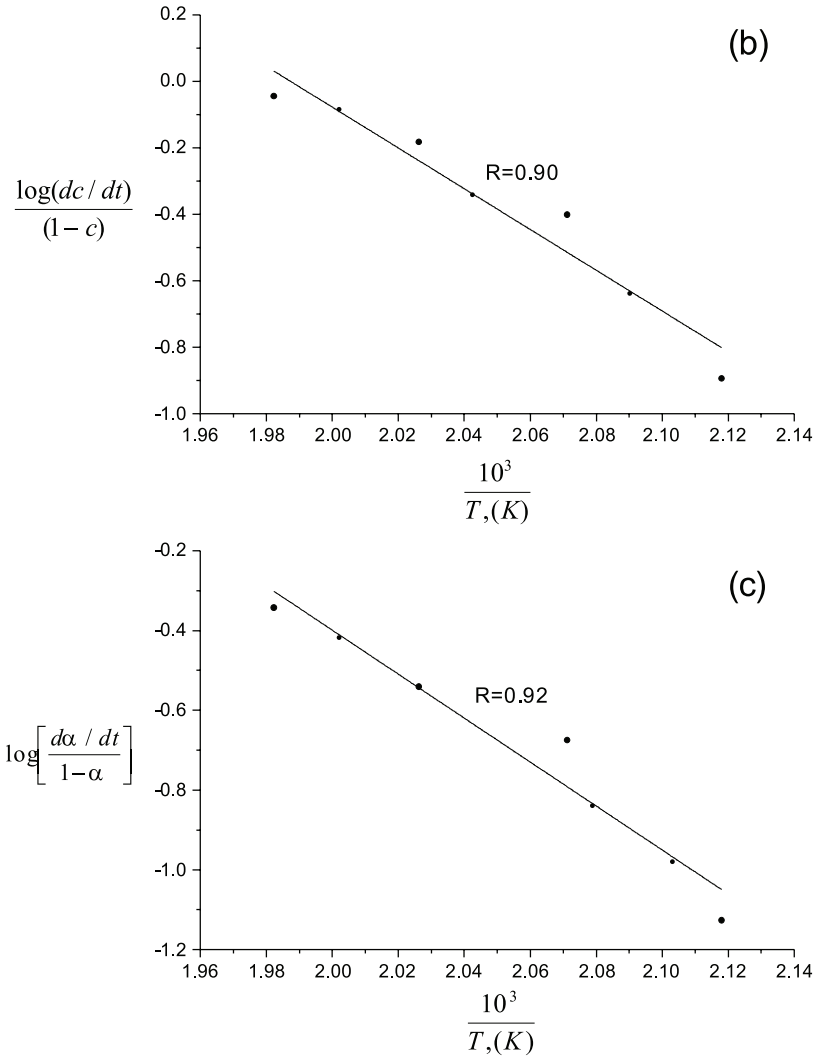


Fig. 2. Graphical analysis of specific methods Freeman-Carroll (a), the Sharpe-Wentworth (b) and Achar (c) for the analyzed groups of vitamins at a constant heating rate of 10 °C/min.

The results on three methods are systematized in Table 1.

Table 1

THERMODYNAMIC PARAMETERS OF THE THERMAL DECOMPOSITION OF VITAMINS B_1 AND B_2

Methods	B_1		B_2	
	***E*, kJ/mol**	**$\delta_{(E)}$**	***E*, kJ/mol**	**$\delta_{(E)}$**
Freeman-Carroll	68.76	1.25	91.62	1.24
Sharpe-Wentworth	77.67	1.29	117.32	1.28
Achar	72.89	1.27	105.44	1.24

The use of certain value determined for the activation energy in the estimation of the thermal stability is risky. Even if the standard deviation of $\delta_{(E)}$ values obtained by certain methods exceeds 10 % from the mean for each compound, it is reasonable to avoid any quantitative comparisons using only the model-free methods.

Conclusion

A study on the thermal behavior of B_1 and B_2 vitamins was performed. A Kinetic analysis based on three different methods confirms the higher thermal stability of vitamin B_2. The individual values of the activation energy obtained by isoconversional methods differ in range of 10 %, so an estimation using only one method is risky, especially by such cases of compounds with significantly different molecular architectures.

REFERENCES

1. Fattal-Valevski A. Thiamine. /Fattal-Valevski A. // J. Evid. Based Complement Altern Med. – 2011. – V. 16. – P. 12-20.

2. Rucker, R. B. Handbook of vitamins. 3rd ed./ R.B. Rucker, J.W. Suttie, D.B. McCormick, Machlin L.J. New York: Marcel Dekker Inc.; 2001. – p.124

3. Fulias A. Physico-chemical solid-state characterization of pharmaceutical pyrazolones: an unexpected thermal behaviour / A. Fulias, I. Ledeti, G. Vlase, T. Vlase // J. Pharm. Biomed. 2013. – V. 81. – №. 82. – P. 44-49.

4. Fulias, A. Thermal behaviour of cephalexin in different mixtures/ A. Fulias, T. Vlase, G. Vlase, N. Doca // J. Therm. Anal. Calorim. 2010. – V. 99. – № 3. – P. 987-992.

5. Fuliaş, A., Vlase, G., Vlase, T. et al. Thermal degradation of B-group vitamins: B_1, B_2 and B_6 / A. Fuliaş, G. Vlase, T. Vlase et al. // J. Therm Anal Calorim. 2014. – V. 118. – № 2. – P. 1033-1038.

6. Freeman E.S., Carroll B. // J. Phys. Chem. 1958. – V. 62. – P. 394.

7. Sharp J.H., Wentworth S.A. // Anal. Chem. 1969. – V. 41. – № 14. – P. 2060.

8. Achar, B.N., Brindley G.W., Sharp J.H. // Proc. Int. Clay. Conf. – 1966. – P. 67-73.

SUMMARY

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КИНЕТИКИ ТЕРМИЧЕСКОГО РАЗЛОЖЕНИЯ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В: B_1 и B_2

Шахабаева А.А., студ. 3 курса, Кошанова А.Ж., студ. 2 курса
Научный консультант PhD, Сарсенбекова А.Ж.
Карагандинский Государственный Медицинский Университет
100000, Караганда, ул. Гоголя, д. 40, Республика Казахстан

Были изучены термические характеристики витаминов B_1 и B_2 при воздействии неизотермических условий и динамическом давлении атмосферы воздуха. В отношении нашего исследования было определено, что наиболее устойчивым соединением является витамин B_2. Был проведен кинетический анализ процесса терморазложения с использованием трех разных способов обработки данных (Фримена-Кэрролла, Шарпа-Уэнтворта, Ахара). Показано, что результаты кинетического анализа зависят от молекулярной структуры исследуемых соединений.

Ключевые слова*: *термический анализ, витамин В, кинетический анализ.

СЕКЦИЯ 3. ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В БИОТЕХНОЛОГИИ

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ ГИАЛУРОНИДАЗЫ (ПРЕПАРАТ «ЛИДАЗА») ПОСЛЕ ОЧИСТКИ НА МЕМБРАННЫХ ФИЛЬТРАХ

Бажина Е.В., студ. 4 курса
Руководитель: Глазова Н.В., канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Изучены свойства гиалуронидаз из различных источников, проведен анализ препарата «Лидаза» из семенников крупного рогатого скота производства ООО «Самсон-Мед», осуществлена ультрафильтрационная очистка препарата с использованием тангенциальных модулей с различным отсечением по молекулярной массе.

Ключевые слова: *гиалуронидаза, мембранные модули, ультрафильтрационная очистка.*

Гиалуронидаза, полученная из семенников крупного рогатого скота – это фермент, который катализирует гидролиз гиалуроновой кислоты. Происходит распад кислоты до глюкозамина глюкуроновой кислоты, что уменьшает ее вязкость, увеличивает проницаемость тканей и облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах (рис. 1).

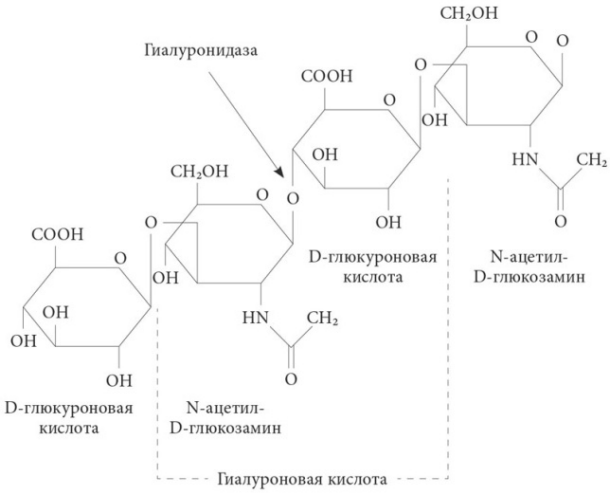


Рис. 1. Структурная формула гиалуронидазы.

Гиалуронидазы можно разделить на типы на основании таких признаков, как источник фермента, субстраты, условия, тип катализируемой реакции, образующиеся продукты.

Тип I – гиалуронидазы тестикулярного типа (гиалуронат-эндо-бета-N-ацетилгексозаминидазы). В основном именно они входят в состав фармацевтических препаратов. Данные гиалуронидазы гидролизуют высокомолекулярный субстрат по β-1,4-гликозидным связям. Конечными продуктами гидролиза являются тетрасахариды. Тестикулярная гиалуронидаза проявляет ферментативную активность в диапазоне pH 4,0–7,0.

Тип II – гиалуронидаза слюны пиявок (гиалуронат-эндо-бета-глюкуронидаза). Данные гиалуронидазы расщепляют β-1,3-глиикозидные связи в гиалуроновой кислоте с образованием тетрасахаридов с глюкуроновой кислотой.

Тип III – микробные гиалуронидазы (гиалуронат-лиазы). Они разрушают по β-1,4-гликозидным связям гиалуроновой кислоты. Происходит внутримолекулярный гидролиз с отщеплением воды. Конечными продуктами ферментативной реакции являются гексасахариды, тетрасахариды и дисахариды.

Экспериментальная часть

Объектом исследования является гиалуронидаза («Лидаза»), полученная из семенников крупного рогатого скота производства ООО «Самсон-Мед».

Известно, что все гиалуронидазы состоят из олигомеров, а также содержат высокомолекулярные и низкомолекулярные примеси. В своем составе гиалуронидаза из семенников крупного рогатого скота имеет около 5–7 % углеводов. Как видно из гельхроматографического анализа (рис. 2), сама «Лидаза» представляет собой совокупность множества полимерных форм, молекулярная масса которых 10–200 кДа, а также ряд компонентов полисахаридной и белковой природы.

В работе [2] методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и капиллярного электрофореза был получен протомер гиалуронидазы для изучения его специфичности. Молекулярная масса протомера 10700 кДа (рис. 3).

Для изучения специфичности реакций на практике была введена константа Михаэлиса–Ментена – $К_m$. Она численно равна концентрации субстрата, при которой скорость реакции составляет ровно половину максимальной, а также характеризует сродство фермента к субстрату [1].

Для определения степени сродства необходимо найти максимальную скорость реакции с помощью определения активности. Параметром для сравнения активности является скорость ферментативной реакции.

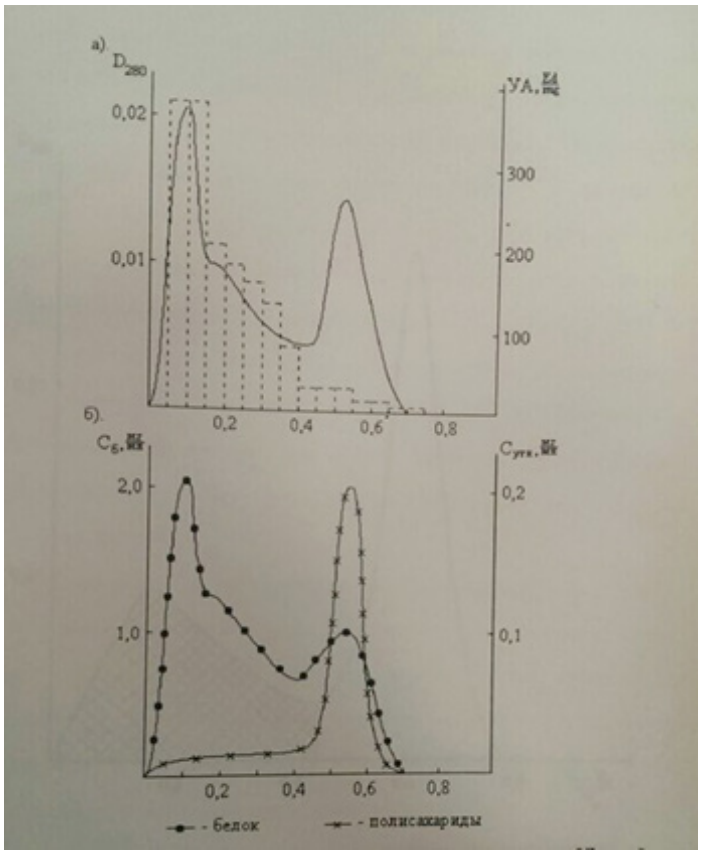


Рис. 2. Гельхроматографический анализ «Лидазы».

Для изучения специфичности и расчета константы Михаэлиса–Ментена ($К_m$) мы проводили очистку раствора «Лидазы» на ультрафильтрационной установке Sartorius Stedim Biotech Vivaflow 200, состоящей из готового к применению многоразового модуля, насоса, герметичной прозрачной емкости и шлангов (рис. 4).

Очистку проводили с помощью мембранных модулей с номинальным отсечением по молекулярной массе 5, 30, 50 кДа. Первым использовался модуль на 50 кДа для концентрирования очищаемого раствора, затем полученный фильтрат проводили через мембрану на 30 кДа для непосред-

ственной очистки, и последним использовался модуль на 5 кДа, где концентрат очищался от солей и примесей.

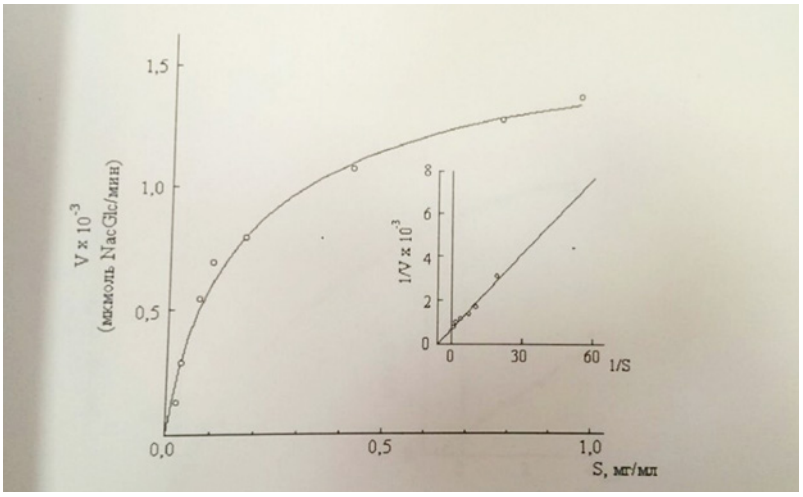


Рис. 3. Влияние концентрации гиалуроновой кислоты
а активность протомера гиалуронидазы крупного рогатого скота.

Рис. 4. Установка Vivaflow 200.

Из полученных данных выяснили, что удельная активность гиалуронидазы после очистки на мембранных модулях увеличивается в 3 раза. В очищенном растворе будет проверена её специфичность (K_m) и проведено сравнение со специфичностью протомера.

Вывод

В ходе работы изучены гиалуронидазы различного состава. Показано, что гиалуронидаза из семенников крупного рогатого скота состоит из нескольких мономерных форм и имеет ряд примесей. Проведена очистка препарата «Лидаза» на мембранных фильтрах с целью сравнения очищенной гиалуронидазы по специфичности с протомерной формой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березин, И.В. Основы физической химии ферментного катализа / И.В. Березин, И.В. Диксон, К. Марнитек. – М.: Высш. школа, 1977. – 280 с.

2. Игонина Л.М. Хроматографическое выделение и изучение свойств фермента гиалуронидазы из семенников крупного рогатого скота: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Л.М. Игонина. – СПб.: 1996.

3. Маковецкая К.А. Очистка и концентрирование протеазы из экстракта подмаренника настоящего с изучением ее специфичности: дипломная работа / К.А. Маковецкая. – СПб 2015.

SUMMARY

THE STUDY OF THE SPECIFICITY OF HYALURONIDASE (DRUG "LIDAZA") AFTER CLEANING ON MEMBRANE FILTERS

Bazhina E.V., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The properties of hyaluronidase from a variety of sources, studied analysis «Lidaza» drug from the testes of cattle, production of «Samson – Med», held ultra filtration treatment drug using tangential modules with different cut-off molecular weight.

Keywords: *hyaluronidase, membrane modules, ultra filtration treatment.*

REFERENCES

1. Berezin, I.V. Fundamentals of Physical Chemistry of enzyme catalysis / IV Berezin, IV Dixon, K. Marnitek. – M.: Higher. School, 1977. – 280 p.

2. Igonina L.M. Chromatographic isolation and study of the properties of the enzyme hyaluronidase from testis cattle: the dissertation for the degree of Candidate of Biological Sciences / L.M. Igonina. – SPb.: 1996.

3. Makovetska K.A. Purification and concentration of protease extract bedstraw present the study of its specificity: master's thesis / K.A. Makovetska. – St. Petersburg in 2015.

ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КУЛЬТУРЫ STREPTOMYCES FELLEUS

Баркина И.А., студ. 4 курса
Руководители: **Ананьева Е.П.**, заведующая кафедрой микробиологии, к.б.н.,
Новикова И.И., ведущий научный сотрудник лаборатории
микробиологической защиты растений, д.б.н.
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений»
196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

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

Исследован расширенный спектр антагонистической активности актиномицета – продуцента биологически активных веществ, входящих в состав препарата Алирин С, предназначенного для борьбы с фитопатогенными микроорганизмами.

***Ключевые слова*:** *антагонистическая активность, актиномицет, фитопатогены.*

В настоящее время актиномицеты являются продуцентами большой группы антибиотиков не только для лечения человека, но и биологически активных веществ, входящих в состав препаратов для борьбы с заболеваниями растений, которые могут являться сырьем для фармацевтической отрасли.

Большое значение приобретает проблема разработки биологических систем защиты растительных культур от болезней с использованием микробиологических препаратов. Известно, что наиболее перспективным методом регуляции плотности популяции фитопатогенных микроорганизмов является применение микробов-антагонистов. Данные микроорганизмы представляют собой естественные компоненты сложной почвенной экосистемы. При этом наблюдается многостороннее воздействие микробов-антагонистов на все элементы системы – антагонист – патоген – растение.

Метаболиты исследуемого штамма *Streptomyces felleus* губительно действуют на грибы рода *Fusarium*, однако расширенный спектр их антагонистического действия не был исследован.

Экспериментальная часть

Объектом исследования является культура *Streptomyces felleus*.

При микроскопии штамм представляет собой цепочки прямых гладких спор. При росте на плотной питательной среде наблюдаем ярко выраженный воздушный мицелий, серовато-белый, опушенный, субстратный мицелий желтоватый, пигмент бурый.

Первым этапом в изучении антагонистических свойств культуры *Streptomyces felleus* являлся монорассев, который был произведен таким образом, чтобы получить отдельные колонии. Для данной работы было отобрано 100 вариантов. Рассев производился сначала на чашки Петри, а затем, для лучшей сохранности культуры, в пробирки со скошенной средой. При этом использовалась плотная питательная среда, содержащая соевую муку, которая, согласно многочисленным литературным данным, наиболее подходит для синтеза антибиотиков актиномицетами [1]. Поэтому первый этап изучения динамики роста и развития штамма *S. felleus* проводился на соевой среде (1 %) с глюкозой (1 %), NaCl (0,5 %) и мелом (0,3 %).

Следующим этапом было определение антагонистической активности выделенных вариантов в узком спектре для дальнейшего отбора в отношении фитопатогенных грибов – возбудителей болезней. Проверка проводилась на культурах *Fusarium oxysporum* и *Alternaria solani* методом наложения петли, оценивали размеры зон лизиса на чашках Петри [2]. Была использована среда Чапека, культуру фитопатогена наносили на чашки Петри в виде суспензии, равномерно распределяли по всей поверхности и затем производили наложение микробиологической петли с культурой выросших штаммов. Термостатирование производили в течение пяти суток при температуре 28–30 °С. Результаты представлены в таблице.

Таблица

АНТАГОНИСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ШТАММА НА КУЛЬТУРЫ *FUSARIUM OXYSPORUM* И *ALTERNARIA SOLANI*

№ штамма	Размеры зон лизиса, мм	
	***Fusarium oxysporum*, среднее значение**	***Alternaria solani*, среднее значение**
13	8	21
15	8	26
17	8	26
24	7	32
30	10	29
38	10	30
39	11	30

Разница в результатах размеров зон лизиса для двух фитопатогенов объясняется различной скоростью роста и активностью в отношении исследуемой культуры.

Самые активные варианты были опробованы на более широком спектре патогенов – *Rhizoctonia solani, Fusarium culmorum, Fusarium soloni, Fusarium sambicinum, Fusarium sporotrichiella, Fusarium graminearum, Sphaeropsis malorum.* Активность проверялась методом желобка [2]. В питательном агаре, разлитом в чашки Петри, вырезались желобки, которые заполнялись культуральной жидкостью отобранных штаммов. Перпендикулярно желобку наносились штрихи тест-микробов. Помимо названных фитопатогенов, были использованы культуры *Candida albicans* и *Aspergillus niger*.

Чистота культуральной жидкости была проверена микроскопией на микроскопе AXIO Imager A2, сделаны снимки на AxioCam Mrm с использованием программного обеспечения axioVision Rel.4.8.

По результатам скрининга было обнаружено, что метаболиты исследуемой культуры обладают широким спектром противомикробного действия.

На заключительном этапе работы будет определен компонентный состав метаболитов наиболее активного штамма с использованием установки ВЭЖХ.

Вывод

В результате исследования культуры *Streptomyces felleus* был определен расширенный спектр противомикробной активности и отобран штамм, являющийся наиболее активным антагонистом исследуемых микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кашкин и др., 1970; Грузина и др., 1992; Килочек, Бабенко, 1992.
2. Билай В.И. Методы экспериментальной микологии. – 1982 г. – с. 271-273.

SUMMARY

STUDY OF ANTAGONISTIC ACTIVITY OF CULTURE STREPTOMYCES FELLEUS

Barkina I.A., 4th year student
FSSU «All-Russian Research Institute of Plant Protection»
3, w. Podbelskogo, Pushkin, St. Petersburg, 196608 Russian Federation

We have studied the spectrum of antagonistic activity of actinomycetes – producers of biologically active substances in the drug Alirini C, intended for controlling plant diseases.

***Keywords*:** *antagonistic activity, actinomycetes, phytopathogens.*

REFERENCES

1. Kashkin, 1970; Georgians, 1992; Kilochek, Babenko 1992.
2. Bilai V.I. Methods of Experimental Mycology – 1982. – p. 271-273.

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБА ПОДГОТОВКИ ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* ТИП B B-7884 ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ВАКЦИНЫ

Белянкин А.А., студ. 3 курса ФПТЛ, 241 группы
Руководитель: **Янкелевич И.А.,** к.б.н., доц.
Консультанты: **Салимова Е.Л.,** начальник цеха «Комбинированные вакцины»,
Конон А.Д., ведущий инженер-технолог цеха «Комбинированные вакцины»
ФГУП СПбНИИВС ФМБА России
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** andrej.beljankin@pharminnotech.com

Разрабатывается способ усовершенствования подготовки посевного материала *Haemophilus influenzae* тип b B-7884 в процессе культивирования с целью получения полирибозилрибитолфосфата (ПРФ), необходимого для производства Hib-вакцины.

Ключевые слова: *Haemophilus influenzae тип b, полирибозилрибитолфосфат (ПРФ), питательная среда, вакцина, культивирование, шоколадный агар.*

Инфекции, вызванные капсульными формами микроорганизмов, к которым относится *Haemophilus influenzae* тип b, признаны ведущим источником смертности и заболеваемости у детей раннего возраста [1]. Полисахаридная капсула, состоящая из полирибозилрибитолфосфата (ПРФ), является главным фактором вирулентности этой бактерии и основным антигеном, к которому вырабатываются антитела. Без капсулы бактерия становится авирулентной и её использование в качестве вакцины становится невозможным, так как не вырабатываются антитела к главному фактору вирулентности. Поэтому использование капсульного полисахарида в составе вакцин является наиболее эффективным подходом в борьбе против инфекций, вы-

зываемых *Haemophilus influenzae* тип b. Однако существенным недостатком полисахаридных вакцин является низкая эффективность иммунного ответа у детей до 2-х лет, так как Т-независимые антигены трудно распознаваемы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей [1, 4]. По этой причине, для эффективного иммунного ответа полисахарид конъюгируют с белком-носителем, например, столбнячным анатоксином. Такая вакцина вызывает Т-зависимый иммунный ответ, который хорошо распознается иммунной системой ребенка и формирует стойкий иммунитет. Для производства этой вакцины требуется активный продуцент ПРФ, изучение свойств которого проводится в рамках настоящей работы.

Объектом исследования был штамм *Haemophilus influenzae* SPB тип b B-7884, ранее выделенный и охарактеризованный сотрудниками ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, который является высокоактивным продуцентом капсульного полисахарида полирибозилрибитолфосфата при минимальном времени культивирования (6 часов).

Известно, что количество синтезированного полисахарида зависит от состава питательной среды используемого при выращивании посевного материала, от концентрации жизнеспособных клеток и их активности [2]. Кроме того, скорость накопления биомассы *H. influenzae* тип b и ее концентрация зависит от концентрации гемина (X-фактора) и НАД (V-фактора) в питательной среде [3]. На данном этапе ведется работа по усовершенствованию состава питательной среды с целью получения активного посевного материала. Поэтому целью настоящей работы являлся поиск оптимального состава твердой питательной среды для культивирования *H. influenzae* SPB тип b B-7884.

Экспериментальная часть

В ходе выполнения экспериментальных работ были использованы различные методы исследований. Были проведены эксперименты по культивированию продуцента в питательных средах с разным составом НАД и гемина. Культуру из криопробирки в объеме 0,2 мл пересевали на шоколадный агар различного состава. Инкубацию посевов проводили в CO_2-инкубаторе в атмосфере 5 % CO_2 при температуре (35±2) ºС в течение 24 ч. Для культивирования использовали готовые чашки с шоколадным агаром (Вариант 1) и приготовленный в лабораторных условиях шоколадный агар с добавкой IsoVitaleX (1 %, объемная часть) с дополнительно внесенными факторами роста, а именно НАД – 0,02 г/л; гемин – 0,04 г/л (Вариант 2). В качестве контроля использовали готовые чашки с триптон-соевым агаром (TSA) (Вариант 3). Оценку результатов проводили визуально путем подсчета колониеобразующих единиц на поверхности агара (КОЕ/чашку). Эксперимент проводили в трех повторностях. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ШОКОЛАДНОГО АГАРА, ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИНОКУЛЯТА, НА РОСТОВЫЕ СВОЙСТВА *H. INFLUENZAE* SPB ТИП B B-7884

Вариант шоколадного агара	Наличие в составе дополнительных факторов роста (НАД, Гемин)	Оценка роста культуры (визуально) количество КОЕ/чашку
1	+	27 ± 1,0
2	-	105 ± 5
3	-	Рост отсутствует

Установлено, что дополнительное внесение факторов роста (гемин, НАД) в среду для получения посевного материала позволило увеличить количество колониеобразующих единиц на чашке.

Вывод

Полученные результаты свидетельствуют о важности оптимизации способа подготовки посевного материала и могут быть использованы в дальнейшем для увеличения активности инокулята.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федосеенко, М.В. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения / М.В. Федосеенко, М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова // Педиатрическая фармакология. – 2008. – №6. – С. 8-14.

2. Comparison of bacterial biomass and PRP production between different isolates of Haemophilus influenza type b (Hib) under different culture conditions / Esmaily, F., Aminian, M., Tavangar, A.R., Hadi, A. // Archives of Razi Institute. – 2011. – Vol. 66. – P. 43-49.

3. Defined medium for growth of *Haemophilus influenzae* / Roger M. Herriott, Eleanor Y. Meyer, Marcella Vogt, Michaela Modan // Journal of bacteriology. – 1970. – Vol. 101. – P. 513-516.

4. Hib Vaccines: Past, Present, and Future Perspectives / Adi Essam Zarei, Hussein A. Almehdar and Elrashdy M. Redwan // Journal of Immunology Research. – 2015. – Vol. 2016 – P. 1-18.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF METHOD OF INOCULUM HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B B-7884 PREPARATION DURING POLYSACCHARIDE VACCINE PRODUCTION

Belyankin A. A. 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A method is being developed for improving the preparation of *Haemophilus influenzae* type b B-7884 inoculum during cultivation in order to obtain polyribosylribitol phosphate (PRP) required for the production of the Hib vaccine.

Keywords*: Haemophilus influenzae type b, polyribosylribitol phosphate (PRP), medium, vaccine, cultivation, chocolate agar.*

REFERENCES

1. Fedoseenko, M.V. Era of conjugate vaccines: international experience of successful application / M.V. Fedoseyenko, M.G. Galitskaya, L.S. Namazova // Pediatric pharmacology. – 2008. – №6. – P. 8-14.

2. Comparison of bacterial biomass and PRP production between different isolates of *Haemophilus influenza* type b (Hib) under different culture conditions / Esmaily, F., Aminian, M., Tavangar, A.R., Hadi, A. // Archives of Razi Institute. – 2011. – Vol. 66. – P. 43-49.

3. Defined medium for growth of *Haemophilus influenzae* / Roger M. Herriott, Eleanor Y. Meyer, Marcella Vogt, Michaela Modan // Journal of bacteriology. – 1970. – Vol. 101. – P. 513-516.

4. Hib Vaccines: Past, Present, and Future Perspectives / Adi Essam Zarei, Hussein A. Almehdar and Elrashdy M. Redwan // Journal of Immunology Research. – 2015. – Vol. 2016 – P. 1-18.

ГЕМАТОГЕН: ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ ФАРМАЦЕВТ?

Бушарова Ю.В., студ. 3 курса
Руководитель: Косякова Г.П., канд. биол. наук
ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России
Фармацевтический Техникум
197198, г. Санкт-Петербург, Татарский переулок, д. 12-14

***E-mail*:** bushik.dog@yandex.ru

Одним из известнейших товаров аптечного ассортимента был и остается гематоген (лат. *Haematogenum*, от др.-греч. αἷμα «кровь» и γένος – «рождение») – это профилактическое средство, активно применяемое при различных заболеваниях. Впервые гематоген стал известен под названием «Микстура Гоммеля», которая начала продаваться в Швейцарии в 1890 году. Она представляла собой смесь яичного желтка и бычьей крови. В своей работе я изучила состав, пользу, вред гематогена, а также противопоказания и особые указания по его применению.

Ключевые слова: *гематоген, железо, метаболизм.*

Состав. Согласно ГОСТу, вес одного батончика гематогена должен составлять 50 граммов. Отклонение возможно не более чем на 2 грамма.

Стандартные компоненты в составе батончика:

«пищевой альбумин черный» (2,5 %);

«патока крахмальная» (12,5 %);

«сгущенное молоко» (19,9 %);

«чистый сахар» (22,8 %);

«ванилин» (не более 0,06 %);

Вместо бычьей крови уже давно используется альбумин. Он содержит повышенное количество витамина «А» и железа, чем отлично стимулирует выработку новых эритроцитов. Как видно из состава, классический гематоген не должен содержать красителей и консервантов.

Показания к применению. Гематоген обогащает организм железом, белками и витаминами. Вещества, входящие в его состав, благотворно влияют на все обменные процессы и укрепляют организм. Гематоген показан при:

- потери крови после серьезных травм и операций;
- нарушения работы обменных процессов;
- зрительные нарушения;
- снижение защитных свойств организма;
- плохая память и концентрация внимания;
- различные сбои в пищеварительной системе, приводящие к ухудшению аппетита;
- отсутствие полноценного питания;
- отставание в росте.

Основное назначение гематогена заключается в повышении гемоглобина, а также в повышении уровня ферритина в плазме крови. По количеству железа он обгоняет яблоки, белые грибы и печень. Регулярный прием сладких плиток приводит к улучшению качества крови.

Противопоказания. Перед употреблением следует проконсультироваться со специалистом, поскольку гематоген имеет ряд противопоказаний:

- гиперчувствительность;
- сахарный диабет;
- ожирение;
- нарушения углеводного обмена.

Побочными эффектами от приема могут стать тошнота и диарея.

Обычно гематоген назначается три раза в сутки в количестве:

от 3 до 7 лет – 15 грамм;

от 7 до 12 лет – 20 грамм;

от 12 лет и взрослым – 30 грамм.

Детям, не достигшим возраста трех лет, давать гематоген не рекомендуется. При очевидной пользе гематогена, он может нанести организму вред в случае бесконтрольного его применения или индивидуальной непереносимости. Не стоит забывать, что в состав плиток входит сахар, поэтому диабетикам лучше воздержаться от их употребления.

С осторожностью и в минимальных дозах следует принимать гематоген людям, страдающим ожирением, а также беременным и кормящим женщинам. В силу его быстрого всасывания он может вызвать брожение в желудке и стать причиной рвоты, тошноты или диареи. Гематоген сгущает кровь и может спровоцировать образование тромбов, а жирные составляющие и дополнительные питательные компоненты могут стать причиной лишнего веса. В состав гематогена входит сахар, поэтому его лучше не употреблять диабетикам.

В возрасте от трех до пяти лет гематоген назначают с осторожностью, так как он может существенно повысить возбудимость ребенка, а также плохо усвоиться в еще неокрепшем организме. Родители должны внимательно следить за реакцией малыша и при очевидных симптомах тошноты прекратить прием лекарства.

Не следует употреблять гематоген людям, у которых проявление анемии не связано с недостатком железа. В этом случае применение препарата может привести к перенасыщению организма этим веществом и спровоцировать опасное токсическое отравление.

Польза гематогена. Вкусные плитки обогащают организм колоссальным количеством витаминов и минералов, которые необходимы для его нормального роста и развития. Польза гематогена проявляется в его укрепляющем действии и благотворном влиянии на обменные процессы в организме.

Гематоген используют как лечебное и профилактическое средство в случаях ослабления иммунитета, снижения зрения, нарушений в работе обмена веществ, снижения концентрации внимания и ухудшении памяти, сбоев в работе пищеварительной и дыхательной системах, ухудшения аппетита и большой потери крови после травм или операций.

Ценные составляющие гематогена обновляют кровь, заставляют организм работать слажено и ритмично, питают его ценными аминокислотами и витаминами. В гемоглобине содержится суточная норма витамина А, поэтому он особенно полезен детям в период их роста и развития. Огромное содержание минералов в препарате благотворно влияет на кожу, укрепляет волосы и ногти, способствует их регенерации.

Однако основной функцией гематогена является обогащение крови железом, которое необходимо для формирования в организме красных кровяных телец. Регулярный его прием приводит к улучшению процесса кроветворения, повышению гемоглобина и отличному самочувствию.

Рекомендации.

Гематоген при беременности.

В этом непростом периоде у большинства женщин диагностируется железодефицитная анемия, и гематоген будет очень полезен будущей маме. Однако помните, что его нужно употреблять в минимальных дозах и только после разрешения врача.

Вред гематогена в период беременности нельзя исключать, так как препарат сгущает кровь, в сосудистой сетке плаценты могут образоваться тромбы, что может быть чревато недостаточным кровоснабжением и питанием плода. Также гематоген содержит значительное количество витамина В, что может способствовать к возникновению аллергических реакций у женщины и ребенка. Процесс брожения в желудке и кишечнике может стать причиной диареи и привести к обезвоживанию организма, а это очень опасно для беременной женщины.

Во время вынашивания ребенка гормональный фон терпит изменения, не исключена гиперчувствительность к препарату и сильный аллергический эффект. Поэтому беременной женщине лучше отказаться от употребления гематогена и заменить его натуральными продуктами, содержащими железо (говядина, гречка, гранаты, печень).

Передозировка гематогена. Никогда не следует употреблять гематоген бесконтрольно или в больших дозах. До и после применения препарата лучше избегать приема медикаментозных средств, содержащих аналогичный состав витаминов. Нежелательно одновременное употребление с гематогеном молока, антибиотиков и пищевых добавок, содержащих кальций.

Нельзя забывать о том, что курс лечения гематогеном должен быть не более 2–3 недель. После этого желательно сделать перерыв на несколько месяцев, а в случае возобновления лечения следует проконсультироваться с врачом.

Симптомами передозировки гематогена могут быть: сильная боль в области желудка или кишечника, тошнота, рвота, запор, сбои менструального цикла, судороги, мигрень и др.

Заключение

Гематоген является эффективным средством для стимуляции обменных процессов. Фармацевты и провизоры должны знать и уметь применять знания о гематогене при работе в аптеке. Гематоген является достаточно дешевым средством (от 15 до 50 рублей в среднем) и пользуется эластичным спросом у всех возрастных групп населения. В связи с большим количеством БАДов на сегодняшний день спрос является достаточно низким, но грамотное применение маркетинга может исправить ситуацию на фармацевтическом рынке России.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ 2968-45 Гематоген жидкий [Текст]. – Государственный стандарт СССР.

2. Из чего делают гематоген: состав [Текст]. – Электронный ресурс. – Режим доступа: http://myadvices.ru/gematogen-iz-chego-delayut.

3. Гематоген [Текст]. Материалы Википедии – свободной энциклопедии. – Электронный ресурс. – Режим доступа: https://ru.wikipedia.org.

SUMMARY

HEMATOGEN. WHAT THE PHARMACIST SHOULD KNOW?

Busharova Y.V., 3th year student
St.-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, Pharmaceutical College
197198, Russia St.-Petersburg, Tatarskiy alley, 12-14

One of the most famous pharmaceutical goods is Hematogen (lat. Haematogenum, from ancient Greek. αἷμα «blood» and γένος – «birth»), that is actively used in various diseases. For the first time, it became known as «Medicine of Gomela», which was sold in Switzerland since 1890 year. It was a mixture of egg yolk and bovine blood. In my work I studied the composition, the use, the damage of Hematogen, as well as contraindications and specific guidelines for its use.

Keywords: *gematogen, ferrum, metabolism.*

REFERENCES

1. State Standart № 2968-45 Hematogen liquid [Текст]. – State Standart USSR.
2. From what Hematogen extract: composition [Текст]. – Electronic source. – Access mode: http://myadvices.ru/gematogen-iz-chego-delayut.
3. Hematogen [Текст]. Materials from Wikipedia. – Electronic source. – Access mode: https://ru.wikipedia.org.

СОВРЕМЕННОЕ ВИДЕНИЕ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Викман П.С., Майоров Е.И., студ. 1 курса
Руководитель: Косякова Г.П. канд. биол. наук.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** polina.vikman@yandex.ru

Кислород – это основа всего живого на нашей планете. Если без еды человек может прожить несколько месяцев, без воды – несколько дней, то без кислорода – всего несколько минут. К дефициту кислорода чувствительны все органы и ткани в организме, но более всех – головной мозг, его называют «критическим органом» при гипоксии (кислородном голодании тканей).

Мозг по интенсивности кровотока занимает первое место в организме, на его обеспечение отводится 20 % минутного объема кровотока, а это очень большая цифра. Без нарушения функционирования мозговая ткань выдерживает всего 4 секунды острой гипоксии, уже спустя 8–12 секунд после прекращения кровотока развивается потеря сознания, через 20–30 секунд исчезает активность коры мозга и человек впадает в кому. Если не наладить кровообеспечение на протяжении 4–5 минут, то головной мозг умрет. Потому очень важно иметь представление о том, что такое гипоксия головного мозга, об основных причинах, которые к этому приводят, чтобы вовремя предотвратить тяжелые последствия.

Ключевые слова: *гипоксия, головной мозг, патологическое состояние*

Причины и виды гипоксии: Гипоксия головного мозга – это не отдельная болезнь, это патологическое состояние, к которому могут приводить очень много, как внешних, так и внутренних факторов. Возникает вследствие недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения его утилизации самими клетками.

В зависимости от причины возникновения гипоксия бывает:

Экзогенная (гипоксическая) – это кислородное голодание, которое развивается при снижении количества кислорода в окружающей среде. Такое случается, например, при подъеме в горы. Как известно,

степень насыщения кислородом воздуха снижается с каждым метром высоты, потому восхождение нетренированного человека может закончиться горной болезнью (гипоксической гипоксией). Аналогичная ситуация может наблюдаться при неисправности систем вентиляции в закрытом помещении, на подводных лодках, в скафандрах, в летательных аппаратах.

Респираторная (дыхательная) – это недостаток кислорода в организме, который развивается из-за нарушения в работе дыхательных органов. Например, бронхиальная астма, пневмония, опухоли бронхолегочного аппарата, нарушения работы дыхательного центра (передозировка наркотических препаратов, повреждения головного и спинного мозга), паралич дыхательной мускулатуры, травмы грудной клетки и пр.

Циркуляторная (сердечно-сосудистая) – это кислородное голодание тканей вследствие нарушения гемодинамики или местного кровообращения в головном мозге. Основные причины – это сердечная недостаточность, шоковые состояния, нарушение местного кровотока из-за тромбоза, эмболии, атеросклеротической бляшки. Последние причины могут спровоцировать развитие острого ишемического инсульта головного мозга.

Гемическая (кровяная) – развивается при нарушении транспорта кислорода кровяными клетками. Как известно, молекулы кислорода доставляются ко всем клеткам в связанном с гемоглобином состоянии. Если в крови недостаточно эритроцитов или гемоглобина (анемия) или нарушается процесс связывания гемоглобина с кислородом (отравление метгемоглобинобразующими ядами), то имеет место кровяная гипоксия.

Тканевая (гистотоксическая) – развивается при нарушении утилизации кислорода клетками, например, разрушение или блокада ферментных систем, которые участвуют в тканевом дыхании (некоторые яды, медикаменты).

Перегрузочная – может появиться при интенсивных физических нагрузках.

Смешанная – возникает при длительной гипоксии, обусловленной суммой нескольких факторов.

По времени развития гипоксии выделяют несколько ее видов:

• молниеносная – развивается на протяжении нескольких секунд и минут, например, кровоизлияние в дыхательный центр;

• острая – наступает в течение нескольких часов, например, отравление метгемоглобинобразующими соединениями;

• хроническая – продолжается длительное время, например, при хронической сердечной недостаточности, церебральном атеросклерозе, дисциркуляторной энцефалопатии.

Молниеносная и острая гипоксия головного мозга, как правило, всегда приводят к смерти, если вовремя не оказана реанимационная помощь. В остальных случаях последствия гипоксии зависят от степени и локализации повреждения мозговой ткани.

Последствия гипоксии головного мозга: У таких пациентов развиваются различные общемозговые нарушения, неврологический дефицит, например, головокружения, хроническая головная боль, нарушения речи, памяти, зрения и пр. Если пациент будет проходить адекватную реабилитацию, то в будущем возможно полное возобновление функций мозга, но в большинстве случаев наблюдаются остаточные явления различной степени выраженности.

Хроническая гипоксия имеет более благоприятный прогноз для жизни, но снижает ее качество. Человеческий организм имеет уникальное свойство адаптироваться к изменению условий существования, в том числе и к жизни в условиях частичного кислородного голодания:

• возрастает глубина и частота дыхания (внешне проявляется как одышка), начинают функционировать резервные альвеолы в легких, чтобы увеличить площадь «всасывания» кислорода;

• увеличивается частота сердечных сокращений (возникает сердцебиение), повышается артериальное давление (развивается гипертоническая болезнь), перераспределяется кровоток (снижается в периферических тканях, что грозит трофическими изменениями и усиливается в жизненно важных органах, мозг, сердце, печень и пр.);

• костный мозг продуцирует повышенное количество эритроцитов (развивается эритроцитоз), а это грозит повышенным риском тромбообразования;

• образуются коллатеральные сосуды, что обеспечивает гипоксический участок дополнительной порцией крови и кислородом.

Симптомы гипоксии головного мозга: Признаки острой гипоксии развиваются в зависимости от ее причины. Но существуют универсальные симптомы, которые присущи любому виду гипоксии.

Сначала развиваются признаки перевозбуждения нервной системы, которые в течение нескольких минут сменяются симптомами ее угнетения и потерей сознания. Больной возбужден, у него учащенное дыхание и сердцебиение, наблюдается эйфория, кожа бледная с липким и холодным потом. Сразу на смену фазе возбуждения приходит фаза угнетения мозговых функций – пациент апатичен, ощущает головокружение, сонливость, мелькание «мушек» перед глазами, сначала сознание нарушается частично (ступор, сопор, сомноленция), потом – полностью с развитием комы различной глубины. Выпадают сначала поверхностные, а потом глубокие безусловные рефлексы, останавливается дыхание и сердце.

Если в этот момент пациенту будет оказана адекватная неотложная помощь (по реанимационному принципу ABCD), то в случае успеха все функции возвращаются с точностью до и наоборот.

Симптомы хронической гипоксии головного мозга намного разнообразнее. О мозговой недостаточности можно думать при следующих жалобах пациента:

• постоянное головокружение; частые смены настроения;

• упорная головная боль; шум и звон в ушах;

• периодическая тошнота и рвота по утрам; прогрессирующее ухудшение памяти; неспособность длительно концентрировать внимание;

• быстрая утомляемость; нарушения речи, координации;

• прогрессирующее снижение ментальных функций, вплоть да слабоумия;

• нарушение сна (сонливость днем, бессонница ночью);

• развитие депрессивного состояния или других психических нарушений;

• раздражительность, плаксивость, обидчивость; плохое усвоение новой информации и снижение умственной работоспособности.

Самыми яркими нозологическими примерами хронической гипоксии головного мозга могут служить церебральный атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия, гипертоническая энцефалопатия, синдром ночных апноэ, синдром позвоночной артерии при шейном остеохондрозе.

Диагностика гипоксии: Диагностика общей гипоксии организма намного проще, нежели установить диагноз местной гипоксии головного мозга. С этой целью достаточно проанализировать симптомы патологии и анамнез болезни. Оценить степень снижения уровня кислорода в крови помогут такие методы, как пульсоксиметрия (измерение степени насыщения крови кислородом), определение типа щелочно-кислотного равновесия в организме и газового состава венозной и артериальной крови. Этих обследований достаточно, чтобы установить факт гипоксии, но для того, чтобы найти ее причину, понадобится большее число обследований, которые подбираются в зависимости от предполагаемой этиологии состояния. Например, МРТ при подозрении на инсульт, лабораторные исследования крови при подозрении на отравление.

Хроническая гипоксия часто не сопровождается значительным снижением насыщения крови кислородом, так как организм успевает адаптироваться к патологии, и такая ишемия часто является локальной (мозговой). Потому для установления ее причины большую роль играет анамнез заболевания (какими нозологическими формами болеет человек). Например, если присутствует ишемическая болезнь сердца, то можно заподозрить церебральный атеросклероз, а если гипертоническая болезнь, то дисциркуляторную энцефалопатию, шейный остеохондроз – синдром позвоночной артерии.

Помогут подтвердить ишемические изменения в головном мозге:

• МРТ и КТ, ПЭТ-КТ; ЭЭГ; реовазография;

• ультрасонография с исследованием особенностей кровотока с помощью допплерографии; общая и селективная ангиография.

Гипоксия головного мозга у новорожденных: Гипоксия головного мозга у новорожденных детей может возникать, как в период внутриутробного развития, так и в родах. Среди всей неонатальной патологии это состояние встречается наиболее часто. Гипоксия тяжелой степени может привести к формированию дефектов развития плода, преждевременным родам, внутриутробной гибели малыша, мертворождению, тяжелой инвалидности ребенка и смерти в период новорожденности.

Среди основных причин такого состояния можно отметить:

• тяжелые соматические и акушерские заболевания матери (сердечная недостаточность, интоксикации, недостаточность фетоплацентарного комплекса, преждевременная отслойка плаценты, заболевания пуповины);

• патология плода и новорожденного (генетические заболевания, пороки развития, инфекционные поражения, церебральная травма новорожденного);

• асфиксия новорожденного в родах, аспирация околоплодных вод, мекония, родовая травма, отек дыхательных путей ребенка.

Часто гипоксия мозга у плода возникает при приеме матерью алкоголя, некоторых медикаментов, при курении, наркомании, при профессиональных и экологических вредностях. Потому от поведения мамы зависит здоровье и будущее ее ребенка.

Лечение гипоксии новорожденного – это сложная задача. Сразу после рождения проводят реанимационные мероприятия (освобождение верхних дыхательных путей, тактильная стимуляция и искусственное дыхание). Дальнейшая терапия зависит от причины гипоксии: при недоношенности вводят сурфактанты, при черепно-мозговой травме – противоотечную терапию, ноотропное лечение, при инфекции – антибактериальную терапию.

Лечение гипоксии головного мозга: Лечение гипоксии головного мозга основано на правильном определении причин и эффективном их устранении.

Для этого врач изучает анамнез пациента, его внешний вид.

В некоторых случаях применяют ЭКГ-диагностику и рентгенографию грудной клетки. Для определения степени насыщения кислородом крови часто используют прибор пульсоксикометр, а на анализе выдыхаемого воздуха основан метод CO_2-метрии.

Разберем применяемые методики лечения в привязке к причинам гипоксии:

При экзогенных причинах – эффективным является применение кислородного оборудования.

При респираторной – применяют различные препараты, вызывающие расширение бронхов, антигипоксанты (препараты, улучшающие усвоение кислорода), организация прямой подачи кислорода в легкие, крайним случаем является принудительная вентиляция легкий.

Многие пациенты с хронической гипоксией постоянно пользуются баллоном с кислородом.

При гемической – также лечат кислородом, дополнительно применяют переливание крови, используют методики, улучшающие кроветворение.

Циркуляторная гипоксия чаще всего лечится хирургичесим вмешательством, с применением антикоагулирующих препаратов.

При тканевой используют антидоты (при отравлениях), гипербарическая оксигенация (пациент находится в кислородной барокамере при высоком давлении) и антигипоксанты.

Во всех случаях как можно заметить эффективно применение кислородотерапии, это стоит помнить особенно при острых формах гипоксии.

Например, при отравлении угарным газом важно вывести пострадавшего на свежий воздух, чтобы не происходило дальнейшего поступления угарного газа в организм.

Профилактические мероприятия по предупреждению гипоксии плода начинаются с первого триместра по предотвращению интоксикации организма матери, своевременного лечения заболеваний, корректировке патологий и возможных осложнений при беременности и родах, не допускать перенашивания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Общая патология: патологическая физиология: учебник / В.Г. Овсянников; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. – 4-е изд. – Ростов н/Д.: Изд-во РостГМУ, 2014. – Ч. I. Общая патофизиология.

2. Гипоксия головного мозга: причины, симптомы и диагностика. http://www.golovazdorova.ru

3. Гипоксия и гипероксия в вопросах и ответах. Учебное пособие / Шевченко Е.А., Ляляев В. А., Потемина Т. Е.: НижГМА, 2013. 48 с.

4. Патофизиология: учебник / Ю.В. Быць, Г.М. Бутенко, А.И. Гоженко и др.; под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця, И. В. Крышталя. К.: ВСИ «Медицина»', 2015. 744 с. + 4 с. цвет. вкл.

4. Гипоксия головного мозга. http://www.zdorovyimozg.ru

SUMMARY

THE MODERN VISION OF A BRAIN HYPOXIA

Vikman P.S., Mayorov E.I., 1st year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
St. Petersburg, Russian Federation

Oxygen is a basis of all live on our planet. All bodies and tissues in an organism, but more all – a brain are sensitive to deficiency of oxygen, call it «critical body» at a hypoxia (oxygen starvation of tissues). The brain on intensity of a blood-groove wins first place in an organism, on its providing 20 % of minute volume of a blood-groove are allotted, and it is very larger figure. Without functioning violation brain tissue maintains only 4 seconds of a sharp hypoxia, already 8–12 seconds later after the termination of a blood-groove the loss of consciousness develops, in 20-30 seconds activity of a cerebral cortex disappears and the person fells into a coma. If not to adjust blood supply for 4-5 minutes, then the brain will die. Therefore it is very important to have a representation about brain hypoxia, about the main reasons which lead to it in time to prevent serious consequences. Presently there is a large number of ways of diagnostics and treatment of a hypoxia about which it is important to know.

Keywords: *hypoxia, brain, pathological state.*

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ИЗ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ

Власов А.Н. [1], **студ. 4 курса**
Руководители: **Янкелевич И.А.** [1,2], к.б.н., с.н.с.; **Алешина Г.М.** [2], в.н.с. ФГБНУ «ИЭМ», доц.
[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
[2]ФБГНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

***E-mail*:** anton.vlasov@pharminnotech.com

Осуществляется оптимизация экстракционного выделения антимикробных пептидов для дефенсинов крысы (RatNP) с разработкой методики, основанной на применении органических растворителей.

Ключевые слова: *антимикробные пептиды, дефенсины, экстрагирование.*

Антимикробные пептиды, одним из основных источников которых являются нейтрофильные гранулоциты, в микромолярных концентрациях обладают широким биологическим спектром действия – им присущи антимикробная и хемотаксическая активность, иммуномодулирующее действие, а также участие в регуляции нейроэндокринных реакций в условиях стрессирующего воздействия на организм. Среди антимикробных пептидов высших позвоночных животных дефенсины являются одними из наиболее распространенных и значимых в реакциях иммунного ответа [1].

Молекулы несут положительный заряд, что позволяет использовать для их идентификации методы кислого электрофореза, а также для эффективной очистки от примесей – препаративный электрофорез и высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC) [2, 3].

Экстрагирование дефенсинов крыс RatNP традиционно производится в несколько стадий с помощью 10 % раствора уксусной кислоты, поскольку сильноразбавленный раствор фактически являет собой водную фазу, в которую переходят антимикробные пептиды после разрушения содержащих их клеток [1, 2, 4].

Данная работа посвящена исследованию влияния органических растворителей на процесс экстрагирования антимикробных пептидов.

Экспериментальная часть

Экссудат, содержащий нейтрофильные гранулоциты, был получен индуцированным вызовом перитонита введением крахмала в брюшную полость лабораторных подопытных крыс инъекционным путем. Спустя сутки осуществляли сбор экссудата и отправляли его на центрифугирование.

Центрифугат отделялся от надосадочной жидкости и переносился в колбу для замораживания и хранения в холодильной установке. Перед проведением экстрагирования экссудат размораживали, и часть в виде водного раствора перенесли в равных количествах в 4 эппендорфа, центрифугировали, отделяли надосадочную жидкость (экстракт «Э0») и добавляли экстрагенты – уксусная кислота 10 % в качестве контроля, остальные – уксусная кислота (в разных концентрациях) с этанолом в разных соотношениях органической и водной фазы.

Экстрагирование осуществляли во время гомогенизации раствора для разрушения иммунных клеток и выхода антимикробных пептидов из них, далее производили центрифугирование для осаждения балластных веществ. После проведения первого экстрагирования и доэкстрагирования экстракты «Э1» и «Э2» отбирали для дальнейшего анализа, соответствующе промаркировав. Все полученные экстракты были высушены под вакуумом на аппарате Speed Vac и восстановлены в 0.01 % уксусной кислоте.

Расчет концентраций определяли по оптической плотности растворов при длине УФ-волны 280 нм с помощью фотоэлектроколориметра.

Для определения качественного состава пробы и количественного соотношения дефенсинов был проведен кислый электрофорез (рис. 1).

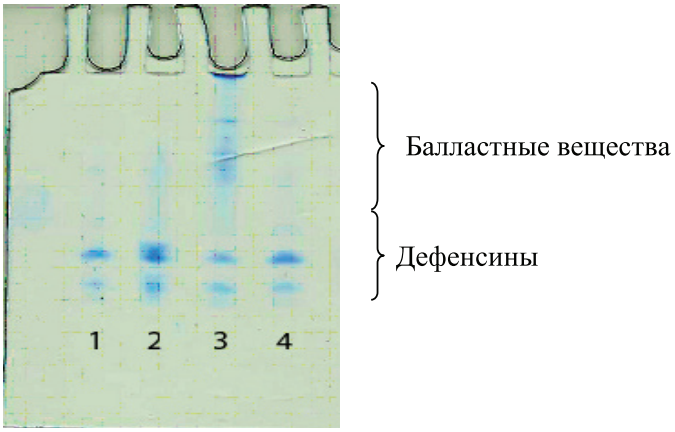


Рис. 1. Электрофореграмма экстрактов «Э1» из нейтрофильных гранулоцитов крыс.

1, 2 и 4 пробы получены на основе экстрагента «этанол–уксусная кислота» и, как видно из электрофореграммы, содержат меньшее количество балластных веществ и большее количество дефенсинов по сравнению с пробой 3, где в экстрагенте органическая фаза отсутствовала. Пониженное содержание высокомолекулярных соединений в пробах с этанолом может быть связано с наблюдаемым образованием осадка в процессе их высушивания.

Выводы

Проводится исследование экстрагирования дефенсинов крысы RatNP с помощью экстрагента «этанол–уксусная кислота» с учетом поставленной схемы эксперимента.

Получены предварительные результаты содержания дефенсинов в экстрактах и сделаны выводы по влиянию органического растворителя на процесс их экстрагирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / Кокряков В.Н. [и др.] // Мед. акад. журн. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 149-160.

2. Янкелевич И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: дис... канд. биол. наук: 14.03.03, 03.01.04 / Янкелевич Ирина. – СПб.2014. – 147 с.

3. И.А. Сорокина, Е.М. Вечканов / Биохимия белков и пептидов. Учеб. – метод. пособие для вузов. // «КОПИ-ЦЕНТР», Ростов-на-Дону – 2010. – Isolation, Synthesis, and Antimicrobial Activities of Naturally Occurring θ-Defensin Isoforms from Baboon Leukocytes / Angie E. Garcia, George Ösapay, Patti A. Tran, Jun Yuan, and Michael E. Selsted // Infection and Immunity – 76(12) – 2008.

SUMMARY

OPTIMISATION OF THE ANTI-MICROBIAL PEPTIDES EXTRACTION FROM NEUTROFIL GRANULOCYTES

Vlasov A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Optimisation of the anti-microbial peptides extraction is actualized for rat defensins (RatNP) with the method development that based on the application of organic extractants.

Keywords: *antimicrobial peptides, defensins, extraction.*

REFERENCES

1. Kokryakov V.N., Aleshina G.M., Shamova O.V., Orlov D.S., Andreeva Yu.V. Modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of the immunity / Kokryakov V. [et al.] // Med. Acad. Journ. – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 149-160.

2. Yankelevich I. Antimicrobial peptides as endogenous immunomodulators under stress conditions: dissertation for the degree of candidate of biological sciences: 14.03.03, 03.01.04 / Yankelevich Irina. – St. Petersburg. 2014. – P. 147.

3. Biochemistry of proteins and peptides. / Sorokina I.A., Vechkanov E.M. – 2010. – Isolation, Synthesis, and Antimicrobial Activities of Naturally Occurring θ-Defensin Isoforms from Baboon Leukocytes / Angie E. Garcia, George Ösapay, Patti A. Tran, Jun Yuan, and Michael E. Selsted // Infection and Immunity – 76(12) – 2008.

ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ С ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ ПРИ ВВЕДЕНИИ ФРАКЦИЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *ESCHERICHIA COLI*

Габдрахманова А.Р. [1,2], маг. 1 года обучения; Щекин В.С. [1], клинический ординатор
Руководители**: Мавзютов А.Р.** [1], д.м.н., проф.; **Гарафутдинов Р.Р.** [3], к.б.н.
[1]Башкирский государственный медицинский университет,
[2]Башкирский государственный университет,
[3]Институт биохимии и генетики УНЦ РАН
450008, Уфа, ул. Ленина, д.3, Российская Федерация

***E-mail*:** gab.azaliya@mail.ru

При проведении исследования по изучению влияния препаратов липополисахарида *E.coli* на весовые изменения внутренних органов экспериментальных животных при внутрибрюшинном введении установлено, что их применение не приводит к изменениям паренхиматозных органов, что свидетельствует об их не токсичности на организм.

Ключевые слова: *липополисахарид, E.coli, иммунодефицит, иммуномодулятор, иммунокомпетентные органы.*

Липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий с одной стороны приводят к септическим и лихорадочным состояниям, тяжелым мультиорганным поражениям [*3,6,8*], с другой – выступают в качестве поликлональных стимуляторов иммунных клеток, индукторов интерферонов, являясь при этом, основными факторами, определяющими эффективность адаптивных иммунных реакций [8], что предполагает их перспективность в качестве естественных иммуномодуляторов.

Иммуномодулирующие препараты не должны оказывать негативного влияния на макроорганизм на всех уровнях (молекулярный, клеточный и т.д.). Одним из комплексных показателей первой линии доказательств отсутствия побочных эффектов, связанных, в частности, с воспалительной реакцией, являются

весовые и/или объемные характеристики внутренних органов, которые могут быть определены через измерение соответствующих коэффициентов их массы [4].

Экспериментальная часть

Были использованы белые лабораторные мыши (20–30 г), фракции липолисахаридов *E.coli* (ЛПС-1, ЛПС-2, ЛПС-3), выделенные в ИБГ УНЦ РАН г. Уфа [2], препарат сравнения – ликопид. Иммунодефицитное состояние вызывали путем однократной внутрибрюшинной инъекции циклофосфамида (0,17мг/кг). Ежедневно ликопид и фракции ЛПС (0,2 мл) вводили внутрибрюшинно мышам. На 22-е сутки после усыпления животных взвешивали органы мышей на платформенных весах, очищая их от адипозной и соединительной ткани. Весовые коэффициенты органов определяли, руководствуясь данными таблицы 1.

Таблица 1

ВЕСОВЫЕ ИНДЕКСЫ ОРГАНОВ БЕЛЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ [Б.Г. ЮШКОВ, В.А. ЧЕРЕШНЕВ, 2016]

Вид животных	Селезенка (г)	Печень (г)	Почки (г)	Сердце (г)
Мышь белая	0,152±0,0031	0,360±0,114	0,33±0,021	0,12±0,0007

Выводы

При введении циклофосфана было показано достоверное снижение массы органов (кроме селезенки) на 4 % ($p < 0,05$): масса печени уменьшилась на 29,7 %, почки – на 23,5 %, сердца – на 32,4 %, что доказывает прямой и опосредованный эффект цитостатика [1] (табл. 2).

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ЛПС НА ВЕСОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ

Показатель	Группы мышей					
	1 (n=12)	2 (n=12)	3 (n=12)	4 (n=12)	5 (n=12)	6 (n=12)
	Контроль интактные	Контроль б/лечения	Ликопид	ЛПС-1	ЛПС-2	ЛПС-3
	Селезенка					
M±σ Me [Q_1-Q_3]	0,16±0,09 0,125 [0,07-0,25]	0,12±0,04 0,12 [0,09-0,14] p_{1-2}= 0,473	0,22±0,04 0,215 [0,19-0,24] P_{2-3}= 0,0002	0,12±0,04 0,115 [0,1-0,14] p_{2-4}= 0,821	0,12±0,04 0,115 [0,1-0,13] p_{2-5}= 0,910	0,16 ±0,09 0,17 [0,11-0,24] p_{2-6}= 0,186
	Печень					
M±σ Me [Q_1-Q_3]	2,04±0,55 1,8 [1,6-2,27]	1,3±0,44 1,265 [0,95-1,65] p_{1-2}= 0,016	1,74±0,5 0,68 [0,26-1,2] p_{2-3}= 0,023	1,32±0,27 1,34 [1,28-1,38] p_{2-4}=0,678	1,5±1,16 1,45 [0,93-2,09] p_{2-5}=0,545	1,98 ±0,36 1,97 [1,83-2,29] p_{2-6}= 0,003
	Почки					
M±σ Me [Q_1-Q_3]	0,4±0,1 0,405 [0,32-0,44]	0,32±0,04 0,31 [0,29-0,33] p_{1-2}= 0,038	0,38±0,15 0,35 [0,27-0,52] p_{2-3}= 0,705	0,36±0,05 0,375 [0,34-0,4] p_{2-4}= 0,031	0,36±0,05 0,34 [0,34-0,4] p_{2-5}= 0,028	0,38 ±0,08 0,355 [0,32-0,46] p_{2-6}= 0,059
	Сердце					
M±σ Me [Q_1-Q_3]	0,16±0,05 0,17 [0,12-0,19]	0,12±0,04 0,115 [0,09-0,14] p_{1-2}= 0,028	0,16±0,05 0,175 [0,13-0,21] p_{2-3}= 0,059	0,12±0,04 0,11 [0,09-0,16] p_{2-4}= 0,91	0,14±0,05 0,14 [0,11-0,18] p_{2-5}= 0,257	0,16 ±0,05 0,175 [0,1-0,2] p_{2-6}= 0,38

Введение животным фракций ЛПС и препарата сравнения стимулировало увеличение весовых характеристик до нормальных значений: почек при введении ЛПС-1 на 44,5 % и ЛПС-2 – 33,5 %, печени – ЛПС-3 на 85,4 % и сердца – ЛПС-3 на 84,6 % ($p < 0,05$). Восстановление исходных весовых характеристик органов у иммунодефицитных мышей при введении ликопида и некоторых фракций липополисахаридов *E.coli*, может указывать на отсутствие у этих препаратов токсичности и их терапевтические перспективы при лечении вторичных иммунодефицитных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебединская Е. А., Лебединская О. В., Годовалов А. П., Ахматова Н. К., Мелехин С. В. Морфологические характеристики индуцированной иммуносупрессии [Текст] // Новые задачи современной медицины: материалы Междунар. науч. конф. (г. Пермь, январь 2012 г.). – Пермь: Меркурий, 2012. – С. 63-67.

2. Погадаева А.В., Гарафутдинов Р.Р., Мавзютов А.Р. Получение липополисахаридов *Escherichia coli* как потенциального иммуномодулятора. В сборнике: Химическая наука: современные достижения и историческая перспектива Материалы II Всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием. Сервис виртуальных конференций Pax Grid; ИП Синяев Д. Н. 2014. С. 118-120.

3. Рябиченко, Е.В. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов [Текст] / Е.В. Рябиченко, Л.Г. Веткова, В.М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 3. – С. 98-105.

4. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва, 2005. – 829 с.

5. Юшков Б.Г., Черешнев В.А. Понятие нормы в физиологии (физиологические константы лабораторных животных) – Екатеринбург: Медицинская литература от издательства: Наука, 2016. – 616 с.

6. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. Pharmacological Research. 2013; 69(1): 87-113.

7. Parillo J.E. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *The New England Journal of Medicine.*1993; 328: 1471-7.

SUMMARY

THE ORGANOMETRIC CHARACTERISTICS OF PARENCHYMATOUS BODIES OF LABORATORY MICE WITH THE SECONDARY IMMUNODEFICIENCY AT INTRODUCTION OF LIPOPOLISACCHARIDE FRACTIONS ESCHERICHIA COLI

[1,2]Gabdrakhmanova A.R., mag. 1 year of study; [1]Shchekin V.S., clinical intern
[1]Bashkir State Medical University,
[2]Bashkir State University,
[3]Institute of biochemistry and genetics of USC RAS
3, Lenin St., Ufa, 450008, Russian Federation

It was found that the use of E.coli LPS preparations does not lead to changes in parenchymatous organs, which indicates that they are not toxic to the body.

Keywords: *lipopolysaccharide, E.coli, immunodeficiency, an immunomodulator, immunocompetent bodies.*

REFERENCES

1. Lebedinskaya EA, Lebedinskaya OV, Godovalov AP, NK Akhmatova, Melekhin SV Morphological characteristics induced immunosuppression [Text] // New challenges of modern medicine: Proceedings of Intern. scientific. Conf. (Perm, January 2012). – Perm: Mercury, 2012. – P. 63-67.

2. Pogadaevo AV Garafutdinov RR, AR Mavzyutov Getting LPS Escherichia coli as a potential immunomodulator. In: Chemistry: advancements and historical perspective of the II All-Russian scientific Internet-conference with international participation. Service virtual conferences Pax Grid; SP Sinyaev D.N. 2014. pp 118-120.

3. Ryabichenko, EV Molecular aspects of the damaging effect of bacterial lipopolysaccharide [Text] / EV Ryabichenko, LG Vetkova, VM Bondarenko // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. – 2004. – № 3. – P. 98-105.

4. RU Khabriev Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, 2005. – 829 p.

5. YUSHKOV BG, Chereshnev VA The concept of standards in physiology (physiological constants of laboratory animals) – Yekaterinburg: Medical literature by publishing: Science, 2016. – 616 p.

6. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. Pharmacological Research. 2013; 69 (1): 87-113.

7. Parillo J.E. Pathogenetic mechanisms of septic shock. The New England Journal of Medicine.1993; 328: 1471-7.

ВЫДЕЛЕНИЕ, ОЧИСТКА И КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ ИЗ РАЗЛИЧНОГО СЫРЬЯ

Давтян Г.Д., студ. 4 курса

Руководитель: **Котова Н.В.**, канд. хим. н., доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail*:** gayane_davtyan_1995@mail.ru

В статье рассмотрены методы выделения, очистки и концентрирования ферментов из различного сырья.

Ключевые слова: *ферменты, осаждение, хроматография, ультрафильтрация, высаливание.*

Производство ферментных препаратов на сегодняшний день является одним из приоритетных направлений в развитии современной биотехнологии. Импульсом для развития данной тенденции в большей степени послужила потребность в ферментных препаратах, поскольку они являются нетоксичными высокоактивными биокатализаторами и, как следствие, находят широкое применение в различных отраслях промышленности, в сельском хозяйстве, здравоохранении, в аналитических исследованиях и т.д.

В большинстве отраслей пищевой промышленности и, конечно же, в медицине представляется возможным использование только очищенных ферментных препаратов, частично или полностью освобождённых от балластных веществ. Таким образом, встал вопрос о необходимости разработки эффективных методов выделения и очистки ферментов.

Выделение и очистка ферментов – это трудоёмкий и многостадийный процесс, ход которого обусловлен источником того или иного фермента. Таким образом, получаемые растворы ферментов могут иметь различное происхождение: экстракты из поверхностных культур микроорганизмов, фильтраты из гомогенатов растительных и животных тканей, лизаты микроорганизмов, фильтраты культуральной жидкости, получаемой при глубинном выращивании микроорганизмов. Однако, данные растворы очень чувствительны к внешним воздействиям, они являются неоднородными и представляют собой сложную систему, содержащую в себе помимо интересующих нас ферментов различные водорастворимые соединения и вещества коллоидной природы, от которых и необходимо освободиться.

Подавляющее большинство промышленно важных ферментов является водорастворимыми белками. Растворимость белков в воде определяется их физико-химическими свойствами: формой молекулы (глобулярные и фибриллярные), молекулярной массой и соотношением полярных и неполярных групп на поверхности нативных молекул. Конечно же, индивидуальные белки различаются по своим физико-химическим свойствам. Собственно, данный фактор и позволяет произвести их успешное фракционирование.

Водные растворы белков имеют выраженный коллоидный характер, что обусловлено их высокой молекулярной массой. Основными факторами агрегативной устойчивости белковых коллоидов являются: одноимённый электрический заряд коллоидных частиц и гидратация ионов диффузионного слоя. Следовательно, выпадению белков из растворов способствуют уменьшение гидратации коллоидных частиц (разрушение гидратной оболочки) и значительное снижение или снятие их заряда. Поскольку основным растворителем белков является вода, то, изменяя некоторые её свойства (температура, ионная сила, pH, добавление нейтральных солей, водорастворимых органических соединений), можно повлиять на гидрат-

ный слой и тем самым вызвать агрегацию белковых молекул и выпадение их в осадок. В промышленности в основном используют осаждение солями и органическими растворителями. Эти способы несколько отличаются по механизму своего действия.

Наиболее применяемым в промышленности является метод осаждения ферментов водорастворимыми органическими растворителями. При смешивании органических растворителей с водой изменяется её диэлектрическая постоянная и соответственно степень гидратации молекул. По мере увеличения концентрации растворителя снижается способность воды к сольватации заряженных гидрофильных молекул фермента и их частичная иммобилизация молекулой органического растворителя. Все это ускоряет образование нерастворимых агрегатов белковых молекул. Таким образом, агрегирование белков происходит под действием электростатических и Ван-дер-Ваальсовых сил, возникающих между отдельными белковыми молекулами.

Процессы агрегирования белков и формирования осадков зависят от условий осаждения, природы осадителя и многих других факторов, которые необходимо учитывать. Органический растворитель, применяемый в качестве осадителя, должен полностью смешиваться с водой и не вступать во взаимодействие с ферментом. Также, при выборе растворителя следует учитывать его токсические свойства, взрывоопасность и возможность регенерации. Обычно для фракционирования растворов фермента применяют этанол, ацетон и изопропиловый спирт. Реже применяются метанол, диоксан и другие спирты, кетоны, эфиры и их смеси.

Наряду с органическими растворителями для осаждения белков применяются концентрированные растворы солей. Такой метод очистки называется высаливанием. Процесс высаливания основан на различной растворимости белков в солевых растворах.

Для высаливания в основном используют нейтральные соли щелочных металлов. Высаливающий эффект различных ионов зависит от их ионной силы. По силе высаливающего действия анионы натриевых солей можно расположить в следующий ряд: $SO_4^{-2} > CH_3COO^- > Cl^- > NO_3^- > Br^- > I^- > CNS^-$, а катионы – $Li^+ > Na^+ > K^+ > NH_4^+$.

Физическая сущность процесса состоит в следующем. На поверхности белковых молекул содержатся гидрофобные участки в виде боковых цепей ряда аминокислот (тирозин, триптофан, лейцин, изолейцин, метионин, валин и фенилаланин). На гидрофобных участках молекулы белка при соприкосновении с водой происходит образование слоя, состоящего из ориентированных молекул воды, таким образом эти участки оказываются заблокированными, но такое состояние структуры термодинамически неустойчиво, поэтому белковые молекулы начинают взаимодействовать и происходит их агрегирование. Известно, что ионы солей гидратируются, и при добавлении значительного количества соли происходит связывание воды, что способствует агрегированию белковых молекул. Таким образом, степень гидрофобности белковой молекулы оказывает существенное влияние на процесс высаливания, поэтому для осаждения различных белков требуется разная концентрация одних и тех же солей.

Наряду со степенью гидрофобности на процесс высаливания существенно влияют и другие факторы: pH среды, близость его к изоэлектрической точке белка, температура и длительность процесса.

Для получения высокоочищенных ферментных препаратов весьма успешно применяются адсорбционные методы очистки, поскольку ферменты и другие белки обладают способностью адсорбироваться на различных нерастворимых соединениях.

Важнейшими адсорбентами белков являются ионообменные смолы и разнообразные аффинные сорбенты.

Аффинная хроматография – это один из наиболее специфичных и перспективных методов выделения индивидуальных белков, основанный на избирательном взаимодействии белков с лигандами, иммобилизированными на адсорбенте. В качестве лиганда может выступать субстрат, если выделяют какой-либо фермент. Через колонку, заполненную аффинным сорбентом, пропускают раствор, содержащий смесь белков. К лиганду присоединяется только белок, специфично взаимодействующий с ним; все остальные белки выходят с элюатом.

Ионообменная хроматография. Данный метод основан на разделении белков, различающихся суммарным зарядом при определённых значениях pH и ионной силы раствора. При пропускании раствора белков через хроматографическую колонку, заполненную ионообменным сорбентом, часть белков задерживается

на нём в результате электростатических взаимодействий. Суммарный заряд белка имеет тот же знак, что и противоионы, и белок при прохождении через колонку должен вытеснить именно эти противоионы (ионный обмен).

По характеру обмениваемых ионов среди ионитов различают аниониты, среди которых наиболее часто используют диэтиламиноэтилцеллюлозу (ДЭАЭ-целлюлозу), и катиониты, например, карбоксиметилцеллюлозу (КМ-целлюлозу). Выбор ионообменника определяется зарядом выделяемого белка.

Ионообменная хроматография белков (ферментов) является перспективным способом очистки и выделения ферментов, позволяющим получать высокоочищенные и гомогенные препараты ферментов с большим выходом готового продукта.

Для очистки и концентрирования также применяются мембранные методы. Метод ультрафильтрации получил широкое распространение в химической, фармацевтической и ферментной промышленности. Ультрафильтрация – это перенос молекулы через мембрану под давлением выше осмотического, при котором растворитель (вода) проходит через мембрану, а растворенное вещество в зависимости от его молекулярной массы и величины пор мембраны частично или полностью задерживается. При ультрафильтрации происходит разделение высоко- и низкомолекулярных соединений, и целью этого процесса является получение концентрата высокомолекулярных соединений.

Для улучшения степени очистки белка может применяться метод диафильтрации. Диафильтрация – это способ проведения баромембранного процесса разделения жидких систем (чаще ультрафильтрации), используемый в случаях, когда мембрана обладает заметно различной селективностью по отношению к разделяемым компонентам раствора. При диафильтрации в разделяемый раствор вводят растворитель. Компонент раствора, плохо задерживаемый мембраной, переходит вместе с растворителем в пермеат, и таким образом в аппарате происходит очистка компонента, по отношению к которому мембрана высокоселективна.

В отличие от других способов концентрирования ультрафильтрация позволяет одновременно удалить из растворов все низкомолекулярные балластные примеси, т. е. она одновременно выполняет функции и концентрирования, и очистки. Поскольку процесс основан на разделении веществ по молекулярной массе, он является идеальным именно в применении к очистке ферментов: не требует изменения температуры и фазового состояния, проводится без добавления химических реагентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грачева, И.М. Технология ферментных препаратов / И.М. Грачева, А.Ю. Кривова – М.: Изд. «Элевар», 2010. – с. 149.

2. Биссвангер, Х. Практическая энзимология / Х. Биссвангер; пер с англ. – М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – с. 328.

3. Скоупс, Р. Методы очистки белков / Р. Скоупс; пер с англ. – М: Мир, 1985. – с. 360.

4. Марри Р. Биохимия человека: В 2-х томах. Т. 1. / Р. Марри, Д. Греннер, П Мейес, В. Родуэлл; Пер. с англ.: – М.: Мир, 1993. – с. 415.

5. Биотехнология. Раздел «Промышленная биотехнология» [Электронный ресурс]. Дата обновления: 2013 г. – URL: http://www.biotechnolog.ru/prombt/prombt5_5.htm (дата обращения: 15.01.2017).

6. Сова В.В. Выделение и очистка белков. Методическое пособие по курсу Химия и биохимия белков и ферментов / В.В. Сова, М.И. Кусайкин; – Владивосток: изд-во Дальневост. Ун-та, 2006. – с. 42.

SUMMARY

ISOLATION, PURIFICATION AND CONCENTRATION OF ENZYMES DIFFERENT WAYS

Davtyan G.D., 4th year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A review of the literature on the isolation, purification and concentration of the enzyme by different methods.

Keywords: *enzymes, precipitation, salting out, chromatography, ultrafiltration.*

PEFERENCES

1. Grachev, I.M. The technology of enzyme preparations / I.M. Grachev, A.Yu. Krivova – M. Univ. «ELEVAR», 2010. – p. 149.

2. Bissvanger, H. Practical enzymology / H. Bissvanger; Lane with English. – M: Binom. Knowledge Laboratory, 2010. – p. 328.

3. Scopes, R. Methods of protein purification / R. Scopes; Lane with English. – M: Mir, 1985. – p. 360.

4. Murray R. Biochemistry person: In 2 volumes. T. 1 / R. Murray, D. Grenner, P. Meyes, W. Rodwell; Trans.: from English – M.: Mir, 1993. – p. 415.

5. Biotechnology. Section «Industrial Biotechnology» [Electronic resource]. Date: 2013 – URL: http://www.biotechnolog.ru/prombt/prombt5_5.htm (date of treatment: 15.01.2016).

6. Owl V.V. Isolation and purification of proteins. Textbook for the course Chemistry and Biochemistry of proteins and enzymes / V.V. Owl, M.I. Kusaykin; To Vladivostok: Publishing House Dalnevost. University Press, 2006. – p. 42.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАДИАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

Жиляева В.В., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Гурина С.В.**, канд. биол. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: zhilyaeva.valeriya@pharminnotech.com

В настоящее время в связи с широким распространением инфекционных заболеваний актуальной является проблема поиска и получения новых антимикробных препаратов. Тиадиазолы – известный класс гетероциклических соединений, обладающие широким спектром биологической активности [2, 3, 4].

Статья посвящена теоретическому обоснованию применения производных тиадиазола в качестве противомикробных средств.

Ключевые слова: *тиадиазолы, противомикробное действие, биологическая активность.*

Применение антимикробных лекарственных препаратов часто приводит к развитию резистентности у микроорганизмов.

Резистентность к антимикробным препаратам создает угрозу для эффективного проведения профилактики и лечения инфекционных заболеваний [5].

В связи с этим возрастает потребность в синтезе новых, малотоксичных соединений, обладающих выраженным противомикробным действием, к которым не будет развиваться резистентность у микроорганизмов.

Одной из перспективных групп для поиска новых антимикробных средств являются производные тиадиазола.

Тиадиазолы – это гетероциклические органические соединения, имеющие пятичленное кольцо с одним гетероатом серы и двумя гетероатомами азота [4].

Выделяют несколько изомеров этой группы гетероциклических соединений: 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол и 1,3,4-тиадиазол [4].

Соединения тиадиазольного ряда представляют большой интерес для научных исследований, так как они обладают различной биологической активностью: антибактериальной, противогрибковой, противотуберкулезной, противовоспалительной, противоопухолевой, антиоксидантной, обезболивающей, диуретической, антигипертензивной, гипогликемической, противосудорожной, антидепрессивной [2, 3, 4].

В настоящее время в медицине активно применяются лекарственные препараты, в структурных формулах которых присутствует тиадиазольное кольцо. К ним относятся полусинтетические антибиотики цефалоспоринового ряда: цефазолин, цефтобипрол, цефтаролина фосамил; сульфаниламидный препарат

сульфаэтидол; ацетазоламид, оказывающий диуретическое, противоэпилептическое и противоглаукомное фармакологическое действие; тимолол – блокатор бета$_1$- и бета$_2$-адренорецепторов, оказывающий антиангинальное, гипотензивное, антиаритмическое, противоглаукомное фармакологическое действие.

В Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии были синтезированы новые производные 1,3,4-тиадиазола – замещенные хлориды 2-[(1Z)-1-(3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-3-ия. Было исследовано антимикробное действие этих соединений и показано, что они обладают выраженной противогрибковой активностью, а также антибактериальным действием в отношении некоторых грамположительных бактерий [1].

В связи с этим актуальным является получение новых и эффективных производных 1,3,4-тиадиазола.

Вывод

Производные тиадиазола обладают различной биологической активностью, в том числе и противомикробной, что делает этот класс соединений интересным для изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 2571102 Российская Федерация, МПК C07D417/06, A61K31/433, A61P31/04. Замещенные хлориды 2-[(1z)-1-(3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-2(3н)-илиден)метил]-3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-3-ия и способ их получения / Семакова Т.Л., Юсковец В.Н., Ананьева Е.П., Кошевенко А.С., Яковлев И.П.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России.

2. Сысоев, П.И. Синтез гетероциклических соединений на основе производных акридонуксусной кислоты: дисс … канд. хим. наук: 02.00.03 / Сысоев Павел Ильич. – Москва, 2015. – 140 с.

3. Nadia S. El-Gohary. Synthesis, Antimicrobial, antiquorum-sensing, antitumor and cytotoxic activities of new series of fused [1,3,4]thiadiazoles / Nadia S. El-Gohary, Mona I. Shaaban // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – 55 p.

4. Saqlain Haider. 1,3,4-Thiadiazoles: A potent multi targeted pharmacological scaffold: Review / Saqlain Haider, Mohammad Sarwar Alam, Hinna Hamid // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – 54 p.

5. Synthesis, docking and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of novel 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-6-yl)selenopheno[2,3-d]pyrimidines / Y. Kotaiah [and etc.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – 75. – P. 195-202.

SUMMARY

PROSPECTS OF APPLICATION OF THIADIAZOLE DERIVATIVES AS ANTIMICROBIAL AGENTS

Zhilyaeva V.V., post-graduate of the 1 year of studying
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Currently problem of search and obtain new antimicrobials is actual due to the wide spread of infectious diseases. Thiadiazole – known class of heterocyclic compounds possessing wide spectrum of biological activity [2, 3, 4].

The article is devoted to theoretical substantiation of application of thiadiazole derivatives as antimicrobial agents.

Keywords: *thiadiazoles, antimicrobial effect, biological activity.*

REFERENCES

1. Pat. 2571102 Russian Federation, IPC C07D417/06, A61K31/433, A61P31/04. Substituted chlorides of 2-[(1z)-1-(3,5-diaryl-1,3,4-thiadiazol-2(3h)-iliden)methyl]-3,5-diaryl-1,3,4-thiadiazol-3-ia and the method of their obtaining / Semakova T. L., Juskowetz V. N., Ananieva E. P., Koshevenko A. S., Yakovlev, I. P.; applicant and patentee of the GOU VPO SPCPA Ministry of health of Russia.

2. Sysoev, P. I. Synthesis of heterocyclic compounds based on derivatives acridonacetic acid: diss ... kand. chem. sciences: 02.00.03 / Sysoev Pavel Ilyich. – M., 2015. – 140 p.

3. Nadia S. El-Gohary. Synthesis, Antimicrobial, antiquorum-sensing, antitumor and cytotoxic activities of new series of fused [1,3,4]thiadiazoles / Nadia S. El-Gohary, Mona I. Shaaban // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – 55 p.

4. Saqlain Haider. 1,3,4-Thiadiazoles: A potent multi targeted pharmacological scaffold: Review / Saqlain Haider, Mohammad Sarwar Alam, Hinna Hamid // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – 54 p.

5. Synthesis, docking and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of novel 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-6-yl)selenopheno[2,3-d]pyrimidines / Y. Kotaiah [and etc.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – 75. – P. 195-202.

ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЦ БЕНТОНИТА НА МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОКОМПОЗИТА ЖЕЛАТИН/КРАХМАЛ/ГЛИЦЕРИН/БЕНТОНИТ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАПСУЛ

Захарова М.В., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Успенская М.В.**, докт. тех. наук, проф.
Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет
информационных технологий, механики и оптики,
197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49, Российская Федерация

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

В настоящей работе представлены результаты изучения механических свойств при прокалывании пленок съедобных биокомпозитов желатин/крахмал с добавкой пластификатора глицерина и армирующего наполнителя – съедобного бентонита для применения при производстве фармацевтических медикаментозных капсул.

Ключевые слова: *желатин, крахмал, глицерин, бентонит, пленки, биокомпозит.*

Одним из наиболее распространенных материалов для производства медикаментозных капсул для лекарственных средств является пищевой желатин, получаемый промышленно кислотным гидролизом шкур домашних животных. Желатин хорошо растворяется в воде при низких температурах (до 60 °С), а пленки на его основе биоразлагаемы, биосовместимы, съедобны и обладают эксплуатационными характеристиками, сравнимыми с упаковочными пленками на основе синтетических полимеров. Однако высокая чувствительность к влаге и низкая температура растворения в воде сильно влияют на механические свойства, адгезию и паропроницаемость пленок на основе желатина. В связи с этим в последние пять лет увеличилось число научных работ, где в качестве стабилизатора свойств желатиновой пленки использовали крахмал и его производные, и армирующие агенты, например, микрочастицы пищевого бентонита [1–3].

Таким образом, актуальным представляется изучение влияния содержания микрочастиц съедобного бентонита на механические свойства пленок биокомпозита желатин/крахмал/глицерин/бентонит для фармацевтических капсул, приготовленных методом литья из раствора с последующей сушкой.

Экспериментальная часть

Для приготовления пленкообразующего раствора был использован пищевой желатин производства Лен Реактив (Россия) и местный картофельный крахмал (ЧДА) производства Вектон (Россия) с ≈ 15–30 масс.% содержанием амилозы. В качестве пластификатора использовался глицерин (ЧДА) производства Вектон (Россия). Как армирующий наполнитель в работе был использован бентонит производства Sigma-Aldrich (США) с фракцией микрочастиц до 44 мкм.

Для приготовления пленок биокомпозита приготавливали пленкообразующий 5 % раствор желатина и крахмала общей массой полимеров 2,5 г на 50 мл дистиллированной воды с добавлением 30 масс.% глицерина. Для этого картофельный крахмал растворяли в 50 мл дистиллированной воды при температуре 90 °С в течение 10 мин при концентрации φ = 0,10 масс.% от соотношения желатин/крахмал. Раствор крахмала подвергали ультразвуковому диспергированию с использованием ультразвуковой ванны

7/100-ТН производства Рэлтек (Россия) при 60 °С в течение 25 мин, после чего в раствор вводили смесь глицерина с бентонитом (0, 1, 2, 3, 5 и 7 масс. % от общей концентрации биополимеров), которую так же предварительно диспергировали ультразвуком в течение 1 мин. После того как крахмал и глицерин образовывали гомогенный раствор, добавляли желатин с последующим ультразвуковым диспергированием при 60 °С в течение 50 мин. Затем приготовленный раствор по 5 мл разливали в чашки Петри и подвергали сушке при режиме, используемом в промышленности при приготовлении фармакологических капсул на основе желатина [2] – при 36 °С в течение 15 ч в сушильной печи UT-4620 Ulab (Россия) с конвекцией воздуха.

После сушки пленки биокомпозитов подвергались механическим испытаниям на прокалывание с использованием анализатора текстуры TA.XTplus производства Stable Micro Systems (Великобритания). Для данного испытания готовые пленки биопластиков нарезали стальными ножницами на 5–7 образцов размером 20×20 мм. Далее образцы помещали в эксикатор с атмосферой 60±5 % относительной влажности при температуре 25±5 °С и хранили в течение трех суток. Испытания на прокалывание проводили с использованием стального зонда со сферическим наконечником диаметром ∅ = 5 мм при скорости прокалывания 1 мм/с фиксируя нагрузку при деформации используя специальное ПО. После теста прочность пленки при прокалывании σ_p рассчитывали как

$$\sigma_p = \frac{F_p}{S_p}, \quad (1)$$

где F_p – пик силы прокалывания образца (Н), а S_p = 19,625 мм^2 – площадь распределения нагрузки. Удлинение при прокалывании ε_p определяли как относительную деформацию образца.

$$\varepsilon_p = \left(\frac{\sqrt{a'^2 + d^2} + r}{a} - 1 \right) \times 100, \quad (2)$$

где a' = 6,25 мм – линейный размер образца между зондом и краем отверстия рабочей зоны держателя пленки; a = 5 мм – радиус нагружаемой окружности образца до испытания; d – расстояние, пройденное зондом до точки прокалывания; r = 2,5 мм – радиус наконечника зонда.

Результаты и их обсуждение

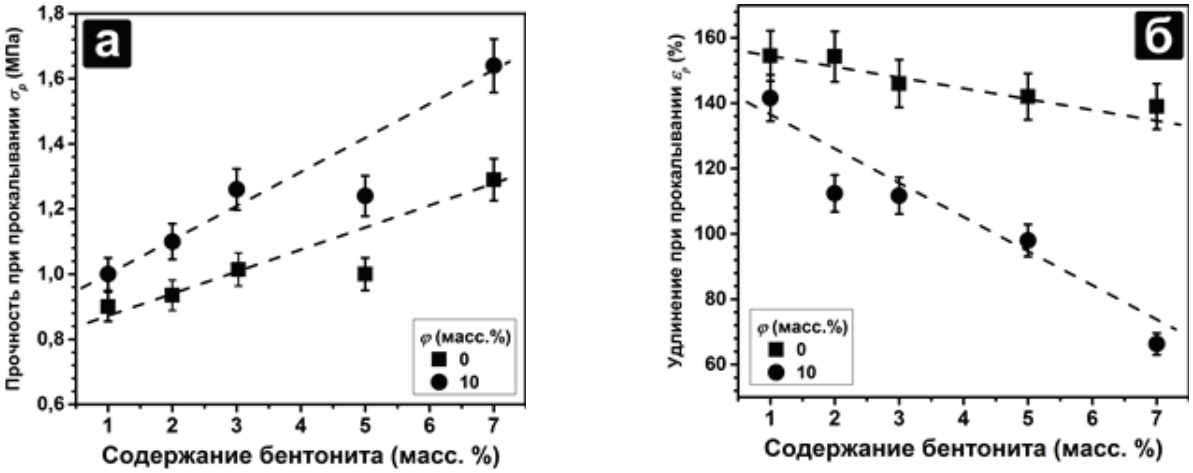


Рис. 1. Механические свойства при прокалывании пленок биокомпозита желатин/крахмал/глицерин/бентонит при φ = 0 и 10 масс.% и различном содержании бентонита.

На рис. 1 представлены результаты механических испытаний пленок биокомпозитов желатин/крахмал/глицерин/бентонит при φ = 0 и 10 масс.% и различном содержании бентонита. Зависимость прочности при прокалывании σ_p на рис. 1а показывает, что введение микрочастиц бентонита в систему и повышение их

концентрации приводит к значительному увеличению механической прочности. Согласно литературным данным, дисперсия глинистого наполнителя в полимерном композите армирует его матрицу и предотвращает появление микротрещин. Связь между огромной площадью поверхности глины и полимерной матрицей переносит нагрузки на этапе армирования, что приводит к повышению жесткости и прочности композиции. Однако зависимость удлинения при прокалывании ε_p на рис. 1б показывает, что введение бентонита значительно понижает эластичность биокомпозита (φ = 10 масс.%) по сравнению с пленкой на основе желатина при φ = 0 масс.%.

Вероятно, данный эффект обусловлен низким взаимодействием кристалличного крахмала и микрочастиц бентонита в матрице биокомпозита, что приводит к повышению гетерогенности микроструктуры, образуя центры концентрации напряжений.

Вывод

В рамках данного исследования были приготовлены съедобные пленки биокомпозитов желатин/крахмал с добавками пластификатора глицерина и армирующего наполнителя бентонита при различном содержании микрочастиц бентонита для применения при производстве фармацевтических медикаментозных капсул.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fakhoury, F. M., Maria Martelli, S., Canhadas Bertan, L., Yamashita, F., Innocentini Mei, L. H., Collares Queiroz, F. P. Edible films made from blends of manioc starch and gelatin – Influence of different types of plasticizer and different levels of macromolecules on their properties // LWT – Food Science and Technology. – 2012. – 49(1). – P. 149-154.

2. Zhang, N., Liu, H., Yu, L., Liu, X., Zhang, L., Chen, L., Shanks, R. Developing gelatin-starch blends for use as capsule materials // Carbohydrate Polymers. – 2013. – 92(1). – P. 455-461.

3. Al-Hassan, A. A., Norziah, M. H. Starch-gelatin edible films: Water vapor permeability and mechanical properties as affected by plasticizers // Food Hydrocolloids. – 2012. – 26(1). – P. 108-117.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF THE BENTONITE PARTICLES ON MECHANICAL PROPERTIES OF GELATIN / STARCH / GLYCERIN / BENTONITE BIOCOMPOSITES FOR PHARMACEUTICAL CAPSULES

Zakharova M.V. PhD student 1th year

St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, 197101, St. Petersburg, Kronverksky pr., 49, Russian Federation

This paper presents the results of studies of the mechanical properties at puncturing of edible gelatin / starch biocomposites films with the addition of the plasticizer (glycerin) and a reinforcing filler (edible bentonite) for use in the manufacture of pharmaceutical medication capsule.

Keywords: *gelatin, starch, glycerin, bentonite, films biocomposite.*

REFERENCES

1. Fakhoury, F. M., Maria Martelli, S., Canhadas Bertan, L., Yamashita, F., Innocentini Mei, L. H., Collares Queiroz, F. P. Edible films made from blends of manioc starch and gelatin – Influence of different types of plasticizer and different levels of macromolecules on their properties // LWT – Food Science and Technology. – 2012. – 49(1). – P. 149-154.

2. Zhang, N., Liu, H., Yu, L., Liu, X., Zhang, L., Chen, L., Shanks, R. Developing gelatin-starch blends for use as capsule materials // Carbohydrate Polymers. – 2013. – 92(1). – P. 455-461.

3. Al-Hassan, A. A., Norziah, M. H. Starch-gelatin edible films: Water vapor permeability and mechanical properties as affected by plasticizers // Food Hydrocolloids. – 2012. – 26(1). – P. 108-117.

СЕРОТОНИН КАК БИОХИМИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО

Золотарева П.А., Лебедева Т.Г., студ. 1 курса
Руководитель: **Косякова Г.П.,** канд. биол. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** ltanya98@yandex.ru

Биологическая химия – наука, изучающая состав организмов, структуру, свойства и локализацию обнаруживаемых в организме соединений, пути и закономерности их образования, последовательность и механизмы превращений, а также их биологическую и физиологическую роль. В зависимости от объекта исследования биохимию подразделяют на биохимию микробов, растений, животных и человека. Это подразделение условно, т.к. в составе различных объектов и в протекающих в них биохимических процессах много общего. Поэтому результаты исследований, проведённых на микробах, растительных или животных тканях и клетках, взаимно дополняют и обогащают друг друга.

Ключевые слова: *нейромедиатор, гормон, аминокислота триптофан.*

Тесно связаны между собой и разные направления биохимических исследований, однако принято делить биохимию на статическую, занимающуюся преимущественно анализом состава организмов, динамическую, изучающую превращения веществ, и функциональную, выясняющую, какие химические процессы лежат в основе различных проявлений жизнедеятельности.

Это последнее направление исследований иногда выделяют под специальным названием физиологическая химия.

Вся совокупность химических реакций, протекающих в организмах, включая усвоение веществ, поступающих извне (Ассимиляция), и их расщепление (Диссимиляция) вплоть до образования конечных продуктов, подлежащих выделению, составляет сущность и содержание обмена веществ – главного и постоянного признака всего живого. Понятно, что изучение обмена веществ во всех деталях – одна из основных задач биохимии.

Биохимические исследования охватывают очень широкий круг вопросов: нет такой отрасли теоретической или прикладной биологии, химии и медицины, которая не была бы связана с биохимией.

В основе биохимической методологии лежит фракционирование, анализ, изучение структуры и свойств отдельных компонентов живого вещества. Из 90 химических элементов, встречающихся в естественном состоянии в природе, для поддержания жизни необходимо чуть больше четверти. Списки необходимых для живых организмов элементов различаются на уровне высших таксонов. Всем животным необходим натрий, а некоторые растения обходятся без него.

В данном докладе мы рассмотрим серотонин, как биохимическое вещество.

Серотонин – это нейромедиатор – одно из веществ, являющихся химическим передатчиком импульсов между нервными клетками человеческого мозга. Восприимчивые к серотонину нейроны расположены практически по всему мозгу. Больше всего их в так называемых «ядрах шва» – участках ствола мозга. Именно там и происходит синтез серотонина в головном мозге. Кроме головного мозга, большое количество серотонина вырабатывается слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта. Направления распространения серотониновых импульсов из этих ядер затрагивают многие области как головного, так и спинного мозга.

Трудно переоценить ту роль, которую выполняет серотонин в человеческом организме:

В передней части мозга под воздействием серотонина стимулируются области, ответственные за процесс познавательной активности.

Поступающий в спинной мозг серотонин, положительно влияет на двигательную активность и тонус мышц. Это состояние можно охарактеризовать фразой «горы сверну».

Нейромедиатор играет роль и для половой системы. Если вырабатывается много этого вещества, то повышается либидо. Также серотонин участвует в формировании эффективной родовой деятельности, поддерживает выделение грудного молока.

Известно, что нейромедиатор отвечает и за процессы терморегуляции. Функции серотонина как гормона реализуются вне центральной нервной системы. Вещество накапливается в тромбоцитах и кишечной стенки. Там же этот гормон осуществляет свое основное действие.

Синтез серотонина в пищеварительном тракте повышает производство ферментов; улучшает перистальтику. Таким образом, гормон способствует перевариванию пищи. Дисбактериоз снижает уровень вырабатываемого нейромедиатора в кишечнике. Симптомы нарушенной микрофлоры помогает обнаружить гастроэнтеролог.

В кровеносной системе серотонин оказывает в основном гемостатический эффект. Это значит, что гормон предотвращает обильное кровотечение при травме.

Эта функция выполняется за счет: спазма мелких сосудов (капилляров); активации выработки свертывающих факторов крови; формирования плотного сгустка из тромбоцитов. Эффективность серотонина против кровотечений так высока, что именно эту его способность используют фармацевты. Раствор синтетического гормона вводят при травматическом шоке, симптомах кровопотери и других тяжелых патологиях.

И наконец самое главное – повышение серотонинэргической активности создает в коре головного мозга ощущение подъема настроения. Пока ограничимся именно таким термином, хотя в различных сочетаниях серотонина с другими гормонами мы получаем весь спектр эмоций «удовлетворения» и «эйфории», но об этом мы поговорим чуть позже.

Недостаток серотонина, напротив, вызывает снижение настроения и депрессию.

Кроме настроения, серотонин ответственен за самообладание или эмоциональную устойчивость (Mehlmanetal., 1994). Серотонин контролирует восприимчивость мозговых рецепторов к стрессовым гормонам адреналину и норадреналину (о которых будет рассказано далее). У людей с пониженным уровнем серотонина, малейшие поводы вызывают обильную стрессовую реакцию. Отдельные исследователи считают, что доминирование особи в социальной иерархии обусловлено именно высоким уровнем серотонина.

Недостаток серотонина вызывают и определенные погрешности в питании. Если пища не содержит нужного количества источников триптофана, то гормона вырабатывается мало. Аминокислота-предшественник серотонина не может образовываться в клетках человеческого организма. Это незаменимый элемент питания.

Избыток серотонина. Серотониновый синдром – избыток гормона. Этот синдром является чрезвычайно опасным состоянием. Эта патология почти всегда возникает под воздействием медикаментов. Избыток триптофана в питании и постоянное пребывание на улице в солнечную погоду к этому синдрому не приводят.

Что провоцирует серотониновый синдром:

1) лекарства (чаще всего антидепрессанты);

2) наркотики;

3) неблагоприятное сочетание некоторых медикаментов.

Лекарства, повышающие синтез нейромедиатора, используются в терапии депрессии, тревожности, некоторых психических расстройств и неврологических заболеваний. Кроме того, эндокринологи рекомендуют подобные препараты во время лечения ожирения и пищевых расстройств.

Эти лекарства требуют особой осторожности, так как их применение связано с сильным и длительным воздействием на работу центральной нервной системы. Характерные изменения химических реакций в головном мозге могут прослеживаться до нескольких месяцев после отмены препарата.

Чтобы избежать неблагоприятной комбинации медикаментов, обязательно предупреждайте лечащего врача, что из лекарств вы принимаете самостоятельно или по назначению других специалистов. Проявления серотонинового синдрома разнообразны и угрожают жизни пациента.

Обычно фиксируются:

• психические нарушения (галлюцинации, эйфория, тревожность, повышенная эмоциональность);

• вегетативные нарушения (учащение пульса и частоты дыхания, повышение температуры тела, расстройства пищеварения);

• нервно-мышечные нарушения (эпилептические припадки, усиление рефлексов, дрожь в руках, нарушения чувствительности).

Лечение серотонинового синдрома проводится в стационаре. Отменяются все медикаменты, повышающие уровень нейромедиатора. Терапию подбирают индивидуально в зависимости от наличия конкретных симптомов.

Для того чтобы серотонин нормально вырабатывался в нашем организме, необходимы две вещи:

• поступление с пищей аминокислоты триптофана – так как именно она нужна для непосредственного синтеза серотонина в синапсах

• поступление глюкозы с углеводной пищей => стимуляция выброса инсулина в кровь => стимуляция катаболизма белка в тканях => повышение уровня триптофана в крови.

С этими фактами напрямую связаны такие явления: булимия и так называемый «синдром сладкоежки». Всё дело в том, что серотонин способен вызвать субъективное ощущение сытости. Когда в организм поступает пища, в том числе содержащая триптофан – увеличивается выработка серотонина, что повышает настроение. Мозг быстро улавливает связь между этими явлениями – и в случае депрессии (серотонинового голодания), незамедлительно «требует» дополнительного поступления пищи с триптофаном или глюкозой.

Как ни странно, наиболее богаты триптофаном продукты, которые почти целиком состоит из углеводов, – такие, например, как хлеб, бананы, шоколад или чистые углеводы: столовый сахар или фруктоза. Это косвенно подтверждает бытующее в обществе утверждение, что сладкоежки / полные люди – более добрые, чем худые.

Выводы

Серотонин метаболизируется в организме с помощью моноаминоксидазы-А (МАО-А) до 5-гидроксииндолуксусной кислоты, которая затем выводится с мочой. Первые антидепрессанты являлись ингибиторами моноаминоксидазы. Однако из-за большого количества побочных эффектов, вызванных широким биологическим действием моноаминоксидазы, в настоящее время в качестве андипепрессантов применяются «ингибиторы обратного захвата серотонина». Эти вещества затрудняют обратный захват серотонина в синапсах, тем самым повышая его концентрацию в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия: Учеб. для вузов / Под ред. Е.С. Северина. – 2003. – 779 с.

2. Зезеров, Е.Г. Биохимия (общая, медицинская и фармакологическая): Курс лекций / Е.Г. Зезеров. – Ереван: МИА, 2014. – 456 с.

3. АН СССР, Ин-т физиологии им. И.П. Павлова; Академия мед. наук СССР, Ин-т геронтологии; под общ. ред. В.В. Фролькиса: Старение мозга. – Л.: Наука, 1991.

SUMMARY

SEROTONIN AS BIOCHEMICAL SUBSTANCE

Lebedeva T.G., Zolotareva P.A., 1st year students
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Biological chemistry-science that studies the structure of organisms, structure, properties and localization found in the body compounds, ways and patterns of their creation, mechanism and sequence of transformations, as well as their biological and physiological role.

Serotonin – a neurotransmitter – chemical transmitter impulses between nerve cells of the human brain. Receptive to serotonin neurons are located almost throughout the brain. Most of them are in the so-called «nuclei seam» – parts of the brain stem. The synthesis of serotonin proceeds in the brain. Besides brain, a large number of serotonin produced mucous membranes of the gastrointestinal tract.

The main functions of serotonin are: Studying activity; Thermoregulation; Increases the production of enzymes; Improves peristalsis.

Keywords: *neurotransmitter, hormone aminkislota tryptophan.*

REFERENCES

1. Biochemistry: Textbook. for high schools, Ed. ES Severin. – 2003. – 779.

2. Zêzere, EG Biochemistry (general, medical and pharmacological): Lectures / EG Zêzere. – Yerevan: MIA, 2014. – 456 c.

3. The USSR Academy of Sciences, Institute of Physiology. IP Pavlova; Academy of honey. of Sciences, Institute of Gerontology; under the total. Ed. VV Frolkis: The aging of the brain. – L .: Nauka, 1991.

РАЗРАБОТКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА СЕКВЕНИРОВАНИЯ ГЕНОВ ПОВЕРХНОСТНЫХ БЕЛКОВ ВИРУСА ГРИППА А

Зотикова Д.В., студ. 4 курса

Руководители: **Комиссаров А.Б.** [1], зав. лаб. молекулярной вирусологии; **Янкелевич И.А.** [2], к.б.н., с.н.с.

[1]ФГБУ «НИИ гриппа» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17, Российская Федерация

[2]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Разработана система олигонуклеотидных праймеров для амплификации и последующего секвенирования нуклеотидных последовательностей генов поверхностных гликопротеинов эпидемически значимых подтипов вируса гриппа.

Ключевые слова: *амплификация, секвенирование, праймеры, система праймеров, вирус гриппа, поверхностные гликопротеины.*

Введение

Вирусы гриппа являются возбудителями респираторных заболеваний, способны приводить к спорадическим заболеваниям, эпидемиям и пандемиям, а также ежегодно являются причиной 3–5 миллионов случаев заболевания и около 3–5 тысяч смертельных случаев по всему миру [1]. Поэтому грипп является одной из самых актуальных проблем здравоохранения, оказывающей значительное влияние на популяцию человека как с точки зрения медицины, так и экономики.

Антигенный дрейф и шифт поверхностных гликопротенов вируса приводит к возникновению штаммов вируса гриппа, способных ускользать от иммунного ответа. Поэтому необходимо изучение изменчивости вирусов на молекулярном уровне. Для этих целей используют метод секвенирования, позволяющий расшифровывать нуклеотидные последовательности отдельных генов или всего генома вируса [2]. В данной работе производится модификация метода секвенирования по Сенгеру, который позволяет исследовать участки длиной не более 600–800 пар нуклеотидов [3]. Разрабатываемая модификация способна оптимизировать метод Сенгера для увеличения эффективности и производительности генетического анализа вирусов гриппа.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили сегменты генома вируса гриппа А, кодирующие гликопротеины гемагглютинин (HA) и нейраминидазу (NA).

На первом этапе в программе Primer Premier v5.0 были подобраны праймеры для полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования. Праймеры для амплификации имеют адаптерные участки m13, позволяющие использовать на этапе секвенирования универсальные праймеры m13F и m13R (рис. 1). Для тестирования праймеров был подготовлен набор из трех референсных вирусов: A/South Africa/3626/2013 (H1N1pdm09), A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2, 3C3a), A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2, 3C2a).

Референс-штаммы были восстановлены из лиофилизированного состояния и накоплены на куриных эмбрионах. Для этого десятидневные развивающиеся куриные эмбрионы были стерильно заражены последовательными десятикратными разведениями вируса, начиная с наибольшего, по 0,2 мл в аллантоисную полость в 2-х повторах. А затем инкубировались при температуре 34 °С в течение 48 часов [4]. Далее был проведен отбор аллантоисной жидкости и поставлена реакция гемагглютинации (РГА). Для дальнейшей работы и хранения была отобрана аллантоисная жидкость из эмбриона, зараженного вирусом в наибольшем разведении, которое дает положительный результат в РГА.

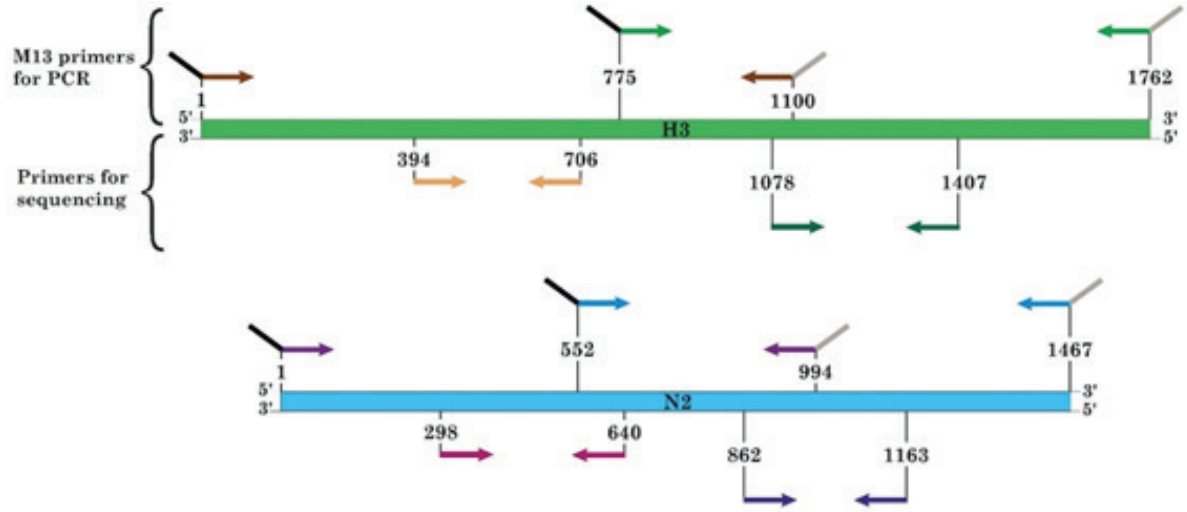


Рис. 1. Схема посадки праймеров для ПЦР и секвенирования (на примере генов HA и NA вирусов гриппа A(H3N2).

Накопленные вирусы были количественно охарактеризованы при помощи метода титрования на куриных эмбрионах. Подсчет 50 % эмбриональной инфицирующей дозы (ЭИД) проводился по методу Рида и Менча.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ТИТРОВАНИЯ ВИРУСОВ ТИПА А

Название вируса	Пассаж	Объем образца, мл	Инфекционный титр, $ЭИД_{50}$/мл
A/South Africa/3626/2013 (H1N1pdm09)	E1/E4	0,5	$10^{8,75}$
A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2, 3C3a)	E3	0,5	$10^{7,25}$
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2, 3C2a)	E6/E5	0,5	$10^{7,75}$

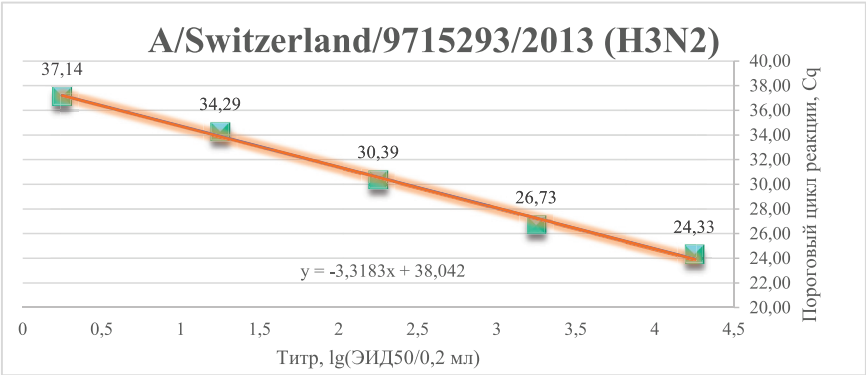


Рис. 2. Зависимость порогового цикла от титра на примере одного из вирусов.

Амплификация, как совокупность реакций, имеет свои особенности, такие как наличие предела детекции, минимально детектируемое значение количества молекул ДНК, а также наличие порогового цикла реакции, как максимальное значение накопления ДНК [5]. В связи с этим, необходимо определить то, как соотносится количество РНК в образце с 50 %-ной эмбриональной инфицирующей дозой. С этой целью сделан ряд десятикратных разведений для каждого из вирусов и проведена ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени, позволяющая проследить накопление нуклеиновой кислоты. ОТ-ПЦР в реальном времени была проведена при помощи набора «Human Influenza Virus RT-PCR Diagnostic Panel (Influenza A/B Typing Kit), CDC, USA», на **термоциклере CFX96 Real-Time System C1000 Thermal Cycler, (BioRad, USA) в соответствии с рекомендациями производителя**. РНК предварительно была

выделена из биологического материала с помощью коммерческого набора “QIAmp Viral RNA Mini Kit”, QIAGEN.

Проверку праймеров для амплификации и секвенирования осуществляли с использованием разведения в 10^3 раз (Cq 24,33). Результаты оценивали при помощи электрофореза продуктов амплификации в 1,7% агарозном геле.

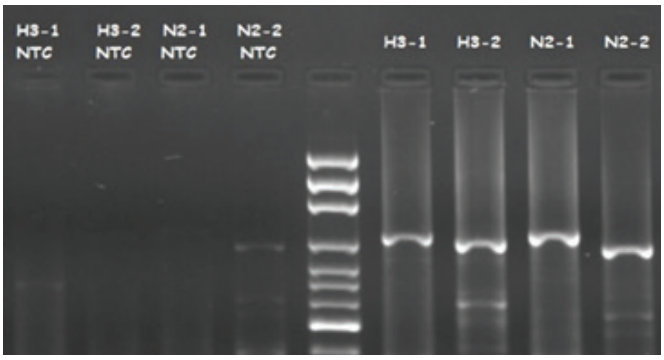


Рис. 3. Электрофореграмма продуктов амплификации фрагментов генов HA и NA вирусов гриппа А подтипа H3N2 в 1,7 % агарозном геле.

Выводы

1. Проведен дизайн системы праймеров для амплификации и секвенирования генов гемагглютинина и нейраминидазы вирусов гриппа А подтипов H1N1pdm09 и H3N2.
2. Накоплены референс-штаммы вирусов гриппа А для экспериментальной проверки праймеров, определен их инфекционный титр.
3. Проводится проверка специфичности и чувствительности протокола аплификации и секвенирования генов гемагглютинина и нейраминидазы вирусов гриппа А подтипов H1N1pdm09 и H3N2.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Programmes and projects. Immunization, vaccines and biologicals: influenza. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en (дата обращения: 10.02.2017)
2. Primrose, S.B. Principles of gene manipulation and genomics / S.B. Primrose, R.M. Twyman. – 7th ed. p. ; cm. Rev. ed. of: Principles of gene manipulation. 6th ed. 2001 and: Principles of genome analysis and genomics / Sandy B. Primrose, Richard M. Twyman. 3rd ed. 2003. – MA.: BLACKWELL PUBLISHING, 2006. – P. 643
3. DNA Fragment Analysis by Capillary Electrophoresis. Applied Biosystems [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/4474504.pdf (дата обращения: 10.02.2017)
4. Balish A. L., Katz J. M., Klimov A. I. Influenza: Propagation, Quantification, and Storage // Current Protocols in Microbiology – 2013. – UNIT 15G.1.
5. Ребриков, Д.В. ПЦР в реальном времени / Д. В. Ребриков, Г.А. Саматов, Д.Ю. Трофимов; ред. д.б.н. Д.В. Ребрикова. – 4-е изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 223 с.

SUMMARY

DEVELOPING AND OPTIMIZING SEQUENCING PROTOCOL OF INFLUENZA VIRUS SURFACE PROTEINS

Zotikova D., student of 4 year of training
WHO National Influenza Centre of Russia, Research Institute of Influenza,
197376, St. Petersburg, prof. Popova st., apt. 15/17, Russian Federation
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
197376, St. Petersburg, prof. Popova st., apt. 14, Russian Federation

Primer set for amplification and capillary sequencing of hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) genes of epidemiologically relevant influenza A viruses was developed and tested on reference influenza strains.

Keywords: *amplification, sequencing, primers, primer set, Influenza virus, surface glycoproteins.*

REFERENCES

1. WHO. Programmes and projects. Immunization, vaccines and biologicals: influenza. [Electronic resource] – URL: http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en (date of the application: 10.02.2017).

2. Primrose, S.B. Principles of gene manipulation and genomics / S.B. Primrose, R.M. Twyman. – 7th ed. p. ; cm. Rev. ed. of: Principles of gene manipulation. 6th ed. 2001 and: Principles of genome analysis and genomics / Sandy B. Primrose, Richard M. Twyman. 3rd ed. 2003. – MA.: BLACKWELL PUBLISHING, 2006. – P. 643.

3. DNA Fragment Analysis by Capillary Electrophoresis. Applied Biosystems [Electronic resource] – URL: https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/4474504.pdf (date of the application: 10.02.2017).

4. Balish A. L., Katz J. M., Klimov A. I. Influenza: Propagation, Quantification, and Storage // Current Protocols in Microbiology – 2013. – UNIT 15G.1.

5. Rebricov D.V. Real-time PCR / D.V. Rebricov, GA Samatov, DY Trofimov; Ed. Ph.D. D.V.Rebrikova. – 4th ed. – M .: Binom. Laboratoriya znaniy, 2013. – P. 223.

СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЛУТАМАТДЕКАРБОКСИЛАЗЫ (GAD67) И ПЕРЕНОСЧИКА ГАМК (GAT1) В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ

Карякин В.Б. [1], студ. 1 курса магистратуры

Руководитель: **Зайцев А.В. [2],** докт. биол. наук, зав. лабораторией

[1]Санкт-Петербургский государственный университет,

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7/9, Российская Федерация

[2]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

1994223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44

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

Фермент синтеза ГАМК глутаматдекарбоксилаза (GAD67) и переносчик ГАМК (GAT1) являются важными составляющими ГАМКергической системы головного мозга. С использованием метода Вестерн блот было выявлено уменьшение содержания GAD67 и GAT1 в гиппокампе крыс через 24 часа после введения пилокарпина при использовании литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии. Данный результат может свидетельствовать о нарушении функционального состояния интернейронов гиппокампа при эпилепсии.

Ключевые слова: *височная эпилепсия, крыса, интернейроны, гиппокамп, GAD67, GAT1.*

Считается общепризнанным, что в основе эпилепсии лежит нарушение баланса в работе тормозных и возбуждающих нейронов, однако конкретные детали этих изменений остаются не до конца изученными. ГАМКергическая система играет важную роль в поддержании баланса, и нарушения в ее работе при эпилепсии приводят к усилению вклада возбуждения [1].

Так как GAD67 является важным элементом ГАМКергической системы гиппокампа, обеспечивающим синтез тормозного медиатора ГАМК, то снижение содержания фермента может напрямую влиять на изменение уровня ГАМК в гиппокампе и вести к нарушению баланса между возбуждающими и тормозными сигналами. Роль GAT1 как переносчика ГАМК состоит последовательно в захвате ГАМК, выделенного в синаптическую щель, транспорте через плазматическую мембрану, а также пополнению пула глутамина как предшественника ГАМК, образующегося при метаболизме перенесенного в клетки ГАМК. Интерес к этому белку обусловлен тем, что изменение его экспрессии может оказывать влияние на содержание ГАМК в синаптической щели. В настоящее время, остается мало изученным, как изменяется содержания фермента синтеза ГАМК глутамадекарбоксилазы GAD67 и переносчика ГАМК GAT1 в первые сутки после эпилептического статуса.

В данной работе с использованием литий-пилокарпиновой модели эпилепсии изучались ранние изменения в ГАМКергической системе гиппокампа крыс через 24 часа после введения пилокарпина, а именно функциональные изменения в интернейронах, связанные с содержанием GAD67 и GAT1.

Экспериментальная часть

Опыты были выполнены на самцах крыс линии Вистар в возрасте 6 недель в соответствии с протоколом обращения с лабораторными животными ИЭФБ РАН. Для индукции эпилептического статуса была использована модификация пилокарпиновой модели [2]. За сутки до внутрибрюшинного (в/б) введения пилокарпина (“Sigma-Aldrich”, США; 30 мг/кг) крысам (n = 7) вводили LiCl (“Sigma-Aldrich”, 127 мг/кг, в/б), а за один час – метилскополамин (“Sigma-Aldrich”, 1 мг/кг, в/б) для предотвращения избыточной активации периферических мускариновых рецепторов [3]. Контрольным животным (n = 7) в те же сроки вводился физиологический раствор. У всех экспериментальных крыс, получавших пилокарпин, наблюдался эпилептический статус, продолжавшийся не менее 1–3 часов. Через 24 часа после введения пилокарпина животные обеих групп были анестезированы диэтиловым эфиром, декапитированы, головной мозг взят на анализ.

Изменения содержания GAD67 и GAT1 определяли методом вестерн-блот по стандартной методике, рекомендованной производителем с использованием антител к GAD67 (Abcam, UK, ab118906, 1:500) и GAT1 (Abcam, UK, ab72448, 1:500) и белку сравнения (бета-актин, “Sigma-Aldrich”, A2228, 1:1000). При сравнении использовали отношение оптической плотности полос белка интереса к оптической плотности полос бета-актина.

Статистический анализ осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок, значимыми считались различия при $p \leq 0.05$. Все данные представлены как среднее ± ошибка среднего.

Через 24 часа после введения пилокарпина у экспериментальных животных обнаружено снижение содержания фермента синтеза ГАМК GAD67 на 30% ($p < 0.01$) и переносчика ГАМК GAT1 на 28% ($p < 0.01$) по сравнению с контрольными (рис. 1).

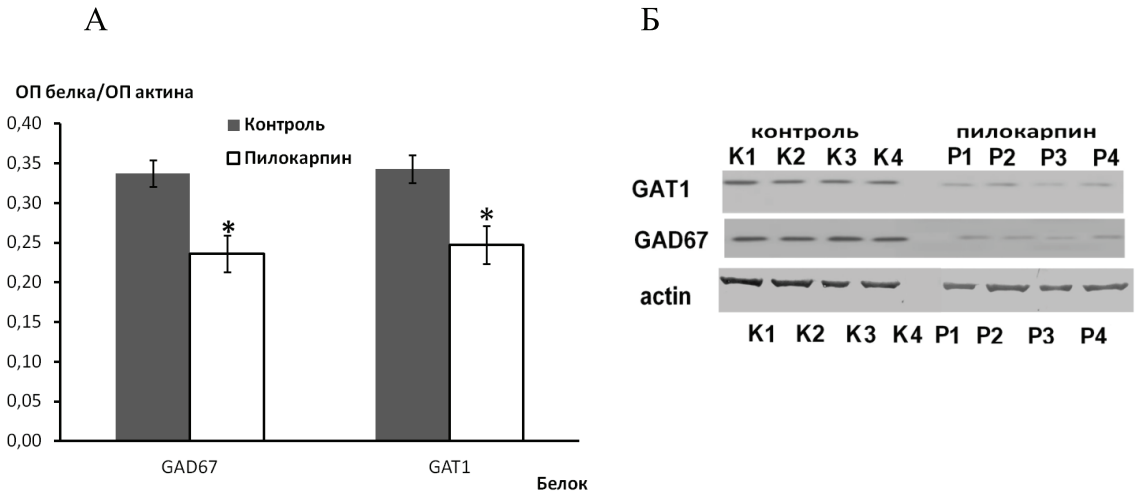


Рис. 1. Иммунохимический анализ содержания белков GAD67 и GAT1 в гомогенатах гиппокампа крыс контрольной и экспериментальной групп.

А. Содержание белков GAD67 и GAT1 в гиппокампе контрольных крыс (серые столбики) и крыс с введением пилокарпина (белые столбики). По оси ординат – отношение оптической плотности исследуемого белка к оптической плотности актина. Данные представлены в виде среднего ± ошибка среднего, * – $p < 0.01$.

Б. Картина электрофоретического разделения белков GAD67, GAT1 и бета-актина.

К1-4 – контрольные животные, Р1-4 – животные через 24 часа после введения пилокарпина.

Выводы

Выявлено снижение содержания фермента синтеза ГАМК (GAD67) и транспортера ГАМК (GAT1), на 30 % и 28 % соответственно.

Данное снижение может свидетельствовать о нарушении функционального состояния клеток гиппокампа крыс через 24 часа после эпилептического статуса.

Работа поддержана грантами РФФИ 15-34-20514, 14-04-00413 и программой ПРАН №26.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев А.В. // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2016. V. 102 (5). P. 513-528.
2. Clifford, D. B., J. W. Olney, A. Maniotis, et al. // Neuroscience. 1987. V. 23 (3). P. 953-68.
3. Васильев Д.С., Туманова Н.Л., Журавин И.А. и др. // Журн. Эвол. Биохим. и физиол. 2014. V. 50. P. 463-469.

SUMMARY

THE REDUCTION OF GLUTAMATEDECARBOXYLASE (GAD67) AND GABA-TRANSPORTER (GAT1) IN RAT HIPPOCAMPUS IN PILOCARPINE MODEL OF EPILEPSY

Karyakin V.B., 1th year master's degree student
Saint Petersburg State University;
7/9, Universitetskaya bank, St/ Petersburg, 199034, Russian Federation

The GABA-synthesis enzyme (GAD67) and GABA-transporter (GAT1) are the essential elements of GABAergic system of the brain. The reduction of GAD67 and GAT1 was shown in rat hippocampus in 24 hours after pilocarpine injection in temporal lobe epilepsy model. This might point to the interneuronal disfunction during the epilepsy.

Keywords: *temporal lobe epilepsy, rat, interneurons, hippocampus, GAD67, GAT1.*

REFERENCES

1. Zaitsev, A.V., // Ros. Fiziol. Zh. im. I.M. Sechenova, 2016, vol. 102, no. 5, pp. 513-528.
2. Clifford, D. B., J. W. Olney, A. Maniotis, et al. // Neuroscience. 1987. V. 23 (3). P. 953-68.
3. Vasil'ev, D.C., Tumanova, N.L., Zhuravin, I.A., et al., // Zh. Evol. Biokhim. Fiziol., 2014, vol. 50, pp. 463-469.

СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛОВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРА (ЛАТЕКСА) И ИОНОВ СЕРЕБРА

Колосов Д.С., ординатор 1 года обучения
Руководитель: **Волков А.А.,** канд. хим. наук, доц.
Нижегородская государственная медицинская академия
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, Россия

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

В ходе работы был получен наноструктурированный полимер – латекс, в состав которого входят наночастицы серебра, изучены его структура и свойства, с использованием методов УФ, ИК. Данный полимер обладает бактерицидными свойствами и может быть использован для модификации полимерной матрицы современных изделий из латекса.

Ключевые слова: *каучуковые полимеры, латекс, наночастицы серебра, половые инфекции.*

На протяжении последних двух десятилетий в медицинской, фармацевтической и социальных средах активно поднимается вопрос эффективности презервативов по предотвращению передачи заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), от одного полового партнера к другому. Согласно исследованию четырех правительственных агентств США (Агентства международного развития США, Управления по контролю за продуктами и лекарствами, Центра контроля заболеваний, Национального института здравоохранения), опубликованному в 2000 г., презервативы являлись эффективным средством для предотвращения заражения ЗППП [4]. С тех пор проводилось немало исследований, в основном зарубежных, которые опровергали вышеуказанное утверждение о презервативах. Согласно новым данным, необходимо указать несколько важных выводов:

Weller S, Davis K. (Cochrane Database Syst Rev.2002) приводят данные, что постоянное использование презервативов при гетеросексуальных контактах снижают заражение ВИЧ только на 80 % [5].

Lee Warner и соавторы (2004) приводят данные, что инфицирование хламидийной инфекцией при известном источнике заражения при постоянном использовании презерватива наступает в 13.3 %, при непостоянном в 34,4 % [1].

Rachel L. Winer, James P. Hughes (2006) сообщают, что инфицирование женщин папилломавирусной инфекцией при постоянном использовании их партнерами презерватива наступала в 37.8 %, а у женщин, половые партнеры которых не использовали презерватив в 89.3 % [2].

Pingmin W, Yuepu P, Jiwen Z. (2005) сообщают о выявлении у 16.67 % проституток, постоянно использующих мужской презерватив генитальных микоплазм (Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium) против 77.78 % никогда его не использующих и 34.72 %, использующих его нерегулярно [3].

Причины неполной эффективности, можно разделить на три основные группы:

• Неправильное использование презерватива

• Механическое повреждение презерватива во время полового акта

• Проницаемость стенок презерватива для вирусов и бактерий.

Так как первые две причины не относятся к качествам/дефектам презерватива, то усилия технологов и фармацевтов могут быть направлены только на снижение проницаемости стенки презерватива для вирусов и бактерий, например, путем модификации ее структуры.

В связи с этим особое значение приобретает синтез частиц наполнителей со сверхмалыми размерами непосредственно в полимерной матрице латексов и полиуретанов, с целью заполнения пор и пустот полимерной решетки. Выбор механизма и условий реакций жестко связан с желательным набором свойств будущего композиционного материала. В целом известны принципиальные решения задачи распределения коллоидных частиц в полимерных матрицах, в основном водорастворимых полимеров. В то же время известные приемы не являются универсальными по отношению к высокомолекулярным соединениям различной химической природы.

На настоящем этапе наполнителем в каучуковые полимеры было выбрано серебро. Серебро – тяжёлый металл, входящий в состав многих лекарственных препаратов, обладающий бактерицидным, противовирусным, выраженным противогрибковым и антисептическим действием и служит высокоэффективным обеззараживающим средством в отношении патогенных микроорганизмов, вызывающих острые инфекции.

Настоящая работа посвящена изучению процессов синтеза нанокластерного серебра в латексах синтетических каучуков, исследованию свойств модифицированных латексов и пленок полимеров, а также определению фармакологической активности данного продукта.

В ходе работы был получен латекс, в состав которого входят наночастицы серебра, изучены его состав, свойства и структура, с использованием методов УФ, ИК.

На основании проведенных исследований сделано заключение, что полученный продукт содержит в своем составе наночастицы серебра и наиболее вероятное его местоположение – в матрице микропор латекса, присоединение идет по С-С и С-Н связям

Было проведено исследование возможности использования наноструктурированного полимерного материала, на основе родственных латексу и полиуретанам соединения, насыщенного молекулярными (полибромароматические соединения) и кластерными (нанокластеры серебра) системами, обладающими требуемыми бактерицидными (антимикробными) свойствами, для модификации полимерной матрицы презервативов с целью придания новых потребительских качеств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Condom Effectiveness for Reducing Transmission of Gonorrhea and Chlamydia: The Importance of Assessing Partner Infection Status // Lee Warner Daniel R. [et al.] // Am J Epidemiol (2004) 159 (3): 242-251.

2. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women // Rachel L. Winer, James P. Hughes [et al.] // N Engl J Med 2006; 354: 2645-2654.

3. Prevalence survey on condom use and infection of urogenital mycoplasmas in female sex workers in China. // Pingmin W, Yuepu P, Jiwen Z // Contraception. 2005 Sep; 72 (3): 217-20.

4. Scientific evidence on condom effectiveness for sexually transmitted disease (STD) prevention: NIAD, NIH, 2000: 46p. http://www3 niaid.nih.gov/about/organization/dmid/PDF/condomReport.pdf

5. The Effectiveness of Condoms in Reducing Heterosexual Transmission of HIV. // Karen R. Davis, Susan C. Weller // Family Planning Perspectives, 1999, 31(6): 272-279.

SUMMARY

PROPHYLACTIC OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS ON THE BASIS OF POLYMER (LATEX) AND IONS OF SILVER

Kolosov D.S., 1st year ordinator
Nizhny Novgorod State Medical Academy
603005, Nizhny Novgorod, Minina and Pozharsky sq, 10/1A

During work the nanostructured polymer – latex which part silver nanoparticles are has been received, its structure and properties, with use of the UF, IK methods are studied. This polymer has bactericidal properties and can be used for modification of a polymeric matrix of modern products from latex.

Keywords: *rubber polymers, latex, silver nanoparticles, sexually transmitted infections.*

REFERENCES

1. Condom Effectiveness for Reducing Transmission of Gonorrhea and Chlamydia: The Importance of Assessing Partner Infection Status // Lee Warner Daniel R. [et al.] // Am J Epidemiol (2004) 159 (3): 242-251.

2. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women // Rachel L. Winer, James P. Hughes [et al.] // N Engl J Med 2006; 354: 2645-2654

3. Prevalence survey on condom use and infection of urogenital mycoplasmas in female sex workers in China. // Pingmin W, Yuepu P, Jiwen Z // Contraception. 2005 Sep; 72 (3): 217-20.

4. Scientific evidence on condom effectiveness for sexually transmitted disease (STD) prevention: NIAD, NIH, 2000: 46p. http://www3 niaid.nih.gov/about/organization/dmid/PDF/condomReport.pdf

5. The Effectiveness of Condoms in Reducing Heterosexual Transmission of HIV. // Karen R. Davis, Susan C. Weller // Family Planning Perspectives, 1999, 31(6): 272-279.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА БЫЧЬЕЙ ЛАКТОПЕРОКСИДАЗЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЕЁ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Курашкина Е.А., студ. 2 курса
Руководители: **Янкелевич И.А.** [1,2], к.б.н., с.н.с.; **Алешина Г.М.** [2], в.н.с. ФГБНУ «ИЭМ», доц.
[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
[2]ФБГНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

***E-mail*:** elizaveta-kurashkina@yandex.ru

Осуществляется выделение и очистка бычьей лактопероксидазы с целью последующего изучения антимикробной активности комплекса лактопероксидазы с лактоферрином.

Ключевые слова: *лактопероксидаза, лактоферрин, антимикробная активность.*

В 60-х годах прошлого века было доказано значительное снижение резистентности организмов к бактериальным инфекциям при дефиците нейтрофилов, а в частности, их компонента – лактоферрина. Однако выявлено, что сам по себе белок не обладает высокой антимикробной активностью. Исходя из этого, допустимо полагать, что лактоферрин (ЛФ) вступает в разнообразные кооперативные взаимодействия с другими веществами, усиливающими антимикробный эффект. Так, помимо ЛФ в организме млекопитающих присутствуют различного рода пероксидазы (ПО), обеспечивающие врождённый иммунитет, к которым относят также миелопероксидазу (МПО) и лактопероксидазу (ЛПО).

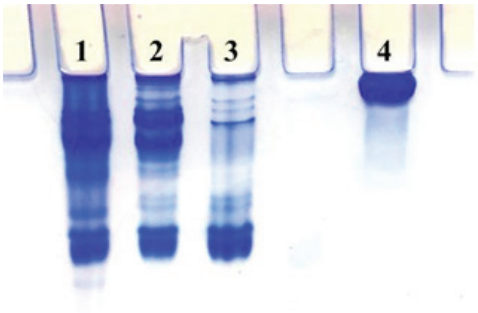
Эффект синергетического действия МПО и ЛФ был показан в начале прошлого десятилетия научной

группой Кокрякова В.Н. МПО и ЛФ, находящиеся в первичных и вторичных гранулах нейтрофилов, соответственно, способны к взаимодействию. При обнаружении бактерий ЛФ связывает ионы железа, магния, меди и цинка, входящие в состав важных для жизнедеятельности микроорганизмов белков, дезактивируя их. В ходе этого взаимодействия повышается концентрация пероксида водорода, что является катализирующим фактором для работы МПО. В итоге образуются эффективные антибактериальные и цитотоксические агенты. Схожий механизм антимикробного действия показан и для ЛПО. Для активации работы обеих ПО необходимо присутствие двух кофакторов – перекиси водорода и ионов галогенов или псевдогалогенов.

Опираясь на присутствие сходных функций и принципов реализации антимикробной активности ЛПО и МПО и доказанное совместное действие ЛФ и МПО, можно предположить наличие синергетического эффекта ЛФ и ЛПО. Для проведения исследований антимикробной активности ЛФ и ЛПО и изучения механизма их совместного действия на первом этапе работы необходимо получить очищенные фракции этих белков.

Экспериментальная часть

В качестве материала исследования в данной работе используется коровье молоко. Цельное молоко обезжиривали центрифугированием при 1000 g, после, для осаждения казеина, pH обезжиренного молока был доведён до 4,5, и осадок также отделён путем центрифугирования при 10000 g. Этапы выделения контролировали методом аналитического электрофореза в кислой буферной среде (рис.). В качестве контроля использовался очищенный лакоферрин.



1 – проба исходного цельного молока

2 – проба сыворотки после первого центрифугирования

3 – пробы сыворотки после второго центрифугирования

4 - контроль

Рис. Результаты электрофореза в кислой буферной среде.

Из электрофореграммы видно, что удаление из обезжиренного молока казеина проведено успешно (на 3 дорожке отсутствуют фракции белков, проявившиеся на 1 и 2 дорожках), но требуется доочистка выделяемых фракций ЛФ и ЛПО от прочих белков. На последнем этапе работы, предшествующем непосредственному изучению антибактериальной активности, будет проводиться разделение ЛПО и ЛФ. По завершении выделения ЛПО, планируется проведение серии антимикробных тестов, с целью изучения её бактерицидных свойств и возможности взаимодействия с ЛФ.

Вывод

Проведено обезжиривание цельного молока и удаление из него казеина. Планируется дальнейшая очистка ЛПО от балластных белков методами сорбции и ультрафильтрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина А.М. Композиционный препарат «лактопероксидаза, лактоферрин, иммуноглобулины» / А.М. Ильина, Г.С. Комолова // Молочная промышленность, №6, 2009. – С. 70.

2. Bafort F., Parisi O., Perraudin J.-P., Jijakli M. H. Mode of Action of Lactoperoxidase as Related to Its Antimicrobial Activity / F. Bafort et al. // Enzyme Research. – 2014. – 16 Sep.

3. Snyderman, R. Regulation of Leukocyte Function / R.Snyderman. – NY.: Springer Science+Business Media, 1984. – 416 с.

4. Кокряков В.Н. Биология антибиотиков животного происхождения / В.Н. Кокряков – СПб.: Наука, 1999. – 162 с.

SUMMARY

EXTRACTION AND PURIFICATION OF LACTOPEROXIDASE FROM BOVINE MILK FOR THE INVESTIGATION OF ITS ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Kurashkina E.A., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The investigation of extraction and purification of lactoperoxidase from bovine milk with the aim of prospective testing of its antimicrobial activity and collaboration effect with lactoferrine.

Keywords: *lactoperoxidase, lactoferrine, antimicrobial activity.*

REFERENCES

1. Ilyina A.M. Compositional sample «lactoperoxidase, lactoferrine, immunoglobulin» / A.M. Ilyina, G.S.Komolova // Dairy industry, №6, 2009. – P. 70.

2. Bafort F., Parisi O., Perraudin J.-P., Jijakli M. H. Mode of Action of Lactoperoxidase as Related to Its Antimicrobial Activity / F. Bafort et al. // Enzyme Research. – 2014. – 16 Sep.

3. Snyderman, R. Regulation of Leukocyte Function / R.Snyderman. – NY.: Springer Science+Business Media, 1984. – 416 P.

4. Kokryakov V.N. Biology of antibiotics from animal sources – SPb.: Nauka, 1999. – 162 P.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ SET7/9 И БЕЛКА АДГЕЗИОННЫХ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ ПЛАКОГЛОБИНА

Лялина Т.А., студ. 4 курса
Руководители: **Барлев Н.А.,** д.б.н; **Васильева Е.А.,** асп. ИНЦ РАН
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** lyalina.at@gmail.com

В статье представлены результаты изучения взаимодействия плакоглобина с метилтрансферазой Set7/9.

Ключевые слова: *метилтрансфераза Set7/9, плакоглобин, адгезионные контакты, канцерогенез.*

Введение

Молекулярные механизмы рака активно исследуются во всем мире. Чем больше учёные изучают канцерогенез и метастазирование, тем ближе становится понимание механизмов этих процессов, что дает толчок для поиска мишеней при разработке лекарственных препаратов для таргетной терапии рака. Одним из перспективных белков для изучения является плакоглобин или γ-катенин, поскольку накапливается всё больше данных о его роли в онкогенезе. Это белок с молекулярной массой 83 кДа, состоящий из 745 аминокислот, обнаруживается в таких межклеточных контактах как десмосомы и адгезионные межклеточные контакты (рис. 1).

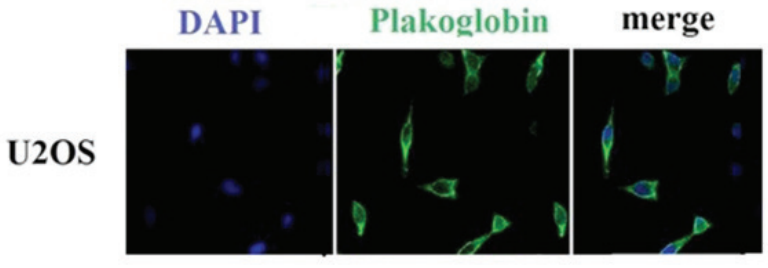


Рис. 1. Локализация плакоглобина в клеточной линии U2OS – остеосаркома человека.

По многим данным, функции плакоглобина настолько обширны, что включают регуляцию экспрессии генов, регуляцию межклеточной адгезии, участие в клеточной сигнализации Wnt, контроль пролиферации, апоптоза и многое другое [1–2]. Поскольку плакоглобин находится в межклеточных контактах, то он может регулировать процессы инвазии и миграции клеток. Это доказано рядом научных статей, в которых было показано влияние плакоглобина на процессы онкогенеза в различных видах рака (молочной железы, легких, кишечника, кожи и др.).

Стоит также отметить, что мутации в гене *Jup*, кодирующий γ-катенин, может вызывать болезнь Наксоса (Naxos). Болезнь Наксоса – уникальная аутосомно-рецессивная форма правожелудочковой аритмогенной кардиопатии. Встречаемость этого заболевания 1:5000 [3].

С другой стороны, важнейшую роль в онкогенезе играют лизиновые метилтрансферазы, нарушение функций которых может приводить к развитию опухолей. Метилтрансфераза – это фермент, катализирующий сайт-специфический перенос метильной группы на субстраты. Известно, что метилирование – одна из важнейший посттрансляционных модификаций, которая может влиять на изменение конформации белка, его свойств, регуляцию экспрессии генов, передачу сигналов внутри клетки. В частности, было доказано, что метилтрансфераза Set7/9 регулирует функцию β-катенина, модулируя его стабильность и внутриклеточную локализацию [4]. Принимая во внимания высокую гомологию γ- и β-катенинов можно предположить, что Set7/9 будет оказывать влияние на регуляцию функций плакоглобина, путем прямого физического взаимодействия и последующего метилирования.

Экспериментальная часть

Чтобы изучить непосредственно прямое взаимодействие белка межклеточных контактов плакоглобина с лизин зависимой метилтрансферазой Set7/9 было решено провести эксперименты по прямому связыванию этих двух белков *in vitro*. Для этого было осуществлено клонирование кодирующего плакоглобин гена *Jup* в рабочий вектор pRSETc, который содержит последовательность, из 6 гистидинов (6-His) и селективную устойчивость к ампициллину. Полученная лигазная смесь была трансформирована в компетентные клетки BL-21 для наработки белка. В нашей лаборатории также была получена конструкция, кодирующая рекомбинантный белок Set7/9 с GST-тагом.

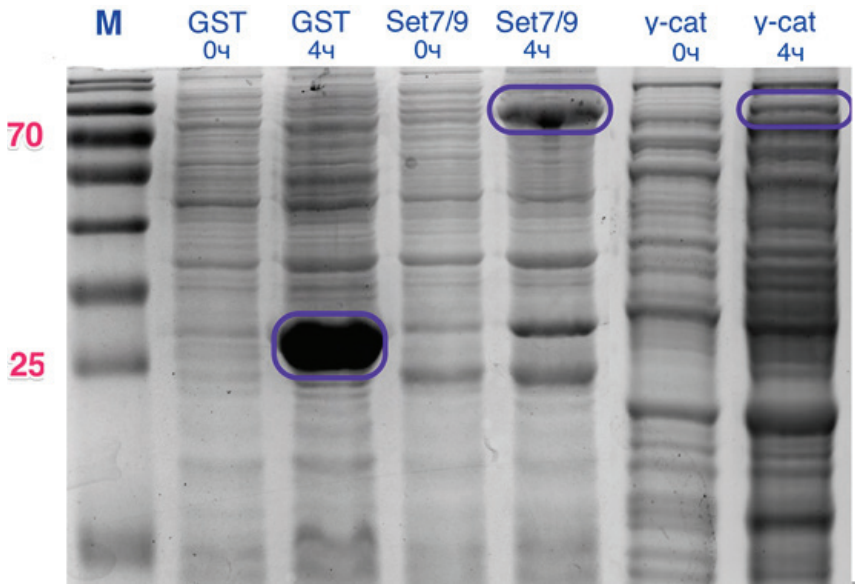


Рис. 2. Индукция необходимых белков.

Второй этап – проведение индукции белков, и их выделение. При проведении индукции были отобраны точки через 0 часов и 4 часа, с целью контроля экспрессии белков (рис. 2). Белок плакоглобин обладает тагом 6-гистидинов, с использованием которого проводилось выделение и очистка белка на Ni-агарозе. Идентификация выделенных белков осуществлялась с помощью Вестерн блот анализа путем окраски ан-

тителями специфичными к плакоглобину. Метилтрансфераза Set7/9 обладает тагом GST, за который проводилось выделение. GST (Glutathione *S*-transferase)-тагирование- универсальное средство для очистки и детекции меченных белков. GST- меченные белки очищаются аффинной хроматографией с использованием иммобилизованного глутатиона.

И третий этап – связывание двух рекомбинантных белков *in vitro* GST pull down. В качестве контроля проводилось связывание плакоглобина с очищенным GST белком.

Выводы

В результате проведенной работы был клонирован ген *Jup*, в рабочий вектор pRSETc. Плакоглобин и метилтрансфераза Set7/9 были экспрессированы, выделены и очищены из бактериальных культур клеток. Было выявлено, что метилтрансфераза Set7/9, действительно, напрямую физически взаимодействует с плакоглобином. Более того, мы обнаружили, что Set7/9 влияет на уровень экспрессии белка межклеточных контактов плакоглобина. Мы установили, что при нокауте Set7/9 в клетках HCT116 уровень β-катенина повышается, а γ-катенина становится меньше. В частности, метилирование β-катенина приводит к его протеасомной деградации [4]. В то же время, метилирование γ-катенина может приводить к удерживанию белка в цитоплазме.

Данная работа будет иметь перспективное значение для фундаментальной биологии (изучение взаимодействия белков), с другой стороны для медицины, потому что может быть использована для поиска потенциальных мишеней для таргетной терапии рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aktary Z., Pasdar M. Plakoglobin: Role in Tumorigenesis and Metastasis. International Journal of Cell Biology, 2012.

2. Ben-Ze'ev A, Geiger B. Differential molecular interactions of beta-catenin and plakoglobin in adhesion, signaling and cancer. Curr Opin Cell Biol. 1998 10(5): 629-39.

3. V. A. McKusick Naxos disease // OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. 1996. URL: https://www.omim.org/entry/601214 (Дата обращения: 24.02.2017).

4. Shen C., Wang D., Liu X., Gu B., Du Y. SET7/9 regulates cancer cell proliferation by influencing b-catenin stability. FASEB J., 2015; 10: 4313-23.

SUMMARY

STUDY OF THE MECHANISM OF METHYLTRANSFERASE SET7/9 INTERACTION WITH ADHERENS JUNCTIONS PLAKOGLOBIN

Lyalina.T.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents the results of study of the plakoglobin interaction with methyltransferase Set7/9.

Keywords: *methyltransferase Set7/9, plakoglobin, adherens junctions, cancerogenesis.*

REFERENCES

1. Aktary Z., Pasdar M. Plakoglobin: Role in Tumorigenesis and Metastasis. International Journal of Cell Biology, 2012.

2. Ben-Ze'ev A, Geiger B. Differential molecular interactions of beta-catenin and plakoglobin in adhesion, signaling and cancer. Curr Opin Cell Biol. 1998 10(5): 629-39.

3. V. A. McKusick Naxos disease // OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. 1996. URL: https://www.omim.org/entry/601214 (Date of the application: 24.02.2017).

4. Shen C., Wang D., Liu X., Gu B., Du Y. SET7/9 regulates cancer cell proliferation by influencing b-catenin stability. FASEB J., 2015; 10: 4313-23.

МАСШТАБИРОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ (ЛИДАЗЫ) МЕМБРАННЫМ СПОСОБОМ

Мельникова Я.В., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Глазова Н.В.** [1], к.х.н., доц. каф. биотехнологии
Москалев В.Б. [2], **Лаврик А.А.** [2]
[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
[2]ООО «Самсон-Мед»,
196158, Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 13, Российская Федерация

***E-mail*:** yana.meknikova@pharminnotech.com

Проведено масштабирование разработанной технологии выделения гиалуронидазы из семенников крупного рогатого скота (КРС) с использованием мембранной фильтрации. Проведен анализ полупродуктов, полученной субстанции и готового препарата «Лидаза, лиофилизат». Показано, что готовая продукция соответствует разработанным проектам фармакопейных статей предприятия (ФСП).

Ключевые слова: *гиалуронидаза, препарат «Лидаза», масштабирование, мембранная фильтрация.*

Гиалуронидаза – фермент, расщепляющий кислые мукополисахариды, составляющие основу соединительной ткани.

Общепринятой и распространенной классификацией типов данного фермента является классификация, предложенная Карлом Мейером, согласно которой выделяют три типа гиалуронидаз: тестикулярный тип (гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы), гиалуронидаза слюны пиявок (гиалуронат-эндо-β-глюкуронидаза) и бактериальная гиалуронидаза (гиалуронат-лиазы; элиминирующие гиалуронат-эндо-β-N-ацетил-гексозами-нидазы) [1,2].

Наиболее широкое распространение в медицине имеет тестикулярная гиалуронидаза, выделяемая из семенников крупного рогатого скота. На ее основе и созданы субстанция и препарат в форме лиофилизата «Лидаза», выпускаемые фармацевтической компанией ООО «Самсон-Мед».

Этап разработки технологии получения гиалуронидазы из семенников КРС с использованием методов мембранной фильтрации в лабораторных условиях был завершен [3]. На следующем этапе реализации данной технологии было проведено масштабирование процесса.

Экспериментальная часть

Целью данной работы было получение опытно-промышленных серий (ОПС) субстанции лидазы и препарата «Лидаза, лиофилизат» и проведение контроля их качества согласно требованиям разработанной нормативной документации.

В основе технологического процесса лежат методы мембранной фильтрации, обеспечивающие выделение, концентрирование и очистку целевого компонента.

Технологический процесс состоит из трех этапов – получение очищенного экстракта, получение отмытого концентрата и лиофилизация.

Строганина семенников КРС, полученная на измельчителе ножевого типа, была загружена в реактор, содержащий двукратный объем экстрагента – раствор уксусной кислоты. Длительность экстракции составила 2±0,5 ч, экстракция велась при температуре не выше +10 °С и постоянном перемешивании. Затем жмых был отделен на сепараторе («Вестфалия», Германия). Для осветления экстракта была произведена фильтрация с применением вспомогательного вещества кизельгура, который вместе с балластными веществами (преимущественно липидами) был отделен от экстракта на нутч-фильтре диаметром 1 м. Для удаления остатков кизельгура был использован фильтр-картон общей площадью 2,4 м^2. В состав фильтр-картона входит диатомическая земля для улучшения структуры задержания и перлит для усиления поверхности и улучшения свойств очистки, а также целлюлоза и синтетические полимеры. На следующем этапе была проведена тупиковая фильтрация экстракта для удаления механических частиц и балластных молекул через систему фильтров с диаметром пор 0,45 и 0,22 мкм.

Для ультрафильтрации и диафильтрации были применены мембранные кассеты фирмы Pall Corporation с определенным размером пор. Концентрирование проводили не менее чем в 10 раз по объему, контроль вели по пермеату. После диафильтрации (отмывки) содержание белка увеличилось в 7–9 раз, при этом удельная активность возросла в 1,6–1,7 раза, что свидетельствует об удалении балластных белков.

Конечный этап получения субстанции лидазы и препарата «Лидаза, лиофилизат» был произведен путем лиофилизации отмытого концентрата. Лиофилизация субстанции проводилась в кассетах объемом 0,5 л, а готовой лекарственной формы – во флаконах.

Контроль качества готовой продукции был проведен по разработанным проектам ФСП. В полупродуктах, субстанции и лиофилизате было определено содержание белка и гиалуронидазная активность спектрофотометрическим методом, pH потенциометрическим методом. В конечных продуктах определяли цветность, растворимость, прозрачность и другие параметры.

Анализ субстанции и препарата ОПС «Лидаза, лиофилизат» показал, что полученные продукты соответствуют разработанным проектам ФСП и могут быть заложены на хранение для определения стабильности субстанции и готовой лекарственной формы.

При масштабировании технологии были выявлены некоторые аспекты, требующие особого внимания при проведении технологического процесса.

Фермент гиалуронидаза теряет активность при повышении температуры, поэтому технологический процесс необходимо проводить при пониженном температурном режиме. Для поддержания температуры на этапе получения очищенного экстракта использовали реакторы с охлаждением рассолом, второй этап процесса осуществляли в холодильной камере.

Низкий температурный режим приводит к повышению вязкости растворов, и, следовательно, к ухудшению фильтрационных свойств и увеличению времени фильтрации. С повышением температуры увеличиваются средние расстояния между молекулами жидкости, ослабляется взаимное притяжение между ними и, следовательно, уменьшается сила трения между двигающимися слоями, т.е. вязкость жидкости уменьшается [4]. Данная проблема решается за счет повышения степени очистки экстракта (удаление липидов и механических частиц), а также путем увеличения площади фильтрационных кассет.

Для дополнительной идентификации подлинности был проведен анализ спектра белков методом электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) по Лэммли (SDSPAGE), результаты которого представлены на рисунке.

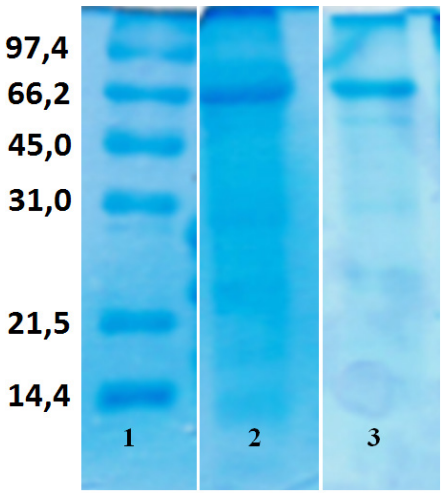


Рис. Электрофореграмма белков стандарта гиалуронидазы и опытно-промышленной серии Лидазы
1. Маркеры фирмы Bio-Rad (слева указана молекулярная масса в кДа)
2. Biological Reference Preparation (BRP) гиалуронидазы (стандарт Европейской Фармакопеи)
3. Опытно-промышленная серия Лидазы.

Как видно из рис., на дорожке 3 присутствует белок, соответствующий ферменту гиалуронидаза.

Выводы

Получены опытно-промышленные серии субстанции лидазы и препарата «Лидаза, лиофилизат», проведен контроль их качества, определено их соответствие требованиям разработанных проектов ФСП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meyer, K. Hyaluronidases / K. Meyer // The Enzimes. Vol. 5. – NY: Academic Press, 1971 – pp. 307-320.

2. Stern, R. Hyaluronidases: Their Genomics, Structures, and Mechanisms of Action / R. Stern, M. J. Jedrzejas // Chem. Rev. – 2006. – № 106. – pp. 818-839.

3. Мельникова, Я. В. Разработка технологии получения гиалуронидазы с использованием мембранной фильтрации / Я. В. Мельникова [и др.] // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» 09.11.16-10.11.16 / СПХФА. – СПб.: СПХФА, 2016. – С. 429-433.

4. Артемьева, А.Ю. Изучение вязкости растворов / А.Ю. Артемьева, В.А. Ермолаева // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 3–1. – С .80.

SUMMARY

SCALE-UP OF TECHNOLOGY OF OBTAINING HYALURONIDASE (LYDASE) BY MEMBRANE METHOD

Melnikova I.V., 2nd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A scale-up of developed technology of obtaining hyaluronidase from bovine testes by membrane filtration and analyses of obtained semiproducts, substance and preparation «Lydase, lyophilisate» have been made. It is shown that characteristics of finished products comply with the projects of manufacturer's pharmacopoeial monographs.

Keywords: *hyaluronidase, preparation «*Lydase*», scale-up, membrane filtration.*

REFERENCES

1. Meyer, K. Hyaluronidases / K. Meyer // The Enzimes. Vol. 5. – NY: Academic Press, 1971 – pp. 307-320.

2. Stern, R. Hyaluronidases: Their Genomics, Structures, and Mechanisms of Action / R. Stern, M. J. Jedrzejas // Chem. Rev. – 2006. – № 106. – pp. 818-839.

3. Melnikova, I.V. The development of technology of obtaining hyaluronidase by membrane filtration / I.V. Melnikova [et al.] // Proceedings of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Innovation in nation health", Saint Petersburg, 09.11.16-10.11.16 / SPCPA. – St.Petersburg.: SPCPA, 2016. – pp. 429-433.

4. Artemieva, A.U. Study of solution viscosity / A.U. Artemieva, V.A. Ermolaeva // Modern problems of science and education/ – 2009. – № 3–1. – pp. 80.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ВР-С-ZN НА ПРОЦЕССЫ МУТАГЕНЕЗА В КЛЕТКАХ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА САМЦОВ МЫШЕЙ SHR

Молчанов В.М., студ. 2 курса
Руководители: **Кириллова Н.В.,** д.б.н., профессор; **Розенфельд С.В.,** к.б.н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** vladimir.molchanovv@yandex.ru

В статье описывается исследование влияния противоопухолевого препарата ВР-С-Zn на процессы мутагенеза в соматических клетках методом ана-телофазного цитогенетического анализа на модели 3-ме-

сячных самцов мышей SHR, а также приводятся соответствующие выводы, основанные на результатах полученных данных.

Ключевые слова: *противоопухолевые препараты, доклинические исследования, ана-телофазный метод, цитогенетический анализ, хромосомные мутации.*

Согласно результатам клинических исследований, противоопухолевые препараты ВР-С, разрабатываемые компанией Meabco A/S, в комплексе с определенными металлами оказывают антипролиферативное, антиангиогенное и апоптическое действие на раковые клетки [2]. Однако некоторые химические вещества, входящие в состав лекарственных средств, обладают способностью индуцировать необратимую дестабилизацию генетического материала нормальных клеток, запуская начальную стадию образования злокачественной опухоли, и в таком случае являются канцерогенами [1]. Согласно статистике Института исследования рака Великобритании доля злокачественных новообразований, вызванных такими препаратами, составляет 0,5–3 %. Таким образом, безопасность и эффективность лекарственных препаратов ВР-С зависит от химического состава образовываемого ими комплексного иона. В связи с этим особую значимость приобретает проблема влияния различных металлов-комплексообразователей, входящих в состав препарата ВР-С, на процессы мутагенеза. На основе данной проблемы была сформулирована цель данной работы: оценить воздействие препарата ВР-С-Zn с цинком на частоту хромосомных мутаций в клетках красного костного мозга самцов мышей SHR.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 10 самцах 3-месячных лабораторных мышей SHR средней массой 30 г, разделенных на 2 группы по 5 особей, предоставленных лабораторией НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Животные содержались в полном соответствии с требованиями Приказа Минздравсоцразвития РФ № 708н: в клетках Т-3 с соблюдением норм группового размещения, в условиях естественного освещения, при температуре 18–20 °С и относительной влажности воздуха 40–70 %, на подстилке из простерилизованных древесных стружек, со свободным доступом к питьевой воде и корму. Животные регулярно получали стандартный (ГОСТ Р50258-92) брикетированный корм ПК-120-1. Все экспериментальные работы с лабораторными животными проводились с соблюдением всех правил и этических норм в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ETS 123) от 18 марта 1986 (г. Страсбург). Препарат ВР-С-Zn (Benzene-Poly-Carboxylic acids complex), исследованный в данной работе, запатентован компанией Meabco A/S (Дания) и представляет собой комплексное соединение бензолполикарбоновых кислот с цинком. На сегодняшний день ВР-С-Zn находится на стадии доклинических испытаний [2]. Мыши первой группы получали перорально препарат ВР-С-Zn, приготовленный из 5,00 мг лиганда (производного бензолполикарбоновых кислот) и 1,00 мг сульфата цинка и разведенный в 50 раз до концентрации действующего вещества 0,12 мг/мл (0,012 %), в течение 2 недель в дозе 18 мг/кг. Контрольная группа животных получала питьевую воду. По окончании курса приема препарата была проведена эвтаназия методом цервикальной дислокации, произведено вскрытие и извлечение бедренных костей с удалением эпифизов. Образцы бедренных костей были обработаны гипотоническим раствором KCl и зафиксированы смесью растворов этанола (96 %) и ледяной уксусной кислоты (> 99 %) в объемном соотношении 3:1. Образцы хранились в защищенном от света месте при температуре +4 °С.

Для анализа генотоксичности препарата ВР-С-Zn из бедренной кости при помощи медицинской иглы было извлечено и распределено тонким слоем по поверхности предметного стекла небольшое количество красного костного мозга. Далее для окрашивания хромосом добавлено 1–2 капли раствора красителя ацетоорсеина (4 %). Предметное стекло с препаратом было помещено в чашку Петри и накрыто крышкой на 15–20 минут. После окрашивания предметное стекло при помощи фильтровальной бумаги было очищено от избытка ацетоорсеина, образец красного костного мозга промыт 1 каплей раствора уксусной кислоты (45 %), избыток кислоты также удален фильтровальной бумагой. Затем на предметное стекло с образцом добавлена 1 капля уксусной кислоты (45 %) и помещено покровное стекло. Установление частоты хромосомных мутаций, индуцированных препаратом ВР-С-Zn, проводилось микроскопическим анализом зафиксированных и окрашенных клеток красного костного мозга: учёту подлежали первые 100

клеток, среди которых отмечались нормальные ана-телофазные клетки и клетки, в которых были обнаружены хромосомные аберрации с образованием одного или нескольких хромосомных мостов. Нормальные и аберрантные анафазные клетки представлены на рисунке 1. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью t-критерия Стьюдента для доверительной вероятности 95 %.

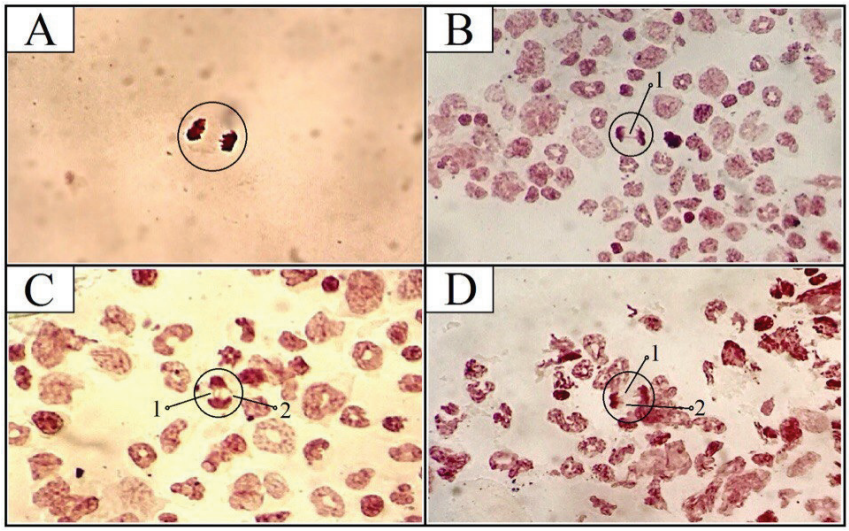


Рис. 1. Клетки красного костного мозга самцов мышей SHR в состоянии ана-телофазы: A) Нормальная клетка;
B) Клетка с одиночным хромосомным мостом: 1 – одиночный хромосомный мост;
C) Клетка с двойным хромосомным мостом и одиночным разорвавшимся мостом:
1 – двойной хромосомный мост; 2 – разорвавшийся хромосомный мост;
D) Клетка со множественными разорвавшимися мостами: 1, 2 – разорвавшиеся хромосомные мосты.

Результаты и обсуждение

Статистическая обработка результатов исследования показала, что частота хромосомных аберраций красного костного мозга самцов мышей (64±2,86 %), получавших препарат BP-C-Zn, достоверно отличается от уровня мутаций контрольной группы (12±0,87 %). В связи с этим было сделано предположение о высокой токсичности одного из компонентов препарата BP-C-Zn, обуславливающей аномально высокую частоту хромосомных аберраций. Таким образом, возникла необходимость отдельно оценить вероятность влияния цинка и органической части (лиганда BP-C) на повышенную токсичность соединения. С учетом массы сульфата цинка в препарате (1,00 мг), масса чистого цинка составляет 0,23 мг. Таким образом, потребление цинка в пересчете на металл в составе комплекса составило 0,69 мг/кг. Поскольку суточное потребление цинка для человека в норме составляет 0,17 мг/кг, то при пересчете с коэффициентом 11 для мышей норма составляет 1,8 мг/кг. Таким образом, доза цинка, получаемого мышами с препаратом не превышала суточную норму и не являлась токсичной. Это позволяет выдвинуть предположение о связи аномально высокой частоты хромосомных аберраций с действием органической части препарата.

Выводы

Курсовой прием препарата BP-C-Zn приводит к значительному росту частоты хромосомных аберраций, препарат является генотоксичным. В связи с этим возникает необходимость в индивидуальном исследовании органического компонента лиганда BP-C для заключения безопасности и эффективности его применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абилев С. К., Глазер В. М. Мутагенез с основами генотоксикологии: учебное пособие. – М.; СПб.: Нестор-история, 2015. – 302 с.

2. Информация о препарате BP-C-Zn на официальном сайте компании Meabco A/S [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.meabco.com/index.php/5-bp-c1. – Дата обращения: 26.01.2017.

SUMMARY

INFLUENCE OF THE ANTINEOPLASTIC MEDICINE BP-C-ZN ON PROCESSES OF THE MUTAGENESIS IN RED MARROW CELLS OF SHR-MICE MALES

Molchanov V.M., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the article the research of influence of the antineoplastic medicine BP-C-Zn on mutagenesis of somatic cells by method of the anaphase-telophase cytogenetic analysis on the model of 3-month-old males of SHR-mice is described, and also the corresponding hypotheses and conclusions based on the results of the obtained data are given.

Keywords: *antineoplastic medicines, preclinical researches, anaphase-telophase method, cytogenetic analysis, chromosomal mutations.*

REFERENCES

1. Abilev S. K., Glazer V. M., *Mutagenez s osnovami genotoksikologii: uchebnoe posobie* [Mutagenesis with bases of genotoxicology: manual]., Moscow, Saint-Petersburg, Nestor-istorija Publ., 2015. – 302 pages.

2. Information on the medicine BP-C-Zn on the official site of the Meabco A/S company. Available at: www.meabco.com/index.php/5-bp-c1 (accessed 26 January 2017).

СОЗДАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ФЕРМЕНТОВ ИЗ ЖИВОТНОГО И РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Омельянова А.П., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Глазова Н.В.,** к.х.н, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** alexandra.omelyanova@pharminnotech.com

Подобран оптимальный носитель для фармацевтической композиции. Проведено сравнение кислотостойкости полученного комплекса и препаратов системной энзимотерапии.

Ключевые слова: *сорбция, сорбент, наноноситель, ферменты, панкреатин, комплекс, протеаза, амилаза, сэт.*

Процесс пищеварения – это сложная многоэтапная и целенаправленная совокупность взаимосвязанных действий организма, при которой поступающая пища перерабатывается и расщепляется до простых соединений, способных усваиваться клетками организма [1]. Часто этот процесс нарушается, что приводит к серьезным последствиям. На каждом этапе пищеварения в процессе участвуют ферменты. Нарушение их работы или их нехватка могут стать причиной различных заболеваний организма. Клинические проявления недостаточности пищеварения обнаруживают у 25-41 % населения [2]. Широко используемый метод лечения ферментативной недостаточности – это СЭТ, системная энзимотерапия. Данный метод направлен на комплексное воздействие композиции ферментов, входящих в состав применяемого препарата, на весь организм в целом. Препараты, используемые в системной энзимотерапии, выпускаются в различных лекарственных формах. Объединяет их наличие кислотостойкой оболочки. Однако такие лекарственные формы обладают существенными недостатками: таблетки или капсулы не могут использоваться для лечения грудных детей, а также ослабленных больных, неспособных принимать такие лекарственные формы; не обладают регулируемостью высвобождения действующего начала; разделение на части при дозировании ведет к потере активности препарата [3]. Создание эффективной фармацевтической композиции для применения в гастроэнтерологической терапии в виде порошка, быстрораспадающейся таблетки, суспензии с сохранением кислотостойкости ферментов, входящих в состав композиции, является актуальной задачей.

В России собственное производство ферментных препаратов развито в небольшой степени. По данным аналитических служб на долю производства ферментов медицинского назначения приходится около 30 %. Поэтому проблема расширения спектра производимых препаратов является актуальной.

Экспериментальная часть

Объектами исследования являются ферменты амилаза и протеаза.

Амилаза (альфа-амилаза) – это фермент, катализирующий гидролиз крахмала, гликогена и некоторых сахаридов. Вырабатывается поджелудочной железой. Расщепляет крахмал и гликоген до мальтозы в просвете двенадцатиперстной кишки. α-Амилаза обладает молекулярной массой 45 000–50 000 дальтон.

Протеаза (протеиназа) – это протеолитический фермент класса гидролаз, катализирует расщепление, в том числе белков, пептонов, низкомолекулярных пептидов по связям, в образовании которых принимают участие карбоксильные группы L-аргинина и L-лизина. Вырабатывается и секретируется поджелудочной железой млекопитающих. Относительная молекулярная масса от 21 000–25 000 Да.

В качестве носителей для иммобилизации используются сорбенты: КУ-23, Биокарб А, Purolite-150, Purolite C108DR, Purolite C115E, Purosorb PAD910.

Характеристики применяемых сорбентов описаны в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА СОРБЕНТОВ

Сорбент	Матрица	Структура	Функцион. группы	Коэффиц. набухания	Размер зерен, мм
КУ-23	Сополимер стирола и дивинилбензола	макропористая	$R\text{-}SO_3H$	1,25	0,3–1,2
Биокарб А	Сополимер полиакриловой кислоты и диметакрилатэтиленгликоля	макросетчатая	R-OOC	5	0,36
Purolite-150	Сополимер стирола и дивинилбензола	макропористая	$R\text{-}SO_3H$	1,6	0,3–1,1
Purolite C108DR	Полистирольная матрица сшитая полиакриловой кислотой	макропористая	R-OOC	1,7	0,04
Purolite C115E	Полистирольная матрица сшитая метакриловой кислотой	макропористая	R-OOC	1,6	0,3
Purosorb PAD910	Сополимер стирола и дивинилбензола	макропористая	неионогенный сорбент	1,6	0,6

Чтобы получить эффективную лекарственную форму в виде суспензии или порошка, носитель должен быть мелкодисперсным. Поэтому подобранный оптимальный носитель был изучен с помощью гранулометрии и разделен на фракции по дисперсности. Снимок гранулометрического состава сорбента представлен на рис. 1.

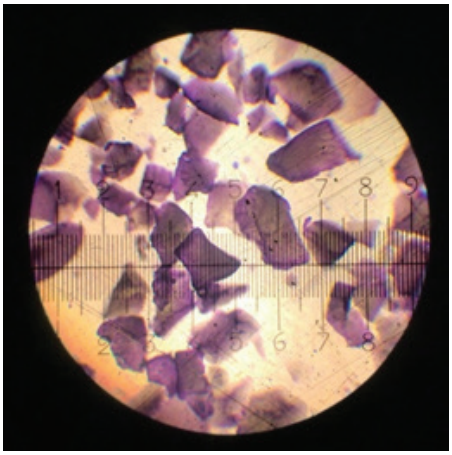


Рис. 1. Гранулометрический состав сорбента.

Из снимка видно, что сорбент имеет блочное строение. За счет своей макросетчатой структуры катионит легко измельчать. Это позволяет получить сорбент различной степени дисперсности.

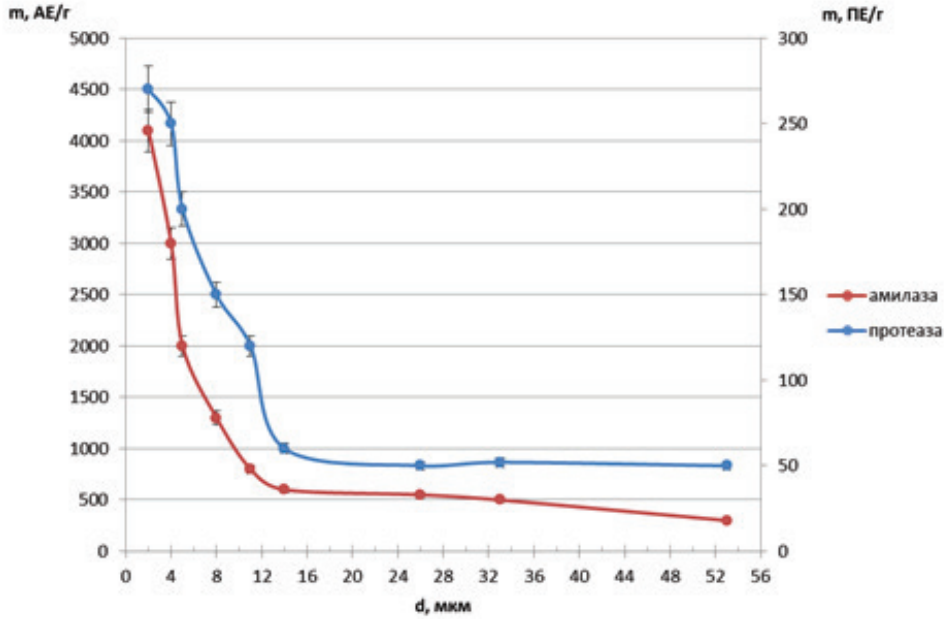


Рис. 2. Зависимость емкости сорбции α-амилазы и протеазы от дисперсности карбоксильного катионита.

Были изучены изотермы сорбции α-амилазы и протеазы на карбоксильном катионите с различной степенью дисперсности. Все изотермы имеют аномальный вид с максимумом, что связано с одновременно протекающим процессом ассоциации ферментов в растворе. При получении комплекса фермент/носитель стоит учитывать кинетику ионного обмена. Она существенным образом зависит от размера зерен ионитов. При сильном измельчении зерен сорбента характерна пленочная кинетика, а при большем размере зерен сорбента – внутридуффузионная кинетика. По полученным данным количество связанных α-амилазы и протеазы резко падает при увеличении размера зерен сорбента с 5 до 11 мкм, а при размере гранул больше 11 мкм емкость сорбции практически не меняется. Результаты представлены на рис. 2.

Созданный комплекс фермент/носитель сравнивали с зарубежными препаратами, которые используются для лечения ферментативной недостаточности поджелудочной железы у взрослых людей. Таблетка лекарственного препарата «Мезим Форте» содержит в своем составе ферменты: амилазу (4200 ЕД Ph.Eur.), протеазу (250 ЕД Ph.Eur.). При воздействии соляной кислоты 0,1н pH=2,0 за счет частичного разрушения кислотостойкой оболочки кислота проникает в ядро таблетки, фермент теряет какую-либо защиту от кислоты и идет процесс инактивации фермента. В таблице 2 представлены результаты по остаточной активности ферментов в полученном комплексе и ферментных препаратах СЭТ.

Таблица 2

СОХРАНЕНИЕ ФЕРМЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ В ТЕЧЕНИЕ ВРЕМЕНИ В КИСЛОЙ СРЕДЕ

Название	Лек. форма	Кол-во амилазы в препарате, ЕД	Кол-во протеазы в препарате, ЕД	Остаточная активность через 15 мин после помещения в кислую среду	
				амилаза	протеаза
Панзинорм форте	таблетки, покрытые оболочкой	4500±100	90±5	76,2±2	61±2
Мезим форте	таблетки, покрытые оболочкой	3000±100	37,5±5	44,1±2	33±2

Название	Лек. форма	Кол-во амилазы в препарате, ЕД	Кол-во протеазы в препарате, ЕД	Остаточная активность через 15 мин после помещения в кислую среду	
				амилаза	протеаза
Энзистал	таблетки, покрытые оболочкой	3100±100	63±5	91,5±2	91,2±2
Комплекс ферментов, иммобилизованных на катионите	субстанция без кислотостойкой оболочки	1500±30	0,75±0,02	71,5±2	73±2

Носитель был проверен на фармакологию, результаты которой показали целесообразность дальнейших разработок препарата. Был сделан вывод о том, что при пероральном введении носителя в терапевтических дозах катионит не нарушает моторную функцию кишечника, а в более высоких дозах наблюдается лишь стимуляция его деятельности.

Выводы

Карбоксильный катионит был выбран в качестве оптимального носителя для ферментов.

Комплекс протеазы и амилазы на карбоксильном катионите не уступает по кислостойкости препаратам системной энзимотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костюкевич О.И. Пищеварительная недостаточность и ее коррекция с позиции врача-гастроэнтеролога // РМЖ – 2008. № 1. – С. 10.

2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Краткое руководство по гастроэнтерологии. – М.: Издат. Дом «М–Вести» – 2001.

3. Создание обратимо-диссоциирующих комплексов панкреатических ферментов // Сборник материалов VI Всероссиийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – С. 268-272.

SUMMARY

CREATION OF PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON ANIMAL AND PLANT ENZYMES

Omelyanova A.P., 3d year PhD student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
St. Petersburg , Russian Federation

The carrier, optimum for pharmaceutical composition, was picked up. Comparison of the received complex enzymes/carrier with topical preparations of systemic enzyme therapy was carried out.

Keywords: *sorption, nanocarriers, enzymes pancreatin, complex, protease, lipase, amylase, SET.*

REFERENCES

1. Kostyukevich O.I. Pishchevaritel'naya nedostatochnost' i ee korrekciya s pozicii vracha–gastroehnterologa // RMZH – 2008. №1. – S. 10.

2. Ivashkin V.T., SHeptulin A.A. Kratkoe rukovodstvo po gastroehnterologii. – M.: Izdat. Dom «M–Vesti» – 2001.

3. Sozdanie obratimo-dissociiruyushchih kompleksov pankreaticheskih fermentov // Sbornik materialov VI Vserossiijskoj konferencii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem «Molodaya farmaciya – potencial budushchego», Sankt-Peterburg, 25-26 aprelya 2016g. – SPb.: Izd-vo SPHFA, 2016. – S. 268-272.

ОСОБЕННОСТИ ВЫРАЩИВАНИЯ ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА ПРОДУЦЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

Сафиуллина К.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Колодязная В.А.,** зав. кафедрой биотехнологии, к.б.н., доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** karina.safiullina@pharminnotech.com

В настоящее время широкое применение в медицинской практике для определения содержания холестерина в сыворотке и плазме крови человека находят диагностические тест-системы. Одним из компонентов такой тест-системы является фермент микробного синтеза холестеролоксидаза, который катализирует окисление холестерина. В работе предлагается выращивание посевного материала осуществлять путем засева посевной питательной среды приготовленной суспензией спор культуры *Streptomyces lavendulae*, выращенной на агаризованной среде.

***Ключевые слова*:** *холестеролоксидаза, посевной материал, фермент.*

На сегодняшний день потребность в ферменте холестеролоксидаза очень высока. Фермент входит в состав диагностических тест-систем для определения содержания холестерина в сыворотке и плазме крови человека, что является обязательным этапом диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), атеросклероза и заболеваний печени.

Фермент холестеролоксидаза на сегодняшний день получают только микробным синтезом. Для микробиологического синтеза используется микроорганизм *Streptomyces lavendulae*.

Одной из важнейших стадий в технологическом цикле культивирования микроорганизмов является стадия выращивание посевного материала. Его состояние оказывает существенное влияние на рост и развитие продуцента, а также на последующий процесс синтеза целевых продуктов.

Посевным материалом называют «чистую» культуру продуцента, размноженную до такого количества (объема), которое необходимо для засева промышленных аппаратов-биореакторов.

Возможность получения высоких показателей в процессе биосинтеза зависит не только от наследственных особенностей микроорганизма, но и от условий выращивания посевного материала, состава посевной среды, возраста посевной культуры, её количества при передаче на стадию ферментации и т.д. Эти показатели, как правило, индивидуальны для каждого продуцента биологически активных веществ (БАВ) [1].

Целью данной работы является выявление зависимости образования целевого продукта (фермента холестеролоксидазы) от качества посевного материала.

Экспериментальная часть

Объектом исследования является продуцент холестеролоксидазы *Streptomyces lavendulae* штамм ВКМА-840 Д. В опытах использовали посевную и ферментационную среду одинакового состава *(г/л):* глюкоза – 10,0; NH_4NO_3 – 2,0; $CaCO_3$ – 2,0; дрожжи пекарские – 25,9. Объем среды в колбах – 150 мл. Выращивание проводили в колбах Эрленмейера вместимостью 750 мл на качалках (220 мин$^{-=1}$) при температуре (27±) °С.

Активность фермента холестеролоксидазы определяли в экстракте из мицелия спектрофотометрическим методом Ричмонда. За единицу холестеролоксидазной активности принимали такое количество фермента, которое окисляет 1 мкмоль холестерина в минуту при температуре реакции 25 °С и pH = 7,0.

Для засева ферментационной среды использовали вегетативный посевной материал в возрасте от 9 до 72 часов роста. Оценку ферментативной активности проводили в динамике роста вегетативной культуры. Определяли pH, наполняемость пробы посевного материала, микроскопию посевного материала, его биомассу и активность фермента в динамике роста посевного материала. Проведенные опыты показали, что инокуляция ферментационной среды незрелым посевным материалом (прорастающими спорами и отдельными нитями растущего мицелия) вызывала торможение роста и накопление фермента.

В ранее проведённых исследованиях было доказано, что процесс ферментации можно проводить в одну стадию, без выращивания посевного материала как дополнительной стадии. При этом процесс осуществляется с доливами порционной стерильной питательной среды [2]. Засев стерильной питательной среды (контроль) осуществляли кусочком посевного материала, выращенным в пробирках на скошенном картофельном агаре.

В данном же исследовании сравнивается активность фермента при засеве ферментационных питательных сред вегетативным посевным материалом, полученным из культуры на агаризованной среде (контроль) и приготовленной суспензии спор. Суспензию получали путем смыва спор с поверхности агаризованной среды стерильным физиологическим раствором.

Споровый материал добавляли в питательные среды в различном объеме – 1; 2; 3; 4 или 5(мл). Данные экспериментов представлены в таблице 1.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА ВНОСИМОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА НА БИОСИНТЕЗ ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ

Кол-во посевного материала, мл	Биомасса, г	Активность, Ед/л			Вид посевного материала
		Мицелий	Нативный раствор	Суммарная активность	
1	5,11±0,2	760±300	200±300	960±300	Суспензия спор
2	5,33±0,2	1210±100	130±100	1340±100	Суспензия спор
3	6,02±0,1	1330±200	250±200	1580±200	Суспензия спор
4	5,92±0,1	1320±100	180±100	1500±100	Суспензия спор
5	5,86±0,2	900±400	80±400	980±400	Суспензия спор
контроль	6,85±0,2	1410±400	160±400	1570±400	Агаризованная среда

Как видно из представленных данных, наибольшее количество фермента холестеролоксидазы образуется при засеве ферментационной среды споровым посевным материалом, добавленным в стерильную питательную среду в количестве 3 мл. При этом значении наблюдали и наибольшее количество образованной биомассы.

Помимо количества подаваемого посевного материала на последующую стадию ферментации, существенное влияние на выход целевого продукта оказывает время культивирования продуцента. Данные экспериментов представлены в таблице 2.

Таблица 2

ЗАВИСИМОСТЬ БИОСИНТЕЗА ХОЛЕСТОРОЛОКСИДАЗЫ ОТ ВРЕМЕНИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ПРОДУЦЕНТА

Возраст посевного материала, ч	Время ферментации, ч	Биомасса,г	Активность, Ед/л		
			Мицелий	Нативный раствор	Суммарная активность
23	18	7,64±0,1	3990±200	45±200	4035±200
23	19	6,89±0,3	1050±200	200±200	1250±200
23	20	6,96±0,3	1280±300	200±300	1480±300
23	21	6,81±0,2	1000±100	200±100	1500±100
23	22	7,03±0,1	1220±100	300±100	1520±100
23	23	7,02±0,1	1430±400	170±400	1600±400

Как видно из данных таблицы 2, максимальная активность фермента достигается при культивировании продуцента в течение 18 часов.

Проведенные опыты показали, что выращивать посевной материал *Streptomyces lavendulae* продуцента холестеролоксидазы возможно, при засеве посевной питательной среды суспензией спор. При этом максимальные значения активности фермента получали при сокращении времени ферментации с 23 до 18 часов. Полученные данные будут использованы при масштабировании процесса ферментации с исключением отдельной стадии выращивания посевного материала, а именно – засев промышленного аппарата-биореактора подготовленным раствором суспензии спор. На сегодняшний день работы продолжаются.

Выводы

Изменение технологического процесса по выращиванию посевного материала позволит значительно упростить протекание биосинтеза фермента холестеролоксидазы, а также сократить затраты с экономической точки зрения.

Результаты проведенных экспериментов будут опробованы на кафедре биотехнологии при масштабировании условий культивирования продуцента холестеролоксидазы в условиях лабораторного биореактора BIOSTAT® Aplus фирмы Sartorius.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безбородов, А.М. Микробиологический синтез /А.М. Безбородов, Г.И. Квеситадзе – СПб.: Проспект Науки, 2011. – 144 с.

2. Найденова, А.С. (рук. Колодязная В.А.) Регулируемая ферментация продуцента фермента холестеролоксидазы / А.С. Найденова (рук. В.А. Колодязная) // Сб. мат-лов VI Всерос. Науч. конф. студ. и асп. с межд. уч. «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25–26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – С. 262-265.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CULTIVATING THE CULTURE INOCULUM OF PRODUCER OF CHOLESTEROL OXIDASE

Safiullina K.V., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Nowadays the diagnostic test-systems are widely used in medical practice to define the level of cholesterol in blood serum and plasma of a human. One of the component of such a test-system is an enzyme of a microbial synthesis – cholesterol oxidase, catalysing the oxidation of cholesterol. The growing of culture inoculum is suggested in the paper by inoculation of nutrient medium, made with the suspension of spores of *Streptomyces lavendulae* culture, grown in agar medium.

***Keywords*:** *cholesterol oxidase, culture inoculums, enzyme.*

REFERENCES

1. Bezborodov, A. M. Microbiological synthesis / A. M. Bezborodov, G. I Kvesitadze – St.Petersburg.: «Prospekt Nauki», 2011. – 144 p.

2. Najdenova, A.S. (ruk. Kolodyaznaya V.A.) Reguliruemaya fermentaciya producenta fermenta holesteroloksidazy / A.S. Najdenova (ruk. V.A. Kolodyaznaya) // Sb. mat-lov VI Vseros. Nauch. konf. stud. i asp. s mezhd. Uch. «Molodaya farmaciya – potencial budushchego», Sankt-Peterburg, 25-26 aprelya 2016 g. – SPb.: Izd-vo SPHFA, 2016. – p. 262-265.

ПЕПТИДНЫЙ СИНТЕЗ ПРОЛИН-БОГАТЫХ БАКТЕНЕЦИНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Семенова А.А.[1], студ. 3 курса, Кухарева А.П.[1], студ. 3 курса,
Лукьянова Т.А.[2], магистрант 2-го года обучения
Руководитель: **Копейкин П.М.,** аспирант отдела общей патологии патофизиологии,
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
[1] Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д.14, Россия
[2] Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д.7-9, Россия

***E-mail*:** anna.semenova@pharminnotech.com

Исследование антимикробной активности структурных аналогов природного пролин-богатого линейного пептида семейства бактенецинов – ChBac3.4.

***Ключевые слова*:** *бактенецины, антимикробные пептиды, минимальная ингибирующая концентрация.*

Введение

В настоящее время наиболее актуальной является проблема преодоления резистентности микроорганизмов к широко используемым в медицине лекарственным препаратам. Антимикробные пептиды могут стать альтернативными средствами нового поколения, не вызывающими появления резистентности [5]. Однако этому мешают их повышенная токсичность для нормальной микробиоты и клеток человека, поэтому на сегодняшний день их практическое применение ограничено. Для решения этой проблемы ведется активный поиск синтетических аналогов антимикробных пептидов с улучшенными свойствами, делающими возможным их внедрение в медицинскую практику [1,2].

Экспериментальная часть

В ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» из нейтрофилов домашней козы был выделен пролин-богатый пептид из семейства бактенецинов ChBac3.4: RFRLPFRRPPIRIHPPPFYPPFRRFL-NH_2 [3]. На его основе были синтезированы 2 пептида, имеющие аминокислотную последовательность, идентичную определенным участкам природного пептида. Антимикробный пептид 1 (АМП-1) – с 1 по 14 аминокислотный остаток: RFRLPFRRPPIRIH-NH_2, антимикробный пептид 2 (АМП-2) – с 1 по 19 аминокислотный остаток: RFRLPFRRPPIRIHPPPFY-NH_2.

Обе молекулы (АМП-1, АМП-2) были синтезированы твердофазным методом с использованием Fmoc/tBu-стратегии. Для получения амидной группы на С-концевой аминокислоте была выбрана Ринк амидная смола. Наращивание аминокислотной последовательности проводилось в автоматическом пептидном синтезаторе Symphony X, Protein Inc. Активация проводилась *in situ* под действием гидроксибензотриазола с диизопропилкарбодиимидом в среде диметилформамида. Снятие пептида со смолы проводилось под действием трифторуксусной кислоты с добавками H_2O и триизопропилсилана. При этом произошло полное деблокирование всех постоянных защитных групп. Пептиды были очищены с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) и лиофилизованны. Чистота полученных пептидов составляла не менее 95 %, что было подтверждено при помощи аналитического электрофореза, также масс-спектрометрическим анализом (MALDI TOF) была охарактеризована их структура.

Антимикробная активность АМП-1 и АМП-2 была определена с помощью метода серийных разведений в жидкой питательной среде [1] (питательный бульон Мюллера-Хинтона) в камере Терасаки в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ML35p, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2785*3, Acinetobacter baumannii* (клинический изолят) и грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* SG-511. В качестве контроля служили пробы с растворителем и пробы с растворителем и питательным бульоном без микроорганизмов и пептидов. Эксперимент повторялся три раза, определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) пептидов (наименьшие концентрации, при использовании которых не наблюдался видимый рост микроорганизмов в лунках камер Терасаки) за искомое значение МИК принималось значение медиан. Данные проведенных экспериментов приведены в таблице 1.

Таблица 1

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ИССЛЕДУЕМЫХ АНАЛОГОВ БАКТЕНЕЦИНА ChBac 3.4

	Минимальная ингибирующая концентрация пептида, мкМ		
	ChBac 3.4-NH_2	**АМП-1**	**АМП-2**
E.coli ML35p	4	8	16
Acinetobacter baumannii клинический изолят	0,5	—	—
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	1	0,5	8
Staphylococcus aureus SG-511	2	2	2

Оба исследованных аналога бактенецина ChBac3.4 проявляют антимикробную активность в диапазоне 0,5-16 мкМ. Показатели антимикробной активности для АМП-1 и АМП-2 отличаются.

Выводы

В ходе исследования было выявлено, что синтезированные участки бактенецина ChBac3.4 АМП-1 и АМП-2 обладают сопоставимой антимикробной активностью относительно исходного соединения. Более

высокие антимикробные свойства проявил АМП-1 в отношении как грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antibacterial peptide protocols (Ed. by W.Shafer). – Totowa, N.J.: Humana Press Inc., 1997. – 250 pp.
2. Mosmann T. // J. of Im. Met. – 1983. – V. 65. – P. 55-63.
3. Shamova O., Orlov D., Stegemann C. at all // Int. J. Pept. Res. Ther. – 2009. – V. 15. – P. 107-119.
4. Tokunaga Y., Niidome T., Hatakeyama T., Aoyagi H. Antibacterial activity of bactenecin 5 fragments and their interaction with phospholipid membranes // J. Pept. Sci. – 2001. – V. 7. – P. 297-304.
5. Yeaman M., Yount N. Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance // Pharmacological Reviews. – 2003. – V. 55. – P. 28-55.

SUMMARY

PEPTIDE SYNTHESIS OF PROLINE RICH BACTENICINES AND EXPLORATION OF THEIR ANTIMICROBIAL PROPERTIES

Semenova A.A.[1], 3rd year student, Kuhareva A.P.[1], 3rd year student,
Lykyanova T.A.[2], 2nd year master
[1]Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov str., St. Petersburg, 197376, Russia
[2] Saint-Petersburg State University,
7-9, University embankment, St. Petersburg, 199034, Russia

Research of antimicrobial activity of structural analogues of natural proline-rich line peptide from bactenecin family – ChBac 3.4.

***Keywords*:** *bactericines, antimicrobial peptide, minimum inhibitory concentration.*

REFERENCES

1. Antibacterial peptide protocols (Ed. by W.Shafer). – Totowa, N.J.: Humana Press Inc., 1997. – 250 pp.
2. Mosmann T. // J. of Im. Met. – 1983. – V. 65. – P. 55-63.
3. Shamova O., Orlov D., Stegemann C. at all // Int. J. Pept. Res. Ther. – 2009. – V. 15. – P. 107-119.
4. Tokunaga Y., Niidome T., Hatakeyama T., Aoyagi H. Antibacterial activity of bactenecin 5 fragments and their interaction with phospholipid membranes // J. Pept. Sci. – 2001. – V. 7. – P. 297-304.
5. Yeaman M., Yount N. Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance // Pharmacological Reviews. – 2003. – V. 55. – P. 28-55.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА БЫЧЬЕГО ЛАКТОФЕРРИНА, ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЕГО ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ

Султанова Р.Ф.[1], студ. 2 курса
Руководители: **Янкелевич И.А.[1,2]**, к.б.н., с.н.с.; **Алешина Г.М.[2]**, к.б.н., в.н.с
[1]Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
[2]ФБГНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

***E-mail*:** Regina.Sultanova@pharminnotech.com

Проводится выделение очищенной фракции бычьего лактоферрина, с целью последующего изучения его иммуномодулирующей активности.

Ключевые слова: *бычий лактоферрин, иммуномодуляторы*

Лактоферрин (ЛФ) – железосвязывающий гликопротеин, который входит в семейство белков трансферринов. Он состоит из около семисот аминокислотных остатков [1]. Лактоферрин, связанный с желе-

зом, имеет молекулярную массу около 80 кДа и представляет собой полипептидную цепь, свернутую в два глобулярных гомологичных фрагмента N и C, соединенных α-спиралью [2].

Лактоферрин относится к системе врожденного иммунитета. Есть данные о том, что лактоферрин участвует в процессах клеточного иммунитета. Главные биологические функции белка – это связывание и транспорт ионов железа, но кроме этого лактоферрин обладает антибактериальной, антивирусной, антипаразитарной, а также противораковым, антиаллергическим, иммуномоделирующим действиями и радиопротективными свойствами [3].

Первоначально лактоферрин рассматривался только как железосвязывающий белок молока с антибактериальными свойствами. К настоящему времени получено много экспериментальных данных и доказательств, указывающих на то, что этот белок обладает множественными физиологическими свойствами. В частности, есть данные о иммуномодулирующих свойствах лактоферрина [3]. Человеческий лактоферрин при связывании с липидом А, может оказывать влияние на иммунные реакции, в которые вовлечены липополисахариды. Например, он влияет на высвобождение цитокинов клетками мононуклеарной фагоцитирующей системы. Существуют данные о том, что лактоферрин возможно участвует в регуляции синтеза интерлейкина 1, который является одним из ключевых модуляторов защитных функций организма [5].

Имеющиеся литературные данные позволяют предположить, что свойства бычьего и человеческого лактоферрина гомологичны.

Экспериментальная часть

Для того, чтобы изучить иммуномодулирующие свойства бычьего лактоферрина, изначально необходимо получить его в очищенном виде.

В ходе работы применяются методики, которые были использованы для выделения лактоферрина из грудного молока [4].

Материалом для нашего исследования служит коровье молоко. Цельное молоко обезжиривают центрифугированием в течение 40 минут, затем фильтруют на воронке Бюхнера. Далее pH фильтрата доводят до значения 4.5, затем отстаивают в течение часа и центрифугируют в течение 30 минут для удаления казеинов. К полученной сыворотке добавляют Сефадекс, затем отмывают несвязавшиеся белки. Задержавшийся ЛФ элюируют градиентом NaCl: 0,1 М – 1М NaCl, содержавших 10 мМ Na-фосфатный буфер, pH 4,5.

На данном этапе выделения было проведено обезжиривание молока и его очистка от казеина.

Этапы выделения контролировали методом аналитического электрофореза в кислой буферной среде (рис.).

1. Цельное молоко

2. Молоко после обезжиривания

3. Молоко после удаления казеина

4. Контроль

Рис. Электрофореграмма.

Из электрофореграммы видно, что фракция лактоферрина присутствует на всех дорожках. Обезжиривание молока и удаление казеина проведено успешно, необходима дальнейшая очистка для получения чистой фракции лактоферрина.

Выводы

Начата работа по выделению и очистке бычьего лактоферрина.

Получение очищенного бычьего лактоферрина является первым и необходимым этапом для дальнейшего изучения его иммуномодулирующей активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродский И. Б., Бондаренко В. М., Томашевская Н. Н., Садчикова Е. Р., Гольдман И. Л. Антимикробные, иммуномодулирующие и пребиотические свойства лактоферрина / Бродский И.Б. [и др.]//БОНЦ УрО РАН. – 2013 – № 4.

2. Steijns J.M., van Hooijdonk A.C.M. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. Br. J. Nutr. 2000. 84 (Suppl. 1): S11–S17.

3. Новоселова М.В. Исследование и разработка технологии получения инкапсулированного лактоферрина: дисс. … канд. тех. наук: 05.18.04 / Новоселова Марина. – Кемерово, 2016. – 133 с.

4. Zakharova, E.T., Shavlovski, M.M., Bass, M.G., Gridasova, A.A., Pulina, M.O., De Filippis, V., Beltramini, M., Di Muro, P., Salvato, B., Fontana, A., Vasilyev, V.B., and Gaitskhoki, V.S. (2000) Arch. Biochem. Biophys., 374, 222–228.

5. Янкелевич И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: дис. ... канд. биол. наук: 14.03.03, 03.01.04 / Янкелевич Ирина. – СПб.2014. – 147 с.

SUMMARY

SEPARATION AND PURIFICATION OF BOVINE LACTOFERRIN, TO STUDY ITS IMMUNOMODULATORY ACTIVITY

Sultanova R., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
197376, St. Petersburg, prof. Popova st., apt. 14, Russian Federation

We conduct the separation and purification of the individual fraction of bovine lactoferrin and a subsequent study of its immunomodulatory activity.

Keywords: *bovine lactoferrin, immunomodulators.*

REFERENCES

1. Brodsky IB, Bondarenko VM, Tomashevskaya NN, Sadchikova ER, Goldman IL Antimicrobial, immunomodulatory and prebiotic properties of lactoferrin/ Brodsky IB [et al.] // Bonzi UB RAS. 2013. № 4.

2. Steijns J.M., van Hooijdonk A.C.M. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. Br. J. Nutr. 2000. 84 (Suppl. 1): S11-S17.

3. Novoselova MV Research and development of technology of encapsulated lactoferrin: dissertation for the degree of candidate of technical sciences: 05.18.04 / Novoselova Marina. Kemerovo.2016. P. 133.

4. Zakharova, E.T., Shavlovski, M.M., Bass, M.G., Gridasova, A.A., Pulina, M.O., De Filippis, V., Beltramini, M., Di Muro, P., Salvato, B., Fontana, A., Vasilyev, V.B., and Gaitskhoki, V.S. (2000) Arch. Biochem. Biophys., 374, 222-228.

5. Yankelevich I. Antimicrobial peptides as endogenous immunomodulators under stress conditions: dissertation for the degree of candidate of biological sciences: 14.03.03, 03.01.04 / Yankelevich Irina. St. Petersburg. 2014. P. 147.

СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ КИСЛЫХ ПРОТЕАЗ ИЗ НАТИВНОГО РАСТВОРА ЧАЙНОГО ГРИБА (MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU)

Хахулина А.И., студ. 4 курса
Руководитель: **Серкова А.Н.,** к. фарм. н., доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Чайный гриб (medusomyces gisevi lindau) известен с древних времен своими полезными свойствами. В состав многокомпонентного нативного раствора чайного гриба входит большое количество ферментов, в том числе протеазы. В статье рассмотрены основные методы выделения и очистки кислых протеаз из нативного раствора чайного гриба и преимущества сорбционного метода.

Ключевые слова: *чайный гриб, нативный раствор, кислая протеаза, сорбция*

Первое научное описание чайного гриба принадлежит немецкому ученому Г. Линдау. Именно его труды стали основой для дальнейших исследований состава и полезных свойств чайного гриба. Чайный гриб (medusomyces gisevi lindau) является примером симбиоза микроорганизмов – дрожжей (Saccharomyces ludwigii, Saccharomyces cerevisiae) и уксуснокислых бактерий (Acetobacter) [1].

Чайный гриб (рис. 1) представляет собой толстую слизистую полупрозрачную пленку, состоящую из нескольких слоев, на поверхности сладкого чая или фруктового сока. Используемые в промышленности чайные грибы имеют тело весом до 1 центнера.

Рис. 1. Мицелиальная пленка чайного гриба.

Согласно литературным источникам [2], в состав нативного раствора чайного гриба входят следующие компоненты: органические кислоты – уксусная (0,05–1,13 %), щавелевая (0,02–0,06 %), лимонная (0,054–0,1 %), глюкуроновая (0,037–1,39 %) и другие; этиловый спирт; липиды; белки и нуклеопротеиды – 5,24 %, в частности ферменты: каталаза, липаза, протеаза, амилаза; пуриновые основания из чайного листа и пигменты: хлорофилл, ксантофилл – 0,08 %; смолы и таннины из чайного листа; антибиотики (медузин); витамины: витамин С (аскорбиновая кислота), витамин B_1 (тиамин), витамин РР (никотиновая кислота).

В области биотехнологии в настоящее время актуальными являются исследования по выделению из жидкости природного происхождения высоко очищенных индивидуальных биологически активных веществ. Целью данной научной работы является выделение и очистка кислых протеаз из нативного раствора чайного гриба.

Кислые протеазы – ферменты из класса гидролаз, которые расщепляют пептидную связь между аминокислотами в белках. Активность протеазы проявляют в основном при pH = 2.0–4.0 и температуре 35–40 °С. Молекулярная масса большинства кислых протеаз лежит в пределах от 32–39 кДа [4].

В работе использовали следующие методы исследования: для определения концентрации общего белка использовали модифицированный метод Лоури с помощью реактива Фолина-Чокальтеу [5]; для определения активности кислой протеазы использовали метод Ансона [6]; для определения белкового компонентного состава нативного раствора чайного гриба использовали метод гельхроматографии.

Анализ белкового компонентного состава нативного раствора чайного гриба проводили методом гельхроматографии. Использовали лабораторную колонку D×H = 1,0×20 см, заполненную сорбентом типа сефадекс фирмы «Sigma» G-80-120. Экспериментальные данные представлены на рис. 2 (А, Б).

Как видно из данных, представленных на рис. 2 (А), на гельхроматограмме нативного раствора чайного гриба по общему белку присутствуют два ярко выраженных пика, которым, согласно построенной калибровочной кривой, соответствуют следующие молекулярные массы: пик 1 – 100 кДа, пик 2 – 68 кДа.

Из данных, представленных на рис. 2 (Б), видно, что эти пики обладают ярко выраженной протеолитической активностью.

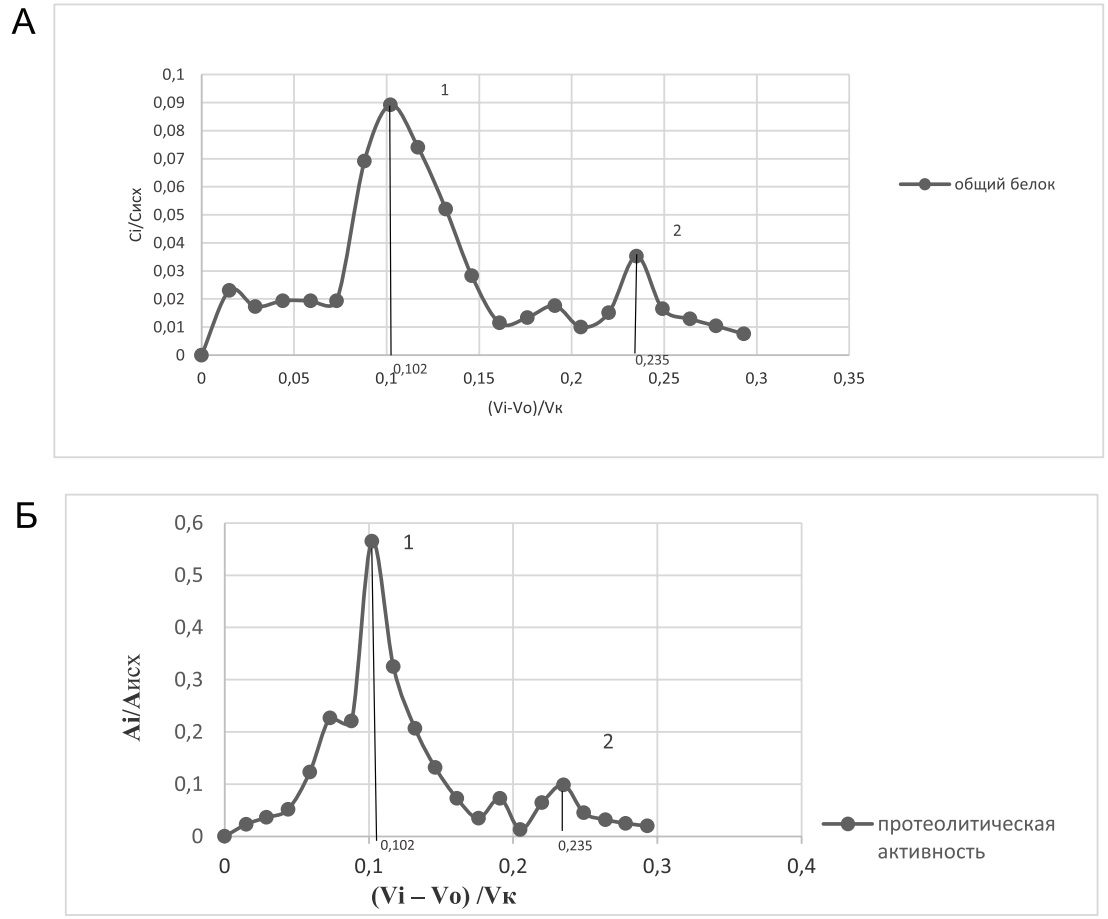


Рис. 2. Гельхроматограмма нативного раствора чайного гриба: А – по общему белку, Б – по активности.

Как видно из представленных данных, нативный раствор чайного гриба состоит из природного комплекса протеолетических ферментов различной молекулярной массы, который требует дополнительной очистки от незначительного количества высоко- и низкомолекулярных примесей белковой природы, с последующим разделением на индивидуальные компоненты.

Поскольку кислая протеаза находится в составе жидкой фазы, то выделять ее можно следующими методами: экстракцией, осаждением, сорбцией/десорбцией.

Главными ориентирами при выборе оптимального метода выделения являются простота и безопасность проводимого процесса. Так как метод жидкостной экстракции подразумевает использование большого количества опасных органических растворителей, а при осаждении фермента образуются малодиссоциирующие соли, способные в ходе длительного воздействия нарушить целостность используемого оборудования, нами был выбран метод сорбции/десорбции.

Преимуществами данного метода являются чистота выделяемого фермента, легкодоступность сырьевых материалов, многоразовое использование сорбентов, простота производственной технологии и удобство применения.

Кислая протеаза активна в кислой области pH, в которой фермент заряжен положительно. Целесообразно разрабатываемую технологию основывать на выделении протеазы и очистке от примесных компонентов путем сорбции при pH < pI, применяя положительно заряженные сорбенты – катиониты. Наиболее широко используют катиониты, имеющие макросетчатую и макропористую структуру. Для проведения исследования были выбраны следующие катиониты: КУ-23, Purolite160, ReliSorb SP400, Биокарб А, Purolite C115E, Purolite C108DR. Характеристика сорбентов представлена в таблицах 1, 2.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА СУЛЬФОКАТИОНИТОВ

Сорбент	Структура	Функциональная группа	Оптимальное значение pH	Насыпной вес, г/мл
КУ-23	макропористая	$R\text{-}SO_3H$	0–14	0,75–09
Purolite160	макросетчатая	$R\text{-}SO_3H$	0–14	0,82–0,86
ReliSorb SP400	макропористая	$R\text{-}SO_3H$	0–14	> 1,10

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КАРБОКСИЛЬНЫХ КАТИОНИТОВ

Сорбент	Структура	Функциональная группа	Коэффициент набухания	Размер зерен, мм
Биокарб А	макросетчатая	R-OOC	5	0,36
Purolite C108DR	макропористая	R-OOC	1,7	0,04
Purolite C115E	макропористая	R-OOC	1,6	0,3

В заключении стоит отметить, что особый интерес к изучению ферментативной активности культуральной жидкости чайного гриба вызван отсутствием доступных результатов исследований именно по данной теме наравне с обширным изучением морфологии чайного гриба, а также выделением ферментов для дальнейшего изучения с целью получения активной фармацевтической субстанции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лунева Н. М. Белковый состав нативного раствора чайного гриба (Medusomyces Gisevi Lindau) / Лунева Н.М., Серкова А.Н. // Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО», Санкт-Петербург, 25–26 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – 254 с.

2. Головинская О. В. Технология пшеничного хлеба с применением культуральной жидкости гриба Medusomyces Gisevi: диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук. СПб. 2013. 127 с.

3. Чешкова А.В. Ферменты и технологии для текстиля, моющих средств, кожи, меха: Учеб.пособие для вузов. – И.: ГОУВПО ИГХТУ, 2007. –282 с.

4. Протеазы (пептидогидролазы). [Электронный ресурс] // Студопедия: [сайт]. Дата обновления: 30.01.2015 URL: http://studopedia.ru/4_124155_amilazi.html (дата обращения: 28.01.2017).

5. Биссвангер Х., Практическая энзимология. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2011. 328 с.

6. Скоупс Р. Методы очистки белков: пер. с англ. М.: Мир, 1985. 45 с.

SUMMARY

SORPTOGRAPHIC METHOD OF EXTRACTION AND PURIFICATION OF THE ACID PROTEASE FROM THE NATIVE SOLUTION OF KOMBUCHA (MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU)

Khakhulina A.I. 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Kombucha is known for its useful properties from the ancient time. The native solution of Kombucha consists of great amount of enzymes including protease. In the article we gave consideration to the main methods of

extraction and purification of the acid protease from the native solution of Kombucha and the advantages of sorptographic method.

Keywords: *Kombucha, native solution, acid protease, sorption.*

REFERENCES

1. Luneva N.M. Protein composition of the Kombucha's native solution (Medusomyces Gisevi Lindau) / N.M. Luneva, A.N. Serkova // Conference of Students and Postgraduates with International Participation "Young Pharmacy Potential of the Future", Saint-Petersburg, 25–26.04.2016. PP. 253–254.

2. Golovinskaya O.V. The technology of bread production based on cultural liquid of Medusomyces Gisevi: dissertatsiya na soiskanye uchenoi stepeni kand. tech. nauk: 05.18.07. Saint-Petersburg, 2013. – P. 127.

3. Cheshkova A.V. Enzymes and Textile, Detergents, Leather and Fur Technologies/ Ivanovo: Ivanovo State University of Chemistry and Technology, 2007. – P. 282.

4. Proteases // Studopedia URL: http://studopedia.ru/4_124155_amilazi.html (access date: 28.01.2017).

5. H. Bisswanger Practical Enzymology/ Moscow: BINOM. 2011. – P. 328.

6. Robert K. Scopes Protein Purification. Principals and Practice/ Moscow: Mir, 1985. – P. 45

DIE FORSCHUNG DER MUTAGENITÄTSFÄHIGKEIT DES KREBSPRÄPARATS BP-C-ZN AN DEN SHR-LABORMÄSSIGEN MÄUSE

Moltschanow W. M., Student des 2. Studienjahrs

Wissenschaftliche Betreuerin: **Kirillowa N.W.,** Doktorin der medizinischen Wissenschaften, Professorin des Lehrstuhls für die Biochemie

Beraterin: **T.P. Christoljubowa**, Dozentin des Lehrstuhls für die Fremdsprachen

Die St.-Petersburger staatliche chemisch-pharmazeutische Akademie,

197376, Sankt Petersburg, Professor Popow Straße 14, die Russische Föderation

***E-mail*:** vladimir.molchanovv@yandex.ru

Im Artikel wird die Forschung der Mutagenitätsfähigkeit des Krebspräparats BP-C-Zn nach der ana-telophasischen Methode der zytogenetischen Analyse am Modell der 3-monatigen labormässigen SHR Mäuse Männchen beschrieben, sowie es werden die Schlussfolgerungen gebracht.

Die Stichwörter: *die Krebspräparate, präklinische Untersuchungen, ana-telophasische Methode der zytogenetischen Analyse, die Chromosommutationen.*

Laut den Ergebnissen der klinischen Forschungen, leisten die Krebspräparaten BP-C, die von der Gesellschaft Meabco A/S entwickelt werden, im Komplex mit bestimmten Metallen antiproliferativen, antiangiogenetischen und apoptischen Effekt auf Tumorzellen. Jedoch sind einige chemische Stoffe fähig, die irreversible Destabilisierung des genetischen Materials der normalen Zellen zu induzieren, indem sie das Anfangsstadium der Kanzerogenität – die Bildung der bösartigen Geschwulst starten, und in diesem Fall werden sie die Karzinogene [1]. So hängt die Sicherheit und die Effektivität der Präparate BP-C von der chemischen Zusammensetzung des komplexen Ions ab. Hierbei erwirbt die besondere Bedeutsamkeit das Problem des Einflusses verschiedener Metalle-Komplexbildner, die das Präparat bilden, auf die Prozesse der Mutagenese. So wird die Einschätzung der Einwirkung des Präparates BP-C-Zn auf die Frequenz der Chromosommutationen in den Zellen des roten Knochenmarkes der Mäusemännchen SHR das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Die Materialien und die Methoden

Die Forschung ist auf 2 Gruppen auf 5 Männchen der labormässigen Auszucht-Mäuse der SHR-Linie im Alter von 3 Monaten erfüllt, die vom Labor des Nikolai Petrow Forschungsinstitutes für Onkologie mit freundlicher Genehmigung weggegeben sind. Die Tiere waren nach den Forderungen auf Befehl des Ministeriums für Gesundheitswesen der Russischen Föderation № 708n in den Käfigen T-3 in Übereinstimmung mit den Normen der Gruppenunterbringung, unter den Bedingungen der natürlichen

Beleuchtung, bei der Temperatur 18–20°C und der relativen Feuchtigkeit der Luft 40–70 %, auf der Unterlage aus keimfreie Holzspäne, mit dem freien Zugang auf das Trinkwasser und das Futter gehalten. Die Tiere bekamen standardmäßiges brikettierte Futter PC-120-1 regelmäßig. Alle experimentalen Arbeiten mit den labormässigen Tieren sind in Übereinstimmung mit allen Regeln und ethischen Normen entsprechend dem Befehl des Ministeriums für Gesundheitswesen der Russischen Föderation № 708n vom 23. August 2010 «Über die Behauptung der Regeln der labormässigen Praxis» und «der Europäischen Konvention für den Schutz der Wirbeltiere, die für die Experimente oder in anderen wissenschaftlichen Zielen verwendet werden» (ETS 123) vom 18. März 1986 (Strassburg) durchgeführt. Das Präparat BP-C (Benzene-Poly-Carboxylic acids complex), untersucht in der vorliegenden Arbeit, ist von der Firma Meabco A/S (Dänemark) patentiert und stellt den Komplex der Benzolpolycarbonsäure mit den Mikroelementen dar. Das Präparat besitzt Anti-Tumor-Wirkung und leistet antiproliferativ, antiangiogenetisch und apoptischen Effekt auf Tumorzellen. Für heute befindet sich BP-C auf dem Stadium der klinischen Tests [2].

Die Mäuse bekamen peroral das Präparat BP-C (0,6 %) im Laufe von 1,5 Wochen in der Dosis die 30 mg/kg. Die Kontrollgruppe der Tiere bekam das Trinkwasser. Nach dem Abschluss des Einnahmekurses des Präparates wurde die Euthanasie durch die zervikale Dislokation, die Autopsie und die Extraktion der Hüftknochen mit der Entfernung der Epiphyse durchgeführt. Die Proben der Hüftknochen waren in den Probenröhren mit der Mischung der Lösungen des Äthanols (96 %) und der Essigsäure (> 99 %) ausgewaschen und unterbracht. Die Muster wurden an der vor dem Licht geschützten Stelle bei der Temperatur nicht höher 4°C bewahrt.

Für die Analyse der Mutagenitätsfähigkeit des Präparates BP-C war aus dem Hüftknochen mit Hilfe der medizinischen Nadel auf die Oberfläche des gegenständlichen Glases die feine Schicht kleiner Zahl des roten Knochenmarkes herausgezogen und verteilt. Es sind 1–2 Tropfen der Lösung des Farbstoffes Acetoorcein weiter beigefügt. Das gegenständliche Glas mit dem Präparat war in die Tasse Petri unterbracht und es ist vom Deckel für 15-20 Minuten bedeckt. Nach der Färbung war das gegenständliche Glas bei der Hilfe des Filterpapiers vom Überfluss des Farbstoffes gereinigt, die Probe des roten Knochenmarkes ist von 1 Tropfen der Lösung der Essigsäure (45 %) ausgewaschen, der Überfluss der Säure war auch entfernt mit dem Filterpapier. Dann war auf das gegenständliche Glas mit der Probe 1 Tropfen der Essigsäure (45 %) beigefügt und war es mit der Deckglasplatte unterbracht. Die vorliegende Methodik war bei der Forschung aller Muster des roten Knochenmarkes verwirklicht.

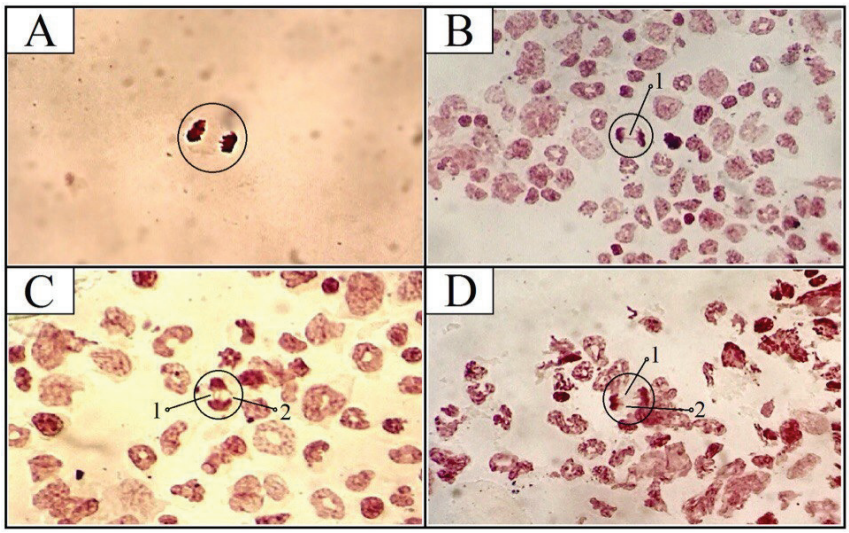


Abb 1: Zellen des roten Knochenmarkes der Männchen der SHR-Linie der labormässigen Mäuse: A) Normale Zelle;
B) Anaphasische Zelle mit der einzelnen Chromosombrücke: 1 – die einzelne Chromosombrücke;
C) Anaphasische Zelle mit der doppelten Chromosombrücke und der einzelnen zerrissenen Brücke:
1 – die doppelte Chromosombrücke; 2 – die zerrissene Chromosombrücke;
D) Anaphasische Zelle mit den pluralen zerrissenen Brücken: 1, 2 – die zerrissenen Chromosombrücken.

So wurde die Bestimmung der Mutagenitätsfähigkeit des Präparates BP-C durch die mikroskopische Analyse des Präparates der festgelegten und gefärbten Zellen des Knochenmarkes durchgeführt. Die Analyse wurde nach

der originellen Methodik, die in 1985 vom schwedischen Gelehrten des Institutes der Genetik der Lund Universität Dr. Heirid Fiskesjo entwickelt ist, mit der Zählung erster 100 normalen ana-telophasischen Zellen und anomalen Zellen mit dizentrischen Chromosomen durchgeführt. Normale und anomale anaphasische Zellen sind auf der Abbildung 1 vorgestellt. Die statistische Bearbeitung der bekommenen Ergebnisse ist mit Hilfe des t-Kriteriums (P=0,95) erfüllt.

Resultaten und Diskussion

Die statistische Bearbeitung der Ergebnisse der Forschung hat vorgeführt, dass sich die Frequenz der Chromosomaberrationen des roten Knochenmarkes der Mäusemännchen (64±0,78%), die das Präparat BP-C-Zn bekommen haben, von der Chromosommutationsrate der Kontrollgruppe (12±0,87 %) glaubwürdig unterscheidet. Es war die Annahme über die hohe Giftigkeit einen der Komponenten des Präparates BP-C-Zn gemacht. So ist die Notwendigkeit entstanden, die Wahrscheinlichkeit des Einflusses des Zinkes und den organischen Teil (BP-C) auf die erhöhte Giftigkeit des Präparats abgesondert zu bewerten.

Weil die Masse des Zinksulfates im Präparat 1,00 Milligrammen ist, bildet die Masse des reinen Zinkes 0,23 Milligramme. So hat der Konsum des Zinkes in der Umrechnung auf das Metall im Komplexbestand 0,69 mg/kg gebildet. Da der ganztägige Konsum des Zinkes für den Menschen in der Norm 0,17 Milligramme/kg bildet, so bildet bei der Umrechnung mit dem Koeffizienten 11 für die Mäuse die Norm 1,8 Milligramme/kg. So übertrat die Dosis des Zinkes, das von den Mäusen mit dem Präparat bekommen wird die ganztägige Norm nicht und war ungiftig. Es lässt die Annahme über die Verbindung der anomal hohen Frequenz der Chromosomaberrationen mit der Handlung des organischen Teiles (BP-C) des Präparates vorzubringen.

Die Schlussfolgerungen

Die Kursaufnahme des Präparates BP-C-Zn bringt zur bedeutenden Größe der Chromosommutationenrate, das Präparat ist genotoxisch. In diesem Zusammenhang entsteht die Notwendigkeit in der individuellen Forschung der organischen Komponente BP-C.

LITERATUR

1. Abilew S. K., Glasjer W. M. *Mutagenes s osnowami genotoksikologii: utschebnoje poßobije* [Mutagenese mit den Grundlagen der Genotoxikologie: das Handbuch]., Moskau, SPb., Nestor-istorija Hrsg., 2015, 302 p.

2. Die Informationen über das Präparat BP-C-Zn auf der offiziellen Webseite der Firma Meabco A/S: www.meabco.com/index.php/5-bp-c1, Zugriffsdatum: 26.01.2017.

SUMMARY

INFLUENCE OF THE ANTINEOPLASTIC MEDICINE BP-C-ZN ON PROCESSES OF THE MUTAGENESIS IN RED MARROW CELLS OF SHR-MICE MALES

Molchanov V.M., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the article the research of influence of the antineoplastic medicine BP-C-Zn on mutagenesis of somatic cells by method of the anaphase-telophase cytogenetic analysis on the model of 3-month-old males of SHR-mice is described, and also the corresponding hypotheses and conclusions based on the results of the obtained data are given.

Keywords: *antineoplastic medicines, preclinical researches, anaphase-telophase method, cytogenetic analysis, chromosomal mutations.*

REFERENCES

1. Abilev S. K., Glazer V. M., *Mutagenez s osnovami genotoksikologii: uchebnoe posobie* [Mutagenesis with bases of genotoxicology: manual]., Moscow, Saint-Petersburg, Nestor-istorija Publ., 2015. – 302 pages.

2. Information on the medicine BP-C-Zn on the official site of the Meabco A/S company. Available at: www.meabco.com/index.php/5-bp-c1 (accessed 26 January 2017).

СЕКЦИЯ 4. СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ МАГИСТРАНТОВ В ОБЛАСТИ БИО- И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ТАНГЕНЦИАЛЬНАЯ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН, УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА

Абашин Ю.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Красильников И.В.**, докт. биол. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: yuriy.abashin@pharminnotech.com

Настоящие исследование направлено на подбор оптимальных условий для проведения ультрафильтрации в тангенциальном потоке, обеспечивающих минимальные потери белка и эффективное удаление детергента при получении гриппозной вакцины.

Ключевые слова: *гриппозная вакцина, ультрафильтрация, детергент.*

Производство противогриппозных вакцин может проиллюстрировать все мировые тенденции развития биотехнологической промышленности. Сложность выделений и работа с протективными поверхностными гриппозными антигенами, которые являются интегральными мембранными белками и необходимость время от времени обновлять вакцинные штаммы, требует постоянной и интенсивной работы по оптимизации всех технологических процессов. Кроме того, повышение требований к качеству вакцин и появление на рынке более совершенных материалов и оборудования, делает целесообразным разработку оптимизации всего технологического процесса для производства вакцин более высокого качества. Одним из самых распространенных в биотехнологической промышленности методом разделения частиц и молекул является ультрафильтрация в тангенциальном потоке. В большинстве случаев данный процесс выполняет задачу по концентрированию макромолекул и удаление низко молекулярных примесей. Однако в ряде случаев процесс ультрафильтрации используется для таких целей как превращение макромолекул связанных с изменением компонентов и их концентрации, оказывающих критическое влияние на структуру целевого компонента. Так, при производстве инактивированной расщепленной гриппозной вакцины помимо, задач по концентрированию и очистки вируса и его компонентов, тангенциальная ультрафильтрация используется для изменения свойств коллоидной системы, которая из себя представляет раствор протективных антигенов вируса гриппа находящихся в комплексе с липидами и детергентами.

Одним из критических этапов производства расщепленной противогриппозной вакцины является дезинтеграция вируса. Суть этого процесса состоит в специфической солюбилизации поверхностных антигенов с использованием ионных и не ионных детергентов. Антигены, которые у вируса гриппа представлен мембранными белками Гемагглютинин и Нейраминидаза, связывается с молекулами детергента и оказывается в составе смешанных белоксодержащих детергентлипидных мицелл. С помощью ультрацентрифугирования происходит осаждение нерастворенных внутренних частей вируса (нуклеокапсида, нуклеокора). Это позволяет добиться в супернатанте только присутствие поверхностных антигенов. Таким образом нежелательные внутренние белки и геномная РНК, которые могут вызывать высокую реактогенность, удаляются из вакцины.

Следующей задачей является удаление детергента из моновакцины. Распространение методов как промышленная хроматография не исключила необходимость предварительного снижения концентрации детергента на этапе ультрафильтрации. Наибольшую сложность в процессе очистки моновакцины от детергента представляют такие процессы как мицеллообразование, адсорбция детергента на белке и агрегация белковых молекул. В отличии от методов связанных с хроматографией, удаление детергента методом ультрафильтрации осуществляется в больше объёме и меньшей концентрацией белка, кроме того скорость удаления детергента относительна невысока. Благодаря этому на этапе ультрафильтрации удается предотвратить нежелательную агрегацию антигенов, которые могут помешать проведению хроматографии вследствие быстрого падения концентрации детергента и высокой локальной концентрации белка на хроматографической матрице. В данном случае ультрафильтрация является незаменимым этапом подготовки моновакцины к хроматографической очистке и в некоторых случаях помогающих исключить хроматогра-

фию. Опыт производства гриппозных вакцин показывает, что попытка удалить детергент без предварительного снижения его концентрации приводит к огромным потерям белка за счет неуправляемой агрегации и задерживании белка на носителе.

Для таких процессов в производстве гриппозных вакцин, как расщепление, освобождение от детергента и очистки, ультрафильтрация в тангенциальном потоке является незаменимой для оптимизации технологии в случае использования других штаммов и детергентов.

При проведении исследований будут проанализированы такие параметры ультрафильтрации как: состав буферной системы, pH, тип детергента, исходная концентрация детергента, концентрация белка, фактор разведения при проведении цикла ультрафильтрации и рейтинг пор мембран.

Эффективность технологии будет оцениваться по следующим параметрам: остаточное содержание детергента, потери антигена, наличие нано размерных частиц будет определяться методом турбидиметрии, по рассеиванию света.

Будет выполнена работа по подготовке системы к следующему циклу работ, то есть ее регенерация, а так же ее консервация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издание, 2015 г.

2. Vaccine Process Technology Jessica O. Josefsberg, 1 Barry Buckland,2 BioEdge Consulting, LLC, 100 Jefferson Avenue, Miami Beach, Florida, 2012.

3. Purifying human influenza virus vaccine – towards a generic strategy.

SUMMARY

TANGENTIAL ULTRAFILTRATION IN THE PRODUCTION OF INFLUENZA VACCINES, IMPROVEMENT METHOD

Abashin YA, 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The aim is the selection of the optimal conditions for ultrafiltration in a tangential flow, ensuring minimal loss of protein and efficient removal of the detergent in the preparation of influenza vaccine.

Keywords*: influenza vaccine, ultrafiltration, detergent.*

REFERENCES

1. State Pharmacpeia f the XIII edition, 2015.

2. Vaccine Process Technology Jessica O. Josefsberg,1 Barry Buckland,2 BioEdge Consulting, LLC, 100 Jefferson Avenue, Miami Beach, Florida, 2012.

3. Purifying human influenza virus vaccine – towards a generic strategy.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ДЛЯ ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ СУППОЗИТОРИЙ

Алексеева В.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: valentine-alekseeva-93@mail.ru

Суппозитории – сложная лекарственная форма, состоящая из лекарственных веществ, которые определяют лечебные свойства, и вспомогательных веществ (суппозиторной основы), обеспечивающих суппозиториям надлежащую массу и форму, необходимую концентрацию лекарственных веществ, нужные

физико-химические свойства. Суппозитории получают с применением последовательно выполняемых технологических операций. В работе рассмотрены разработка состава и технология получения двухкомпонентных суппозиториев и показатели качества суппозиториев.

Ключевые слова: *духкомнонентные суппозитории, показатели качества, суппозитрные основы.*

В настоящее время большой интерес представляют комбинированные суппозитории, содержащие несколько действующих компонентов. В состав могут входить и различные вспомогательные вещества.

Суппозитории – сложная лекарственная форма, состоящая из лекарственных веществ, определяющих фармакологичекий эффект, и вспомогательных веществ (суппозиторной основы, поверхностно-активных веществ, стабилизаторов и др.), обеспечивающих суппозиториям надлежащую массу и форму, необходимую концентрацию лекарственных веществ, нужные физико-химические свойства [1, 2].

В промышленном производстве суппозиториев используется широкий ассортимент основ и специальное оборудование. В технологии суппозиториев очень важным являются следующие факторы: степень дисперсности лекарственных веществ, способ введения их в основу, время, скорость и порядок смешивания компонентов, температурный режим и другие параметры. Они влияют на консистенцию, реологические свойства, однородность, стабильность при хранении суппозиториев. При производстве комбинированных суппозиториев активные компоненты могут обладать разными физико-химическими своствами, быть растворимыми и не растворимыми в основе или в воде, что необходимо учитывать при разработке технологии. В зависимости от сложности рецептуры суппозиториев и физико-химических свойств веществ, входящих в их состав, рассматриваются различные варианты технологических схем производства.

Подготовка исходных материалов включает подготовку лекарственных веществ и основы. Субстанции, не растворимые в основе, должны быть представлены частицами заданного размера. Липофильные или жировые абсорбционные основы расплавляются, при необходимости фильтруются. Композиционные жировые основы получаются сплавлением компонентов с последующим фильтрованием. Гидрофильные основы, например, полиэтиленоксидную, готовят сплавлением полиэтиленоксидов разной молекулярной массы.

К вспомогательным веществам относят различные классы веществ, для которых общим является обеспечение определенных технологических функций при производстве лекарственного препарата. Одним из требований к составу лекарственного препарата является функциональная обоснованность применения вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества, предназначенные для изготовления суппозиториев, классифицируются в зависимости от происхождения и назначения. В зависимости от назначения вспомогательные вещества подразделяются на следующие группы: основы-носители, вещества повышающие температуру плавления и вязкость, гидрофобные растворители, вода и гидрофильные растворители, эмульгаторы типа масло/вода и вода/масло, вещества, облегчающие диспергирование и другие [1, 2]. Множество представленных в настоящее время на фармацевтическом рынке вспомогательных веществ, применяемых в технологии суппозиториев, можно оценить в связи с их практическим использованием и в плане стандартизации, то есть наличия детальной спецификации (данные об ингредиентах, их основе, физико-химических свойствах, стабильности и так далее).

Регламентируются следующие показатели качества суппозиториев [3]:

• Внешний вид – суппозитории должны иметь определенную одинаковую форму и размер; обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения;

• Размер частиц веществ, вводимых в суппозиторную основу по типу суспензии, не должен превышать 100 мкм;

• Однородность массы;

• Температура плавления суппозиториев на липофильной основе не должна превышать 37 ^{o}C;

• Время полной деформации не должно превышать 15 минут;

• Растворение определяется и для суппозиториев на липофильной основе и на гидрофильной;

• Распадаемость;

• Однородность дозирования.

Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись двухкомпонентные суппозитории, содержащие действующие вещества с разными физико-химическими свойствами. В качестве основы были использованы гидрофильная полиэтиленоксидная основа и дифильная основа, содержащая поверхностно-активное вещество. Ак-

тивные ингредиенты вводили в основу в соответствии с их свойствами: нерастворимую субстанцию – по типу суспензии, водорастворимую – растворяли в воде. Суппозитории изготавливали методом выливания. Получены суппозитории торпедовидной формы, однородной массы. Для количественного определения содержания субстанций предлагается использовать метод спектрофотометрии. Показатели качества полученных суппозиториев: температура плавления, время полной деформации (для суппозиториев на дифильной основе), подлинность соответствовали требованиям ГФ.

Выводы

Разработан состав двухкомпонентных суппозиториев, содержащих лекарственные вещества с разными физико-химическими свойствами. В качестве основы предложены гидрофильная и дифильная основы. Полученные суппозитории соответствовали требованиям ГФ по показателям: описание, однородность массы, подлинность, температура плавления, время полной деформации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтическая разработка. Концепции и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.

2. Фармацевтическая технология. Суппозитории. Учебное пособие / под ред. проф. С.А. Кедика. – М.; СПб., ЗАО «ИФТ». – 2015. – 560 с.

Государственная Фармакопея Российской Федерации. – XIII изд. – М., 2015. В 3х ч. Режим доступа http://www.femb.ru/feml.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF TWO-COMPONENT COMPOSITION SUPPOSITORY

Alekseeva V.A., 2nd year master student
St. Petersburgs State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St, St. Petersburgs, 197376, Russian Federation

Suppositories – complicated dosage form consisting of drugs, curative properties are determined, and auxiliaries (suppository base), providing an appropriate amount of suppositories, the desired concentration of drug, the desired physical and chemical properties. Suppositories are prepared by using the process steps performed sequentially. The treatment process as a whole is called a process. The paper discusses the development of composition and technology of production of binary suppositories and quality indicators suppositories.

Keywords: *two-component composition for suppository, quality indicators, Suppositories base.*

REFERENCES

1. Pharmaceutical Development. Concepts and practical advice. – M., 2015. – 472 p.

2. The pharmaceutical technology. Suppository – M, 2015. – 560 p.

3. The State Pharmacopeia of Russian Federation of the XIII edition. – M., 2015. http://www.femb.ru/feml.

ПРОТИВОВИРУСНОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИРОДНОГО И СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Амелина П.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Вайнштейн В.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* polina.amelina@pharminnotech.com

Разработан состав и технология получения комбинированных таблеток, содержащих умифеновир, парацетамол, сухой экстракт эхинацеи и сухой экстракт солодки, обладающих противовирусным, жаропонижающим и иммуномодулирующим действием. Проведена оценка качества полученных таблеток.

Ключевые слова: *арбидол, парацетамол, эхинацея, солодка, комбинированные препараты.*

В настоящее время простудные заболевания вирусного происхождения, в том числе грипп, являются серьёзной проблемой населения. Почти каждый человек не менее одного раза в год страдает от этой патологии. В связи с необходимостью достаточно частого приема лекарственных средств приходится задуматься об относительной безопасности лечения в сочетании с достаточной эффективностью.

Наиболее эффективными современными противовирусными средствами, без сомнения, являются интерфероны, осельтамивир (Тамифлю®), занамивир (Реленза®), тилорон (Амиксин®, Лавомакс®) [1, 2]. Однако эти препараты достаточно дорогие и, учитывая массовость респираторных вирусных инфекций, способны нанести ощутимый удар по бюджету граждан, что часто побуждает искать более дешёвые, в меру действенные и доступные лекарственные средства и способы лечения.

Из синтетических препаратов широкое распространение также получил Арбидол® (международное непатентованное наименование (МНН): умифеновир). Данный препарат обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием: ингибирует вирусный белок гемагглютинин, предотвращая проникновение вируса внутрь клеток, и стимулирует выработку эндогенного интерферона, что способствует подавлению вирусного фона в организме. Арбидол® – достаточно бюджетный вариант, также он имеет благоприятный профиль безопасности и разрешён для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей с двух лет. Как результат – Арбидол® является одним из наиболее часто применяемых иммуномодулирующих и противовирусных препаратов [2, 3].

Любое воспалительное заболевание сопровождается повышением температуры, что ощутимо ухудшает состояние больного. Популярным жаропонижающим средством является парацетамол, который подавляет синтез индукторов воспаления – простагландинов. Парацетамол обладает минимальными побочными эффектами и рекомендуется для применения даже в детской практике [4].

Препараты природного происхождения, как правило, сравнительно недороги и не обладают выраженными нежелательными побочными явлениями. Их применение в основном способствует повышению иммунного статуса организма, а в ряде случаев также проявляется прямое антивирусное действие. Следует отметить однозначное лидерство препаратов эхинацеи пурпурной: среди иммуномодуляторов растительного происхождения удельный вес препаратов эхинацеи составляет около 85% (настойка эхинацеи, Иммунал®, Иммунорм, Эстифан® и другие) [3, 5]. При воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей применяются препараты солодки (лакричного корня). Глицирризиновая кислота, содержащаяся в корнях солодки, обладает доказанной иммуностимулирующей и противовирусной активностью (Коделак® Бронхо, Глицирам, Фосфоглив®, Эпиген) [5].

Исходя из анализа ситуации в области борьбы с массовыми респираторными заболеваниями была выбрана концепция создания лекарственного препарата на основе комбинации лекарственных веществ природного (экстракты эхинацеи и солодки) и синтетического (умифеновир, парацетамол) происхождения, действующих по различным механизмам и, вероятно, проявляющих синергизм в противовирусном, жаропонижающем и иммуностимулирующем действиях. Такой препарат должен быть недорогим, доступным для массового потребителя, достаточно эффективным и безвредным.

Экспериментальная часть

В ходе исследований проводилась разработка комбинированной лекарственной формы; состав таблеток представлен в таблице 1. Таблетки получали методом влажного гранулирования с последующим прессованием.

Таблица 1

СОСТАВ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК

Наименование компонента	Содержание компонента	
	в 1 таблетке, г	в %
Парацетамол	0,200	28,5
Умифеновир	0,100	14,3
Сухой экстракт эхинацеи	0,100	14,3
Сухой экстракт солодки	0,100	14,3
Лактоза	0,093	13,3

Наименование компонента	Содержание компонента	
	в 1 таблетке, г	в %
Поливинилпирролидон (ПВП)	0,070	10,0
Крахмал подсушенный	0,030	4,3
Стеарат кальция	0,007	1,0
ИТОГО	0,700	100,0

Парацетамол, умифеновир, сухие экстракты солодки и эхинацеи, лактозу и крахмал подсушенный смешивали и увлажняли раствором ПВП К-30 в спирте этиловом. Оказалось, что концентрация спирта и ПВП в увлажнителе существенно влияет на процесс гранулирования и консистенцию таблетной массы. Экспериментальным путем определили, что гранулят с лучшими технологическими характеристиками получается при использовании в качестве увлажнителя 10-15% раствора ПВП в 75-80% спирте этиловом.

Таблетки диаметром 12 мм, двояковыпуклые, прессовали на ручном однопуансонном таблеточном прессе Korsch. Механические потери в процессе получения таблеток не превышали 5 %.

Проводили оценку качества таблеток по следующим показателям: внешний вид, средняя масса таблетки, прочность на сжатие, истираемость, распадаемость, потеря в массе при высушивании. Результаты оценки качества таблеток представлены в таблице 2.

Таблица 2

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ПОЛУЧЕННЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК

Показатель качества	Характеристика
Внешний вид	Двояковыпуклые блестящие таблетки тёмно-коричневого цвета с вкраплениями
Средняя масса, г	0,705 ±0,015
Истираемость, %	≤ 1%
Распадаемость в воде, мин	11 ± 2
Прочность на сжатие, кг	6,8 ± 0,7
Потеря в массе при высушивании, %	3,5 ± 0,6

Заключение

Выбран состав и разработана предварительная технология комбинированных таблеток противовирусного назначения, содержащих действующие вещества синтетического (парацетамол, умифеновир) и природного (сухие экстракты эхинацеи и солодки) происхождения. По фармацевтическим показателям таблетки соответствуют требованиям Государственной Фаркопеи (ГФ) XIII издания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Купченко, А. Н. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ / А. Н. Купченко, Ж. Б. Понежева // Архивъ внутренней медицины. 2016. №1 (27) С. 6-12.

2. Шаблакова, А. С. Маркетинговая оценка позиционирования противовирусных средств / А. С. Шаблакова, А. Ю. Петров // Фундаментальные исследования. 2012. №8-1 С. 204-206.

3. Борщук, Е. Л. Анализ иммуномодуляторов на фармацевтическом рынке / Е. Л. Борщук, Ю. Н. Попов, А. Н. Саньков // Известия ОГАУ. 2016. №3 (59) С. 218-221.

4. Таточенко, В. К. О безопасном и эффективном применении жаропонижающих средств у детей / В. К. Таточенко // Вопросы современной педиатрии. 2003. №1 С. 81-85.

5. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/ (дата обращения: 22.02.2017).

SUMMARY

ANTIVIRAL DRUGS BASED ON A COMBINATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF NATURAL AND SYNTHETIC ORIGIN

Amelina P.S. 1st year master student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy

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

The composition and technology of production of combined pills containing umifenovir, paracetamol, dry extract of echinacea and dry extract of licorice with antiviral, antipyretic and immunomodulatory effects was developed. Quality control of the obtained tablets was carried.

Keywords: *arbidol, paracetamol, echinacea, licorice, combination drug.*

REFERENCES

1. Kupchenko, A. N. Actual methods of diagnosis and treatment URTI / A. N. Kupchenko, J. B. Ponezheva // Archives of Internal Medicine. 2016. №1 (27) P.6-12.

2. Shablakova, A. S. Positioning analysis of antiviral drugs / A. S. Shablakova, A. Y. Petrov // Fundamental research. 2012. №8-1 P.204-206.

3. Borschuk, E. L. Analysis of immunomodulators in the pharmaceutical market / E. L. Borschuk, Y. N. Popov, A. N. Sankov // Proceedings of the OSAU. 2016. №3 (59) P.218-221.

4. Tatochenko, V. K. On safe and efficient administration of antipyretic drugs in children / V. K. Tatochenko // Issues of modern pediatrics. 2003. №1 P.81-85.

5. Register of medicines of Russia [Electronic resource]. – Access: http://www.rlsnet.ru/ (date of the application: 22.02.2017).

ПОЛУЧЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ АНТИТЕЛ К ТОТАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ДЕФЕНСИНОВ КРЫС

Андреева Е.А.*, магистрант 1 года обучения

Руководители: **Янкелевич И.А.***,** к.б.н., с.н.с.; **Алешина Г.М.**** к.б.н., в.н.с.

* Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

** Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

E-mail: Katya.Andreeva@pharminnotech.com

Выделена в высокоочищенном виде тотальная фракция дефенсинов крыс RatNP-1, RatNP-2, RatNP-3 и RatNP-4 для последующего получения к ним флуоресцентных поликлональных антител (ПКА).

Ключевые слова: *дефенсины, антимикробные пептиды, флуоресцентные антитела.*

Дефенсины – это группа катионных полипептидов с молекулярной массой менее 10 кДа, в состав которых входит от 29 до 45 аминокислотных остатков. Термин «дефенсины» (от англ. defense – защита) отражает основное функциональное назначение данных пептидов – способность обеспечивать защиту макроорганизма от возбудителей инфекционных болезней [1]. Существует три семейства дефенсинов позвоночных: α-, β- и θ-дефенсины.

Общим для всех дефенсинов признаком является высокое содержание в их составе аминокислоты аргинина, что в значительной степени определяет их катионный заряд и, как следствие, способность к электростатическому взаимодействию с отрицательно заряженными молекулами оболочек микробной клетки, такими как тейхоевые кислоты, фосфолипиды и липополисахариды [2].

Другим отличительным признаком дефенсинов является наличие у них трех внутримолекулярных дисульфидных связей, образованных шестью остатками цистеина. Три дисульфидные связи стабилизируют

доминирующую β-складчатую вторичную структуру дефенсинов и повышают их устойчивость к действию протеиназ. Нативная третичная структура дефенсинов состоит из пространственно разделенных гидрофобных и гидрофильных (положительно заряженных) групп остатков аминокислот. Классическая амфипатическая структура дефенсинов делает их активными мембранотропными соединениями, способными к внедрению в липидный бислой благодаря гидрофобным взаимодействиям [1].

Дефенсины, как физиологически активные вещества, в микромолярных концентрациях отличает широкий спектр антибиотического действия, активное влияние на дегрануляцию тучных клеток, связывание эндотоксина, модуляция активности ионных каналов и синтеза цитокинов, хемотаксическая, опсонизирующая и кортикостатическая активности, и т.д. [2,3]. Это послужило основанием для их всестороннего физико-химического изучения.

В настоящее время дефенсины выделены из клеток и тканей беспозвоночных (медузы, членистоногие, аннелиды, моллюски) и позвоночных (миноги, рыбы, амфибии, птицы, млекопитающие) животных. Кроме фагоцитирующих клеток человека и млекопитающих дефенсины найдены в эпителиальных клетках и железистых структурах [4]. Однако до сих пор не исследовано распространение дефенсинов в различных органах и тканях животных и человека, что необходимо для полного понимания физиологической роли дефенсинов и механизмов реализации их активности.

Наиболее распространенным методом изучения локализации и функций белковых и пептидных молекул является метод флуоресцентных меток. Суть метода состоит в конъюгации флуоресцентной метки с ПКА, полученными в результате иммунизации экспериментальных животных.

Данная работа входит в блок исследований, посвященных изучению физиологических функций дефенсинов крыс, относящихся к группе α-дефенсинов. Получение флуоресцентных ПКА к дефенсинам крыс имеет приоритетное значение для дальнейших исследований по их детекции в организме экспериментальных животных.

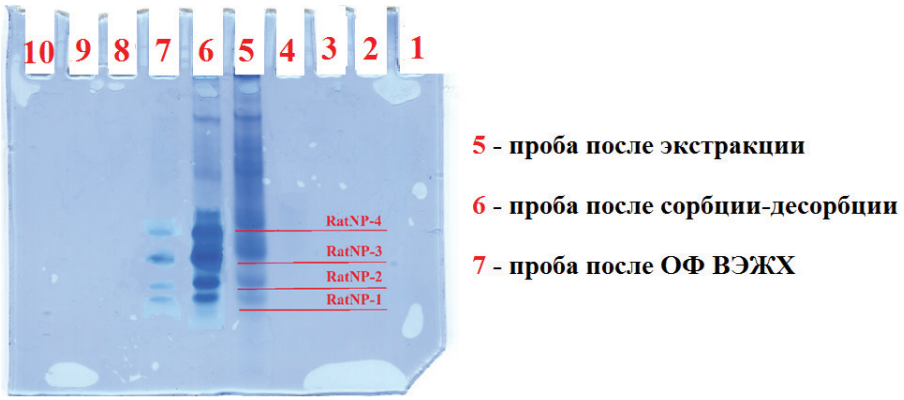


Рис. Электрофореграмма проб, полученных после каждой стадии выделения и очистки.

Концентрацию дефенсинов в пробе определяли спектрофотометрически и рассчитывали с помощью коэффициента молярной экстинкции.

Таким образом, была получена в высокоочищенном виде тотальная фракция дефенсинов крыс с содержанием пептидов 1 мг.

ВЫВОДЫ

Получена тотальная фракция дефенсинов крысы RatNP-1, RatNP-2, RatNP-3 и RatNP-4 с содержанием пептидов 1 мг.

Запланирована иммунизация кроликов очищенной тотальной фракцией дефенсинов крыс, выделение из гипериммунных сывороток очищенных ПКА и их сшивка с флуоресцентными маркерами для дальнейших исследований по детекции дефенсинов в организме экспериментальных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Янкелевич И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: дис. ... канд.биол. наук : 14.03.03, 03.01.04 / Янкелевич Ирина . – СПб.2014. – 147 с.

2. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / Кокряков В.Н. [и др.] // Мед. акад. журн. – 2010. – Т. 10, №4. – С. 149-160.

3. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal / Yang D. [et al.]// Trends in Immunol. – 2002. – Vol. 23, №6. – P. 291-296.

4. Wiesner J.A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system / J. Wiesner, A. Vilcinskas // Virulence. – 2010. – Vol.1 – P.440-464.

SUMMARY

OBTAINING POLYCLONAL ANTIBODIES HERETO TOTAL FRACTION RAT DEFENSINS

Andreeva E. *, 1st year master student

*** St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,**

197376, St. Petersburg, prof. Popova st., apt. 14, Russian Federation

****FSFIS «IEM», 197376, St. Petersburg, acad. Pavlova st., apt. 12, Russian Federation**

We isolated in a highly purified form the total fraction of rat defensins RatNP-1, RatNP-2, RatNP-3 и RatNP-4 and subsequent obtaining hereto fluorescent polyclonal antibodies.

Keywords*: defensins, antimicrobial peptides, fluorescent antibodies.*

REFERENCES

1. Yankelevich I. Antimicrobial peptides as endogenous immunomodulators under stress conditions: dissertation for the degree of candidate of biological sciences: 14.03.03, 03.01.04 / Yankelevich Irina. – St. Petersburg.2014. – P. 147.

2. Kokryakov V.N., Aleshina G.M., Shamova O.V., Orlov D.S., Andreeva Yu.V. Modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of the immunity / Kokryakov V. [et al.]// Med. Acad. Journ. – 2010. – Vol. 10, №4. – P. 149-160.

3. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal / Yang D. [et al.]// Trends in Immunol. – 2002. – Vol. 23, №6. – P. 291-296.

4. Wiesner J.A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system / J. Wiesner, A. Vilcinskas // Virulence. – 2010. – Vol.1 – P.440-464.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ЛИСТЬЕВ ГИНКГО БИЛОБА С ПРИМЕНЕНИЕМ ДВУХФАЗНОЙ СИСТЕМЫ ЭКСТРАГЕНТОВ

Андриянова А.Ю., магистрант 2 года обучения

Руководители**: Буракова М.А.**, к. фарм. н., доц.; **Вайнштейн В.А.**, д. фарм. н., проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: andriyanova.anna@pharminnotech.com

В работе изучен процесс двухфазной экстракции гинкго билоба листьев (ГБЛ), разработаны оптимальные условия экстрагирования с целью дальнейшего использования экстрактов в косметических средствах.

Ключевые слова: *двухфазная экстракция, биологически активные вещества, полярный и неполярный растворители, дифференциальная спектрофотометрия.*

Гинкго двулопастной (GinkgoBilobaL.) (ГБЛ) – относится к семейству гинкговых – Ginkgoaceae. ГБЛ является официнальным сырьем, фармакопейная статья «Гинкго двулопастного листья (Ginkgo biloba folia)» включена в ГФ XIII издания [3].Фармакологические эффекты ГБЛ обусловлены химическим составом биологически активных веществ (БАВ). ГБЛ содержат: флавоноиды (кверцетин, кемпферол, изо-

рамнетин, гинкгетин, рутин), сложные углеводы, органические кислоты, витамины группы В, витамин С, каротиноиды и хлорофиллы, то есть липофильные и гидрофильные БАВ.

Целью настоящего исследования являлось изучение технологического процесса экстрагирования ГБЛ с применением двухфазной системы экстрагентов (ДСЭ).

Для более полного извлечения природного комплекса БАВ использовали экстрагирование ГБЛ системой несмешивающихся растворителей различной полярности. Применение в качестве экстрагента ДСЭ позволяет за один технологический цикл получить одновременно водно-спиртовое и масляное извлечения [1]. В качестве полярной фазы использовали 70% раствор спирта этилового, 70% раствор пропиленгликоля, в качестве липофильной – соевое, вазелиновое, касторовое масла, а также синтетический эмолент – этилгексилкокоат. Соотношение сырье – экстрагент 1:10, соотношение полярной и неполярной фаз 1:1.

Таблица

ПЛАН ФАКТОРНОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ПО ИЗУЧЕНИЮ ПРОЦЕССА ДЭ ГБЛ

Сырье/№ варианта	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
ГБЛ, г	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Соевое масло, мл	10,0	-	-	10,0	-	-	-	-
Касторовое масло, мл	-	10,0	-	-	10,0	-	-	-
Вазелиновое масло, мл	-	-	10,0	-	-	10,0	-	-
Этилгексилкокоат, мл	-	-	-	-	-	-	10,0	10,0
70% раствор спирта этилового, мл	10,0	10,0	10,0	-	-	-	10,0	-
70% раствор пропиленгликоля, мл	-	-	-	10,0	10,0	10,0	-	10,0

ДЭ осуществляли по следующей методике: 1 г сырья помещали в колбу вместимостью 50 мл. Добавляли ингредиенты в соответствии с таблицей, вакуумировали. Нагревали на водяной бане до кипения, затем перемешивали в течение 90 минут при температуре 70°С. Охлаждали, фильтровали под вакуумом. Жидкую смесь оставляли для расслоения на 1-2 суток. По истечении данного времени осуществляли отбор проб для дальнейших исследований.

Для оценки эффективности процесса ДЭ в качестве маркеров были выбраны отдельные группы БАВ, характерные для ГБЛ – флавоноиды и хлорофиллы.

В качестве основных показателей полноты экстракции принимали выход по целевым продуктам и концентрацию извлекаемых веществ в извлечениях.

После получения двухфазных экстрактов проводили определение содержания флавоноидов полярной фазе методом дифференциальной спектрофотометрии [2]. Определение хлорофиллов в неполярной фазе определяли методом спектрофотометрии в видимой области спектра (λ = 650 – 670 нм) [4].

Зависимость концентрации флавоноидов в полярной фазе при ДЭ от выбора системы экстрагентов представлена на рис. 1.

На основании проведенных исследований установлено, что различные масла в разной степени влияют переход флавоноидов в полярную фазу. Также, установлено, что если полярная фаза – 70% раствор спирта этилового, то концентрация флавоноидов выше, чем при использовании в качестве полярной фазы 70% раствора пропиленгликоля.

При этом, в ДСЭ соевое масло: 70% раствор спирта этилового, концентрация флавоноидов в пересчете на рутин максимальна и составляет 0,3555±0,0012%., В результате проведенного анализа выявлено, что при экстракции в системе экстрагентов соевое масло:70% раствор спирта этилового выход флавоноидов в пересчете на сухое вещество составил 71,10±0,51%.

Зависимость концентрации хлорофиллов в масляной фазе при ДЭ от состава полярной фазы системы экстрагентов представлено на рис. 2.

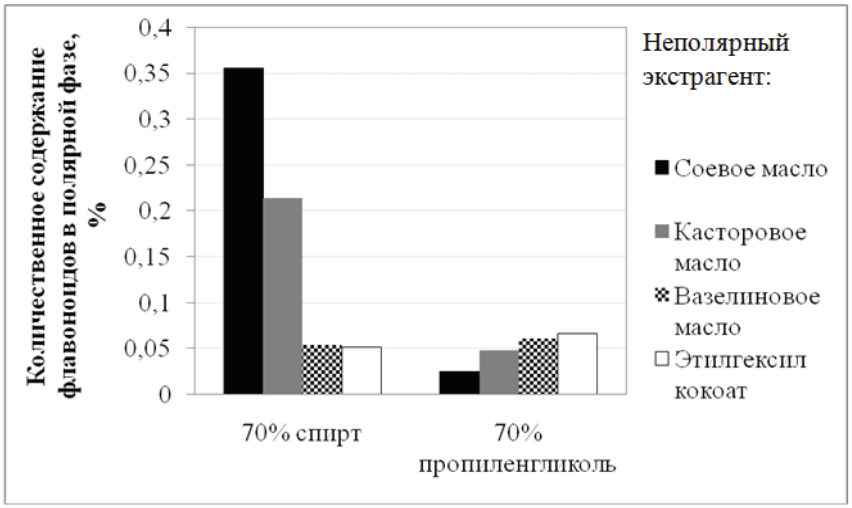


Рис. 1. Концентрация флавоноидов в полярной фазе в зависимости от вида масляной фазы.

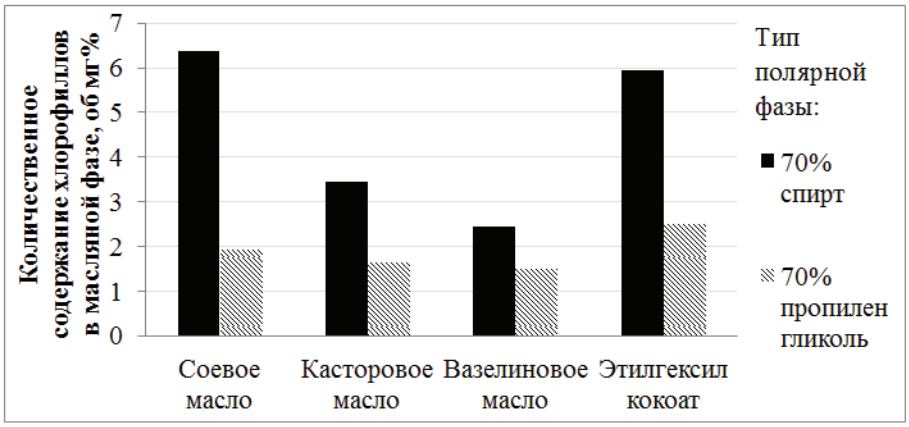


Рис. 2. Концентрация хлорофиллов в неполярной фазе в зависимости от состава полярной фазы.

Полученные результаты показали, что при экстракции ГБЛ в системе соевое масло: 70% раствор спирта этилового концентрация хлорофиллов максимальна и составляет 6,376±0,294 об мг %.

Выводы

Таким образом, на основании проведенных исследований разработан рациональный режим экстрагирования ГБЛ методом ДЭ. Установлено, что состав полярной фазы влияет на переход хлорофиллов в масляную фазу, а состав масляной фазы влияет на переход флавоноидов в полярную фазу. Также, установлено, что оптимальным соотношением экстрагентов для полярной и неполярной фаз равно 1:1. Определено, что содержание флавоноидов в полярной фазе в пересчете нарутин составило 0,3555±0,0012%, а содержание хлорофиллов в масляной фазе – 6,376±0,294 об мг %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнштейн В.А. Двухфазная экстракция в получении лекарственных и косметических средств / В.А. Вайнштейн, И.Е.Каухова. – М. : Проспект Науки, 2010. – 104 с.

2. Горшкова А.В. Экстрагирование травы зверобоя растворителями, применяемыми в составах лекарственных и косметических средств / А.В.Горшков, В.А. Вайнштейн, И.Х.Хазаа // Материалы 6 Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения», Санкт-Петербург, 4-6 июля 2002 г. – СПб., 2002. – С. 58-61.

3. Государственная фармакопея Российской федерации/ МЗ РФ. – 13-е изд. – М., 2016. – Режим доступа:http://femb.ru

4. Минина С.А. Химия и технология фитопрепаратов/ С.А.Минина, И.Е.Каухова. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2009. – 560 с.

SUMMARY

RESEARCHING TECHNOLOGICAL PROCESS EXTRACTION GINKGO BILOBA LEAVES WITH USING A BIPHASIC SYSTEM EXTRAGENTS

AndriyanovaA.Yu.,2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

There have been researched two-phase extraction processes of Ginkgo biloba leaves, have been developed optimal conditions for the extraction of raw materials on purpose to use extracts in cosmetics in this article.

Keywords: *two-phase extraction, biologically active substances, polar and non-polar solvents, differential spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Vaynshteyn.V.A.The two-phase extraction in obtaining medicines and cosmetics. / V.A. Vaynshteyn, I.E. Kauhova. – M.: Prospect of Science, 2010. – 104 s.

2. Gorshkova A.V. Extraction of grass hypericum solvents are used in the formulations of medicines and cosmetics // A.V. Gorshkova, V.A. Vaynshteyn, I.H. HazzaMaterials of the 6 International Congress “Actual problems of creating new drugs of natural origin”, St. Petersburg, 4-6 July 2002. – SPb., 2002. – S. 58-61.

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation / MZ RF.-13th edition. – M., 2016. – Access mode: http://femb.ru

4. Minina S.A.Chemistry and Technology of herbal remedies. / S.A. Minina, I.E. Kauhova M.: GEOTAR-MED, 2009. – 560 s.

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Бабич А.Г., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Буракова М.А.**, к.фарм.н., доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Babich.Aleksandr@pharminnotech.com

Российский рынок иммуномодуляторов по данным Государственного реестра лекарственных средств 2017 г., согласно делению препаратов на группы по происхождению, представлен: микробными, тимическими иммуномодуляторами, цитокинами, нуклеиновыми кислотами, растительными и химическими чистыми иммуномодуляторами. Препараты производятся преимущественно в России. Выпускаются в виде лиофилизатов и растворов для инъекций.

Ключевые слова: *иммуномодулирующие препараты, российский рынок.*

Иммунитет – особое биологическое свойство многоклеточных организмов, направленное на защиту от генетически чужеродных факторов: микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших, грибов), инородных молекул и др.[1] Восстановление и регуляция иммунитета является одной из важнейших проблем современной медицины, так как значительное число врожденных и приобретенных заболеваний человека сопровождается нарушением функций иммунной системы.

Важным аспектом в предупреждении рецидивов и лечении заболеваний, а также в профилактике иммунодефицитов, является сочетание базовой терапии с рациональной иммунокоррекцией. Поэтому важное значение приобретает изучение и поиск новых иммуномодулирующих средств.

Иммуномодуляторы – это лекарственные препараты, восстанавливающие при применении в терапевтических дозах функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту). Клинический эффект иммуномодуляторов определяется особенностями их строения и механизмов воздействия на разные функции иммунной системы. В настоящее время по происхождению выделяют следующие группы иммуномодуляторов:

- микробные;
- тимические;
- цитокины;
- нуклеиновые кислоты;
- химически чистые и синтезированные;
- растительного происхождения. [2]

В Таблице 1 представлены примеры препаратов, относящиеся к вышеуказанным группам иммуномодулирующих средств. В качестве источника информации использовали Государственный реестр лекарственных средств 2017 г., представленный на официальном сайте Минздрава России. [3]

Таблица

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПО ПРОИСХОЖДЕНИЮ

Группа	Подгруппа	Торговое наименование	Производитель
1	2	3	4
1. Химически чистые и синтезированные	Низкомолекулярные	Галавит®	ЗАО «Центр современной медицины «Медикор» (Россия)
		Галавит®	ООО «Сэлвим» (Россия)
		Гепон	ООО «ИММАФАРМА» (Россия)
		Глутоксим®	ЗАО «ФАРМА ВАМ» (Россия)
		Изопринозин	Тева Фармацевтические предприятия Лтд (Израиль)
		Иммуномакс	ООО «Иммафарма» (Россия)
	Высокомолекулярные	Полиоксидоний®	ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия)
2. Микробной природы	Естественные	Бронхо-Мунал®	«Сандоз» (Словения)
		Имудон®	ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм» (Россия); «Эббот Хелскеа САС» (Франция)
		ИРС® 19	ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм» (Россия)
		Пирогенал	ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи (Россия)
		Рибомунил	Пьер Фабер Медикамент Продакшн (Франция)
	Полусинтетические	Рузам®	ООО «Рузам-М» (Россия)
		Ликопид®	ЗАО «Пептек» (Россия)

Группа	Подгруппа	Торговое наименование	Производитель
1	2	3	4
3. Нуклеиновые кислоты	Естественные	Натрия нуклиенат	ОАО Биосинтез (Россия)
		Деринат®	ООО «ФармПак» (Россия); ЗАО ФП Тезномедсервис (Россия)
	Синтетические	Полудан®	ООО «ВЕРОФАРМ» (Россия); ООО «ЛЕНС-Фарм» (Россия)
4. Цитокины			
4.1 Интерлейкины	Рекомбинантные	Ронколейкин®	ООО «Стратегия» (Россия) ООО «БИОТЕХ» (Россия)
		Беталейкин®	ООО «Мебиал» (Россия); ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ ФМБА» (Россия)
4.2 Интерфероны	Природные	Инферон®	ФГУП «НПО «Микроген» (Россия)
		Интерферон бета- 1b	ЗАО «БИОКАД» (Россия)
		Лейкинферон	ООО НПФ Интекор (Россия)
	Рекомбинантные	Кипферон®	ООО «Алфарм» (Россия)
		Реаферон®	ЗАО «Вектор-Медика» (Россия)
		Роферон-А	Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд (Франция)
4.3 Индукторы интерферона	Синтетические соединения	Амиксин®	ОАО «Дальхимфарм» (Россия); ОАО «Фармстандарт Томскхимфарм» (Россия)
		Циклоферон®	ООО НТФФ «Полисан» (Россия)
	Природные соединения	Аллокин-альфа	ООО «Аллоферон» (Россия)
		Ридостин	ООО «Диафарм» (Россия)
5. Растительные		Эхинацеи пурпурной экстракт	ЗАО «Альтайвитамины» (Россия)
		Иммунал®	«Сандоз» (Словения)

К тимическим иммуномодуляторам первого поколения, полученных на основе экстрактов центрального органа иммунитета (тимуса), относятся Тактивин® (ОАО «Биомед» им. Мечникова, Россия) и Тималин® (ООО «Самсон-Мед», Россия) [4,5,6] .

Препараты этой группы индуцируют образование, дифференцировку и функциональную активность Т-лимфоцитов и их субпопуляций, регулируют реакции клеточного иммунитета, восстанавливают иммунологическую реактивность. А также оказывают гомеостатическое влияние на систему гомеостаза и обмен веществ, симулируют репаративные процессы и кроветворение в случае их угнетения. [7]

В настоящее время, все большее внимание уделяется разработке лекарственных форм на основе аналогов физиологически активных пептидов – коротких синтетических пептидов состоящих из 2-4 аминокислотных остатков, более совершенных с точки зрения конечного продукта и технологии их производства. Синтетические пептиды, как правило, стабильны, способны к проникновению через биологические барьеры как за счет пассивного так и активного транспорт. [8]

Препараты 2 и 3–го поколения группы тимических иммуномодуляторов, представляют собой синтетические аналоги естественных гормонов тимуса или фрагментов этих гормонов, обладающих биологической активностью:

Тимоген® – дипептид глютамил-триптофан (ЗАО «МБНПН «Цитомед», Россия);

Бестим® – гамма-D-глутамил-триптофан натрия (ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ ФМБА, России»)

Имунофан® – аргинин-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (ООО НПП «БИОНОКС», Россия).

В настоящее время препараты иммуномодуляторов выпускаются в виде различных лекарственных форм (ЛФ). Наиболее распространены лиофилизаты для приготовления растворов для инъекций, местного и наружного, интраназального применения, приема внутрь, а также растворы для инъекций. В общем объеме ассортимента эта группа ЛФ составляют до 70%.[3]

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы // М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа», 2013. – 280 с.

2. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие клиническое применение / Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Фарматека. – 2004. – №7. – С. 10-15.

3. Государственный реестр лекарственных средств 2017 [Электронный ресурс] Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/

4. Лопухин ВМ. Клинический опыт коррекции иммунной системы активным фактором тимуса (Т-активином) // Итого науки и техники. Сер.: Иммунология. – М.:ВИНИТИ, 1982. – №10. – С.30-44.

5. Морозов В.Г. Иммунологическая функция тимуса/ В.Г.Морозов, В.Х.Хавинсон //Успехи современной биологии. – 1984. – Вып.1. – С. 36-49.

6. Морозов В.Г. Выделение, очистка и идентификация иммуномодулирующего пептида, содержащегося в тимусе телят и человека / В.Г.Морозов, В.Х.Хавинсон // Биохимия. – 1981. – Вып.9. – С.1652-1658.

7. Морозов В.Г. Роль пептидных биорегуляторов тимуса в патогенезе иммунодефицитов : автореферат дис. доктора медицинских наук : 14.00.16; 14.00.36 / Воен.-мед. акад. им. с. м. Кирова. – Ленинград, 1990. – 47 с.

8. Морозов В.Г. Пептидные тимомиметики / В.Г.Морозов, В.Х. Хавинсон, В.В.Малинин//СПб.: Изд-во «Наука», 2000. – 158 с.

SUMMARY

IMMUNOMODULATORS ON THE PHARMACEUTICAL MARKET

Babich A.G., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

By the data of the State Register of medicinal products in 2017, the Russian market of immunomodulators according to the division of products into groups by origin, is presented: microbial, thymic immunomodulators, cytokines, nucleic acids, plant and chemically pure immunomodulators. Medicines are produced mainly in Russia. They are available in the form of freeze-dried products and solutions for injection.

Keywords: *immunomodulatory drugs, Russian market.*

REFERENCES

1. Khaitov R.M. Immunology: structure and function of the immune system // Moscow: Publishing Group “Geotar Media”, 2013. – 280 p.

2. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Immunomodulators: classification, pharmacological effects, clinical application // Farmateka. – 2004. – №7. – P. 10-15.

3. State Register of Medicinal Products 2017 [electronic resource] Access: http://grls.rosminzdrav.ru/

4. Lopuhin V.M. Clinical experience with the correction of the immune system active factor in the thymus (T-activin) // Total science and technology. Ser .: Immunology. – Moscow: VINITI, 1982. – №10. – P.30-44

5. Morozov V.G. Immunological function of the thymus / V.G. Morozov, V.Kh. Khavinson // Successes of modern biology. – 1984. Iss.1. – P. 36-49.

6. Morozov V.G. Isolation, purification and identification of the immunomodulatory peptide contained in the thymus of calves and human / V.G. Morozov, V.Kh. Khavinson // Biochemistry. – 1981. – Iss.9. – P. 1652-1658.

7. Morozov V.G. The role of the thymic peptide bioregulators in the pathogenesis of immune deficiencies: abstract dis. Doctors of medical sciences: 14.00.16; 14.00.36 / Military Medical Academy C.M. Kirov. – Leningrad, 1990. – 47 p.

8. Morozov V.G. Peptide timomimetiks / V.G.Morozov, V.Kh. Khavinson Khavinson, V.V. Malinin // SPb .: Publishing house "Science", 2000. – 158 p.

РОЛЬ ФАКТОРОВ ЗАЩИТЫ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ГРИБОВ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО КСЕНОБИОТИКАМИ

Багнюкова А.В., магистрант 2 года обучения
Руководители: **Яковлева Е.П.**, докт. биол. наук, проф.
Кузикова И.Л., вед. н. с. НИЦЭБ РАН, канд. биол. наук.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: nastena.bagnyukova@mail.ru

Установлено, что одним из механизмов повышенной толерантности микромицетов к нонилфенолу являются адаптивные изменения в клеточной проницаемости грибов в сторону ее ингибирования. Наряду с усилением таких адаптационных факторов патогенности грибов как пигменты и полисахариды [1], нонилфенол способствует активации протеолитических ферментов. Следствием такого воздействия может быть увеличение в микробоценозах штаммов грибов с повышенной вирулентностью.

Ключевые слова: *нонилфенол, клеточная проницаемость, протеолитические ферменты.*

В настоящее время одной из наиболее серьезных современных экологических проблем является загрязнение окружающей среды гормоноподобными ксенобиотиками, в частности нонилфенолами (НФ), в связи с выявленными их свойствами как эндокринных деструкторов. Нонилфенолы образуются в результате неполной микробной трансформации этоксилированных НФ, которые широко используются как неионогенные ПАВ во многих отраслях промышленности и в быту [3]. В окружающую среду НФ попадают, главным образом, за счет недостаточной очистки сточных вод на водоочистных сооружениях и обнаруживаются во всех экосистемах – воздухе, воде, донных отложениях, почве. Проявляя высокую персистентность, НФ аккумулируются водными и почвенными организмами, оказывая на них токсичное действие [4]. Установлено, что терригенные грибы, выделенные из донных осадков прибрежной зоны восточной части Финского залива, проявляют толерантность к НФ, по сравнению с другими видами гидробионтов [2]. Однако исследования, посвященные изучению влияния НФ на адаптационные факторы защиты (в том числе патогенные) оппортунистических грибов весьма ограничены.

Экспериментальная часть

Исследования проводили с использованием штаммов грибов *Aspergillus tubingensis* шт.6*, Penicillium glabrum* шт.3*, Penicillium expansum* шт.4., выделенных из донных осадков Финского залива и обладающих высокой устойчивостью к НФ. Технический нонилфенол CAS: 84852-15-3, производства Sigma-Aldrich, США, вносили в питательные среды в виде растворов в этиловом спирте. Концентрация НФ, ингибирующая рост исследуемых штаммов более чем на 90%, превышает 100 мг/л.

Одной из причин высокой устойчивости грибов к исследуемому ксенобиотику могут быть изменения клеточной проницаемости грибов, возникающие под воздействием НФ. Для анализа клеточной проницаемости использовали культуры грибов в стационарной фазе роста, выращенные в жидкой среде Чапека с 2% глюкозы. Изменения клеточной проницаемости оценивали по выходу метаболитов, поглощающих в

УФ-области 220-350 нм. К 200 мг влажной биомассы добавляли 20 мл дистиллированной воды и инкубировали в течение 1 часа на шейкере Certomat BS-1 при 230 об./мин и температуре 30±1°С. Оптическую плотность супернатанта измеряли на спектрофотометре Genesys 10uv scanning (Thermo Spectronic, США). Установлено, что проницаемость клеточных оболочек у исследуемых штаммов в условиях действия НФ снижается незначительно на 13 и 29% у *Penicillium glabrum* шт.3 и *Penicillium expansum* шт.4 соответственно. Более выраженный эффект снижения клеточной проницаемости до 60% наблюдается у культуры *Aspergillus tubingensis* шт.6 (рис).

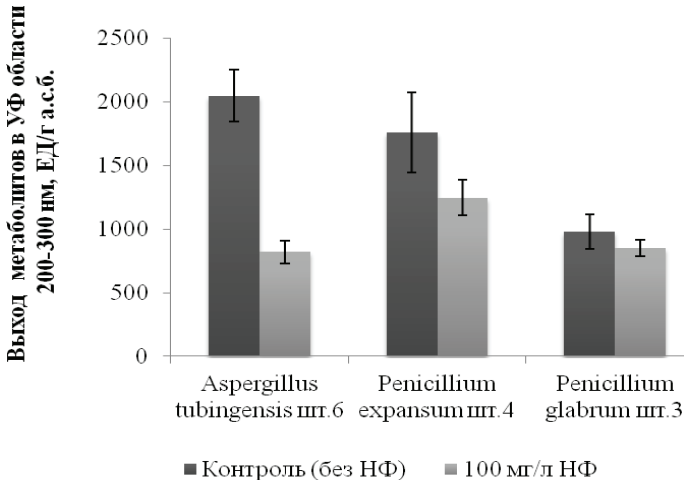


Рис. Влияние нонилфенола на клеточную проницаемость мицелиальных грибов.

Следует отметить, что выделенные штаммы грибов относятся к условно-патогенным микроорганизмам, способным при определенных условиях вызывать различные заболевания у человека. Образование протеолитических ферментов рассматривается, как важный фактор патогенности различных микроорганизмов, в том числе оппортунистических грибов. Протеолитическую активность грибов определяли на агаризованной среде – мясо-пептонной желатине по общепринятому методу, а именно по диаметру зоны разжижения желатины. Культивирование грибов проводили при 20°С в течение 10 суток. Желатиназную активность определяли как отношение диаметра зоны разжижение желатины к диаметру колонии и выражали в процентах от контроля. В условиях действия НФ протеолитическая активность у штаммов *Aspergillus tubingensis* шт.6 и *Penicillium expansum* шт.4 возрастает в 1.4-1.5 раза.

Ранее было установлено, что НФ может способствовать усилению и других факторов патогенности оппортунистических грибов, в том числе обладающих адаптационными свойствами – пигментов и полисахаридов [1].

Выводы

Установлено, что наряду с усилением таких адаптационных факторов патогенности грибов как пигменты и полисахариды [1], НФ способствует активации протеолитических ферментов. Следствием такого воздействия может быть увеличение в микробоценозах штаммов грибов с повышенной вирулентностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузикова И. Л., Тилева Е. А., Зайцева Т. Б., Медведева Н. Г. Влияние нонилфенолов на терригенные микромицеты прибрежной зоны восточной части Финского залива // Микология и фитопатология. 2015. Т.49, вып.4. – С. 249-256.

2. Куценко А. В. Влияние гормоноподобных поллютантов на рост и ферментативную активность мицелиальных грибов // Сборник материалов конференции «Молодая фармация – потенциал будущего» СПб, 2015. – С. 181-184.

3. Corvini PFX, Schäffer A, Schlosser D. Microbial degradation of nonylphenol and other alkylphenols – our evolving view // Applied Microbiology & Biotechnology. – 2006. – 72(2) – P. 223-243.

4. Mao Z., Zheng X.-F., Zhang Y.-Q., Tao X.-X., Li Y., Wang W. Occurrence and Biodegradation of Nonylphenol in the Environment. Int. J. Mol. Sci. 2012, 13. – 491-505.

SUMMARY

THE ROLE OF PROTECTIVE FACTORS FOR OPPORTUNISTIC FUNGI UNDER STRESS CAUSED BY XENOBIOTICS

Bagnyukova A.V., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy:
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

It was found that one of the mechanisms for increased tolerance of fungi to nonylphenol are adaptive changes in the cell permeability of the fungi in the direction of its inhibition. Along with strengthening these adjustment factors pathogenicity of the fungi as pigments and polysaccharides [1], nonylphenol contributes to the activation of proteolytic enzymes. The consequence of such exposure may be an increase in the microbial cenoses of fungi strains with increased virulence.

Keywords: *nonylphenol, cell permeability, proteolytic enzymes.*

REFERENCES

1. Kuzikova I. L., Tileva E. A., Zaitseva T. B., Medvedeva N. G. Effect of Nonylphenol on terrigenous micromycetes of the coastal zone of Eastern Gulf of Finland // Mikologiya I Fitopatologiya. 2015. V. 49, № 4. – P. 249-256.

2. Kutsenko A.V. Effect of hormone-like pollutants on the growth and enzymatic activity of filamentous fungi // the Collection of materials of conference "Young pharmacy – potential future". St. Petersburg, 2015. – P. 181-184

3. Corvini PFX, Schäffer A, Schlosser D. Microbial degradation of nonylphenol and other alkylphenols–our evolving view // Applied Microbiology & Biotechnology. – 2006. – 72(2) – P. 223–243.

4. Mao Z., Zheng X.-F., Zhang Y.-Q., Tao X.-X., Li Y., Wang W. Occurrence and Biodegradation of Nonylphenol in the Environment. Int. J. Mol. Sci. 2012, 13, 491-505.

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ В ЭКОНОМИКЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КЛАСТЕРЫ

Бадирова К.И., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Слепнев Д.М.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Karina.badirova@mail.ru

Раскрыта сущность синергетического эффекта в фармацевтических кластерах. Показано, что он достигается за счет: эффекта перетока инноваций и компетенций в кластере; эффекта синергии финансовых потоков; эффекта совместного использования инфраструктурных объектов; эффекта снижения транзакционных издержек.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, фармацевтическое производство, фармацевтические кластеры, синергетический эффект.*

Синергия (от греч. synergos – вместе действующий) – «возрастание эффективности деятельности в результате соединения, интеграции, слияния отдельных частей в единую систему за счет так называемого системного эффекта, эмерджентности» [1].

В современном экономическом понимании синергетический эффект подразумевает согласованные действия, кооперацию и может проявляться в различных формах, как то: сотрудничество, кооперация, партнерство и слияние.

Понятие «экономического синергетического эффекта» опирается на фундаментальные теории и принципы эволюции, самоорганизации, диалектики, кибернетики, систем и других теорий. Синергетические процессы в экономике выражаются в соответствующих эффектах. Их изучение и использование позволяет увеличить эффективность экономической деятельности. В экономике синергетический эффект заключается в превышении результатов совместного действия элементов системы над их суммой [2].

Характеристики форм синергии представлены в таблице.

Таблица

ФОРМЫ СИНЕРГИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНТЕГРИРУЕМЫХ РЕСУРСОВ

Формы синергии	Характеристика
Операционная синергия	Включает экономию на масштабе, экономию на гибкости и ускоренный рост на новых или существующих рынках. Экономия на масштабе достигается за счет роста производительности, снижения постоянных издержек на единицу продукции благодаря увеличению объема производства, увеличения загрузки мощностей. Экономия на гибкости обусловлена увеличением управленческой гибкости, гибкости сбытовой сети и ее рыночных исследований, более полным охватом потребителей. Ускоренный рост выражается в расширении рынка, создании или укреплении рыночной ниши, кооперации в области НИОКР, создании новых продуктов, укреплении рыночных позиций.
Финансовая синергия	Выражается в снижении инвестиционных рисков образуемой компании (к ним относят деловой и финансовый риски). Снижение делового риска характеризуется увеличением стабильности денежных поступлений, снижение финансового риска выражается в укреплении платежеспособности компании, что в итоге должно привести к снижению затрат на капитал, то есть удешевить привлечение, как собственного, так и заемного капитала.
Управленческая синергия	Достигается за счет создания новой системы управления, характеризующейся меньшими управленческими затратами и более эффективными управленческими решениями.
Инвестиционная синергия	Достигается увеличением инвестиционной мощности компании, возможностью реализации более крупных инвестиционных проектов, проявляется в экономии инвестиционных ресурсов.
Информационная синергия	Обусловлена доступностью и эффективностью использования общих информационных каналов, что позволяет получать полную и достоверную информацию о внешней среде организации.

Применительно к фармацевтическим кластерам схема синергетического эффекта представлена на рисунке.

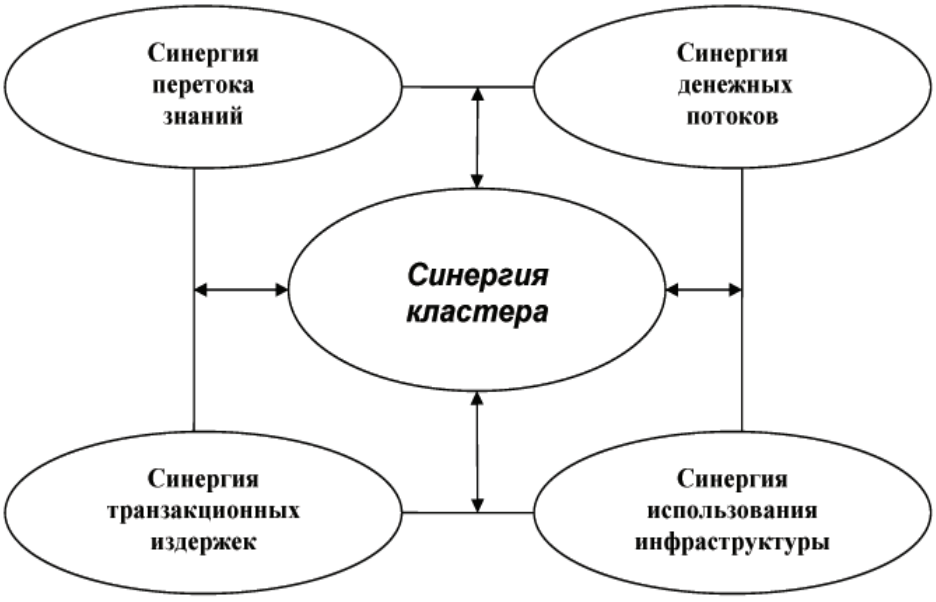


Рис. Синергетический эффект кластеров

Источник: [3]

В фармацевтических кластерах наиболее явный синергетический эффект достигается в совместном использовании инфраструктуры фармкластеров, и не только инженерной, но и научно-исследовательской и образовательной. Так, например, становится возможным коллективное использование созданных исследовательских центров, лабораторий, способных проводить доклинические исследования прототипов лекарственных препаратов, коллекции штаммов, центров контроля качества лекарств, других фирм, оказывающих аутсорсинговые услуги.

Кластеры имеют конкурентные преимущества в сфере логистики, в первую очередь, при реализации своей продукции, а при централизации закупок сырья и транспортировке готовой продукции могут быть снижены транспортные издержки. Наличие в составе кластера образовательных учреждений снижает издержки резидентов на подготовку кадров и способствует развитию этих учреждений, что, в свою очередь, создает предпосылки для повышения качества образования и, соответственно, квалификационного уровня специалистов для данного кластера. В кластерах имеет место переток компетенций, носителями которых являются специалисты предприятий, входящих в кластер, меняющие место работы в пределах этого кластера. Это способствует росту интеллектуального потенциала кластера в целом. Также преимущество фармкластеров заключается в том, что через свои саморегулируемые организации они могут оказывать большее лоббистское влияние, в первую очередь на органы власти субъектов РФ, по сравнению с отдельными фармацевтическими предприятиями, поскольку кластеры играют важную роль в экономике регионов своей локализации [4].

Вывод

В фармацевтических кластерах синергетический эффект достигается за счет: эффекта перетока инноваций и компетенций в кластере; эффекта синергии финансовых потоков; эффекта совместного использования инфраструктурных объектов; эффекта снижения транзакционных издержек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Райзберг, Б.А., Лозовский, Л.Ш., Стародубцева, Е.Б. Современный экономический словарь – 6-е изд., перераб. и доп. / Б.А. Райзберг, Л.Ш. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – М.: ИНФРА-М, 2011. – 495 с.

2. Грунина, О.А. Формирование финансового стратегического эффекта в экономике России: автореф. дис. докт. экон. наук. – М., 2011. – 40 с.

3. Хасанов, Р.Х. Синергетический эффект кластера // Проблемы современной экономики. – 2009. – №3(31). – С. 105.

4. Слепнев, Д.М., Иванов, А.С. Кластерное развитие отечественной фармацевтической промышленности //Экономика и управление: научно-практический журнал. – 2015 №4. – С. 39-40.

SUMMARY

THE SYNERGISTIC EFFECT IN ECONOMICS AND PHARMACEUTICAL CLUSTERS

Badirova K.I., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The essence of the synergistic effect in pharmaceutical clusters was disclosed. It has been shown that it is achieved through: the effect of the overflow of innovation and competence in the cluster; synergy of financial flows; the effect of sharing infrastructure facilities; the effect of lowering transaction costs.

Keywords: *pharmaceutical market, pharmaceutical manufacturing, pharmaceutical clusters, synergistic effect.*

REFERENCES

1. Raizberg B.A., Lozovsky L.S., Starodubtseva E.B. Modern Economics Dictionary – 6 th ed., Revised. and ext. / B.A. Raizberg, L.S/ Lozovsky, E.B. Starodubtseva. – M.: INFRA-M, 2011. – 495 p.

2. Grunina O.A. Formation of strategic financial effect in the Russian economy: Author. Dis. Doctor. econ. Science. – M., 2011. – 40 p.

3. Hasanov B.C. The synergistic effect of the cluster // Problems of modern economy. – 2009. – №3 (31). – p. 105.
4. Slepnev D.M. Ivanov A.S. The cluster development of the domestic pharmaceutical industry / Economy and Management: Scientific and practical journal. – 2015 №4. – p. 39-40.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ХРАНЕНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ

Березин С.М., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Марченко А.Л.** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: serega93.08@mail.ru

Система водоподготовки является одним из ключевых аспектов при проектировании фармацевтического предприятия. При разработке системы необходимо не только обеспечить нужным объемом воды все производство, но и обеспечить сохранение ее технологических параметров, таких как температура, pH, электропроводность, микробиологическая чистота и др., при хранении. Современные технологии позволяют поддерживать качество воды, согласно стандартам, действующим в каждой стране.

Ключевые слова: *системы хранения, вода очищенная, вода для инъекций*.

Системы хранения и распределения воды для фармацевтических целей относятся к наиболее ответственным и сложным, так называемым «критическим» этапам всего технологического процесса производства и/или изготовления лекарственных средств. Они играют важнейшую роль в обеспечении качества воды очищенной и воды для инъекций, поскольку именно от правильного проектирования систем хранения и распределения во многом зависит качество воды, поступающей конечным потребителям в точках отбора.

Отечественной нормативной документацией, регламентирующей требования к воде для фармацевтических целей ангро (water in bulk), являются ФС.2.2.0020.15 «Вода очищенная» и ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций».

Согласно ФС.2.2.0020.15 «Вода очищенная» вода хранится и распределяется в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации. Хранение воды очищенной осуществляют в специальных сборниках, срок хранения не должен превышать 3 суток.

Согласно ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций» воду для инъекций также хранят и распределяют в условиях, предотвращающих рост микроорганизмов и исключающих возможность любой другой контаминации. Хранение воды для инъекций осуществляют в специальных сборниках при условии постоянной циркуляции при температуре не ниже 85°С, в течение не более 1 суток [1].

Поскольку требования к хранению и распределению воды для фармацевтических целей сходны во всех фармакопеях, то при проектировании данных систем руководствуются рядом определяющих факторов:

1. Условия хранения и распределения.
2. Используемое оборудование.
3. Используемые материалы [2].

Согласно предписанию немецких стандартов, инспекторов FDA и EMEA системы распределения для воды очищенной, воды для инъекций и чистого пара поставляются из нержавеющей стали. Системы распределения воды фармацевтического качества выполняются из труб AISI 316L с лимитированной внутренней шероховатостью поверхности. Не допускается гнутье труб – только санитарные отводы и тройники.

Точки отбора в чистых зонах должны быть выполнены в виде проходного мембранного вентиля с приводами из нержавеющей стали. В других зонах систем распределения воды для инъекций в виде проходного мембранного вентиля с приводами из пластика. Клапана привариваются к коротким тройникам с соблюдением правила «3d от нижнего края», либо используются клапана с нулевой застойной зоной. Предусматривается возможность отбора проб в каждой точке системы распределения Вода очищенная/вода для инъекций. При необходимости должна быть предусмотрена изоляция трубопровода. В чистой

зоне изоляция закрывается трубами из нержавеющей стали. В чистых зонах используются крепления из нержавеющей стали, в других зонах – из оцинкованной стали. Для всех мембранных клапанов, как правило, предусматривается мембрана EPDM/PTFE [3].

Надежность систем обеспечивается запорно-регулирующей арматурой и КИП высокого качества от ведущих производителей. Для отсечения и регулирования потока воды используются мембранные клапаны из нержавеющей стали с регламентируемой шероховатостью. Для измерения расхода – расходомеры с индикацией с высокой степенью точности измерения. Для определения качества воды на выходе установок и в системах распределения – преобразователи электропроводности [4].

Непрерывное измерение таких физико-химических параметров как общий органический углерод, проводимость, температура и давление позволяют принимать предупредительные меры при превышении параметрами заданных значений. Это позволяет также обнаруживать старение мембран и заменять их до наступления отказа, установив достаточный запас работоспособности. Также, быстро распространяются методы ускоренного счета и идентификации микроорганизмов, которые являются мощным средством по сокращению времени получения результатов и принятия предупредительных (корректирующих) мер [5].

Вода для фармацевтических целей – один из факторов, значимо влияющих на безопасность производимых лекарственных средств. Особое внимание следует уделять системе хранения и распределения воды на предприятии. Важно не только получить воду нужной чистоты и качества, но и обеспечить поддержание всех ее характеристик при хранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея РФ XIII изд. – М.: Медицина – 2015 – том 3.

2. Пантелеев А.А., Приходько А. Е. «Хранение и распределение воды для фармацевтических целей». // Медицинский бизнес – 2004 – №5.

3. [Электронный ресурс] / BWT Pharma&Biotech «Системы распределения воды очищенной, воды для инъекций, чистого пара» – Режим доступа: http://pharmawater.ru/oborudovanie/sistemy-raspredeleniya-vody-ochishchennoy-vody-dlya-inektsiy-chistogo-para/, свободный. (Дата обращения 25.02.2017).

4. Дроздова А.В., Ломая Т.Л., Васильев В.И. Особенности составления технического задания (URS) на систему водоподготовки для фармацевтического производства и оптимизация проекта// Фармацевтические технологии и упаковка. – 2016. – № 2. – 48 – 55 с.

5. Федотов А.Е. В Европе разрешен обратный осмос как метод полученияводы для инъекций // Технология чистоты – 2016. – №4. – 22-24 с.

SUMMARY

SOME ASPECTS OF STORING WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES

Berezin S. M., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The system of water treatment is one of the key aspects in the design of pharmaceutical company. In developing the system, you must not only provide the necessary volume of water the entire production, but also to ensure the preservation of its technological parameters, such as temperature, pH, conductivity, microbiological purity, etc., for storage. Modern technologies allow to maintain water quality, according to the standards in force in each country.

Keywords: *System of storage, Purified water, Water for injection.*

REFERENCES

1. RF State Pharmacopoeia XIII ed. – M .: Medicine – 2015 – Volume 3.

2. Panteleev A.A., Prikhodko A.E. “Storage and distribution of water for pharmaceutical purposes.” // Medical Business – 2004 – №5.

3. [Electronic resource] / BWT Pharma & Biotech “purified water distribution systems, water for injection, clean steam” – Access: http://pharmawater.ru/oborudovanie/sistemy-raspredeleniya-vody-ochishchennoy-vody-dlya-inektsiy-chistogo-para /, free. (Reference date 25/02/2017)

4. Drozdova A.V., Lomaya T.L., Vasiliev V.I. “Features of the requirements specification (URS) in the water treatment system for pharmaceutical production and optimization of the project” // Pharmaceutical Technologies and Packaging. – 2016. – № 2. – P. 49-55.

5. Fedotov A.E. Reverse osmosis is a method of producing water for injection approved in Europe // Technology of cleanliness – 2016 – № 4 – p.22-24.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ВЫВОДА НА ВНЕШНИЙ РЫНОК РОССИЙСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Большакова М.В., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Лин А.А**., д. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

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

Проведен сравнительный анализ методов вывода на внешний рынок российских лекарственных средств, которые могут быть использованы отечественными фармацевтическими компаниями: дистрибьюторских соглашений, контрактного производства, технологического трансфера, франчайзинга, создания локального производства.

***Ключевые слова**: фармацевтический рынок, экспорт, франчайзинг, трансфер технологий.*

Собственная разработка и производство лекарственных средств надлежащего качества – гарант национальной безопасности страны. Также собственные разработки могут оказаться привлекательными для продажи на внешние рынки. Экспорт лекарственных средств (выход российских фармацевтических компаний на внешние рынки) – стратегически важен для развития отечественной фармацевтической отрасли, не только экономически, но и как подтверждение соответствия ее продукции международным стандартам. Правительство РФ поддерживает развитие фармацевтической промышленности, что отражено в том числе в федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Одной из ключевых задач программы является «увеличение экспортного потенциала отечественной фармацевтической и медицинской промышленности в 8 раз по сравнению с 2010 годом». Стоит отметить, что на данный момент на этапе формирования находится Единый рынок обращения лекарственных средств ЕАЭС, что обеспечивает свободное обращение лекарственных средств в странах-участниках союза [2], поэтому ориентир компаниям следует держать на требования и стандарты стран дальнего зарубежья.

Таким образом, перед российскими фармацевтическими и биотехнологическими компаниями стоит задача создавать такую продукцию, которая не только обеспечивала бы потребности российской системы здравоохранения, но и была бы конкурентоспособна на международном рынке. На данный момент уже существуют компании, которые представлены на рынке дальнего зарубежья. Так, ЗАО «БИОКАД» имеет сертификаты соответствия требованиям производства GMP Бразилии и Филиппин, а также контракты на поставки в данные страны.

Существуют разные методы вывода продукции на внешние рынки. Российским фармацевтическим компаниям, по мнению автора, могут быть использованы следующие из них: заключение дистрибьюторских соглашений, производство продукции на контрактной площадке, трансфер технологий, франчайзинг. При этом, как правило, основными ограничителя для присутствия на иностранном рынке являются: обязательно нужен локальный представитель компании; требования соответствия местным правилам GMP.

Каждый из способов имеет как преимущества, так и недостатки. Выбор метода зависит от типа лекарственного средства (дженерик, биоаналог или инновационный препарат), а также от внутренней политики в сфере здравоохранения государства иностранного партнера.

Дистрибьюторские соглашения

Описание: экспорт продукции, произведенной на внутреннем производстве, путем подписания контракта с локальным партнёром –дистрибьютором.

Преимущества: низкие затраты на производство, сравнительно легкий поиск партнеров при наличии конкурентоспособной продукции.

Недостатки: невозможность участия в государственных закупках тех стран, где существуют ограничения на допуск к торгам нелокализованной продукции, низкий уровень контроля деятельности партнера.

Производство продукции на контрактной площадке

Описание: производство продукции на мощностях площадки, локализованной за рубежом.

Преимущества: возможность различной степени локализации продукции, что обеспечивает доступ к государственным закупкам, фиксированные затраты на производство.

Недостатки: зависимость от загруженности контрактного производителя; невозможность глубокого контроля процесса производства; производство таким способом не всегда приводит к конкурентной цене.

Технологический трансфер

Описание: передача технологии производства лекарственного средства локальному партнеру

Преимущества: возможность глубокого контроля качества лекарственного средства, налаживание крепких партнерских отношений, использование знаний партнера о локальном рынке ввиду заинтересованности в успешности проекта обеих сторон.

Недостатки: не всегда возможна реализация товара под собственным именем, срывы сроков в случае различном приоритете проекта для каждой из сторон.

Франчайзинг

Описание: продажа франшизы (эксклюзивных прав на производство и продажу) локальной компании под собственным именем. При этом франчайзи (тот, кто купил право), в зависимости от пакетного предложения, будет обучен всем тонкостям бизнеса (как производственным, так и продвиженческим), на которых базируется философия бизнеса франчайзера .

Преимущества: отсутствие необходимости вкладывать собственные средства для локализации производства (размер роялти так, или иначе покроет затраты на обучение франчайзи.

Недостатки: в фармацевтической отрасли невозможно полностью стандартизировать франшизное предложение. Каждый проект будет индивидуальным и требовать значительной отдачи от персонала франчайзера.

Выводы

Поскольку различные методы вывода российских лекарственных средств на рынки стран дальнего зарубежья имеют свои достоинства и недостатки, отечественным фармацевтическим компаниям следуют использовать сценарный, в зависимости от метода, подход при формировании стратегии проникновения на внешние рынки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление правительства Российской Федерации № 305 от 15 апреля 2014 года об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы»

2. Лин А.А., Соколова С.В., Большакова М.В. Фармацевтический рынок: формирование единого пространства лекарственного обращения стран ЕАЭС // Проблемы современной экономики. – 2016. – № 4 (60). – С. 6–9.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF ACCESS TO FOREIGN MARKETS METHODS FOR RUSSIAN MEDICINES

Bolshakova M., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The comparative analysis of access to foreign markets methods for Russian medicines was conducted. The methods that could be used by Russian companies are: distributive license, contract manufacturing, technology transfer, franchising, local manufacturing creation.

Keywords: *export, drugs, pharmaceutical industry, technology transfer, franchising*.

REFERENCES

1. Russian Federation Government Resolution № 305 of April 15, 2014 on the approval of the Russian Federation state program "The Development of the Pharmaceutical and Medical Industry for 2013-2020"

2. Lin A.A, Sokolova S.V., Bolshakova M.V. Pharmaceutical market: the formation of united space for drugs circulation in EAEU // The problems of modern economy – 2016. – № 4 (60). – p. 6–9.

СРАВНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ АПО- И ХОЛО- ФОРМ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЛАКТОФЕРРИНА

Бойчук Е.В. *, магистрант 2 года обучения

Руководители: **Янкелевич И.А.***,**, к.б.н., с.н.с.;

Алешина Г.М.**, ведущий научный сотрудник, к.б.н., доцент

* Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**ФБГНУ «ИЭМ»,197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

E-mail: boychuk.evgeniy@pharminnotech.com

Изучаются различия в биологическом действии на организм апо- и холо- форм человеческого лактоферрина, в условиях экспериментального стресса. В работе предполагается сравнить действие различных форм лактоферрина на уровень кортикостерона у экспериментальных животных, в условиях стрессирующего воздействия.

Ключевые слова: *лактоферрин, стресс, кортикостерон.*

Лактоферрин (ЛФ) (от лат. lactis – молоко и ferrum – железо)– катионный белок с молекулярной массой приблизительно равной 80 кДа, принадлежит к семейству трансферриновых железосвязывающих белков, участвующих в транспорте ионов железа Fe3+ [1]. ЛФ был получен Соренсеном и Соренсеном из молока коровы еще в 1939 году. К 1960 году установили, что ЛФ играет основную роль в связывании железа в молоке человека.

Полагают, что основными резервуарами ЛФ в организме являются различные жидкости, такие как, слезы, слюна, вагинальные выделения, молоко. Считается, что основной источник ЛФ в плазме крови – специфические гранулы нейтрофилов. Лактоферрин – одна из ключевых молекул, обеспечивающих первую линию противоинфекционной защиты. Помимо функции связывания железа, общей для всех трансферринов, ЛФ обладает высоким уровнем антимикробной активности против широкого спектра бактерий, грибов, вирусов и паразитов [2]. Так же, он проявляет противовоспалительное действие, способность к обезвреживанию токсинов, противоопухолевый эффект. Основным проявлением защитных функций ЛФ считается его способность воздействовать на патоген напрямую [3], проявляя бактериостатический и бактерицидный эффект, связывая железо необходимое микроорганизмам для роста, а так же способность связывать липополисахариды.

Структурно лактоферрин представляет собой гликопротеин, имеющий в своей полипептидной цепи примерно 690 аминокислотных остатков [4]. Эта полипептидная цепь представляет собой два гомологичных домена: N- и C-доли по 40 кДа, соединенные α-спиралью. Каждый домен поделен на два суб-блока N1, N2 и C1, C2 соответственно. Эти суб-блоки формируют центры связывания трехвалентного железа. Центр для связывания железа состоит из 4 аминокислотных остатков: 2 тирозин, 1 аспарагин, 1 гистидин. Так же имеются две жесткие связи с ионами бикарбоната.[5]

По уровню насыщенности железом различают апо-(железоненасыщенную) (менее 5% Fe), и холо-(железонасыщенную) формы лактоферрина (Рис.1.). Апо-форма несет в себе открытую конформацию N-домена и закрытую C-, а у железонасыщенной формы оба домена закрыты.

Чаще всего, нативная форма ЛФ имеет розовый окрас с 15-20% насыщения железом. Интенсивность ее окраски зависит от степени насыщения железом. В естественных условиях в организме в определенном соотношении присутствуют обе формы лактоферрина. Имеются данные, что апо- и холо- формы ЛФ

могут обладать различным уровнем физиологической активности. Так, например, было показано что железо-насыщенная и железо-ненасыщенная формы ЛФ различаются степенью антитоксического действия и в разной степени связываются с рецепторами тонкого кишечника [6]. Поэтому важно, при разработке лекарственных средств на основе лактоферрина учитывать влияние формы белка на его активность.

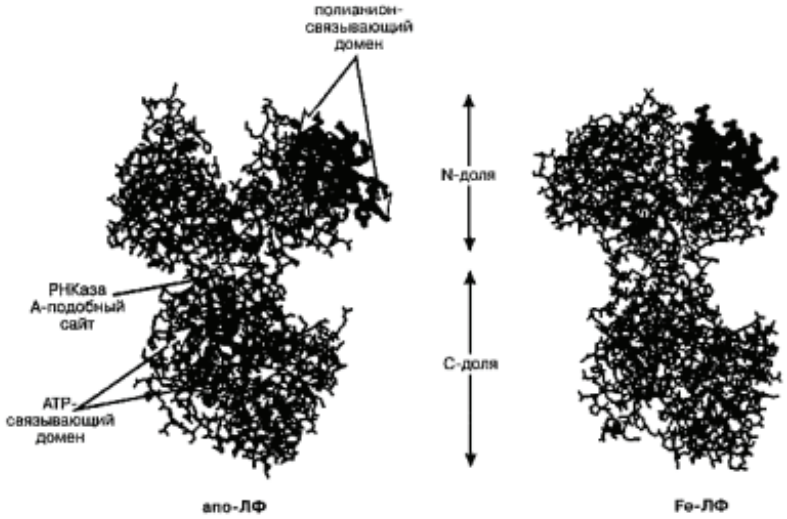


Рис. 1. Пространственная структура апо-(B) и холо-(A) форм лактоферрина.

Целью настоящего исследования является сравнение влияния различных форм ЛФ на уровень кортикостерона в крови экспериментальных животных. Существуют данные, что при длительном воздействии стрессирующих факторов в организме происходит накопление глюкокортикоидов. Это, в свою очередь, является фактором формирования иммуносупрессии, что может создавать благоприятный фон для активизации условно-патогенных микроорганизмов и онкогенеза. Таким образом лактоферрин может быть использован для коррекции данного состояния.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследование проводится на крысах породы Wistar. В качестве модели стрессирующего воздействия выбран эмоционально-физический стресс – плавание в холодной воде (2°- 4°C) в течение 2-х минут. Лактоферрин вводится животным непосредственно перед стрессирующим воздействием, измерение уровня гормона производят через 30 минут и 3 часа после воздействия. В рамках настоящего исследования, была апробирована модель стресса, и измерен уровень кортикостерона у животных, подверженных стрессу, с введением ЛФ и без (рис. 2.).

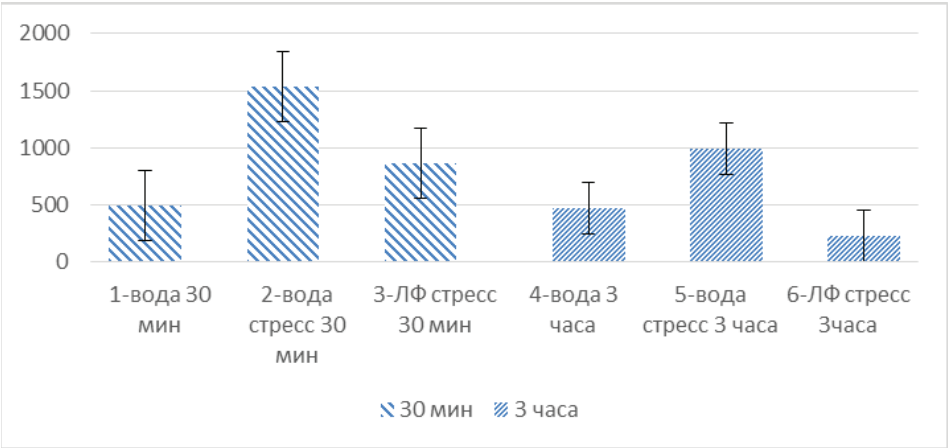


Рис.2. Концентрация кортикостерона в плазме крови крыс через 30 минут и 3 часа после аппликации стрессирующего воздействия.

Подтверждено, что на сроке 30 минут ЛФ достоверно ($p<0,05$) снижает уровень кортикостерона у животных подверженных стрессу, что говорит о пригодности данной модели для дальнейших исследований.

На следующем этапе работы необходимо получение очищенной фракции человеческого лактоферрина. Выделение и очистка будут осуществляться по следующей схеме: обезжиривание цельного человеческого молока, удаление казеина методом центрифугирования, инкубация с СП-сефадексом и элюция целевого белка увеличивающимся градиентом концентрации NaCl. Далее будут получены апо- и холо- формы очищенного ЛФ, и изучено влияния полученных форм ЛФ на уровень кортикостерона в крови у крыс при экспериментальном стрессе.

ВЫВОД

Данные о различиях в физиологической активности апо- и холо- форм ЛФ – связывание с рецепторами, влияние на устойчивость к гипоксии, и другие – указывают на необходимость исследования зависимости кортикостатического действия различных форм ЛФ от степени насыщенности железом. Это может иметь критическое значение для понимания механизмов действия ЛФ и разработки лекарственных форм содержащих ЛФ в своей основе.

SUMMARY

COMPARISON OF IMMUNOMODULARITY ACTIVITY OF APO- AND HOLO- FORMS OF HUMAN LACTOFERRIN

Boychuk E.V. * 2nd year master student
*** St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,**
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popova, d. 14, Russian Federation

We study the differences between biological effects of apo- and holo- forms of human lactoferrin in the conditions of experimental stress. The work is expected to compare the effect of different forms of lactoferrin on the level of corticosterone in rats.

Keywords: *lactoferrin, stress, corticosterone.*

REFERENCES

1. Mizutani, K. X-ray structures of transferrins and related proteins / K. Mizutani, M. Toyoda, B. Mikami // Biochem. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1820, No. 3. – P. 203-211.

2. Oral lactoferrin treatment resolves amoebic intracecal infection in C3H/HeJ mice. / León-Sicairos N. [et al] // Biochem Cell Biol. – 2012. – Vol. 90, No. 3 – P. 435-441.

3. Jenssen H. Antimicrobial properties of lactoferrin./ Jenssen H, Hancock RE // Biochimie – 2009.; 91(1): 19-29.

4. Legrand D. Lactoferrin structure and functions. / Legrand D, Pierce A, Elass E, Carpentier M, Mariller C, Mazurier J.// Adv Exp Med Biol – 2008; 606: 163-94.

5. Sharma, S. C-lobe of lactoferrin: The whole story of a half molecule / S. Sharma, M. Sinha, S. Kaushik et al. // Biochem. Res. Int. – 2013. – Vol.2013. – P.1-8.

6. Lactoferrin: physical and chemical properties, biological functions, delivery systems, pharmaceutical and nutraceutical preparations (Review)/ N. V. Borzenkova [et al.] // Biopharmaceutical journal. – 2010. – P. 3-19.

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНОГО СРЕДСТВА ОТ АЛОПЕЦИИ

Борискина Ю.А., клинический ординатор 1-го года обучения,
кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика
Руководитель: **Волков А.А.,** кандидат хим. наук, доцент
Нижегородская государственная медицинская академия,
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского д.10/1, Российская Федерация

E-mail: juli.boriskina@gmail.com

Разработано и синтезировано эффективное средство против алопеции на основе устойчивых стекинговых комплексов миноксидила.

Ключевые слова: *алопеция, миноксидил, стекинговые комплексы, микроэмульсия.*

Постоянный рост числа людей с избыточным выпадением волос, являющимся следствием различных видов облысения (алопеции), особенно тяжелых форм, становится все более актуальной проблемой дерматологии и эстетической медицины. По статистическим данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) каждый второй человек, 60% – мужчин и 58% – женщин, отмечают увеличение выпадения волос[1].

Миноксидил является патентованным лекарственным средством для лечения андрогенетической алопеции, с доказанной клинической эффективностью, действие препарата связано с расширением кровеносных сосудов, что в конечном итоге увеличивает поступление кислорода и питательных веществ к волосяным фолликулам. Это позволяет миниатюризированным фолликулам начать производить нормальные волосы. С увеличением фолликул удлиняется и фаза роста волос, фолликулы находящиеся в фазе телогена переходят в фазу анагена (активного роста). Клинический эффект от лечения развивается только после 4-х месяцев использования миноксидила[2,3].

Целью настоящей работы явилось создание эффективного средства с миноксидилом против алопеции на основе его устойчивых стекинговых комплексов.

Рынок препаратов содержащих миноксидил представлен в основном в виде водно- спиртовых растворов в спреях. Модифицированный миноксидил, являясь сосудорасширяющим средством, увеличивает приток крови к волосяным луковицам и усиливает их активность на клеточном уровне. Водно-спиртовые растворы миноксидила обладают очень высокой биодоступностью и проницаемостью через клеточные стенки, что, в конечном итоге, приводит к появлению дополнительного давления вокруг волосяных луковиц.

В свою очередь, в разрабатываемых кремах, активное действующее вещество (миноксидил), заключено в эмульсию, что снижает биодоступность препарата и обеспечивает пролонгированность терапевтического действия,, что позволяет снизить риск оказания избыточного давления на волосяной фолликул. Также, в состав крема введено маковое масло, содержащее в своем составе более 70% линолевой и линоленовой кислот, около 30% олеиновой кислоты, пальмитиновой и стеариновой кислот, а также фитостерины, флавоноиды и другие полезные физиологически активные вещества. Наличие дополнительного компонента в составе крема позволяет увеличить обменные реакции и сокращает риск избыточного давления вокруг волосяной луковицы.

Таким образом, осуществлен поиск новой лекарственной формы, в которой миноксидил представлен в виде полимерного стекингового комплекса, обладающего биологической активностью, а также, позволяющего, благодаря модифицированной формуле, обеспечить высокий уровень абсорбции и пролонгированное действие, и избежать при этом нежелательного избыточного давления, характерного для растворов.

Полимерные носители фармацевтической композиции внесены в состав крема с микроэмульсией, данная форма подходит для применения всеми возрастными группами и оказывает комбинированное действие.

Вывод

Разработано и синтезировано эффективное средство против алопеции на основе устойчивых стекинговых комплексов миноксидила.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chun Hou, Yong Miao, Xue Wang, Chaoyue Chen, Bojie Lin Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in the hair cycle // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2016-07-01. – Т. 12, вып. 1.

2. Gottlieb TB, Katz FH, Chidsey CA 3rd. Combined therapy with vasodilator drugs and beta-adrenergic blockade in hypertension. A comparative study of minoxidil and hydralazine // Circulation. – Lippincott Williams & Wilkins, 1972. – Вып. 45 (3). – С. 571-582.

3. Minoxidil Official FDA information FDA.GOV.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF EFFECTIVE MEANS OF ALOPECIA

Boriskina J. A., 1st year clinical intern
Volkov A.A., PhD in Chemistry, assistant professor
Nizhny Novgorod State Medical Academy
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

It developed and synthesized effective against alopecia on the basis of stable complexes minoxidil.

Keywords: *alopecia, minoxidil, stable complexes, microemulsion.*

REFERENCES

1. Chun Hou, Yong Miao, Xue Wang, Chaoyue Chen, Bojie Lin Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in the hair cycle // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2016-07-01. – Т. 12, вып. 1.

2. Gottlieb TB, Katz FH, Chidsey CA 3rd. Combined therapy with vasodilator drugs and beta-adrenergic blockade in hypertension. A comparative study of minoxidil and hydralazine // Circulation. – Lippincott Williams & Wilkins, 1972. – Вып. 45 (3). – С. 571-582.

3. Minoxidil Official FDA information FDA.GOV.

ПРОЦЕССЫ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИИ

Варениченко Т.В., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Куцына С.Б.,** канд. эконом.наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* varenichenko.122@gmail.com

В настоящее время стратегия импортозамещения в отечественной промышленности становится приоритетной. В статье рассмотрены основные инструменты политики импортозамещения в фармацевтике, а также законодательная база, регулирующая ее развитие.

Ключевые слова: *импортозамещение, локализация, фармацевтическая промышленность.*

Нормативное оформление политики импортозамещения нашло отражение в государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы» («Фарма-2020). Выполнение госпрограммы подразумевает реализацию следующих этапов: локализация производства и разработки лекарственных средств на территории РФ, развитие фармацевтической отрасли на рынке РФ. [1]

На данном этапе существуют два «сценария» импортозамещения. Первый заключается в наращивании производства уже имеющихся лекарственных средств. Второй же подразумевает производство тех лекарственных средств, которые до этого импортировались в РФ, что возможно достичь с помощью локализации. Под термином локализация понимается размещение на территории РФ производства продукции первоначально иностранного происхождения. [2]

Самыми распространёнными видами локализации являются:

- строительство собственных заводов, в первую очередь – для упаковки лекарств, а после – для полного цикла их производства;
- приобретение уже существующих заводов с целью их обновления в соответствии с правилами GMP, с передачей своих передовых технологий и обучения персонала;
- передача прав интеллектуальной собственности;
- передача технологий производства полного цикла;
- создание стратегического альянса с целью организации производства.

В качестве поддержки импортозамещения в РФ используются следующие механизмы, стимулирующие процесс локализации зарубежных производств:

– Критериальная оценка промышленной продукции, произведенной на территории Российской Федерации (Постановлением Правительства РФ от 17 июля 2015 № 715). Исходя из этого постановления, продукция, соответствующая критериям «российского товара», будет допущена к государственным закупкам (госзакупкам), а также сможет претендовать на получение различных преференций. Здесь стоит отметить «глубину» локализации производств. Так, предполагается, что преференция при госзакупках для готовых лекарственных форм будет составлять 15%, для местного производства фармацевтических субстанций – 40%. Правило «третий лишний» дает преимущество при госзакупках компаниям, осуществляющим полный цикл производства лекарственных средств на территории РФ и других стран ЕАЭС. [3]

– Заключение специальных инвестиционных контрактов (постановление Правительства Российской Федерации от 16 июля 2015 года №708). Заключая СПИК, инвестор обязуется создать, освоить или модернизировать промышленное производство на территории Российской Федерации. Государство должно предоставить инвесторам отраслевые льготы и преференции; обеспечить стабильные условия ведения бизнеса. [4]

– Предоставление субсидий ряду фармацевтических предприятий на компенсацию части затрат, на выплату процентов по кредитам (Постановление Правительства РФ от 12 марта 2015 г. №214). [5]

– Займы по проектам, направленным на внедрение передовых технологий, создание новых продуктов или организацию импортозамещающих производств, предоставляемые Фондом Развития Промышленности.

Локализация производств, даже с учетом всех мер по стимулированию производства, требует значительных финансовых затрат. Закономерный вопрос: какую выгоду получат зарубежные компании? Среди наиболее очевидных это: снижение себестоимости продукции путем экономии на транспортных издержках, налогах, на затратах по разработке технологии, на транзакционных издержках и, конечно же, освоение нового рынка сбыта. Компания сама определяет форму и степень локализации исходя из выбранной долгосрочной стратегии, целей, задач и интересов. Что касается интереса пациентов и потребителей, здесь выделяют получение высококачественных лекарственных средств по более низким ценам, а также наличие инновационных препаратов для лечения отдельных заболеваний. Интерес государства выражен в росте валютных резервов, повышении занятости населения, развитии научно-технической базы и, в целом, укреплении экономической безопасности страны.

Таким образом, можно сделать вывод, что стратегия импортозамещения даст серьезный стимул инновационному прорыву и структурной перестройке, обеспечивающих конкурентоспособность фармацевтической отрасли России и рост экспорта лекарственных препаратов. Однако непростая ситуация в российской экономике создает множество препятствий для реализации всех запланированных мер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года: утв. приказом Минпромторга России от 23 октября 2009 г. № 965 // Фарма-2020: [сайт]. URL: http://pharma2020.ru/download/1594.html (дата обращения: 6.02.2017)

2. Марченко Ю.О. Роль импортозамещения в развитии российского фармацевтического рынка: дис. канд. эконом. наук : 08.00.14 : дата защиты: 01.03.2016 г /Марченко Юрий Олегович. – М.,2016 – 185 с. – 04200201565

3. Постановление Правительства РФ от 17 июля 2015 №715 «Об утверждении критериев отнесения промышленной продукции к промышленной продукции, не имеющей аналогов, производимых на территории Российской Федерации, а также критериев отнесения промышленной продукции к товару, произведенному на территории Российской Федерации»

4. Постановление Правительства РФ от 16 июля 2015 года №708 «О специальных инвестиционных контрактах для отдельных отраслей промышленности»

5. Постановлением Правительства РФ от 12 марта 2015 г. №214 «Об утверждении Правил предоставления в 2015 году субсидий из федерального бюджета организациям промышленности для возмещения части затрат, понесенных в 2015 году на уплату процентов по кредитам, полученным в российских кредитных организациях и государственной корпорации «Банк развития и внешнеэкономической деятельности (Внешэкономбанк)» .

SUMMURY

LOCALIZATION PROCESSES OF DRUG PRODUCTION IN RUSSIA

Varenichenko T.V., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Import substitution ideas in Russia's industrial sectors have become one of the most important for realization. The article considers the mechanisms of import substitution policy in the pharmaceutical industry and review of legislative framework ruling the branch development.

Keywords: *import substitution, localization, pharmaceutical industry.*

REFERENCES

1. The Russian Pharmaceutical Industry Development Strategy for the period till 2020: approved. Russian Industry and Trade Ministry by order dated October 23, 2009 № 965 // Pharma 2020: [site]. URL: http://pharma2020.ru/download/1594.html (reference date: 06/02/2017)

2. Marchenko JO The role of import substitution in the development of the Russian pharmaceutical market: dis. cand. Economy. Sciences: 08.00.14: defending the thesis day: 03/01/2016 g / Marchenko Yuri O.-M, 2016 – 185 p. – 04.200.201.565.

3. Government Decree of July 17, 2015 №715 «On approval of the criteria for classifying industrial products to industrial production, which has no analogues produced in the Russian Federation, as well as the criteria for classifying industrial products to products originating in the territory of the Russian Federation"

4. Government Decree of 16 July 2015 № 708 "On special investment contracts for specific industries"

5. Resolution of the Russian Government dated 12 March 2015 №214 «On approval of the Rules in 2015 subsidies from the federal budget of industry organizations for reimbursement of costs incurred in 2015 for the payment of interest on loans obtained from Russian credit institutions and public corporations "Bank for development and Foreign Economic Affairs (Vnesheconombank)"

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ И ДИНАМИКИ ЦЕН В КОММЕРЧЕСКОМ РОЗНИЧНОМ СЕГМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И РОССИИ

Виноградова Е.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С**., канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* vinogradova.ekaterina@pharminnotech.com

Представлены результаты сравнительного анализа уровня и динамики цен в коммерческом розничном сегменте фармацевтического рынка Санкт-Петербурга и России с 2012 г. по 2015 г. Установлено, что во всех выделенных агрегированных группах лекарственных препаратов средние цены в Санкт-Петербурге растут более высокими темпами, чем на всей территории России.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, коммерческий розничный сегмент, средние цены, индекс средних цен, индекс цен, индекс структурных сдвигов, уровень и динамика цен на лекарства.*

В настоящее время проблема ценообразования на лекарственные препараты является одной из наиболее важных, актуальных и социально острых проблем развития российского фармацевтического рынка. Для принятия взвешенных и рациональных решений в области ценообразования государству и другим субъектам фармацевтического рынка необходимо располагать объективной информацией об уровне и динамике цен на лекарственные препараты.

Фармацевтический рынок представлен тремя крупными сегментами: розничным, госпитальным и сегментом льготного лекарственного обеспечения. В качестве объекта исследования был выбран коммерческий розничный сегмент, поскольку в нашей стране он является наиболее крупным, а его объем составляет более 60 % объема всего российского фармацевтического рынка [1]. В качестве метода исследования использовались средние цены, которые рассчитывались по формуле среднеарифметической взвешенной, а также индексный метод, основанный на определении ценовых индексов трех видов – индекса средних цен, индекса цен и индекса структурных сдвигов. Индекс средневзвешенных цен отражает не только изменения собственно цен, но и структуры продаж. Индекс цен характеризует изменение только цен, а индекс структурных сдвигов позволяет оценить влияние структурных изменений в потреблении лекарственных препаратов на динамику цен и определить смещение потребительского спроса в сторону более дорогих или более дешевых лекарств [2,3,4]. Для более детального анализа уровень и динамика цен на фармацевтическом рынке рассматривались в разрезе деления лекарственных препаратов на отечественные и импортные, рецептурные и безрецептурные, на лекарства, включенные в Перечень ЖНВЛП, и не включенные в него [5]. Результаты проведенного дифференцированного анализа ценовых изменений в коммерческом розничном сегменте фармацевтического рынка Санкт-Петербурга и России и представлены в таблице.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА СРЕДНИХ ЦЕН, БАЗИСНЫХ ЦЕНОВЫХ ИНДЕКСОВ И ИНДЕКСА СТРУКТУРНЫХ СДВИГОВ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ АГРЕГИРОВАННЫХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОММЕРЧЕСКОМ РОЗНИЧНОМ СЕГМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И РОССИИ В 2012-2015 ГГ.

Регион	Группа препаратов	Средняя цена за упаковку по годам, руб.				Базисный индекс средних цен, %	Базисный индекс цен, %	Базисный индекс структурных сдвигов, %
		2012	2013	2014	2015			
СПб	Рецепт.	287,63	288,90	305,63	344,34	119,71	119,96	119,13
	Безрецепт.	154,66	159,39	170,96	205,33	132,76	137,23	122,56
	Отеч.	99,14	101,79	109,45	128,46	129,58	129,58	137,30
	Импорт.	234,72	238,08	253,27	295,14	125,77	128,58	123,07
	ЖНВЛП	194,84	190,89	198,88	215,90	110,81	110,23	125,38
	неЖНВЛП	203,49	210,76	226,63	270,82	133,09	140,40	124,00
Россия	Рецепт.	284,04	291,21	301,70	336,48	118,47	122,39	114,07
	Безрецепт.	156,72	164,13	173,42	202,71	129,34	135,55	118,64
	Отеч.	100,94	105,70	112,43	130,66	129,45	138,99	131,74
	Импорт.	234,86	243,03	254,06	288,91	123,01	127,47	109,55
	ЖНВЛП	193,89	195,15	197,72	210,82	108,73	112,12	120,96
	неЖНВЛП	204,49	214,84	228,42	268,11	120,96	139,73	116,71

В соответствии с представленными результатами исследования можно наблюдать рост средних цен как на рецептурные, так и на безрецептурные препараты и в Санкт-Петербурге, и в целом по России. Можно заметить, что цены на безрецептурные препараты росли более высокими темпами, чем на рецептурные, а темпы роста цен в Санкт-Петербурге выше, чем в России. Если в Санкт-Петербурге за рассматриваемый период базисный индекс средних цен на рецептурные препараты составил 119,71%, а на безрецептурные – 132,76%, то для российского фармацевтического рынка аналогичные показатели оказались немного ниже – 118,47% и 129,34% соответственно.

В результате ценового анализа, проведенного в разрезе деления лекарственные препаратов на отечественные и импортные, была получена схожая динамика ценовых изменений. И в Санкт-Петербурге, и в России, цены на отечественные препараты растут чуть более высокими темпами, чем на импортные

лекарства. В 2012-2015 гг. базисный индекс средних цен на отечественные лекарства в Санкт-Петербурге и в России составил 129,58% и 129,45%, тогда как на импортные препараты он оказался равен 125,77% и 123,01% соответственно. Во многом это связано с тем, что средняя цена на отечественные препараты более чем в два раза ниже средней цены импортных препаратов, поэтому при расчете индекса средних цен, который является относительной величиной, изменение цены на отечественные лекарства в процентах оказывается более значительным.

Результаты сравнительного анализа уровня и динамики цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП и не включенные в него, показывают, что в период с 2012 г. по 2015 г. и в Санкт-Петербурге, и в России средние цены и темпы их роста оказываются существенно ниже, чем для препаратов из регулируемого Перечня. За анализируемый период времени базисный индекс цен, отражающий их динамику как таковую, для препаратов, включенных в Перечень ЖНВЛП, в Санкт-Петербурге составил 110,23%, а в России – 112,12%, тогда как для лекарств, не включенных в Перечень ЖНВЛП, аналогичный показатель оказался равен 140,40% и 139,73% соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, действующая система государственного регулирования ценообразования достигает своей основной цели, состоящей в сдерживании темпов роста цен на ЖНВЛП и обеспечении их доступности для населения и учреждений здравоохранения.

На основании данных, представленных выше в таблице, можно заметить, что во всех выделенных агрегированных группах лекарственных препаратов средние цены в Санкт-Петербурге растут более высокими темпами, чем на всей территории России. Кроме того, во всех группах лекарств в 2012-2015 гг. базисный индекс структурных сдвигов оказался больше 100%, что свидетельствует о смещении потребительского спроса в сторону более дорогих препаратов. В связи с этим средние цены на лекарственные препараты и в Санкт-Петербурге, и в России растут не только за счет увеличения собственно цен, но и за счет изменения структуры продаж. В целом можно отметить, что все агрегированные группы лекарственных препаратов, за исключением группы лекарств, включенных в Перечень ЖНВЛП, характеризуются достаточно высокими темпами роста цен. В связи с этим для повышения доступности лекарственных препаратов для населения и учреждений здравоохранения необходимо продолжить регуляторную политику в отношении препаратов, включенных в Перечень ЖНВЛП, а также разработать комплекс мер, способствующих сдерживанию темпов роста цен на остальные лекарства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наркевич, И.А. Уровень и динамика цен в коммерческом розничном секторе фармацевтического рынка России и Санкт-Петербурга / И.А.Наркевич, А.А. Лин, А.С.Орлов // Фармация. – 2015. – №4. – С. 28-30.

2. Орлов, А.С. Анализ уровня и динамики цен на лекарственные препараты. Современные методы / А.С. Орлов // Новая аптека. Эффективное управление. – 2015. – №1. – С. 16-25.

3. Громыко, Г.Л. Теория статистики: учебник / под ред. проф. ГЛ. Громыко. – 2-е изд. – М.: ИНФРА-М, 2005.

4. Шмойлова, Р.А. Теория статистики: учебник / Р.А. Шмойлова, В.Г. Минашкин, Н.А. Садовникова, Е.Б. Шувалова, под ред. Р.А. Шмойловой. – 5-е изд. – М.: Финансы и статистика, 2014.

5. Наркевич, И.А. Дифференцированный анализ ценовых изменений в коммерческом розничном секторе фармацевтического рынка России и Санкт-Петербурга / И.А.Наркевич, А.А. Лин, А.С.Орлов // Фармация. – 2015. – №6. – С. 33-37.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF LEVEL AND DYNAMICS OF PRICES IN THE COMMERCIAL RETAIL SECTOR OF THE PHARMACEUTICAL MARKET IN SAINT PETERSBURG AND RUSSIA

Vinogradova E.A., 2nd year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The results of comparative analysis of level and dynamics of prices in the commercial retail sector of the pharmaceutical market of St. Petersburg and Russia from 2012 to 2015 are presented. Found that all the

selected aggregated groups of drugs average prices in Saint Petersburg are growing more rapidly than in the entire territory of Russia.

Keywords: *pharmaceutical market, price, the commercial retail sector, average prices, index of average prices, the price index, the index of structural shift, the level and dynamics of prices of medicines.*

REFERENCES

1. Narkevich I. A., Lin A. A., Orlov A. S. Price level and trend in the commercial retail sector of the pharmaceutical market of Russia and Saint Petersburg / I. A. Narkevich, A. A. Lin, A. S. Orlov // Farmatsiya. – 2015. – no 4. – P. 28-30.

2. Orlov, A. S. Analysis of level and dynamics of prices for medicinal products. Modern methods / A. S. Orlov // New pharmacy. Effective management. – 2015. – no 1. – P. 16-25.

3. Gromyko G. L. Theory of statistics. Moscow, Infra-M Publ., 2005.

4. Shmojlova R.A., Minashkin V. G., Sadovnikova N.A., Shuvalova E.B. Theory of statistics. Moscow, Finansy-i-statistica Publ., 2014.

5. Narkevich I. A., Lin A. A., Orlov A. S. Differential analysis of price changes in the commercial retail sector of the pharmaceutical market of Russia and Saint Petersburg / I. A. Narkevich, A. A. Lin, A. S. Orlov // Farmatsiya. – 2015. – no. 6. – P. 33-37.

СТРУКТУРА И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТИБИОТИКА ПОЛИМИКСИНА В

Волковская Е.А., магистрант 1 года обучения,
Гайдукова В.А., магистрант 1 года обучения
Руководители: **Ананьева Е.П.**, канд. биолог. наук, доцент,
Гурина С.В., канд. биолог. наук, доцент, **Шалыгина В.В.,** канд. хим. наук, вед. инж.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация
Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук
(лаборатория гидрофильных полимеров),
199004, Санкт-Петербург, В.О. Большой пр., д.31, Российская Федерация

E-mail*:* 100gsugar@gmail.com

Получены продукты конденсации пептидного антибиотика полимиксина В1 с водорастворимыми сополимерами, содержащими активные альдегидные группы, изучена их структура, подтверждено сохранение антимикробной активности полученных продуктов конденсации.

Ключевые слова: *антибиотик, полимиксин, антимикробная активность, тест – микроорганизм, (со) полимер, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт.*

Антибиотики являются эффективными средствами лечения инфекционных болезней. Однако, быстрое формирование бактериями устойчивости к ним, обуславливает необходимость поиска и создания новых антимикробных агентов [1]. Многие грамотрицательные бактерии обладают как естественной, так и приобретенной устойчивостью к антимикробным препаратам. К группе антибиотиков активных в отношении грамотрицательных бактерий относятся полимиксины, однако применение этих лекарственных средств ограничено их токсичностью. Следует отметить, что формирование резистентности к данной группе антибиотиков происходит медленно и наблюдается гораздо реже по сравнению с другими антимикробными препаратами [2].

В связи с этим актуальной проблемой является разработка комплексных препаратов со сниженной токсичностью и сохранивших антимикробную активность. Одним из путей снижения токсичности антибиотиков является создание комплексов с синтетическими водорастворимыми полимерами.

Полимерные производные антибиотиков обладают дополнительно рядом значительных преимуществ перед низкомолекулярными аналогами, так как отличаются от них механизмом проникновения в бакте-

риальную клетку, могут создавать высокие локальные концентрации в результате сорбции на клетке и изменять ее проницаемость [3].

Целью настоящего исследования является изучение структуры и биологической активности полимерных производных полимиксина B_1, полученных путем конденсации антибиотика с синтетическими водорастворимыми сополимерами, содержащими активные альдегидные группы.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили продукты конденсации полимиксина B_1 с сополимерами акролеина с 1-винил-2-пирролидоном и сополимерамиакролеина с виниловым спиртом и винилацетатом. Структура антибиотика и его высокомолекулярных производных была охарактеризована методами элементного анализа, химического анализа, ИК – и УФ-спектроскопии.

Полимиксина B_1 сульфат: ИК-спектр (KBr, $см^{-1}$) -3400 – 2400 (OH, NH, NH_2, NH_3^+ групп, а также CH_2), 1644 (C=O (Амид I)), 1527 (C─N, NH (Амид II)), 1243(O─C─N и NH (Амид III)), 1042 (HSO_4^-); УФ-спектр (вода) – 260 нм (поглощение остатка фенилаланина).

Продукт конденсацииполимиксина B_1 (ПМВ) с сополимером акролеина (АК) с 1-винил-2-пирролидоном (ВП): мольный состав сополимера [АК]:[ВП]= [5]:[95] мол. %; молекулярная масса 10 000; содержание ПМВ 50-200 мг/г (вычислено по содержанию азота); ИК-спектр (KBr, $см^{-1}$) – 3400 (−NH или −OH), 2900 и 2800 (CH_2), 1710 (C=O звена АК), 1640 (C=O кольца ВП и АмидI ПМВ), 1527C─N, NH (Амид II); УФ-спектр (вода) – 260 нм (поглощение остатка фенилаланина).

Продукт конденсацииполимиксина B_1 с сополимером акролеина с виниловым спиртом (ВС) и винилацетатом (ВА): мольный состав сополимера [АК]:[ВС]:[] = [7]:[83]:[10] мол. %; молекулярная масса 2700; содержание ПМВ 50-400 мг/г (вычислено по содержанию азота); ИК-спектр (KBr, $см^{-1}$) -3310 (−OH), 2938 и 2916 (CH_2), 1733 (C=O звена ВА), 1706 (C=O звеньев ВА и АК), 1640 (C=O (АмидI)), 1527C─N, NH (Амид II); УФ-спектр (вода) – 260 нм (поглошение остатка фенилаланина).

Идентификацию антибиотика и его производных проводили методом тонкослойной хромотографии (ТСХ). Хроматографию проводили на пластинах марки Sorbfil в системе растворителей ацетон – 0,1 н HCl (25:75), с добавкой 1 масс. % NaCl [4]. Для общей идентификации органических соединений, пластины проявляли парами йода. Для идентификации фракций, содержащих антибиотик, пластины опрыскивали спрей – реагентом (300 мг нингидрина растворяли в смеси состоящей из 5 мл 2,4,6-триметилпиридина и 95 мл этанола) и прогревали при 100 ^{0}C в течение 10 мин до проявления фиолетовых пятен на светлом фоне. Для всех обнаруженных фракций определяли величину R_f (таблицы 1,2).

Для выявления антибактериальной активности, пластины, после хроматографии, оставляли на ночь для полного удаления следов растворителя. Подготовленную пластину помещали в стерильную чашку Петри и заливали тонким слоем питательной среды с внесенной в нее тест-культурой. Для этого к 10 мл расплавленного и охлажденного до 45-50 ^{o}C мясопептонного агара (МПА) добавляли 0,2 мл суспензии тест – микроорганизма *Serratia marcescens*, приготовленной по бактериальному стандарту мутности. Конечная микробная нагрузка составляла $5x10^5$ клеток/мл. После застывания МПА, чашки термостатировали при температуре 22±2 ^{o}C в течение 24-48 часов. По окончании эксперимента результат учитывали визуально, наблюдая прозрачные зоны лизиса на фоне сплошного бактериального роста тест – микроорганизма и сопоставляя их с зонами тестируемых субстанций, идентифицированных химическим проявителем на аналогичной ТСХ-пластине.

Таблица 1

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ПОДВИЖНОСТЬ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМИКСИНА B_1, ИСХОДНЫХ СОПОЛИМЕРОВ И ПРОДУКТОВ ИХ КОНДЕНСАЦИИ

Полимиксин и его полимерные производные	R_f	Антимикробная активность*
Полимиксин B[б]	0,50	+
Исходный полимер акролеин с 1-винил-2-пирролидоном (АП)[а]	0,0	-
Коньюгат (АП) с содержанием полимиксина В 100мг ПМВ/г:		
Фракция I	0,05	-

Полимиксин и его полимерные производные	R_f	Антимикробная активность*
Фракция II	0,44	+
Коньюгат (АП) с содержанием полимиксина В 200мг ПМВ/г:		
Фракция I	0,07	-
Фракция II	0,46	+
Сополимер винилового спирта с винилацетатом и акролеином (83:10:7) мол.%, M=2700) (ВВА)[а]	0,85-0,95	-
Продукт конденсации (ВВА) с содержанием полимиксина B_1 360 мгПМВ/г [б]	0,48	+
Продукт конденсации с содержанием полимиксина B_1 240 мгПМВ/г [б]	0,45	+
Продукт конденсации с содержанием полимиксина B_1 60 мгПМВ/г [б]	0,42	+

а – окрашивание J_2, б – окрашивание нингидриновым реагентом,

* «+» наличие зоны лизиса клеток тест-культуры, «-» отсутствие зоны лизиса.

Из данных приведенных в таблицах 1,2 видно, что хроматографическая подвижность продуктов конденсации антибиотика с сополимерами отлична от исходных субстанций и пропорциональна содержанию антибиотика.

Большинство выделенных фракций полимерных производных полимиксина B_1 проявляют антимикробную активность и формируют визуально наблюдаемые прозрачные зоны лизиса на фоне сплошного бактериального роста тест – микроорганизма.

Выводы

Выделенные коньюгаты полимиксина В проявляют антимикробную активность и могут представлять интерес для дальнейших исследований их структуры, биологической активности и физико–химических свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колбин А.С., Сидоренко С.В., Балыкина Е.Ю. Социально-экономические аспекты приобретенной бактериальной резистентности // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 5. – С. 16-22.

2. Vaara M. Structure-activity studies on novel polymyxin derivatives that carry only three positive charges// Peptides. – 2010. – Vol.31, №12. – P. 2318-2321.

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

4. Thomas A.H., Holloway I. Thin-layer chromatographic method for the identification of the polymyxins // Journal of Chromatography. – 1978. – Vol. 161. P. 417-420.

SUMMARY

STRUCTURE AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ANTIBIOTIC POLYMER DERIVATIVE OF POLYMYXIN B

Volkovskaya E.A., 1st year master student
Gaidukova V.A., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov. St. Petersburg, 197376, Russian Federation
Institute of Macromolecular Compounds Russian Academy of Sciences;
31, V.O. Bolshoy prosp. St. Petersburg, 199004, Russian Federation

Products of condensation of a peptide antibiotic of a polymyxin B1 with the water-soluble copolymers containing active aldehyde group are derived, their structure is studied, preserving the antimicrobic activity of the received condensation products is confirmed.

Keywords: *antibiotic, polymyxin, antimicrobic activity, the test – a microorganism, (with) polymer, polyvinylpirrolidone, polyvinyl alcohol.*

REFERENCES

1. Kolbin A. S., Sidorenko S. V., Balykin E. Yu. Social and economic aspects of the purchased bacterial resistance//Clinical pharmacology and therapy. – 2010. – No. 5. – C. 16-22.

2. Vaara M. Structure-activity studies on novel polymyxin derivatives that carry only three positive charges// Peptides. – 2010. – Vol.31, №12. – P. 2318-2321.

3 N. A. Plate, A. E. Vasilyev, Physiologically active polymers – M. Himiya 1986. – 296 pages.

4. Thomas A.H., Holloway I. Thin-layer chromatographic method for the identification of the polymyxins // Journal of Chromatography. – 1978. – Vol. 161. P. 417-420.

РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ГРИБОМ *ASPERGILLUS ORYZAE*

Володина Е.В., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Топкова О.В.,** канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: lvolod28@gmail.com

Показано влияние различных компонентов питательных сред на биосинтез комплекса ферментов грибом *Aspergillus oryzae* штамм 55. Стимулирующее действие на синтез кислой протеазы оказало наличие в среде культивирования, в качестве азотсодержащих компонентов – солей гидрофосфата аммония в концентрации 1 % и дигидрофосфата аммония в концентрации 0,5 %, а также в качестве источника фосфора – солей гидрофосфатов калия в концентрации 0,75 %.

Ключевые слова: *Aspergillus oryzae, регуляция биосинтеза, гидролитические ферменты, кислая протеаза.*

Ферменты получили широкое применение в промышленности более 70 лет назад. Большую часть из них составляют гидролазы, среди которых наиболее широкое применение в биотехнологии нашли амилазы, протеазы и липазы [1]. Наибольший интерес представляет кислая протеаза, которая, благодаря своему оптимуму действия при pH = 2,0 – 5,0, не подвергается инактивации и разрушению в кислой среде желудка, а наоборот, активно реализует свою биокаталитическую активность. Таким образом данный фермент может решить проблему создания препаратов для лечения желудочно-кишечных заболеваний [2].

Некоторые бактерии и мицелиальные грибы способны к синтезу фермента кислой протеазы, например, микромицет *Aspergillus oryzae*, который является наиболее перспективным продуцентом кислых протеаз, амилаз и липаз.

Известно, что состав и количество синтезируемых ферментов генетически детерминированы. Однако, несмотря на определяющую роль генетического фактора, на биосинтез ферментов существенное влияние оказывают условия культивирования: разнообразные способы получения посевного материала, продолжительность культивирования, состав питательных сред. Важным является наличие в среде всех источников питания в доступной для микроорганизмов форме [3]. Основными компонентами любых питательных сред при культивировании микроорганизмов являются источники углерода и азота. Они и определяют специфичность большинства сред. Азот – это один из важнейших компонентов питания, он необходим для биосинтеза белков и нуклеиновых кислот микробной клеткой. Для выбора условий культивирования необходимо подобрать соотношение азота и углерода в составе питательных сред так, чтобы предотвратить снижение биосинтеза целевого продукта. Азотсодержащими компонентами питательных сред при глубинном культивировании могут быть минеральные соли, такие как: соли аммония, нитриты и нитраты, или азот органических соединений (мочевина, соевая мука, белки и продукты их частичного гидролиза) [3,4].

Фосфор, как один из компонентов питательных сред, играет важную роль в клеточном метаболизме, а также оказывает стимулирующее действие на биосинтез ферментов. Например, было показано, что избыточное содержание в среде калия фосфорнокислого двузамещенного в концентрациях 1,0 % и 1,5 % в среде способствует синтезу пектиназ грибом *Aspergillus niger* [5].

Экспериментальная часть

Объектом исследования является микромицет *Aspergillus oryzae* штамм 55. Культуру гриба хранили в холодильнике на сусло-агаре при температуре +4 °С.

Глубинное культивирование проводили в колбах Эрленмейера объемом 750 мл в жидкой питательной среде при непрерывном перемешивании на качалке со скоростью вращения 220 об/мин при температуре 28±1°С в течение 72 часов. В качестве контрольной ферментационной среды для культивирования была использована жидкая питательная среда следующего состава: глюкоза – 3 %, крахмал – 3 %, кукурузный экстракт – 3 %, соевая мука – 2 %, аммоний сернокислый – 0,2 %, кальция карбонат – 0,3 %, pH среды 6,7-7,0. Активность кислой протеазы определяли с помощью модифицированного метода Ансона с использованием в качестве субстрата гемоглобина Определение активности α-амилазы проводили согласно ГОСТ Р 54330-2011. Оптическую плотность растворов определяли с помощью спектрофотометра ПЭ – 5400ви.

Для изучения влияния различных источников азотного питания на биосинтез ферментов в состав сред вводили мочевину, соли гидрофосфат аммония и дигидрофосфат аммония в концентрациях 0,1 %, 0,5 % и 1 %, а также заменяли соевую муку на ее гидролизаты.

Для изучения влияния фосфора на биосинтез комплекса ферментов продуцентом *Asp. oryzae* в состав контрольной питательной среды вносили соли калия и натрия фосфорнокислого одно- и двузамещенные в концентрациях 0,1 %, 0,25 %, 0,5 % и 0,75 %.

Результаты и их обсуждение

Проведенные нами опыты показали, что замена соевой муки на ее гидролизаты не привела к увеличению биосинтеза кислой протеазы, но синтез амилазы снижается примерно в пять раз по сравнению с контрольными значениями. Наличие в среде культивирования мочевины в концентрации 0,1 % не оказало стимулирующего действия на биосинтез комплекса ферментов, при этом наличие мочевины в концентрации 0,5 % и 1,0 % еще и ингибировало рост культуры микромицета. Введение с состав сред солей гидрофосфата аммония в концентрации 0,5 % и 1 % и дигидрофосфата аммония в концентрации 0,5 % привело к увеличению синтеза кислой протеазы на 20±5, 90±5 и 75±5 % соответственно, но биосинтез α-амилазы при этом резко снижается в сравнении с контрольными значениями. Наилучший стимулирующий эффект на биосинтез кислой протеазы достигается при наличии в среде 1,0 % гидрофосфата аммония.

Показано, что наличие в среде культивирования солей гидрофосфатов калия в концентрации 0,75 % оказывают стимулирующее действие на выход кислой протеазы и амилазы, увеличивая ферментативную активность на 20 % по сравнению с контрольными значениями.

Выводы

• Показано, что внесение в состав питательных сред солей гидрофосфатов аммония в концентрации и 1,0 % и дигидрофосфатов аммония в концентрации 0,5 % увеличило ферментативную активность кислой протеазы.

• Наличие в среде культивирования солей гидрофосфатов калия в концентрации 0,75 % привело к повышению биосинтеза и кислой протеазы, и амилазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баярмаа, Н. Применение пищеварительных ферментов в гастроэнтерологической практике / Н. Баярмаа, А.В. Охлобыстин // Функциональная гастроэнтерология. – 2011. – Режим доступа: http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2226

2. Кучма, И. Ю. Ферментные препараты в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта / И.Ю. Кучма // Провизор. – 2009. – Выпуск №7. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2009/N07/fplsgk_079.php?part_code=62&art_code=7148

3. Кузьмина, Н. А. Биотехнология [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.biotechnolog.ru/prombt/prombt8_1.htm

4. Грачева, И. М. Технология ферментных препаратов / И.М. Грачева, А.Ю. Кривова. – М.: Изд-во "Элевар", 2010. – 512 с.

5. Михайлова, Р. М. Мацерирующие ферменты мицелиальных грибов в биотехнологии / Р. М. Михайлова. – Издательский дом "Белорусская наука", 2007. – 409 с.

SUMMARY

REGULATION OF THE BIOSYNTHESIS OF ENZYME COMPLEX BY THE FUNGUS ASPERGILLUS ORYZAE

Volodina E.V., master student
Scientific adviser Topkova O.V., Cand. biol. sciences, Associate Professor
St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

It is shown the effect of the various components of nutrient media in the biosynthesis of complex enzymes by the fungus Aspergillus oryzae strain 55. Nutrient medium had stimulatory effect on the synthesis of the acid protease in the presence of ammonium hydrogenphosphate at a concentration of 1.0 % ammonium dihydrogenphosphate and 0.5 % as well as in the presence of hydrogenphosphate potassium at a concentration of 0.75 %

Keywords: *Aspergillus oryzae, regulation of biosynthesis, hydrolytic enzymes, acid protease.*

REFERENCES

1. Bayarmaa, N. Application of digestive enzymes in the gastroenterological practice / N. Bayarmaa, A.V. Ohlobystin // Functional Gastroenterology. – 2011. – [Elektoron. resource]. – Mode of access: http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2226

2. Kuchma, IY Enzyme preparations in the treatment of diseases of the gastrointestinal tract / IY Kuchma // pharmacist. – 2009. – Release №7. – [Elektoron. resource]. – Mode of access: http://www.provisor.com.ua/archive/2009/N07/fplsgk_079.php?part_code=62&art_code=7148

3. Kuzmina N.A. Biotechnology / N.A. Kuzmina [Elektoron. resource]. – Mode of access: http://www.biotechnolog.ru/prombt/prombt8_1.htm

4. Gracheva I.M. The technology of enzyme preparations / I.M. Gracheva, AY Krivova. – Moscow, 2000. – 512 p.

5. Mikhailova, R. M. macerating enzymes of filamentous fungi in biotechnology / R. M. Mikhailova. – "Belarusian Science" Publishing House, 2007. – 409 p.

ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Волчкова М.В., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Вайнштейн В.А.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: volchkova.mariya@pharminnotech.com

Исследовать процесс солюбилизации эфирных масел эвкалипта и розмарина, и разработать технологию готовых косметических средств на их основе.

Ключевые слова: *эфирные масла, поверхностно-активные вещества, солюбилизация.*

Эфирные масла – летучие, с характерным сильным запахом и жгучим вкусом, нерастворимые в воде, в основном бесцветные или слабо окрашенные жидкости [2]. Эфирное масло розмарина (ЭМР) использу-

ется для ухода за жирной и нечистой кожей, т.к. устраняет воспалительные процессы, способствует улучшению местного кровообращения и обновления клеток. Эфирное масло эвкалипта (ЭМЭ) используется так же для дезодорации кожных покровов [1].

Для получения многих косметических средств эфирные масла целесообразно вводить в состав в виде водных солюбилизированных систем. Одним из наиболее характерных свойств мицеллярных растворов ПАВ, можно считать их способность диспергировать нерастворимые в воде вещества. Такое свойство получило название **«солюбилизация»** [3].

В качестве факторов, влияющих на процесс солюбилизации нами выбраны:

а) вид поверхностно-активного вещества (ПАВ): твин 80 (ТВ 80) с ГЛБ 15,0; кремафор® RH – 40 (КР RH – 40) с ГЛБ 14-16; полоксамер 188 (ПЛ 188) с ГЛБ 10 и лауретсульфат Na (ЛС Na) с ГЛБ 40;

б) концентрация ПАВ в растворе;

в) вид и концентрация сорастворителя – пропиленгликоль-1,2 (ПГ)

Эффективность солюбилизации, степень дисперсности и устойчивости получаемых с их помощью коллоидных растворов зависит не только от значения ГЛБ, но и от химической природы масел и ПАВ. Поэтому для исследования выбраны 4 вида часто применяемых и коммерчески целесообразных ПАВ.

ОПЫТ №1 Изучение солюбилизации на основе ЭМР

Факторы и уровни, выбранные для проведения факторного эксперимента:

А. вид эмульгатора: $А_1$ – КР RH – 40; $А_2$ – ТВ 80; $А_3$ – ПЛ 188 ; $А_4$ – ЛС Na;

Б. количество эмульгатора в смеси, % : $Б_1$ – 1,0; $Б_2$ – 2,5; $Б_3$ – 5,0; $Б_4$ – 7,5; $Б_5$ – 10,0;

В. Сорастворитель к воде: $В_1$ –ПГ; $В_2$ – ПЭГ 400; $В_3$ – спирт;

Г. Концентрация сорастворителя, % : $Г_0$ – 0; $Г_1$ – 5; $Г_2$ – 10;

Д. Количество эфирного масла, % : $Д_1$ – 2,5; $Д_2$ – 5,0; $Д_3$ – 10,0;

Фиксированы уровни: **в1; г1; д2**.

Методика проведения эксперимента:

В стеклянные флаконы вместимостью 20 мл вносили эмульгатор и сорастворитель. Флаконы вакуумировали, нагревали на водяной бане до полного смешения компонентов, охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли эфирное масло, и перемешивали до получения однородного раствора. Приливали в каждый флакон соответствующее количество воды дистиллированной, вакуумировали, перемешивали на шейкере 1 ч и оставляли отстаиваться. В течение 5 дней наблюдали расслоение. Поскольку эфирное масло практически бесцветное, то для наблюдения разделения фаз и количественного определения, в масло вводили жирорастворимый краситель – судан.

Наблюдения: Количества: масло розмарина – 5 %; ПГ – 5%; вода до 100%

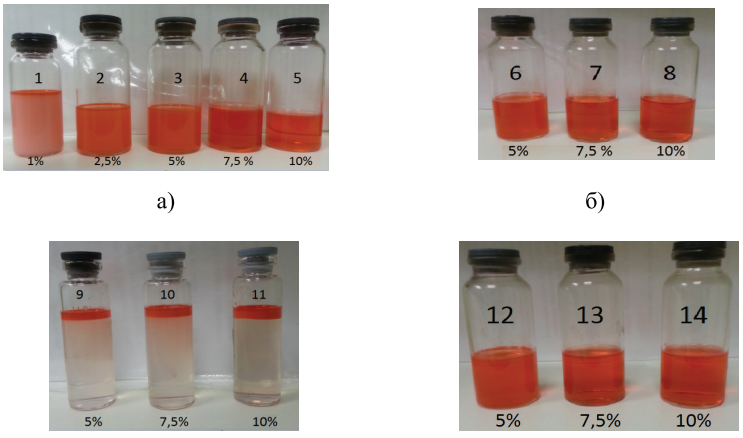


Рис. 1. Композиции эфирного масла розмарина с : а) КР RH-40, б) ТВ 80, в) ПЛ 188, г) ЛС Na.

По визуальным наблюдениям видно, что образцы под номерами 4,5,7,8,13,14 представляют собой однородные, прозрачные растворы. В образцах под номерами 2,3,6,12 отмечалась опалесценция. Под номером

1 наблюдается неоднородный, молочный, непрозрачный раствор. Под номерами 9,10,11 наблюдается расслоение и неоднородность состава. ПЛ 188 (9,10,11) практически не солюбилизирует эфирные масла.

Далее представляет интерес определить концентрацию масла в солюбилизате и оценить степень солюбилизации. Для этого отбирали шприцом прозрачную водную фазу (солюбилизат), разводили 96% этанолом и подбирали степень разведения. Определяли оптическую плотность всех составов. Оказалось, что при разведении 96% этанолом, **часть образцов помутнела из-за нерастворимости ПАВ в этаноле.** Поэтому в качестве разбавителя подобрали 1% водный раствор КР RH-40, в котором все разведения прозрачные (рис. 2).

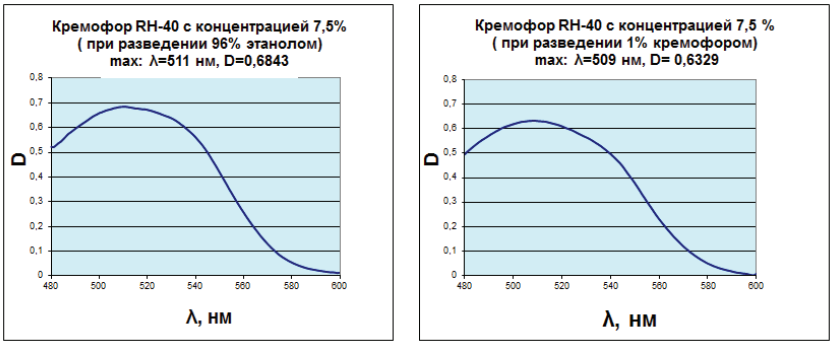


Рис. 2. Сравнение оптической плотности образца (КР RH-40 с концентрацией 7,5%) при разведении 96% этанолом и 1% раствором КР RH -40).

Определение степени солюбилизации

$$\text{С сол.} = \frac{Di*R}{D100\%*R}*100\% \quad (1)$$

где С сол. – степень солюблизации i-образца, %;
Di – оптическая плотность i-образца;
D100% – оптическая плотность самого прозрачного, без осадка и мути образца;
R – разведение образца (1:3), во всех случаях одинаково.

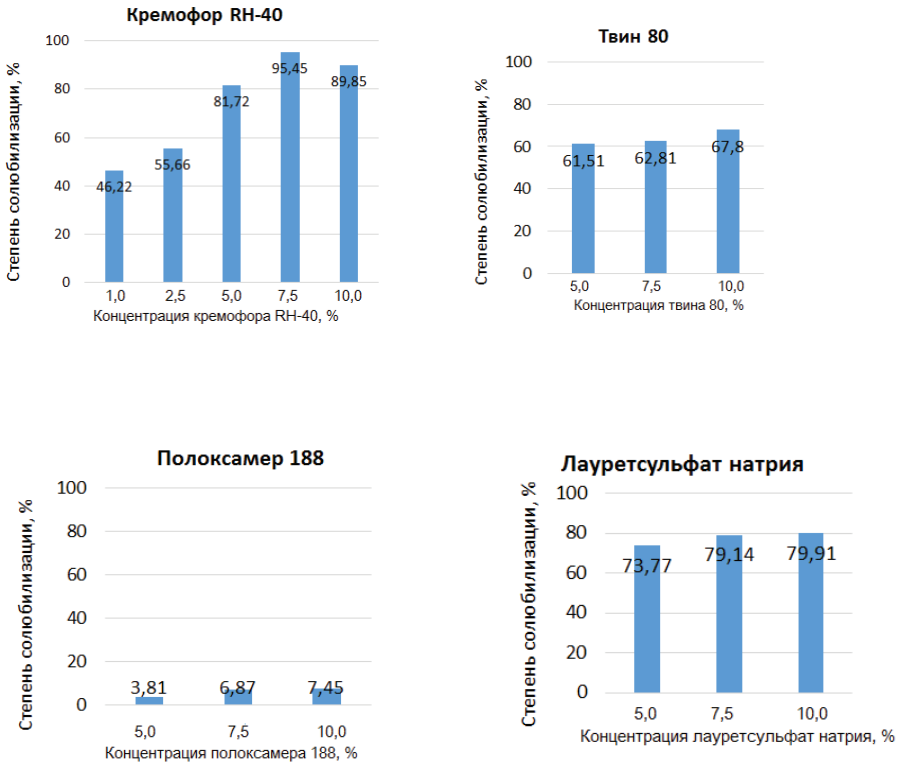


Диаграмма 1. Зависимость степени солюбилизации от вида ПАВ и его концентраци.

Выводы

Вид ПАВ существенно влияет на процесс солюбилизации. Эффективными солюбилизаторами являются КР RH-40, ТВ 80, ЛС Na. На эффективность солюбилизации концентрация ПАВ в растворе, от 7-10 % ПАВ обеспечивает практически полную солюбилизацию. ПЛ 188 совершенно не оказывает солюбилизирующего эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войткевич, С.А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии / С.А. Войткевич. – М.: Пищевая промышленность, 2007. – 260 с.

2. Самуйлова, Л.В. Эфирные масла. Свойства, получение, применение / Л.В. Самуйлова, Т.В. Пучкова. – М.: Школа Косметических Химиков, 2005. – 103 с.

3. Беляев, А.П. Физическая и коллоидная химия / А.П. Беляев, В.И. Кучук. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – 689 с.

SUMMARY

MEDICAL COSMETICS BASED ON AROMATIC ESSENTIAL OILS

Volchkova M.V., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Explore the process of the solubilization of essential oils of eucalyptus and rosemary, and to develop the technology of finished cosmetic products on their basis.

Keywords: *essential oils, surfactants, solubilization.*

REFERENCES

1. Voitkevich, S. A. Essential oils for perfumes and aromatherapy / S. A. Voitkevich. – M.: Pischavaya Industry, 2007. – 260 p.

2. Samuylova, L. V. Essential oils. Properties, obtaining, application / L. V. Samuylova, T. V. Puchkova. – M.: School Cosmetic Chemists, 2005. – 103p.

3. Belyaev, A. P. Physical and Colloid Chemistry / A. P. Belyaev, V. I. Kuchuk. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – 689 p.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛИСТЬЕВ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО И БАДАНА ТОЛСТОЛИСТНОГО

Воронина Т.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Басевич А.В.**, доцент, канд. фарм. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: voronina.tatyana@pharminnotech.com

Разработана технология сухих экстрактов из извлечений кипрея узколистного и бадана толстолистного.

Ключевые слова: *листья бадана толстолистного, листья кипрея узколистного, сухие экстракты, мацерация, ультразвуковая экстракция.*

В связи с усугублением проблем, связанных с загрязнением окружающей среды, недостаточным потреблением необходимых веществ вместе с пищей человек все чаще сталкивается с глобальными проблемами, существующими с давних пор: профилактикой инфекционных и неинфекционных заболеваний, укреплением здоровья и повышением иммунитета [1].

Нехватка биологически активных веществ в организме может привести не только к снижению качества жизни человека, но и к возникновению ряда заболеваний. Это подтверждает актуальность разработки биологически активных добавок, а также исследования нового официнального растительного сырья.

В листьях кипрея узколистного содержится множество биологически активных веществ:

- углеводы: слизь, пектин;
- тритерпеноиды: олеаноловая, 2α-гидроксиолеаноловая, урсоловая, 2α-гидроксиурсоловая кислоты;
- флавоноиды: кверцетин, 3-О-глюкозид кверцетина, 3-О-рамнозид кверцетина, мирицетин, 3-О-глюкозид мирицетина, сексангуларетин, кемпферол, 3-О-рамнозид кемпферола;
- дубильные вещества;
- аскорбиновая кислота;
- минеральные соли железа (23 мг%), меди (2,3 мг%), марганца (16 мг%), никеля (1,3 мг%), молибдена (0,44 мг%), бора (6 мг%).

Аскорбиновая кислота, содержащаяся в листьях кипрея узколистного, оказывает влияние на обменные процессы в организме и укрепляет иммунную систему. Наличие большого количества слизистых и дубильных веществ обеспечивает противовоспалительное и обезболивающее свойства, что положительно сказывается на организме при желудочно-кишечных заболеваниях [2].

Листья бадана толстолистного содержат:

- дубильные вещества (галловая кислота);
- флавоноиды (кверцетин, апигенин, кемпферол, рутин);
- углеводы;
- аскорбиновая кислота, витамин А, витамин Е;
- макроэлементы (калий, кальций, магний, железо) и микроэлементы (марганец, цинк, селен, алюминий, барий, ванадий, стронций, бор).

Бадан толстолистный обладает фитонцидной активностью, благодаря большому содержанию дубильных веществ – выраженным вяжущим свойством, вызывает поверхностное уплотнение тканей, сопровождающееся ограничением секреции желез, уменьшением болей и ослаблением воспалительных реакций. В литературе также имеются упоминания об адаптогенном действии бадана толстолистного.

Таким образом, листья кипрея узколистного и бадана толстолистного содержат большое количество биологически активных веществ, которые способны не только повлиять на укрепление организма в целом, но и участвовать в комплексной терапии ряда заболеваний, что говорит о перспективе дальнейшего изучения данного сырья.

Экспериментальная часть

В качестве исходного сырья использовали листья кипрея узколистного бадана толстолистного. Установлены рациональные параметры получения извлечения из сырья: метод экстрагирования, экстрагент, температурный режим и длительность экстракции;

В качестве методов экстракции изучали:

1. Метод мацерации с перемешиванием (число оборотов лабораторной качалки n=50-70 об/мин);
2. Метод мацерации кипящей водой;
3. Ультразвуковую экстракцию.

Критерием оценки методов экстракции стал количественный выход суммы биологически активных веществ по отношению к их содержанию в сырье.

Сухие экстракты получали методом концентрирования извлечения из сырья до 1/10 концентрированного извлечения, затем высушивали при температуре 65 ^{o}C до сухого состояния в сушильном шкафу.

Полученный сухой экстракт измельчали и анализировали по следующим показателям: внешние параметры, содержание влаги, содержание тяжелых металлов, подлинность, количественное содержание флавоноидов (см. таблица 1).

Таблица 1

АНАЛИЗ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО И БАДАНА ТОЛСТОЛИСТНОГО

Параметры	Требования НД	Сухие экстракты	
		Кипрея узколистного	Бадана толстолистного
Описание	Однородная порошкообразная масса соответствующего цвета и запаха	Темно-коричневый, кристаллический	Коричневый, кристаллический
Содержание влаги, %	менее 5 %	3,08 ±0,04	3,54± 0,04
Тяжелые металлы, %	не более 0,01%	менее 0,01%	менее 0,01%
Микробиологическая чистота	группа 4	-	-
Количественное содержание флавоноидов, мг/мл	-	61,7±2,3	В процессе исследования

В ходе дальнейших изучений кипрея узколистного и бадана толстолистного планируется изучение адаптогенных свойств данного лекарственного сырья.

Вывод

Показано, что определение параметров экстрагирования биологически активных веществ из листьев кипрея узколистного и бадана толстолистного является актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булдаков А.С. Пищевые добавки. Справочник. – Санкт-Петербург, «Ut», 1996. – 240 с.

2. Лебеда А.Ф. Лекарственные растения. Самая полная энциклопедия / А.Ф. Лебеда, Н.И. Джуренко, А.П. Исайкина, В.Г. Собко.-М.: Аст-пресс книга, 2010. – 496 с.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE PARAMETERS OF EXTRACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM THE LEAVES OF FIREWEED EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM AND BERGENIA CRASSIFOLIA

Voronina T.A., master's degree 2 years of study
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Created a technology of dry extracts from extracts fireweed epilobium angustifolium and bergenia crassifolia.

Keywords: *Bergenia crassifolia leaves, epilobium angustifolium leaves, dry extracts, maceration, ultrasonic extraction.*

REFERENCES

1. Buldakov A.S. Nutritional supplements. Directory. – St. Petersburg, «Ut», 1996. – 240 p.

2. Lebeda A.F.Medicinal plants. The most complete encyclopedia / A.F. Lebeda, N.I. Dzhurenko, A.P. Isaykina, V.G. Sobko. M .: AST-Press book, 2010. – 496 p.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ РАЗРАБОТКИ КРЕМОВ С ЛИПОСОМАМИ ВОССТАНОВЛЕННОГО КОЭНЗИМА Q10

Гаврилова О.Д., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** OlgaGavrilova14@yandex.ru

В статье рассмотрены вопросы о преимуществах и недостатках использования липосом, приведены примеры компаний производящих крема с коэнзимом Q10, а так же сделан вывод о целесообразности разработки крема с липосомами восстановленного коэнзима Q10.

Ключевые слова: *коэнзим Q10, липосомы, восстановленная и окисленная форма коэнзима Q10, крема с липосомами.*

Большинство кремов с липосомами на российском рынке представлено зарубежными компаниями.

Первыми кто начал разработку линии липосомальных средств были компании Christian Dior и L'Oreal в середине 80-х годов.

А первыми кто выпустил в 1992 году в России гели с липосомами витаминов А и Е была фирма «Низар».

Преимуществами кремов с липосомами является:

- Крема обладают сильным эффектом;
- Они способны легко проникать глубоко внутрь кожи и взаимодействовать с белками кожи и липидами клеточных мембран»;
- Фосфолипиды из которых формируются липосомы способны образовывать на поверхности кожи влагоудерживающую пленку;[7]
- Так же они не вызывают аллергии и уменьшают раздражающее действие некоторых компонентов входящих в состав крема;
- Липосомы способны включать в себя практически любые вещества, сохраняя все их свойства и защищая от внешних факторов, например кислорода или света, под действием которых некоторые вещества окисляются.

Однако процент занимаемый кремами с липосомами на косметическом рынке невелик. Это может быть связано со сложным технологическим процессом и с трудностями стабилизации липосом в составе крема.

Помимо этого существуют некоторые ограничения в использовании таких кремов: их предпочтительнее использовать женщинам 40+.

Крема содержащие коэнзим Q10 (Q10) относятся к кремам антивозрастного действия. Q10 входящий в состав участвует в процессе выработки энергии в митохондриях и активизирует клеточное дыхание. Обладает антиоксидантной активностью, защищает митохондрии (энергетические станции клетки) от окислительного повреждения. Замедляет процессы старения.[2]

В таблице приведены некоторые компании, которые выпускают крема содержащие коэнзим Q10.

Таблица

КОМПАНИИ, ВЫПУСКАЮЩИЕ КРЕМА СОДЕРЖАЩИЕ КОЭНЗИМ Q10

Производитель	Серии	Страна производитель	Примечание
Альпика	Серия Коэнзим Q10	Россия	Крем с липосомами
D'Oliva	Vitalfrisch plus Q10	Германия	
Белита	Линия Q10	Республика Белорусь	
Holy Land	Q10 ENERGIZER	Израиль	
NIVEA	Plus Q10	Польша	
Aubrey Organics		США	Крем с липосомами
Supaporn		Таиланд	

Преимуществом восстановленного коэнзима Q10 в том, что его антиоксидантная активность в несколько раз превышает активность его окисленной формы. Однако восстановленная форма быстро окисляется под действием света, температур и кислорода, поэтому помещение коэнзима Q10 в липосомы позволит избежать воздействия неблагоприятных факторов и сохранить его антиоксидантную активность, а так же обеспечить проникновение коэнзима Q10 в глубокие слои эпидермиса. При этом будет наступать более быстрый и выраженный эффект, чем при применении обычного крема с Q10.

Выводы

Из выше сказанного можно сделать вывод о том, что разработка крема с липосомами восстановленного коэнзима Q10 целесообразна.

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Oliva. Крем Для лица «Дневной уход» [Электронный ресурс] – Режим доступа http://www.doliva.ru/catalog/age-protect/view/159-krem-dlya-litsa/

2. Белита. Линия косметики Q10. [Электронный ресурс] – Режим доступа http://belita.by/production/lines/10.html

3. Трудный пациент. Журнал для врачей. О.С. Медведев. Замедление процессов старения: в фокусе коэнзим Q10. [Электронный ресурс] – Режим доступа http://t-pacient.ru/articles/428/

4. NIVEA Plus Q10 [Электронный ресурс] – Режим доступа https://www.nivea.ru/shop/q10-dnevnoy-40058082422380126.html

5. Информация о липосомах и их производстве. [Электронный ресурс] – Режим доступа http://alpika.ru/about/liposomes/

6. Альпика. Крем Коэнзим Q10 [Электронный ресурс] – Режим доступа http://alpika.ru/product/krem-koenzim-q10/

7. Перспективы применения липосомальных форм. [Электронный ресурс] – Режим доступа http://mirznanii.com/a/153949/perspektivy-primeneniya-liposomalnykh-form

SUMMARY

THE FEASIBILITY OF THE CREAMS WITH LIPOSOMES RESTORED COENZYME Q10

Gavrilova O.D., undergraduate 1th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Proft. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

To be considered questions about the advantages and disadvantages of using liposomes, examples of companies producing creams with coenzyme Q10, as well as the conclusion about expediency of development of a cream with liposomes restored coenzyme Q10.

Keywords**:** *coenzyme Q10, liposomes, reduced and oxidized form of coenzyme Q10, cream with liposome.*

REFERENCES

1. D'oliva. [Electronic resource] – access Mode http://www.doliva.ru/catalog/age-protect/view/159-krem-dlya-litsa/

2. Belita. Cosmetic line Q10. [Electronic resource] – access Mode http://belita.by/production/lines/10.html

3. Difficult patient. Magazine for doctors. Slowing the aging process: focus on coenzyme Q10. [Electronic resource] – access Mode http://t-pacient.ru/articles/428/

4. NIVEA Q10 Plus [Electronic resource] – access Mode https://www.nivea.ru/shop/q10-dnevnoy-40058082422380126.html

5. Information about liposomes and their production. [Electronic resource] – access Mode http://alpika.ru/about/liposomes/

6. Alpika. Cream Coenzyme Q10 [Electronic resource] – access Mode http://alpika.ru/product/krem-koenzim-q10/

7. Prospects for the use of liposomal forms. [Electronic resource] – access Mode http://mirznanii.com/a/153949/perspektivy-primeneniya-liposomalnykh-form

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ГИДРАЗИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С БЕНЗАЛЬДЕГИДОМ

Галашева С.Н., магистрант 1 года обучения,
Тарадейко Т.И., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Иозеп А.А.,** д.фарм.н., профессор
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: galasheva.sofja@yandex.ru

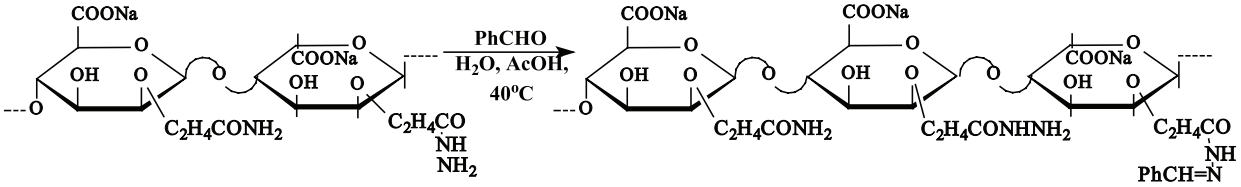
Исследовано влияние температуры и времени реакции, а также избытка реагента на результаты взаимодействия гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты с бензальдегидом.

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

Некоторые лекарственные субстанции по химическому строению представляют собой альдегиды, кетоны или их производные (гидразоны, семикарбазоны, тиосемикарбазоны и др.). Совершенствование подобных биологически активных веществ (БАВ) – снижение токсичности, пролонгирование действия, изменение растворимости и других свойств – а также синтез новых БАВ можно получением их полимерных гидразонов, используя гидразиды полисахаридкарбоновых кислот [1]. Среди них большой интерес представляют гидразиды альгиновой кислоты и её карбоксиметилированных и карбоксиэтилированных производных, т.к. сама альгиновая кислота проявляет биологическую активность и применяется в фармации и медицине. Химические свойства гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты (КЭАК) в литературе не описаны, поэтому целью нашей работы было изучить его активность в реакциях с бензальдегидом.

Экспериментальная часть

Химическую модификацию альгиновой кислоты осуществляли по схеме:



Гидразид КЭАК получали алкилированием альгиновой кислоты акриламидом в диоксане [2] с последующим нагреванием образовавшегося амида с гидразин гидратом [3]. Продукт осаждали этанолом и переосаждали из водной щелочи для удаления ионно-связанного гидразина.

Количество гидразидных групп определяли йодометрическим титрованием и гидроксамовым методом, карбоксильных – объемным кондуктометрическим титрованием, а оставшихся амидных групп – методом с реактивом Несслера. Полученные образцы характеризовали по числу гидразидных и амидных групп, приходящихся на мономерное звено полисахарида ($C_{гкэ}$ и $C_{акэ}$, соответственно).

Реакцию гидразида КЭАК с бензальдегидом проводили по методике синтеза N-бензилиденгидразидов полисахаридкарбоновых кислот [4]. К натриевой соли гидразида КЭАК в 0,2 н. уксусной кислоте приливали спиртовой раствор бензальдегида и смесь выдерживали при температуре 18-20 и 40°С в течение от 0,5 до 6 часов при перемешивании. Продукт реакции осаждали этанолом, переосаждали из водной щелочи, центрифугировали, промывали спиртом и сушили в вакууме.

В ИК спектрах полученных образцов обнаружены полосы поглощения в области 1650-1670 и 1580 см-1, соответствующие ν(C=O) «амид I» и δ(N-H) «амид II», при 760, 690 $см^{-1}$, характерные для монозамещенного бензольного кольца, а также полоса поглощения карбоксилат ионов уроновых кислот в области 1610-1620 $см^{-1}$.

В УФ спектре водного раствора полимерного ацилгидразона бензальдегида обнаружена полоса поглощения с λ_{max} = 285 нм, в то время, как полоса поглощения исходного альдегида имеет λ_{max} = 248 нм, полисахарид в этой области не поглощает. Количественный анализ бензилиденовых групп в полисахариде проводили методом кислотного гидролиза в присутствии формалина [4].

Синтезированные образцы характеризовали по степени замещения $C_з$ (число молей гидразонов, приходящихся на моносахаридный фрагмент полимера), а реакцию образования ацилгидразона – по степени превращения гидразидных групп в гидразоны $C_п$ (процент гидразидных групп, прореагировавших с карбонильными соединениями).

Как и следовало ожидать, при повышении температуры реакции гидразида КЭАК ($C_{гкэ}$= 0,34) с бензальдегидом от 18-20 до 40°С (время реакции 1 час, избыток бензальдегида 5 моль на моль моносахаридного фрагмента) привело к увеличению $C_з$ с 0,18 до 0,19. Не смотря на незначительное увеличение $C_п$ (с 53,1 до 56,2%) даже легкое нагревание приводит к гомогенизации реакционной массы и улучшению технологических условий процесса. При более высоких температурах возможно отщепление акриловой кислоты от полимера, поэтому при температурах выше 40 °С реакцию не проводили.

Таблица

ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ И ИЗБЫТКА БЕНЗАЛЬДЕГИДА НА РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАКЦИИ ГИДРАЗИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ ($C_{ГКЭ}$=0,34, $C_{АКЭ}$=0,28) С БЕНЗАЛЬДЕГИДОМ ПРИ 40°С

Время, ч	Характеристика продукта[2]		Загрузка [1] бензальдегида	Характеристика продукта[3]	
	$C^1_з$	$C_п$,%		$C^1_з$	$C_п$,%
0,5	0,165	48,6 (78[4])	1	0,160	47,2 (73[4])
1	0,191	56,2	5	0,181	53,1
2	0,205	60,2	7	0,188	55,2
3	0,211	62,2	10	0,218	64,2

[1] – в молях на моносахаридный фрагмент; [2] – альдегида 5 моль на моносахаридный фрагмент; [3] – время реакции 1 час; [4] – в % от количества гидразидных групп, прореагировавших с альдегидом.

При увеличении времени реакции гидразида КЭАК с бензальдегидом (таблица) от 0,5 до 3 часов число бензилиденовых групп в полисахариде ($C_з$) увеличивается от 0,16 до 0,21 моль на моносахаридный фрагмент. Дальнейшее продолжение реакции (до 6 часов) не повышает выход основного продукта. Оказалось, что из всех гидразидных групп, прореагировавших с бензальдегидом, 76% образуют продукт в первые полчаса взаимодействия с альдегидом. Более того, около 38% гидразидных групп альгиновой кислоты вообще не прореагировали.

При увеличении избытка бензальдегида от 1 до 10 моль альдегида на моль звена альгиновой кислоты (таблица) $C_з$ увеличивается от 0,16 до 0,22 моль на моносахаридное звено. Дальнейшее увеличение концентрации реагента не повышает выход продукта, а, наоборот, уменьшает (при 15 моль альдегида $C_з$=0,188, $C_п$=54,8%). Это можно объяснить тем, что добавление большого количества бензальдегида приводит к образованию суспензии, где субстрат и реагент находятся в разных фазах и процесс резко замедляется.

Однако и в этих опытах обращает на себя внимание тот факт, что из всех гидразидных групп, прореагировавших с бензальдегидом, основная масса (73%) образует продукт в самых мягких условиях (избыток бензальдегида 1 моль на моносахаридный фрагмент). Следовательно, можно предположить, что около 50% гидразидных групп альгиновой кислоты труднодоступны для реагента и плохо реагируют с бензальдегидом.

Выводы

Таким образом, при нагревании гидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты со спиртовым раствором бензальдегида (10 моль на моносахаридный фрагмент) в среде 0,2 н. уксусной кислоты при 40°С в течение 3 часов образуются образцы N-бензилиденгидразида карбоксиэтилальгиновой кислоты со степенью превращения гидразидных групп в гидразоны до 62%.

ЛИТЕРАТУРА

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

2. Тарадейко, Т.И. Алкилирование альгиновой кислоты акриламидом. / Т.И. Тарадейко, Т.М. Седёлкина, Т.А. Тарасова, А.А. Иозеп // ЖОХ – 2016 – Т.86, вып.6. С. 1345-1349 (рекомендован ВАК, импакт-фактор 0,481).

3. Тарадейко, Т.И. Исследование реакции амида карбоксиэтилальгиновой кислоты с гидразином. / Т.И. Тарадейко, Т.М. Седёлкина, М.В. Сидорова, А.А. Иозеп // *Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 10-11 ноября 2015 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2015. – 439-443 с.*

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

SUMMARY

THE STUDY OF REACTION HYDRAZIDE CARBOXYETHYLALGINIC ACID WITH BENZALDEHYDE

Galasheva S.N, 1st year master student
Taradeyko T.I., post-graduate of the 3 year of studying
Saint-Petersburg Chemical – Pharmaceutical Academy
St. Petersburg, Russian Federation

The effect of temperature, reaction time, and the amount of reagent on the results of the reaction of hydrazide carboxyethylalginic acid with benzaldehyde.

Keywords*: alginic acid, carboxyethylalginic acid, benzaldehyde, N-benzilidengidrazid carboxyethylalginic acid.*

REFERENCES

1. Serebrennikova, E.S. Studying of antimicrobial activity of some derivatives of alginic asid / E.S.Serebrennikova, V.L.Davydova, S.V.Gurina, A.A.Iozep // Problems in medical mycology – 2013 – T.15, №4. P. 60-62.

2. Taradeyko,T.I. Alkylation of alginic acid with acrylamide/ T.I. Taradeyko, T.M.Sedelkina, A.A.Iozep// JGC – 2016 – T. 86, №8 – P.1881-1885 (IF: 0,481)

3. Taradeyko, T.I. The study of reaction of carboxyethylalginic acid amide with hydrazine / T.I. Taradeyko, T.M. Sedelkina, M.V. Sidorova, A.A. Iozep// Proceedings of the conference III all-Russian scientific-practical conference with international participation «National healthcare innovations», SPb, the 10-11 of November 2015. – SPb.: SPCPA, 2015.-P.439-443.

4. Serebrennikova, E.S. Hydrazides and benzilidengidrazidy sulfated alginic acid / E.S. Serebrennikova, O.B. Schennikova, A.A. Iozep // Chemical industry – 2012- T.89, №2. P.80-85.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЛИПИДНОГО КОМПЛЕКСА КОРНЕЙ ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО

Ганеева Я.Р., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Сорокин В.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail**:* ganeeva.yana@pharminnotech.com

Разработана технология получения экстракта липидного комплекса корней хрена обыкновенного на основе применения метода «взрывного кипения». Проведено сравнение предложенного метода экстракции с традиционными методами интенсификации процесса извлечения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: *корень хрена обыкновенного, «взрывное кипение», липидный комплекс.*

Интерес к лекарственным растениям повышается с каждым годом. Важной задачей современной науки представляется поиск новых эффективных средств растительного происхождения. Большое значение приобрела в последние годы проблема ограниченности сырьевой базы ряда лекарственных растений, являющихся источниками получения иммунокорригирующих и адаптогенных средств – женьшеня, элеутерококка колючего, родиолы розовой [1].

Растения рода Armoracia широко распространены на территории России и широко применяются в народной медицине. По результатам ряда фитохимических и фармакологических исследований было установлено, что в корнях хрена обыкновенного содержатся биологически активные вещества, обладающие иммунотропным действием [2], вследствие чего возникает необходимость разработки эффективной технологии получения экстрактов на его основе.

Экспериментальная часть

На основе изученных литературных данных был сделан вывод, что корни хрена обыкновенного обладают иммунотропным действием за счет содержания в них ряда биологически активных веществ, среди которых основную роль играет липидный комплекс [2]. Вследствие этого целью исследования стала разработка эффективной технологии получения экстракта с высоким содержанием липидного комплекса.

Объектом исследования стали сухие корни и корневища хрена обыкновенного, заготовленные в сентябре-октябре 2016 года в селе Алаторка Иглинского района республики Башкортостан.

Содержание липидного комплекса в сырье определялось по массе сухого остатка после экстрагирования сырья хлористым метиленом на аппарате Сокслет в течение 5 часов [1]. Применение данного метода экстракции позволяет выделить наибольшее количество липидов из сырья.

В настоящее время существует большое количество разнообразных схем экстракции, призванных увеличить выход действующих веществ, обеспечить максимальное истощение сырья и обогащение вытяжки целевыми биологически активными веществами.

Нами предложена возможность реализации нового метода интенсификации процесса экстракции, условно названного технологией «взрывного кипения». Суть данного метода состоит в том, что процесс экстрагирования проходит в аппарате при повышенной температуре, с периодическим впрыском 96% этилового спирта.

Так как липиды хорошо растворимы в органических растворителях, для проведения процесса получения извлечения с липидным комплексом использовали в качестве экстрагента 96% спирт этиловый.

По результатам проведенных ранее исследований, оптимальной частотой впрысков чистого экстрагента является частота 1 впрыск/минуту. Таким образом, варьировать при процессе экстракции можно 3 параметра: размер частиц во фракции сырья, температуру в рубашке реактора и время экстракции.

Для оптимизации подбора параметров режима проведения процесса и уменьшения количества опытов исследована зависимость выхода липидного комплекса от вариации двух параметров: температуры в рубашке реактора и времени экстракции. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ВЫХОДА ЛИПИДНОГО КОМПЛЕКСА ИЗ КОРНЕЙ ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ В РУБАШКЕ РЕАКТОРА И ВРЕМЕНИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРАКЦИИ

Температура в рубашке, °С	Время экстракции, мин	Выход, %
85	30	1,6417
85	120	15,8122
95	30	10,0806
95	120	22,7535

Для установления оптимальных параметров полученные данные были обработаны в программе Minitab. Результаты представлены на рисунке 1.

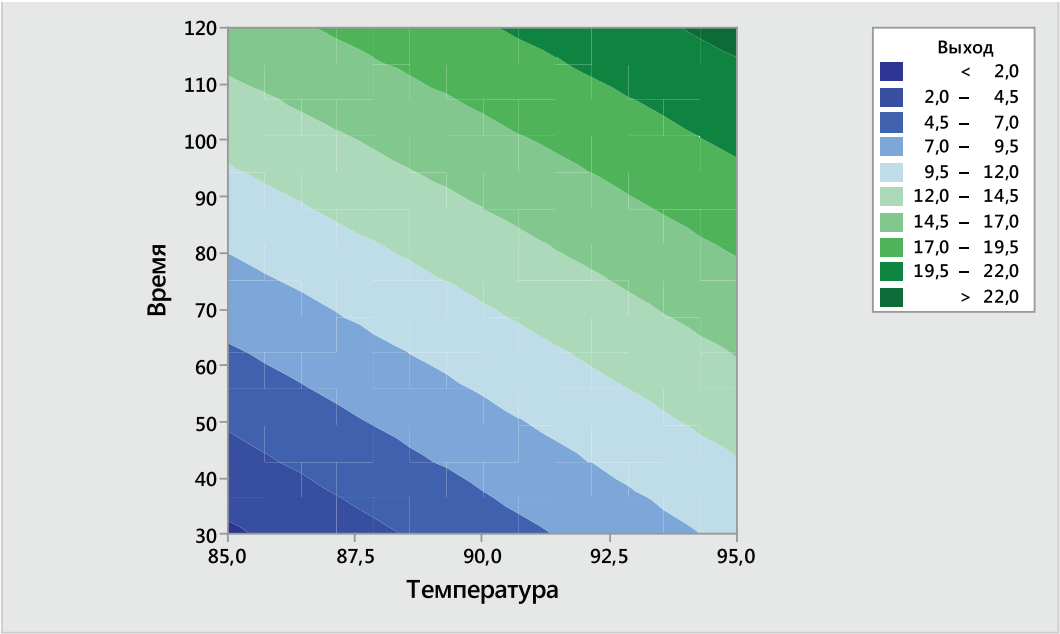


Рис 1. Распределение выхода липидного комплекса из корней хрена обыкновенного в зависимости от вариации температуры в рубашке реактора и времени экстракции.

Как видно из графика, выход липидного комплекса из корней хрена обыкновенного повышается при увеличении температуры в рубашке реактора и увеличении времени экстракции. По технологическим причинам повышать температуру в рубашке реактора выше 95 °С нецелесообразно, так как при высоких температурах происходит испарение части этилового спирта через щели между крышкой и реактором, а интенсивность кипения приводит к тому, что спирт испаряется из реакционной среды быстрее, чем конденсируется в обратном холодильнике. Все это приводит к тому, что в реакторе остается недостаточное для проведения процесса количество экстрагента. Таким образом, для повышения выхода липидного комплекса из корней хрена обыкновенного предложено увеличить время экстракции. Однако это тоже приводит к ряду технологических проблем, в том числе связанных с уменьшением количества экстрагента в реакционной среде за счет испарения через щели между крышкой и реактором.

По литературным данным, при повышении степени измельчения корней хрена обыкновенного выход липидного комплекса при экстракции повышается [1]. Поэтому была проведена экстракция корней с размером фракции 1-2 мм в тех же условиях, в которых было получено максимальное содержание липидного комплекса в извлечении. Для проверки сходимости методов экстракции также было получено извлечение на аппарате Сокслет из той же фракции и с таким же временем проведения процесса. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫХОДА ЛИПИДНОГО КОМПЛЕКСА ИЗ КОРНЕЙ ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАРАМЕТРОВ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ

Метод получения извлечения	Фракция, мм	Время экстракции, мин	Выход, %
Экстракция методом «взрывного кипения»	3-5	120	22,75±1,14
Экстракция методом «взрывного кипения»	1-2	120	51,32±2,56
Экстракция методом «взрывного кипения»	1-2	180	33,38±1,67
Экстракция на Сокслете	1-2	120	34,33±1,72
Мацерация при кипячении обратным холодильником	1-2	120	17,05±0,85

По результатам исследования можно сделать вывод, что при увеличении степени измельчения корней хрена обыкновенного выход липидного комплекса повышается. При сравнении с экстракцией на аппарате Сокслет и мацерации при кипячении с обратным холодильником выявлено, что использование метода «взрывного кипения» при схожих параметрах процесса дает больший выход липидного комплекса.

Выводы

Разработана технология получения экстракта липидного комплекса корней хрена обыкновенного на основе применения метода «взрывного кипения». Оптимальные параметры проведения процесса: экстрагент – 96% раствор спирта этилого, фракция с размером частиц сырья 1-2 мм, время – 120 минут, температура в рубашке реактора – 95 °С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова, Е.Ю. Фитохимическое изучение хрена обыкновенного. Автореферат дисс. хим. фарм. наук. – Москва, 2004.

2. Кулаков, А.В. Фармакологическая характеристика хрена обыкновенного корней сока сухого. Автореферат дисс. канд. мед. наук. – Челябинск, 2011.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR PRODUCING THE EXTRACT OF THE HORSERADISH ROOTS LIPID COMPLEX

Ganeeva Y.R., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The technology for producing the extract of the horseradish roots lipid complex on the basis of the method of “explosive boiling” was developed. The comparison of the proposed method with conventional methods of intensification of biologically active substances’ extraction process from medicinal plants was done.

Keywords: *horseradish root, «explosive boiling», lipid complex.*

REFERENCES

1. Aleksandrova, E.Y. Phytochemical study of horseradish. Abstract of chem. pharm. sciences diss. – Moscow, 2004.

2. Kulakov A.V. Pharmacological characterization of horseradish roots dry juice. Abstract of med. sciences diss. – Chelyabinsk, 2011.

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКА В ПРОЦЕССЕ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Гончарова С.Б., магистрант 1 года обучения
Руководитель**: Каухова И.Е.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* Sofya.Goncharova@pharminnotech.com

Рассматриваются теоретические и практические вопросы извлечения биологически активных веществ из растительного сырья с помощью ультразвука.

Ключевые слова: *ультразвук, экстракция, растительное сырье, кавитация.*

На сегодняшний день возрастает потребность в лекарственных средствах из растительного сырья, такой интерес можно объяснить увеличением необходимости использования лекарственных растений в медицине, а также поиском новых способов лечения заболеваний. В мире используется порядка 10000 видов лекарственных растений, в России используется более 150 видов лекарственного растительного сырья, из которого производят более 600 фитохимических препаратов. В большинстве случаев в основе получения лекарственных средств из растительного сырья лежит процесс экстрагирования.

Экстрагирование – это массообменный процесс, протекающий за счет диффузии биологически активных веществ из внутренней структуры растительного материала в экстрагент до наступления динамического равновесия концентраций растворенных веществ в растительной клетке и вне ее. С целью извлечения ценных компонентов из сырья применяют традиционные методы экстрагирования (мацерация и перколяция), а также перспективные, позволяющие интенсифицировать, то есть ускорить процесс установления динамического равновесия концентраций в системе твердое-жидкое. В основе интенсифицирующих методов лежит передача системе вибраций, пульсаций или колебаний, различных амплитуд, частот и интенсивностей. Среди этих методов особое место занимает ультразвуковая экстракция, которая значительно ускоряет процесс извлечения компонентов из растительного материала [1,3]. К ультразвуку относятся звуки частотой колебаний выше 20 000 в секунду (Гц). Ускорение процесса экстракции под влиянием ультразвуковой энергии объясняется следующим:

1. при озвучивании происходит расширение границ поверхности фаз за счет дисперсии;
2. увеличивается скорость обтекания;
3. происходит частичное разрушение клеток растительного материала, образуются микротрещины;
4. увеличивается коэффициент внутренней диффузии;
5. создается максимальная разность концентраций за счет интенсивного перемешивания, что вызывает конвективную диффузию;
6. некоторое влияние оказывает тепловой эффект.

При озвучивании экстрагируемой массы в ней возникают явления кавитации, заключающиеся в том, что в среде образуются пустоты (разрывы). В результате разрывов в толще жидкости образуется ряд мелких полостей кавитационных пузырьков, заполненных мельчайшими капельками жидкости. В следующий полупериод, в момент сжатия полости захлопываются. При быстром захлопывании пустот происходит концентрация кинетической энергии сталкивающихся масс жидкости в очень небольшом объеме, вследствие чего в этом объеме давление может достигать значительных величин, доходящих до сотен и тысяч атмосфер. Огромные давления, развивающиеся в момент захлопывания пустот, приводят к механическому разрушению тел, находящихся вблизи места захлопывания, и интенсивному перемешиванию. В докавитационный период экстрагирования сырья мощные ультразвуковые волны значительно увеличивают скорость пропитки различных материалов, имеющих капиллярную структуру. Это объясняется тем, что высота подъема жидкости под действием ультразвука увеличивается и находится в прямой зависимости от диаметра капилляра и избыточного звукового давления. Ультразвук, создавая звукокапиллярный эффект, не только ускоряет вытеснение таких пузырьков воздуха, но

и создает условия для растворения его в жидкостях. Образуется вакуум, т.е. возникает так называемый эффект губки. В результате время замачивания сырья под действием ультразвука значительно сокращается. [2] Стоит отметить, что использование такого метода сокращает ручной труд, а также технологический процесс, в связи с более быстрым массопереносом и отстаиванием, поскольку балластные вещества коагулируют под действием ультразвука. Однако использование ультразвука не всегда приводит к положительным результатам, вопросам определения устойчивости извлекаемых веществ после ультразвукового озвучивания посвящены не столь многочисленные исследования. Точно не установлены зависимости степени разрушения биологически активных веществ от частоты ультразвука, его интенсивности и молекулярной массы обрабатываемых веществ. Ультразвуковая кавитация сопровождается возникновением местных электрических разрядов, которые играют существенную роль в действии ультразвука. Поэтому под действием ультразвука в воде могут протекать различные процессы окисления, восстановления и ионизации. При большой частоте колебаний может происходить не только механическое разрушение твердых тел, но и разрушение структуры химических веществ. Все это необходимо учитывать при выборе режима озвучивания (повышать концентрацию этилового спирта, добавлять поверхностно-активные вещества, вести режим при оптимальной температуре, частоте ультразвука, правильно подбирать время озвучивания, количество и местоположение излучателей). [3,4]

Ультразвуковое экстрагирование реализуется с помощи универсальных ультразвуковых ванн для обработки в жидкой среде и экстракторов. На скорость процесса экстрагирования биологически активных веществ из растительного сырья оказывают влияние факторы, зависящие как от параметров процесса, так и от природы растворителя и морфолого-анатомического строения сырья. Листья растений сверху покрыты восковидным слоем, который затрудняет процесс перехода веществ из клеток в растворитель. Он хорошо заметен на плодах шиповника, пшеницы, стеблях и листьях ржи и кактуса, листьях фикуса, брусники, сосны, касатика.

Ультразвуковая экстракция является одним из наиболее эффективных способов выделения биологически активных веществ из растительного сырья, позволяющих извлекать практически все известные соединения, продуцируемые растениями. При использовании ультразвука наблюдается не только значительное ускорение производственного процесса, но и увеличение по сравнению с другими способами экстрагирования выхода основного продукта. Так, показана эффективность ультразвукового кавитационного воздействия при экстракции биологически активных веществ из семян томата [5]. При обработке семян микроструями ультразвуковой кавитации продолжительность экстракции биологически активных веществ сократилась более чем в 8-9 раз, температуру обработки понизили с 90 °С до 25-30 °С. Озвучивание мезги сырой капусты позволило дополнительно на 33 % увеличить выход тартроновой кислоты; на 18 % – выход инулина из корней лопуха, на 15 % – выход алкалоида платифиллина; на 18 % D-фруктозы из клубней топинамбура. [6]

ЛИТЕРАТУРА

1. Гершал, Д. А.Ультразвуковая аппаратура / Д. А. Гершал, В. М. Фридман. –М.: Энергия, 1967. – 300 с.

2. Применение ультразвука в промышленности / В.Н. Хмелев, А.Н. Сливин, Р.В. Барсуков, С.Н. Цыганок, А.В. Шалунов. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2010. – 203 с.

3. Минина, С.А. Химия и технология фитопрепаратов / С.А. Минина, И.Е. Каухова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. – 560 с.

4. Методы интенсификации технологических процессов экстрагирования биологически активных веществ из растительного сырья / Г.В. Жматова, А.Н. Нефёдов, А.С. Гордеев, А.Б. Килимник // Вестник Тамбовского государственного технического университета – 2005. – №3. – С. 701-707.

5. Ультразвуковая экстракция биологически активных соединений из семян томатов/ П. Г. Думитраш, М. К. Болога, Т. Д. Шемякова // Электронная обработка материалов – 2016. – №3. – С.47-52.

6. Хмелев, В.Н.Применение ультразвука высокой интенсивности в промышленности / В.Н. Хмелев, Л.Н. Сливип, Р.В. Барсуков, С.Н. Цыганок, А.В. Шалунов. – Бийск: Изд-во Алт. гос. техн. ун-та, 2010. – 203 с.

SUMMARY

USE OF ULTRASOUND IN THE EXTRACTION PROCESS OF MEDICINAL PLANTS

Goncharova S.B., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The theoretical and practical aspects of extraction of biologically active substances from plant material by ultrasound.

Keywords: *ultrasound, extraction, plant material, cavitation.*

REFERENCES

1. Gershal, D.A. Ultrasonic equipment / D.A. Gershal, V.M. Friedman. -M:. Energy, 1967. – 300 p.

2. The use of ultrasound in the industry / V.N. Khmelev, A.N. Slivin, R.V. Barsukov, S.N. Gypsy, A.V. Shalunov. – Biysk: Publishing House of the Alt. state. tehn. University Press, 2010. – 203 p.

3. Minina, S.A. Chemistry and Technology of herbal remedies / S.A. Minina, I.E. Kauhova. – M.: GEOTAR-MED, 2004. – 560 p.

4. Methods of intensification of technological processes of extraction of biologically active substances from plant material / G.V. Zhmatova, A.N. Nefedov, A.S. Gordeev, A.B. Kilimnik // Vestnik Tambov State Technical University – 2005. – №3. – P. 701-707.

5. Ultrasonic extraction of bioactive compounds from tomato seeds / PG Dumitras, MK Bologa, TD Shemyakova // Electronic processing of materials – 2016. – №3. – P. 47-52.

6. Khmelev, B.H. The use of high-intensity ultrasound in the industry / VN Khmelev, LN Slivip, RV Barsukov, SN Gypsy, AV Shalunov. – Biysk: Publishing House of the Alt. state. tehn. University Press, 2010. – 203 p.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОДУКТОВЫХ ПОРТФЕЛЕЙ КОМПАНИЙ ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», ООО «ГЕРОФАРМ» И АО «ФАРМПРОЕКТ»

Горбачева Ю.Р., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.**, д.фарм.наук, канд.экон.наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Gorbacheva.Yuliya@pharminnotech.com

Проведен сравнительный анализ продуктовых портфелей компаний ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», ООО «Герофарм» и АО «Фармпроект» с помощью матрицы BCG – инструмента для стратегического анализа.

Ключевые слова: *продуктовый портфель, матрица БКГ, стратегический анализ, самостоятельная единица бизнеса.*

Методы портфельного анализа позволяют решить одну из задач стратегического управления. Руководство предприятия непрерывно должно думать о том, что нового нужно добавить к набору видов деятельности (продуктов), а что лучше всего отсечь, и отсекать нужно те, которые больше не согласуются с ориентирами роста фирмы.

В литературе наиболее известны следующие подходы: BCG, GE/ McKinsey, Shell/DPM,SPACE,Хофера-Шенделя, И.Ансоффа и Абеля. В данной работе оценка портфеля компании проводилась с помощью матрицы BCG.

BCG предложила использовать для определения перспектив один единственный показатель – рост объёма спроса. Он задаёт размер матрицы по вертикали. Размер по горизонтали – соотношение доли рынка, принадлежащей фирме, и доли рынка, принадлежащей её ведущему конкуренту. По мнению БКГ, это соотношение определяет сравнительные конкурентные позиции фирмы в будущем. Для каждой СЕБ (самостоятельной единицы бизнеса) проводится оценка будущих темпов роста, подсчитываются

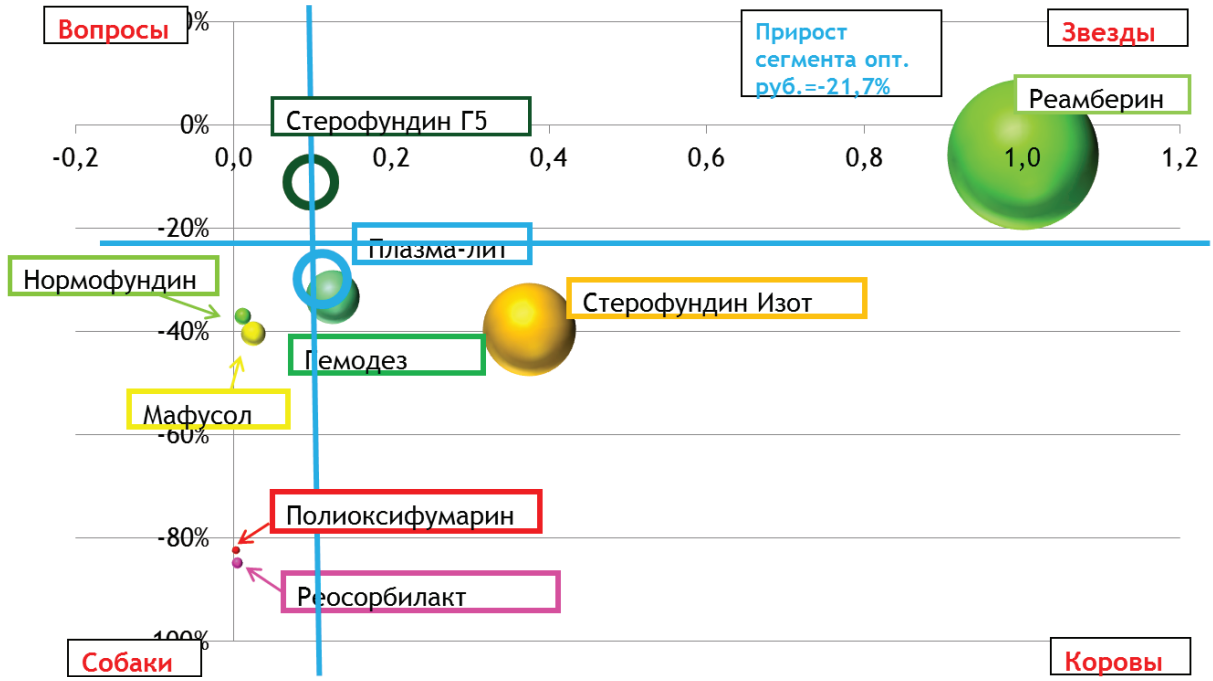
доли рынка и полученные данные вписываются в соответствующие клетки. Для удобства можно изобразить каждую СЕБ в виде круга, диаметр которого будет пропорционален ожидаемым размерам спроса. Затенённым сегментом внутри круга выделяют ту долю рынка, которую фирма собирается захватить. Получится диаграмма разброса, которая позволит получить достаточно полное представление о делах фирмы.

Несмотря на то, что матрица BCG имеет некоторые упрощения она имеет ряд преимуществ. К ним можно отнести простоту построения и доступность понимания, наглядность получаемых результатов, объективность анализируемых параметров, а также она позволяет сочетать анализ портфеля с моделью жизненного цикла товара. Это позволяет использовать матрицу BCG в различных вариациях в зависимости от того, какую и информацию мы хотим из нее получить.

Экспериментальная часть

Объектом исследования послужил продуктовый портфель компании ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"». Компания производит четыре оригинальных препарата: Циклоферон, Реамберин, Цитофлавин и Ремаксол. Чтобы оценить конкурентное положение препаратов на рынке были построены матрицы для каждого препарата в своём сегменте. Наглядный пример одной из матриц представлен ниже (график 1).

График 1.
BCG сегмента Реамберина 2015-2016 г.

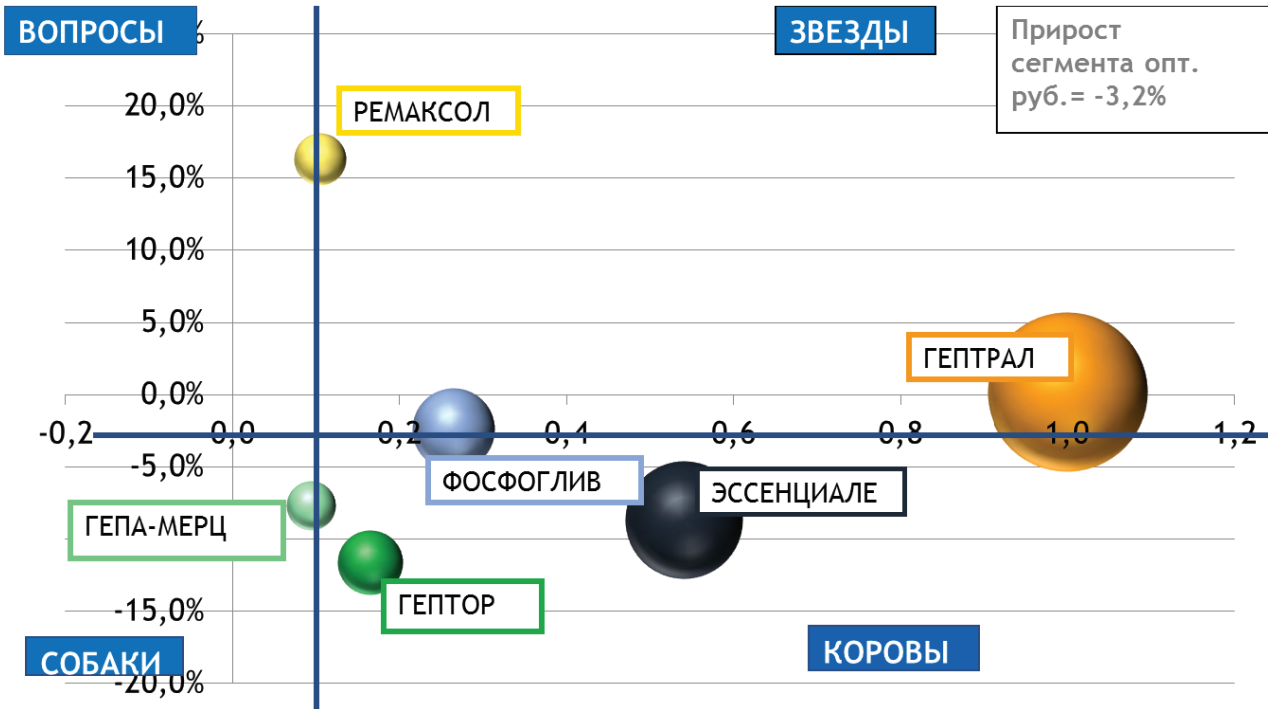


Источник: построено по данным информационной базы IMS Health

Здесь препарат находится в секторе «звезды». И нужно отметить, что это справедливо и для препаратов Цитофлавин и Циклоферон. Данные продукты популярны и перспективны. Они имеют значительную долю на быстро растущем рынке. Такие продукты, как правило, требуют значительных инвестиций компании для удержания позиций. Положение звезды является наиболее благоприятным и привлекательным для предприятия, которое характеризуется дифференцированным профилем предоставляемых услуг. Такие единицы бизнеса необходимо укреплять и усиливать.

Препарат Ремаксол находится в ином положении (график 2), он имеет небольшую долю на рынке и находится на границе разделения секторов «звезды» и «вопросы». Чтобы увеличить долю требуется привлечение дополнительных денежных ресурсов.

График 2.
BCG сегмента Ремаксола 2015-2016 г.



Источник: построено по данным информационной базы IMS Health

С помощью матрицы BCG проведен аналогичный анализ компаний ООО «Герофарм» и АО «Фармпроект». Нужно отметить, что портфель компании ООО «Герофарм» более диверсифицирован и имеет в своем составе как оригинальные, так и дженериковые препараты. Портфель компании АО «Фармпроект» насчитывает более 20 наименований лекарственных средств.

Вывод

С помощью матрицы BCG проведен сравнительный анализ продуктовых портфелей компаний ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»», ООО «Герофарм» и АО «Фармпроект». Этот инструмент стратегического анализа является наиболее удобным для оценки положения продукта как в портфеле компании, так и в сегменте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ансофф И. Стратегическое управление / И.Ансоф. – М.: Экономика, 2009.
2. Десс Дж., Хит М. Анализ портфеля компании// Организация управления. 2006. № 12.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PRODUCT PORTFOLIO OF THE COMPANY «POLYSAN», «GEROPHARM» AND «PHARMPROEKT»

Gorbacheva Yu.R., 2nd year master student
St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A comparative analysis of the product portfolio of the company «POLYSAN», «Geropharm» and «Pharmproekt» using BCG matrix – a tool for strategic analysis.

Keywords: *product portfolio, growth-share matrix, strategic analysis, an independent business unit.*

REFERENCES

1. I. Ansoff Strategic Management / I.Ansof. – M .: Economics, 2009.
2. J. Dess., Heath M. portfolio analysis // Control Organization. 2006. № 12.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Гордиенко И.А., магистр. 2 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* irinna510@mail.ru

Проведены маркетинговое исследование ассортимента противогриппозных лекарственных препаратов и сравнительный анализ наиболее востребованных препаратов группы индукторы синтеза эндогенного интерферона для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у взрослых.

Ключевые слова: *препараты для лечения гриппа и ОРВИ, курсовая доза и стоимость лечения, реклама безрецептурных лекарственных препаратов*

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – это большая группа острых респираторных инфекционных заболеваний, вызываемая различными вирусами. Каждый год в мире регистрируется более 1 млрд. пациентов с острыми респираторными заболеваниями, в России заболеваниями ОРВИ болеет более 37 млн., в Санкт-Петербурге – около 1,5 млн. человек. В структуре общей инфекционной заболеваемости населения города больные гриппом и ОРВИ ежегодно составляют более 90%. Потери в экономическом плане в стране составляют от 40 до 100 млрд. рублей в год [1,2]. Самым эффективным путем профилактики болезни гриппа и его тяжелых последствий является вакцинация [3]. По прогнозам экспертов, сезон гриппа и ОРВИ 2016—2017 г. в России будет первым, в котором медики смогут управлять эпидемией и контролировать ее, в том числе за счет иммунизации 40% населения и средств по профилактике и лечению гриппа и ОРВИ, которые можно приобрести в аптеках [4]. Ассортимент представленных в аптеках препаратов разнообразен – это иммуномодуляторы, индукторы интерферона, сами интерфероны. К лекарственным средствам, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами, без сомнения, следует отнести интерфероны и индукторы интерферонов. Их главным фармакологическим свойством является противовирусный и иммуномодулирующий эффект [5]. Рассмотрим некоторые наиболее известные противовирусные препараты, индукторы интерферонов: Циклоферон, Кагоцел, Амиксин, сравним их между собой. Из них включенные в список ЖНВЛП – кагоцел, меглюмина акридонацетат, тилорон.

Таблица 1

СРЕДНЯЯ СТОИМОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ

Препарат	Мг в таблетке	Таблеток в блистере	Блистеров в упаковке	Средняя цена в аптеках, руб.	Курсовая доза, табл.	Длительность курса лечения, дней	Средняя стоимость курса лечения, руб.
Циклоферон	150 мг	10	1	182,54	20	5	365,08
		10	5	794,33			356,59
		20	1	356,59			356,59

Препарат	Мг в таблетке	Таблеток в блистере	Блистеров в упаковке	Средняя цена в аптеках, руб.	Курсовая доза, табл.	Длительность курса лечения, дней	Средняя стоимость курса лечения, руб.
Амиксин	60 мг	10	1	599,04	6	6	1198,08
Амиксин	125 мг	6	1	633,72	6	6	633,72
		10	1	958,93	6	6	958,93
Кагоцел	12 мг	10	1	234,84	18	4	469,68

Источник: инструкции по применению указанных препаратов.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, лечение гриппа и ОРВИ циклофероном является относительно недорогим по сравнению с Амиксином и Кагоцелом. Лечение Амиксином является наиболее дорогостоящим.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Препарат	Преиущества	Недостатки
Циклоферон	- Средняя стоимость курса лечения – 356 рублей - Позиционирование: как противовирусное и иммуномодулирующее средство - Разрешен для применения с 4 лет	- Курсовая доза – 20 таблеток - Не показана профилактика гриппа и ОРВИ у взрослых - Применять строго за 30 минут до еды, запивая ½ стакана воды - Целесообразно проводить повторный курс через 2-3 недели после окончания 1 курса
Амиксин	- Курс лечения – 6 таблеток, длительность курса – 6 дней - Позиционирование как противовирусное и иммуномодулирующее средство - Лечение и профилактика гриппа и ОРВИ	- Разрешен к применению с 7 лет - Средняя стоимость курса лечения (руб.) – 633
Кагоцел	- Позиционирование: лечение и профилактика гриппа и ОРВИ даже при запоздалом лечении - Средняя стоимость курса лечения – 469 рублей - Разрешен для применения с 3 лет	- Курсовая доза – 18 таблеток

Источник: инструкции по применению указанных препаратов.

На основании результатов сравнения противовирусных препаратов, представленных в таблице 2, можно сделать вывод о том, что наиболее конкурентоспособным является Кагоцел. Поэтому неудивительно, что согласно данным по продаже лекарств и их объему рекламы, представленным агентством DSM Group, Кагоцел возглавляет топ-10 противовирусных препаратов по рекламе и лидирует в топ-20 брендов ЛП по объему аптечных продаж в России за сентябрь 2016 г.

Выводы

Сравниваемые в статье лекарственные препараты представлены удобной для применения лекарственной формой – таблетками, с различным активным веществом (кагоцел, меглюмина акридонацетат, тилорон) и его количественным соотношением. Амиксин и Кагоцел эффективны не только при лечении, но и при профилактике заболевания среди взрослых. У этих препаратов есть информация о возможности запоздалого лечения – Кагоцел может быть эффективным даже спустя четыре дня с момента начала заболевания, Амиксин можно начинать применять в любой день заболевания. При лечении гриппа и ОРВИ у взрослых малую разовую и суточную дозу имеет Амиксин – по 1 таблетке в сутки за курс лечения

в 6 дней, но при этом средняя стоимость курса лечения препаратом наибольшая – 633 рубля. У Кагоцела курс лечения меньше – 4 дня, но прием таблеток чаще – 3 раза в сутки, по две и/или одной, стоимость курса лечения чуть ниже – 469 рублей. Циклоферон имеет наибольшую курсовую дозу – 20 таблеток, причем с приемом на 1,2,4,6,8-е сутки, и максимальным количеством таблеток в день. В тоже время он выходит относительно недорогим – в среднем 365 рублей. Так как заболевания носят постоянный характер, спрос на препараты против гриппа стабилен и формируется в основном за счет конечного потребителя. Выбор за ним: прислушиваться ли к рекламе топ-препаратов, покупать ли недорогой препарат, но с большей длительностью приема и непростой схемой лечения, или же сберечь свое время, не экономя на стоимости лекарства.

ЛИТЕРАТУРА

1. О гриппе и ОРВИ: цифры, факты, советы петербуржцам [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://sanktpeterburg.bezformata.ru/listnews/grippe-i-orvi-tcifrifakti/52544187/ свободный. (Дата обращения: 31.01.2017 г.).

2. Почему болеть гриппом невыгодно [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.spb.kp.ru/daily/26511/3380684/, свободный. (Дата обращения: 31.01.2017 г.).

3. Грипп. Информационный бюллетень [Электронный ресурс] /ВОЗ, Центр СМИ. – Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/, свободный. (Дата обращения: 31.01.2017 г.).

4. Поляничко А. Будь готов! / А. Поляничко // «Фармацевтический вестник». – 2016. – №38 (11). – С. 32-36.

5. Шестакова И.В. Обзор лекарственных средств для лечения гриппа и ОРВИ. Данные доказательной медицины / И.В. Шестакова // «Интернист». – 2016. – №40 (12). – С. 41 – 53.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF COMPETITIVE ADVANTAGES OF THE DRUGS USED FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION

Gordienko I. A., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., 197376, Russian Federation

There are marketing research of the assortment of flu drugs are performed. The most popular groups of the inducers of the synthesis of endogenous interferon are compared. It is used for the treatment and prevention of influenza and acute respiratory viral infections among adults.

Keywords: *drugs for the treatment of influenza and SARS, dose and cost of treatment, the advertising of OTC drugs.*

REFERENCES

1. About the flu and colds: figures, facts, tips, St Petersburg [Electronic resource]. – Mode of access: http://sanktpeterburg.bezformata.ru/listnews/grippe-i-orvi-tcifrifakti/52544187/ free. (Date accessed: 31.01.2017).

2. Why get sick with the flu unprofitable [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.spb.kp.ru/daily/26511/3380684/ free. (Date accessed: 31.01.2017).

3. Flu. Newsletter [Electronic resource] /who, media Centre. – Mode of access: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/ free. (Date accessed: 31.01.2017).

4. Polyanichko A. Be ready! A. Polyanichko // “Pharmaceutical Bulletin”. – 2016. – №38 (11). – P. 32-36.

5. Shestakova I. V. drug Review for treatment of influenza and SARS. The data of evidence-based medicine / I. V. Shestakova // “Internist”. – 2016. – №40 (12). – P. 41 – 53.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТЕИНАЗ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Грачева А.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Глазова Н.В.**, кандидат хим. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail**:* anzhelika.gracheva@pharminnotech.com

Изучены физико-химические свойства протеиназ различного происхождения. Проведен гель-хроматографический анализ экстракта подмаренника настоящего и ферментных препаратов компании Novozymes: Alcalase и Neutrase. Рассчитаны молекулярные массы и удельная активность ферментов различного происхождения.

Ключевые слова: *гидролитические ферменты, микробная протеиназа, растительная протеиназа, экстракт, гель-хроматограмма.*

В настоящее время многие люди разного возраста страдают от недостатка выработки ферментов в организме. Прежде всего, это связано с болезнями желудочно-кишечного тракта. Исследования показали, что около 10% населения в той или иной степени страдает всевозможными желудочно-кишечными заболеваниями из-за нехватки или отсутствия необходимых ферментов в организме. Среди ферментов в медицинской практике наиболее часто применяются гидролитические ферменты, а именно протеиназы различного происхождения.

Протеазы (протеиназы) относятся к классу гидролитических ферментов, которые расщепляют пептидную связь между аминокислотами в белках. Они синтезируются практически всеми живыми существами. Эти ферменты очень широко распространены в природе. В промышленных целях как источник получения протеиназ используются животные ткани, растительное и микробное сырье. Сырьем для получения протеолитических ферментов являются органопрепараты (поджелудочная железа, слизистая оболочка желудка). Из растений промышленный интерес представляют плоды дынного дерева, цветки подмаренника настоящего, высокое содержание протеиназ у бобовых культур. Активными продуцентами протеиназ являются бактерии, микроскопические грибы и актиномицеты. Перечисленные выше протеиназы из представленных источников часто не выдерживают температурный режим, pH, ингибируются в организме различными системами, поэтому не могут включаться в лекарственные субстанции. И до сих пор актуальным является поиск новых источников сырья более стабильных в среде организма.

Экспериментальная часть

В работе в качестве источника растительной протеиназы использовался экстракт подмаренника настоящего (лат. *Galium verum*), в качестве источников микробной протеиназы – готовые ферментные препараты компании Novozymes: Alcalase и Neutrase. Alcalase – сериновая эндопептидаза, которая состоит в основном из субтилизина А. Продуцентом является Bacillus licheniformis. Neutrase – металлопротеиназа, продуцентом является Bacillus amyloliquefaciens.

Изучение компонентного состава растворов ферментов проводилось на предварительно откалиброванной по молекулярной массе лабораторной колонке (D×H=1×20 см), заполненный сефадексом марки G-75 с помощью метода элютивной гель-хроматографии. Экспериментальные данные представлены на рисунках 1, 2 и 3.

Для выделения протеазы из подмаренника настоящего использовался метод твердофазной экстракции водными растворами. Экстракцию проводили в подобранных ранее условиях [2]: высушенное сырье взвешивали и заливали ацетатным буфером с pH=4, ставили на настольный шейкер CERTOMAT MO II $n_{об} = 120\ \frac{об}{мин}$ при постоянной температуре 24 °С. Экстракцию вели в течение 30 мин. В полученном экстракте определяли концентрацию общего белка по методу Лоури [1] и протеолитическую активность по модифицированному методу Кунитца [3]. Гель-хроматографический анализ полученного экстракта подмаренника представлен на рисунке 1.

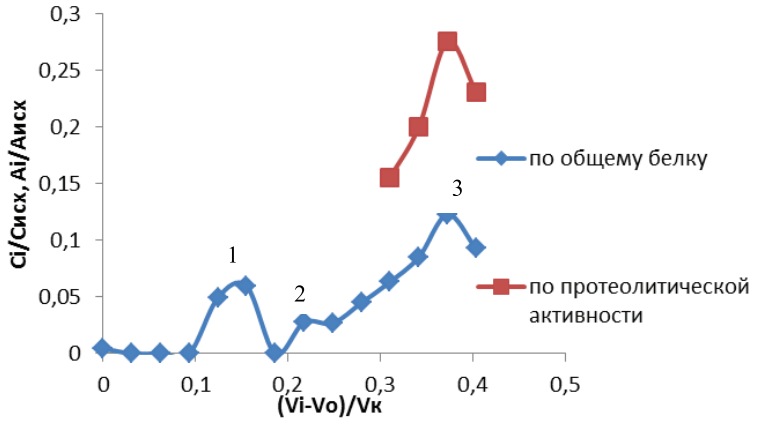


Рис. 1. Гель-хроматографический анализ экстракта подмаренника настоящего.

Из рисунка видно, что экстракт подмаренника настоящего является многокомпонентной системой. На гель-хроматограмме наблюдается 3 выраженных пика. Для каждого из пиков (1, 2 и 3) были найдены соответствующие значения (Vi-Vсв)/Vk, и по калибровочной кривой были определенны молекулярные массы белков. Ярко выраженный пик 3 соответствует значению молекулярной массы 18 кДа, что соответствует растительной протеазе, а пики 1 и 2 относятся к неактивным высокомолекулярным балластным примесям.

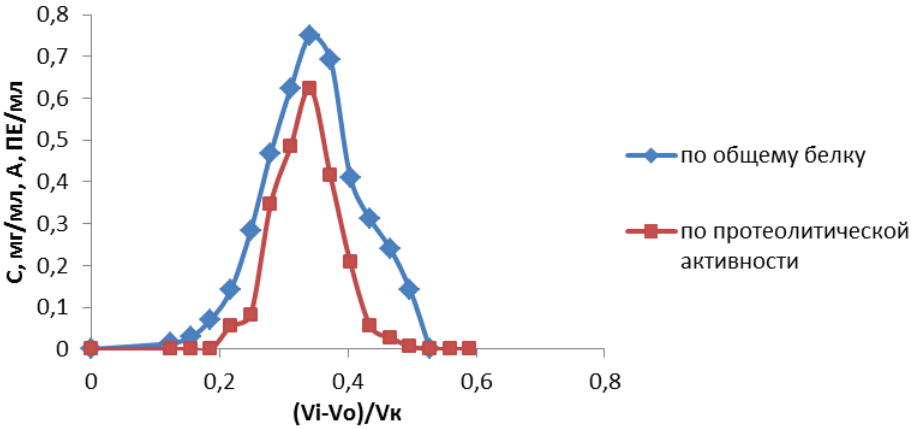


Рис. 2. Гель-хроматографический анализ раствора фермента Neutrase.

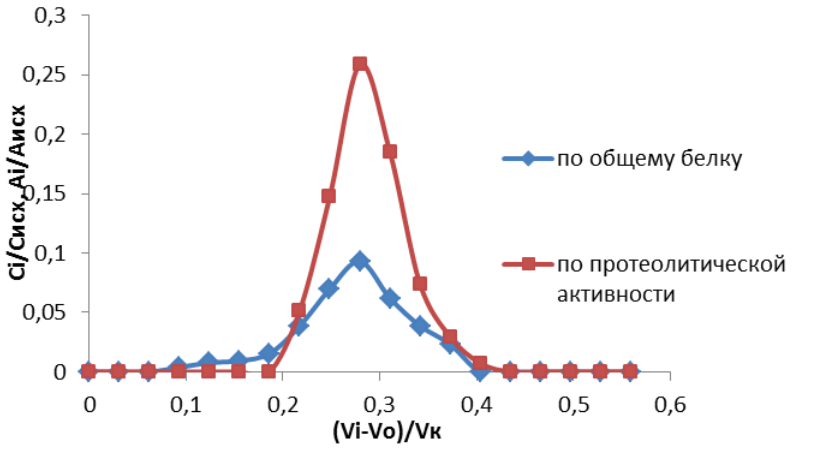


Рис. 3. Гель-хроматографический анализ раствора фермента Alcalase. Гель-хроматографический анализ растворов ферментов компании Novozymes (Neutrase, Alcalase) показал, что данные препараты имеют в своем составе только протеиназы с молекулярным весом 19,5 кДа и 24 кДа соответственно.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА РАСТИТЕЛЬНОЙ И МИКРОБНОЙ ПРОТЕИНАЗ

Наименование	Молекулярная масса, кДа	pH стабильность
Растительная протеиназа	18	5-8
Alcalase	24	4-9
Neutrase	19,5	4-9

Таблица 2

АНАЛИЗ ИСХОДНЫХ РАСТВОРОВ ПО ОБЩЕМУ БЕЛКУ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Наименование	С, мг/мл	А, ПЕ/мл	$А_{удельн}$, ПЕ/мг
Экстракт подмаренника настоящего	15,6	0,23	0,015
Alcalase	300	108	0,36
Neutrase	152	110	0,72

Из таблицы видно, что готовые ферментные препараты компании Novozymes Alcalase и Neutrase обладают наибольшей удельной активностью, чем экстракт подмаренника настоящего. Для того, чтобы повысить удельную активность растительной протеиназы, необходимо произвести очистку и концентрирование экстракта подмаренника настоящего.

Выводы

Были изучены физико-химические свойства протеиназ различного происхождения. Проведен гель-хроматографический анализ экстракта подмаренника настоящего и ферментных препаратов компании Novozymes Alcalase и Neutrase. Рассчитаны молекулярные массы и удельная активность ферментов различного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания, том 1. – Москва, 2015. – С. 760.

2. Декунов, С.С. Разработка метода выделения и сорбционно-хроматографической очистки протеиназы из растительного сырья / С.С. Декунов, Н.В. Глазова //Тезисы докладов Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 19-20 апреля 2012 г. Ч. II. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2012.

3. Kunitz, M. Crystalline soybean trypsin ingibitor./ J. Gen. Phisiol./ 1974. P. 291-300.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF PROTEINASES OF DIFFERENT ORIGIN

Gracheva A.A., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Physical and chemical properties of proteinases of various origin are studied. The gel-hromatografichesky analysis Galium verum extract and fermental medicines of the Novozymes company is carried out: Alcalase and Neutrase. The molecular masses and specific activity of enzymes of various origin are calculated.

Keywords: *hydrolytic enzymes, microbic proteinase, vegetable proteinase, extract, gel-hromatogramma.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Tom 1, Moscow, 2015. P. 760.

2. Dekun, S.S. Development of a method of isolation and sorption-chromatographic purification of proteases from plant raw materials / S.S. Dekun, N.V. Glazova // Abstracts of the All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation "Young Pharmacy – future potential", St.Petersburg, 19-20 April 2012 Part II. – SPb.:Publishing house SPCPA, 2012.

3. Kunitz, M. Crystalline soybean trypsin ingibitor./ J. Gen. Phisiol./ 1974. P. 291-300.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ АР-53

Григоренко О.Ю., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Флисюк Е.В.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Разработаны состав и технология геля на основе препарата АР-53 для наружного применения для лечения грибковых заболеваний. Изучены его показатели качества.

Ключевые слова: *антибактериальный гель, разработка состава, вспомогательные вещества.*

В последние годы во всем мире растет число инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам штаммами бактерий. Так же, опасение специалистов вызывает широкое распространение грибковых инфекций кожи и ногтей. Это в большинстве случаев объясняется применением для терапии лекарственных препаратов с низкой проникающей способностью, и следовательно – малоэффективных. Поэтому разработка высокоэффективного антибактериального геля, предназначенного для наружного применения, представляет несомненный теоретический и практический интерес.

Субстанция АР-53 представляет собой белый кристаллический порошок, очень легко растворимый в воде, растворимый в спирте 96%. Микробиологические исследования показали, что изучаемая субстанция АР-53 обладает противогрибковой активностью.

Наиболее рациональной лекарственной формой для наружного противогрибкового препарата является гель. Гели представляют собой мази упруго-пластичной консистенции, способные сохранять свою форму. Они состоят из основы (вспомогательных веществ) и равномерно распределенных в ней фармацевтических субстанций. Вспомогательные вещества предназначены для формирования и конструирования лекарственных форм и терапевтических систем, придания препаратам стабильности. До недавнего времени к вспомогательным веществам применялись требования только фармакологической и химической индифферентности, однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственного препарата. Вспомогательные вещества способны усиливать и ослаблять (снижать активность) ЛС, обеспечивать местное или общее воздействие на организм, измерять скорость наступления эффекта (ускорять или пролонгировать действие), обеспечивать направленный транспорт или регулируемое высвобождение фармацевтических субстанций.

В связи с этим возникает необходимость подбора для каждой фармацевтической субстанции такой мазевой основы, чтобы разработанный состав лекарственного препарата обладал надежной стабильностью и высоким терапевтическим эффектом.

Таким образом, разработка состава противогрибкового геля, предназначенного для наружного применения, его методологическое обоснование, а также выявление определенных закономерностей процесса производства является актуальной задачей.

Экспериментальная часть

Выбор основы осуществляли среди гидрогелей: Na-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), полиэтиленоксида (ПЭО-1500) и ПВП. Гели агара не рассматривали из-за высокой стоимости агароида.

Экспериментальные составы гелей приведены в таблице 1.

Таблица 1

СОСТАВЫ ГЕЛЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ

Компонент	Композиция № 1	Композиция № 2	Композиция № 3	Композиция № 4
	Количество, г			
АР-53	1,0	1,0	1,0	1,0
Глицерин	0,3	10,0	5,0	2,0
ГПМЦ	2,0	–	–	–
Натрий карбоксиметилцеллюлоза	–	4,0	–	–
ПВП	–	–	10,0	–
Полиэтиленоксид-1500	–	–	–	1,0
Вода очищенная до 100,0	96,7	85,0	84,0	96,0

Композиция №1. Гель ГПМЦ готовится отдельно: сначала концентрат, затем гелевая основа.

В отмеренное количество воды очищенной (50 мл) комнатной температуры добавляют ГПМЦ 2,0 г, перемешивают, стабилизируют при комнатной температуре до просветления раствора.

В ступку отвешивают субстанцию АР-53, смешивают с глицерином и затем по частям добавляют воду. Полученный концентрат смешивают с ранее полученной массой. Перемешивают и стабилизируют при комнатной температуре в течение 5-6 час.

Композиция №2: для изготовления основы Na-КМЦ порошок предварительно заливают половинным объемом холодной воды, через 60 мин добавляют остальную воду и нагревают до 50-70ºС до полного растворения. В гель добавляют 0,4 г глицерина. В 10 мл воды очищенной растворяют 0,5 г субстанцию АР-53. По частям добавляем в раствор основу (гель). Перемешивают.

Композиция №3: порошок ПВП растворяют в воде очищенной, добавляют глицерин. Субстанцию АР-53 вводят в гель в виде водного раствора (как описано выше).

Композиция №4: ПЭО-1500 смешивают с глицерином, затем с водой. Субстанцию АР-53 вводят в гель в виде водного раствора (как описано выше).

Для оценки степени высвобождения субстанции АР-53 из основ использовали модельный опыт in vitro – диффузию при прямом контакте с агаровым гелем, в который предварительно вводили индикатор. Зоны проникновения определяли по величине окрашивания пятна. Характер степени диффузии субстанции АР-53 в зависимости от используемой основы приведен на рисунке.

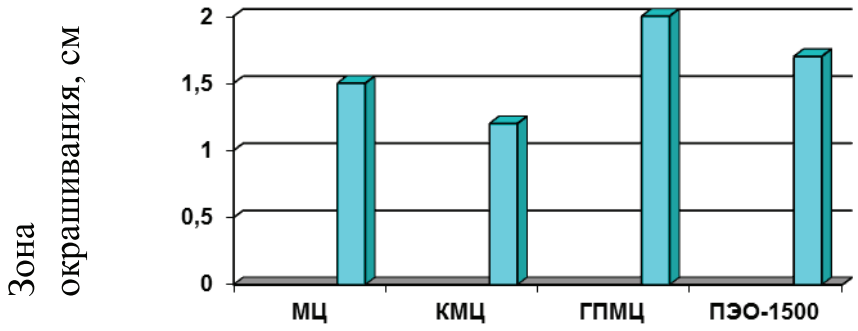


Рис. Определение степени высвобождения субстанции АР-53 из основы гелей.

Анализ диаграммы свидетельствует о биофармацевтическом преимуществе гелей на ГПМЦ. Гель на основе Na-КМЦ высвобождал фармацевтическую субстанцию медленнее всего, поэтому в дальнейшем его, как основу, не изучали.

При исследовании структурно-механических свойств гелей использовался вискозиметр «Реотест-2», позволяющий определять различные реологические характеристики.

Результаты исследования реологических параметров разработанных гелей, содержащих различные гелеобразующие компоненты, приведены в таблице 2.

Таблица 2

ЭФФЕКТИВНАЯ ВЯЗКОСТЬ ГЕЛЕВЫХ ОСНОВ

Скорость сдвига, $Дс^{-1}$	гель ПЭО-1500	гель ГПМЦ	гель МЦ
0,333	341,0	350,2	318,0
0,6	209,4	215,5	193,4
1,0	136,0	145,8	125,0
1,8	80,1	89,2	75,1
3,0	54,3	58,1	50,0
5,4	33,4	38,3	31,3

Полученные результаты, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что значения эффективной вязкости гелей укладываются в границы реологического оптимума консистенции. Вязкость гелей зависит от скорости сдвига. Эффективная вязкость гелей на ПЭО-1500 и метилцеллюлозе ниже эффективной вязкости гелей на ГПМЦ, что может привести при длительном хранении к их разжижению. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что гель на основе гидроксипропилметилцеллюлозы имеет оптимальный реологический профиль.

Выводы

На основании исследований разработан оригинальный состав геля для наружного применения субстанции АР-53. Установлена фармацевтическая доступность разработанного геля.

Состав геля:

Субстанция АР-53 1,0

ГПМЦ 2,0

Глицерина 0,2

Воды очищенной до 100,0

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издания, том 2. – М.: Медицина, 2015. – 332 с.

2. Багирова, В.Л. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, И.А. Девяткина, А.И. Тенцова, А.А. Денисов // Фарматека. – 1998. – №6. – С. 34-36.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF OBTAINING ANTIBACTERIAL GEL ON THE BASIS OF THE AR-53 SUBSTANCE

Grigorenko O.Y., 2th year undergraduate

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The composition and technology of the gel based on the preparation AR-53 for external use for the treatment of fungal diseases have been developed. His quality indicators were studied.

Keywords: *antibacterial gel, formulation, auxiliary substances.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 2, Moscow: Medicine, 2015. 332 P.
2. Bagirova, V.L. Modern aspects of the use of excipients in drug technology / V.L. Bagirova, N.B. Demina, I.A. Devyatkina, A.I. Tentsova, A.A. Denisov // Pharmateka. – 1998. – №6. – P. 34-36.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПОЛИГИДРОКСИНАФТАЗАРИНА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ В ЦИКЛОДЕКСТРИН

Дворцова В.Ю., магистрант 2 года обучения
Руководитель**: Шиков А.Н.**, д. фарм. н, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: valeriya116@mail.ru

В данной работе на основе научного обоснования был проведён ряд опытов для разработки оригинальной лекарственной формы полигидроксинафтазариновых пигментов на основе комплекса включения в циклодекстрин.

Ключевые слова: *биснафтазарин, γ-циклодекстрин, спектрофотометрия, молекулярный комплекс, метод изомолярных серий.*

Объектом исследования является субстанция Биснафтазарин – пигментный комплекс биснафтазаринов, получаемый из панциря зеленого морского ежа Strongylocentrotus droebachiensis. Основным соединением в составе субстанции Биснафтазарин (рис. 1) является этилиден-6,6`(2,3,7- тригидроксинафтазарин) (а), в качестве примесного компонента в составе субстанции присутствует ангидроэтилиден-6,6`(2,3,7-тригидроксинафтазарин) (б) [1].

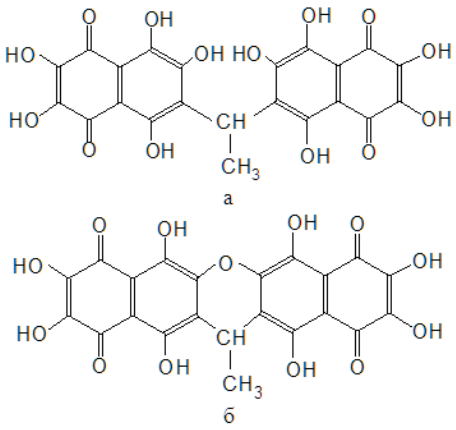


Рис. 1. Структуры димерных полигидроксинафтохинонов в составе субстанции Биснафтазарин.

В Санкт-Петербургском Институте Фармации разработана технология выделения и очистки полигидроксинафтазарина пигментов из морских ежей – биснафтазаринов (БНОС).

Суммарный экстракт пигментов показал высокую фармакологическую активность в экспериментах in vitro: антиоксидантную и in vivo: анти-аллергическую, анти-диабетическую, противовоспалительную.

Последовательная очистка суммарного экстракта пигментов привела к получению экстракта с одним мажорным пиком. При приготовлении образцов было отмечено, что растворы пигментов меняют цвет в зависимости от pH. Для идентификации и подтверждения структуры пигментов необходимо провести анализ с использованием масс-спектрометрии.

Субстанция БНОС имеет ряд особенностей. На её стабильность и чистоту влияют следующие факторы: вода, свет (хранится только в тёмном месте), температура (не выше 5 °С), pH (не выше 4). Эти факторы затрудняют создание лекарственной формы на основе БНОС.

Методом Остромысленского-Жоба получен комплекс включения БНОС в γ-циклодекстрине. В лиофилизированном состоянии комплекс стабилен в течении 10 месяцев. Измерениями с помощью спектрофотометрии и высокоэффективной (ВЭЖХ) жидкостной хроматографии подтвердили его чистоту и стабильность. Так же выяснили, что в присутствии кислоты полученный молекулярный комплекс включения является более устойчивым, чем только в водной среде.

Для оценки стехиометрии полученного молекулярного комплекса выбран метод Остромысленского – Жоба, называемый методом изомолярных серий или методом непрерывных изменений. Метод основан на определении отношения изомолярных концентраций реагирующих веществ, соответствующих максимальному выходу образующегося комплексного соединения M_mR_n, где M_m – комплексообразователь (γ-циклодекстрин) и R_n – фотометрический реагент (биснафтазарин). Кривая зависимости выхода комплекса от состава раствора характеризуется экстремальной точкой. Такая точка отвечает максимально возможной концентрацией комплекса M_mR_n, образующегося по реакции $mM + nR \leftrightarrow M_mR_n$, а её положение однозначно связано со стехеометрическими коэффициентами m и n: $x_{макс} = {C_R}/{(C_R + C_m)} = {n}/{(m+n)}$. Здесь C_m и C_R начальные концентрации γ-циклодекстрина и биснафтазарина соответственно. Для выполнения анализа приготавливают растворы обоих компонентов одинаковой молярной концентрации и смешивают их в адиабатных соотношениях, сохраняя неизменным общий объём раствора ($V_m + V_R = V = const$) [2].

Измерение оптической плотности проводят при постоянных значениях ионной силы и pH растворов. Буферный раствор для поддержания постоянного значения pH среды подбирают так, чтобы между компонентами изомолярной серии комлексообразование отсутствовало. Измерив оптические плотности приготовленных растворов изомолярной серии, построен график зависимости A от соотношения концентраций или объёмов компонентов изомолярной серии $A = f({C_R}/{C_M})$; $A = f({V_R}/{V_M})$ и определяют положение максимума поглощения на изомолярной кривой. Максимальным светопоглощением обладает такой раствор, в котором содержание образующегося комплексного соединения является наибольшим. Поэтому объемное соотношение компонентов изомолярной серии, отвечающее максимуму поглощения, соответствует стехиометрическому соотношению реагирующих веществ. [3]

Для исследуемого комплекса включения биснафтазарина с γ-циклодекстрином построена зависимость оптических плотностей свободного БНОС и связанного в комплексе в зависимости от относительных молярных концентраций ${C(БНОС)}/{C(γ\text{-циклодекстрин})}$ при разных длин волн (рис. 2,3).

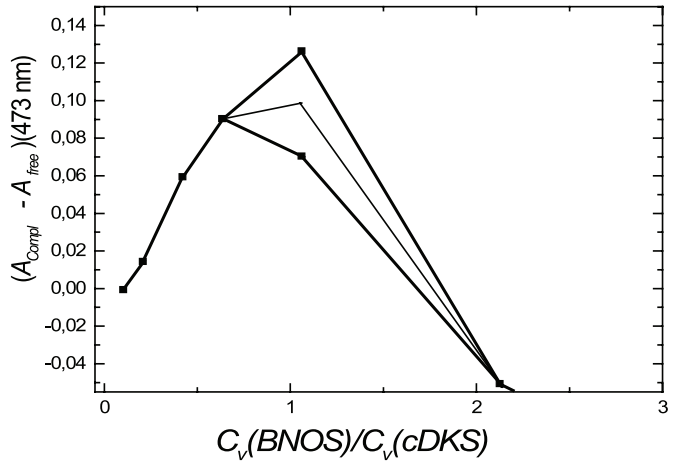


Рис. 2. Зависимость оптической плотности A от соотношения компонентов изомолярной серии при λ = 473 нм.

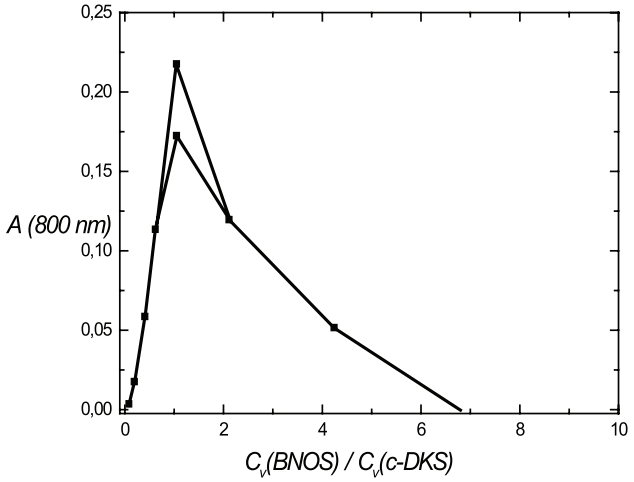


Рис. 3. Зависимость оптической плотности А от соотношения компонентов изомолярной серии при λ = 800 нм.

Выводы

Получен молекулярный комплекс биснафтазарина с γ-циклодекстрином, который является водорастворимым, что делает его применение очень удобным в разработке новой лекарственной формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pozharitskaya ON, Shikov AN, Makarova MN, Ivanova SA, Kosman VM and others.Antiallergic effects of pigments isolated from green sea urchin (Strongylocentrotus droebachiensis) shells. – Planta Med. 2013 Dec; 79(18):1698-704. doi: 10.1055/s-0033-1351098. Epub 2013 Nov 28.

2. Булатов М.И., Калинкин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. – Л.: Химия, 1986. – 284 с.

3. Яковишин Л.А., Гришковец В.И., Корж Е.Н., Клименко А.В., Дегтяр А.Д. Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. – Серия «Биология, химия». Том 26 (65). 2013. № 2. С. 268-272.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF A FORMULATION BASED ON A SET POLIGIDROKSINAFTAZARINA INCLUSION IN CYCLODEXTRIN

Dvortsova V.Y., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this paper, on the basis of scientific justification was conducted a series of experiments for the development of the original formulation poligidroksinaftazarinovyh pigments based on the inclusion complex in a cyclodextrin.

Keywords: *bisnaftazarin, γ-cyclodextrin, spectrophotometry, molecular complex, method isomolar series.*

REFERENCES

1. Pozharitskaya ON, Shikov AN, Makarova MN, Ivanova SA, Kosman VM and others.Antiallergic effects of pigments isolated from green sea urchin (Strongylocentrotus droebachiensis) shells. – Planta Med. 2013 Dec; 79(18):1698-704. doi: 10.1055/s-0033-1351098. Epub 2013 Nov 28.

2. Bulatov M., IP Kalinkin. A practical guide to photometric analysis methods. – AL: Chemistry, 1986. – 284 p.

3. Yakovishin LA,Grishkovets VI, Korzh EN, Klimenko AV, Degtyarev AD. Scientific notes of Taurida National University. Vernadsky. – A series of "Biology, Chemistry". Volume 26 (65). 2013. № 2. S. 268-272.

АНАЛИЗ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ МИНОКСИДИЛ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Дроздов М.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Ожигова М.Г.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: maks_drozdow@mail.ru

Проведен анализ ассортимента средств для лечения андрогенной алопеции на основе миноксидила, имеющихся на российском фармацевтическом рынке. В статье представлен обзор этих средств и обоснована необходимость создания новой лекарственной формы.

Ключевые слова: *миноксидил, алопеция, андрогенная алопеция.*

Миноксидил (6-(1-Пиперидинил)-2,4-пиримидиндиамин-3-оксид) – сосудорасширяющее антигипертензивное средство. В конце 70-х годов миноксидил был зарегистрирован в форме таблеток для лечения гипертензии. Но уже во время клинических испытаний было замечено действие препарата на рост волос. В 1988 году FDA одобрила миноксидил под торговым названием Rogaine для лечения облысения у мужчин. Через несколько лет миноксидил был одобрен и для лечения андрогенной алопеции у женщин. Миноксидил до сих пор остается единственным наружным средством с прямыми клиническими показаниями к применению при андрогенной алопеции [1].

Алопеция представляет собой выпадение волос, приводящее к их частичному или полному исчезновению в определенных областях головы или туловища. Один из видов алопеции – андрогенная алопеция – возникает из-за повреждающего воздействия дигидротестостерона на волосяные фолликулы. Дигидротестостерон образуется под влиянием фермента 5-альфа-редуктазы, находящегося в волосяных фолликулах (преимущественно в фолликулах теменной части головы) из тестостерона. Дигидротестостерон, проникая в клетки фолликулов, вызывает дистрофию последних и, соответственно, дистрофию производимых ими волос. По некоторым данным андрогенная алопеция составляет 95% всех случаев облысения у мужчин и женщин. Поэтому терапия именно этого типа алопеции наиболее актуальна [2].

В настоящее время миноксидил выпускается в основном в виде спреев. Ниже представлены торговые названия, производители и составы средств с миноксидилом, имеющихся на российском рынке:

1) ALERANA® (Вертекс, Россия)

• Спрей для наружного применения 2% ALERANA® (производитель – Вертекс, Россия). *Состав:* активные компоненты – миноксидил 2%; вспомогательные компоненты – пропиленгликоль, этанол 95%, вода очищенная.

• Спрей для наружного применения 5% ALERANA® (производитель – Вертекс, Россия). *Состав:* активные компоненты – миноксидил 5%; вспомогательные компоненты – пропиленгликоль, этанол 95%, вода очищенная.

2) Ревасил (Патент-Фарм, Россия)

• Спрей для наружного применения 2% (производитель – Полисинтез, Россия). *Состав:* активные компоненты – миноксидил – 2,0 г; вспомогательные компоненты – этанол (этиловый спирт) 95% – 51,7 г, пропиленгликоль – 20,7 г, вода очищенная – до 100 мл.

3) Алопекси (Pierre Fabre Dermatologie, Франция)

• Раствор для наружного применения 2% (производитель – Pierre Fabre Medicament Production, Франция). *Состав:* активные компоненты – миноксидил 2 г; вспомогательные компоненты – этиловый спирт – 55 мл; пропиленгликоль – 30 мл; очищенная вода – до 100 мл.

4) Генеролон (BELUPO d.d., Республика Хорватия)

• Спрей для наружного применения 2% (производитель – Industrial Farmaceutica Cantabria S.A., Испания). *Состав:* активные компоненты – миноксидил – 20 мг; вспомогательные компоненты – этанол (96%) – 571/243 мг; пропиленгликоль – 104/520 мг; вода – до 1 мл.

• Спрей для наружного применения 5% (производитель – Industrial Farmaceutica Cantabria S.A., Испания). *Состав:* активные компоненты – миноксидил – 50 мг; вспомогательные компоненты – этанол (96%) – 571/243 мг; пропиленгликоль – 104/520 мг; вода – до 1 мл.

5) Регейн (Джонсон & Джонсон, Россия)

• Раствор для наружного применения 2% (производитель – Pharmacia & Upjohn Company, США).

• Пена для наружного применения 5% (производитель – Aerosol-Service AG, Швейцария). *Состав:* активные компоненты – миноксидил – 47,50 мг*; вспомогательные компоненты – этанол безводный – 536,30 мг, вода очищенная – 314,10 мг, бутилгидрокситолуол – 0,90 мг**, молочная кислота – 10,00 мг, лимонная кислота безводная – 1,00 мг, глицерол – 20,00 мг, цетиловый спирт – 11,00 мг, стеариловый спирт – 5,00 мг, полисорбат 60 – 4,00 мг; пропеллент – пропан/н-бутан/изобутан (%) (48 : 30 : 22) – 50,20 мг.

* Фактическое количество миноксидила, без пропеллента, составляет 50,00 мг/г;

** Фактическое количество бутилгидрокситолуола, без пропеллента, составляет 1,00 мг/г.

• Аэрозоль для наружного применения 5% (производитель – Aerosol-Service AG, Швейцария)

Спреи с миноксидилом имеют существенный недостаток – используемые в них растворители оказывают раздражающее действие на кожу головы. С учётом необходимости применения средства дважды в день в течение долгого периода (несколько месяцев), раздражение может быть вызвано у людей не только с чувствительной кожей [3].

Для того, чтобы избежать подобные побочные эффекты, целесообразно использовать миноксидил в форме крема. Для увеличения биодоступности миноксидила рекомендуется наносить раствор на увлажнённую кожу скальпа [4]. Увлажнение кожи может быть обеспечено составом основы крема. Для увеличения эффективности крема также возможно использование экстрактов таких растений, как хмель, крапива, которые очень давно с успехом используются для улучшения роста волос [5].

Выводы

На основании анализа рынка средств, содержащих миноксидил, для лечения андрогенной алопеции установлено, что есть необходимость создания новой лекарственной формы – крема, содержащего в своём составе увлажняющие компоненты и экстракты растений, обладающие пилотропным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clinical utility and validity of minoxidil response testing in androgenetic alopecia / Goren A. [et al.] // Dermatologic Therapy. – 2014. – P. 1-4.

2. Новая косметология. Том II / под ред. Е. И. Эрнандес. – М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2007. – 418 с.

3. Kelly, Y. Androgenic alopecia: an update of treatment options / Y. Kelly, A. Blanco, A. Tosti // Drugs. – 2016. – 76. – P. 1349-1364.

4. Minoxidil topical treatment may be more efficient if applied on damp scalp in comparison with dry scalp / T. Angelo [et al.] // Dermatologic Therapy. – 2016. – Vol. 00. – P. 1-4.

5. Евсеева, С.Б. Фитокомпоненты в решении проблем волос и кожи головы / С.Б. Евсеева, Т.А. Олейникова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С. 469.

SUMMARY

ANALYZIS OF PRODUCTS, CONTAINING MINOXIDIL, FOR ANDROGENIC ALOPECIA TREATMENT

Drozdov M.A., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Products for androgenic alopecia treatment with minoxidil, available on the Russian market, were analyzed. An overview of the products is presented in the article. Also necessity in new dosage form of minoxidil is justified.

Keywords: *minoxidil, alopecia, androgenic alopecia.*

REFERENCES

1. Clinical utility and validity of minoxidil response testing in androgenetic alopecia / Goren A. [et al.] // Dermatologic Therapy. – 2014. – P. 1-4.

2. New cosmetology. Vol. II / ed. E. I. Ernandes. – M.: OOO «Firma KLAVEL», 2007. – 418 p.

3. Kelly, Y. Androgenic alopecia: an update of treatment options / Y. Kelly, A. Blanco, A. Tosti // Drugs. – 2016. – 76. – P. 1349-1364.

4. Minoxidil topical treatment may be more efficient if applied on damp scalp in comparison with dry scalp / T. Angelo [et al.] // Dermatologic Therapy. – 2016. – Vol. 00. – P. 1-4.

5. Evseeva, S.B. Phytochemicals in composition for hair and scalpcare / S.B. Evseeva, T.A. Oleinikova // Contemporary problems of science and education. – 2015. – № 2-2. – P. 469.

ВЛИЯНИЕ РН НА КОЛЛОИДНЫЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ЯИЧНОГО АЛЬБУМИНА

Дроздов М.А., магистрант 1 года обучения, Егорова А.Р., магистрант 1 года обучения, Илларионова А.В., магистрант 1 года обучения, Руденко А.Э., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Дмитриева И.Б.**, докт. хим. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: maks_drozdow@mail.ru

Изучено влияние концентрации, pH на поверхностное натяжение, вязкость и оптическую плотность водных растворов яичного альбумина. Показано, что структурирование белка возрастает во времени и увеличивается при удалении от значения pH, соответствующего изоэлектрической точке белка.

Ключевые слова: *альбумин, яичный альбумин, реология, поверхностное натяжение, вязкость, оптическая плотность.*

Яичный альбумин, иначе называемый овальбумином, является основным протеином белка яиц. На его долю приходится 60-65% [1]. Молекулярная масса альбумина, выделенного из яиц куриц, составляет 45 кДа [2]. Овальбумин – шаровидный фосфопротеин, который существует в трех формах: А1, А2, А3 – с одним, двумя и без остатка фосфорной кислоты в молекуле, соответственно [3].

Структурно-функциональное состояние протеинов на границах раздела фаз в значительной степени определяет протекание множества жизненно необходимых процессов в клетках. Ведь именно на границах раздела фаз расположены и функционируют многие биомолекулы (например, ферменты), имеющие транспортные, метаболические, сигнальные функции. Таким образом, исследование структурно-функциональных особенностей белков и ферментов в модельных системах представляет большой интерес.

Яичный альбумин является легко доступным, относительно дешёвым сырьём, что делает его привлекательным объектом для исследований. Овальбумин входит с сывороточным альбумином человека в одну группу белков, и их строение во многом схоже. Следовательно, овальбумин может быть применён при создании искусственных коллоидных систем для изучения связывания новых лекарственных веществ, их транспортировки белками и т.п. Поэтому яичный альбумин и был выбран нами для изучения коллоидных свойств водных растворов белков.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовались водные растворы яичного альбумина с концентрацией 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 г /100мл раствора. Навеска белка заливалась дистиллированной водой, выдерживалась при комнатной температуре в течение 30-60 минут. Исследования проводились при pH – 3,8; 5,8; 7,0. Определение поверхностного натяжения жидкости проводилось методом отрыва кольца [4]. Реологические свойства растворов белков изучались методом капиллярной вискозиметрии [4]. Процессы агрегации яичного альбумина в водных растворах исследовались спектрофотометрическим методом [4].

Рассмотрим полученные результаты. На рис. 1 представлены зависимости поверхностного натяжения водных растворов от концентрации яичного альбумина для различного времени контакта фаз. Видно, что с ростом концентрации альбумина величина поверхностного натяжения уменьшается вследствие концен-

трирования молекул белка на границе раздела фаз и ориентации полярной части молекул в раствор, а неполярной – в воздух.

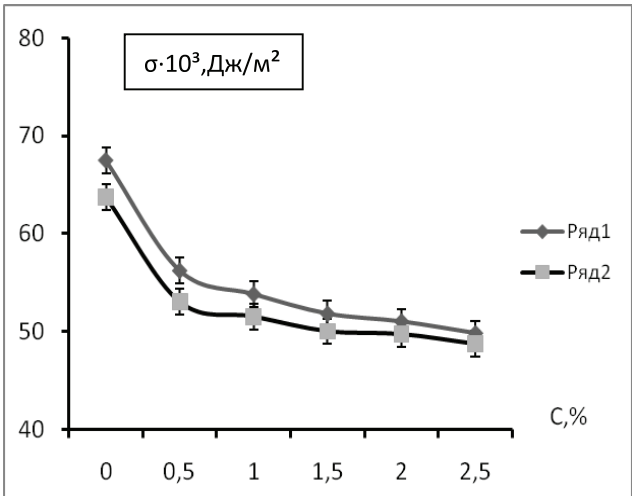


Рис. 1. Зависимость поверхностного натяжения растворов яичного альбумина от концентрации: 1 – через час после приготовления; 2 – через неделю.

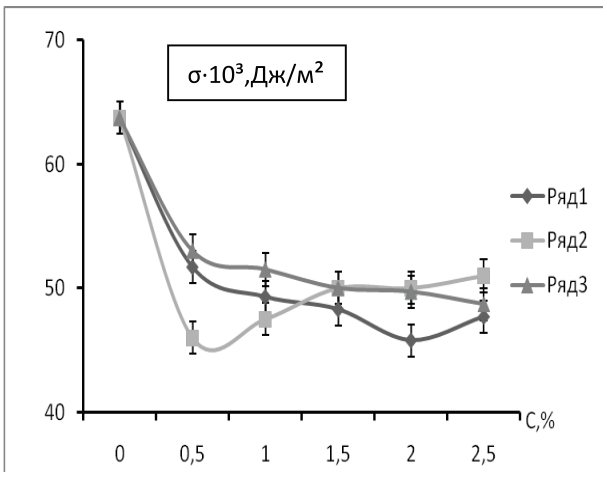


Рис. 2. Зависимость поверхностного натяжения растворов яичного альбумина от концентрации при различных pH: 1 – pH = 5,8; 2 – pH = 7,0; 3 – pH = 3,8.

Со временем происходит заметное понижение поверхностного натяжения в области низких концентраций белка, а в более концентрированных растворах изменяется незначительно. Молекула белка разворачивается, амино- и карбоксильные группы втягиваются в раствор, а углеводородные группы выталкиваются на поверхность – проявление гидрофобного эффекта. В концентрированной области этот процесс осложняется стерическим фактором. Влияние pH на поверхностное натяжение растворов яичного альбумина (рис. 2) объясняется изменением диссоциации карбоксильных групп и протонизации аминогрупп. При удалении от изоэлектрической точки в кислую или щелочную область pH преобладает положительный или отрицательный заряд белка соответственно, что приводит к увеличению объема молекул, как в результате сил отталкивания, так и более сильного взаимодействия с полярными молекулами растворителя.

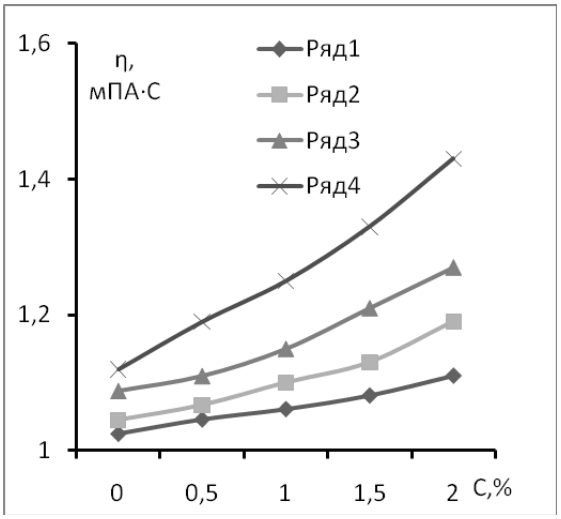


Рис. 3. Зависимость вязкости от концентрации растворов яичного альбумина при различных значениях pH и времени: 1 – через час после приготовления растворов при pH = 5,2; 2,3,4 через неделю после приготовления растворов с pH = 5,2; 3,8 и 7,0 соответственно.

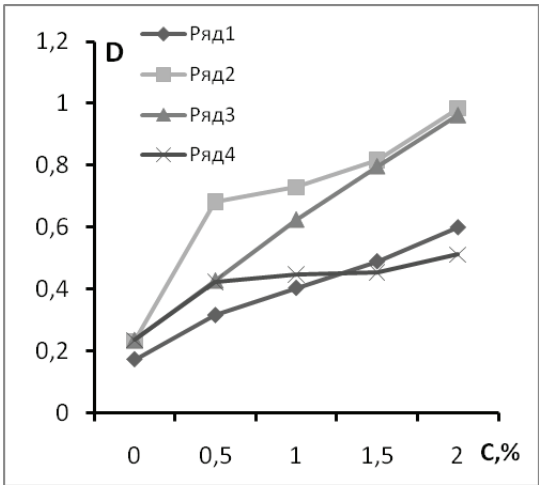


Рис. 4. Зависимость оптической плотности от концентрации растворов яичного альбумина при различных значениях pH и времени: 1 – через час после приготовления растворов при pH = 5,2; 2,3,4 – через неделю после приготовления растворов с pH = 5,2; 3,8 и 7,0.

Результаты измерения вязкости растворов яичного альбумина (рис.3) свидетельствуют о процессах агрегации, которые усиливаются во времени (ряд 1 и ряд 2). Вязкость растворов белка, измеренная через час после приготовления (ряд1), увеличивается с ростом концентрации в соответствии с уравнением Эйнштейна [4]. Линейный характер этой кривой свидетельствует о ньютоновском характере свежеприготовленных растворов. Для кривых, полученных через неделю после приготовления растворов, (ряды 2,3 и 4) наблюдается отклонение от линейной зависимости вязкости от концентрации, обусловленное процессами структурирования растворов. Эти результаты согласуются с данными спектрофотометрических исследование растворов яичного белка (рис.4). Видно, что с ростом концентрации растворов и времени их «жизни» оптическая плотность возрастает (ряды 1-4). Следует отметить, что на кривых D – C особенно ясно сказывается влияние pH. Кривые (2,4) на рис.4. имеют нелинейный характер.

Выводы

Анализ экспериментальных результатов изучения коллоидных свойств водных растворов яичного альбумина свидетельствует о процессах структурирования яичного альбумина во времени. Структурирование белков возрастает с ростом его концентрации и увеличивается при удалении от pH изоэлектрической точки белка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Huntington, J.A. Structure and properties of ovalbumin / J.A. Huntington, P.E. Stein // Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. – 2001. – № 756(1-2). – P. 189-98.

2. Nisbet, A.D. The complete amino-acid sequence of hen ovalbumin / A. D. Nisbet, R.H. Saundry, A.J. Moir, L.A. Fothergill, J.E. Fothergill // European journal of biochemistry.-1981. – № 115(2). – P. 335-45.

3. Kitabatake, N. Physicochemical and Functional Properties of Hen Ovalbumin Desphosphorylated by Acid Phosphatase / Kitabatake N., Ishida A., Doi E. // Agricultural and biological chemistry. – 1988. – № 52(4). P. 967-973.

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

SUMMARY

PH INFLUENCE ON COLLOIDAL PROPERTIES OF EGG ALBUMIN WATER SOLUTIONS

Drozdov M.A., 1st year master student, Egorova A.R., 1st year master student,
Illarionova A.V., 1st year master student, Rudenko A.E., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Concentration and pH influence on surface density, viscosity, optical density of ovalbumin water solutions is studied. It's revealed that the protein structurization is increasing over time. Also the protein is structuring when solution pH is out of isoelectric point.

Keywords: *albumin, ovalbumin, rheology, surface tension, viscosity, optical density*

REFERENCES

1. Huntington, J.A. Structure and properties of ovalbumin / J.A. Huntington, P.E. Stein // Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. – 2001. – № 756(1-2). – P. 189-98.

2. Nisbet, A.D. The complete amino-acid sequence of hen ovalbumin / A. D. Nisbet, R.H. Saundry, A.J. Moir, L.A. Fothergill, J.E. Fothergill // European journal of biochemistry. – 1981. – № 115(2). – P. 335-45.

3. Kitabatake, N. Physicochemical and Functional Properties of Hen Ovalbumin Desphosphorylated by Acid Phosphatase / Kitabatake N., Ishida A., Doi E. // Agricultural and biological chemistry. – 1988. – № 52(4). P. 967-973.

4. Physical and colloid chemistry. Practicum. / ed. A.P. Belyaev – M.: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА

Дроздов М.А., магистрант 1 года обучения, Егорова А.Р., магистрант 1 года обучения, Илларионова А.В., магистрант 1 года обучения, Руденко А.Э., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Дмитриева И.Б.**, докт. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: maks_drozdow@mail.ru

Изучено влияние концентрации, pH на поверхностное натяжение, вязкость и оптическую плотность водных растворов сывороточного альбумина человека. Показано, что структурирование белка возрастает во времени и зависит от pH раствора и значения pH изоэлектрической точки.

Ключевые слова: *альбумин, сывороточный альбумин человека, реология, поверхностное натяжение, вязкость, оптическая плотность*

Альбумин – это белок, который имеет относительную молекулярную массу по разным данным от 65 кДа [1] до 66 кДа [2]. Он состоит из одной полипептидной цепи, содержит 3 повторяющихся домена. Сывороточный альбумин – самое распространенное белковое соединение в крови (составляет 60% от всех белков плазмы). Человеческий сывороточный альбумин образуется в клетках печени. Физические свойства альбумина обусловлены его строением. Его вклад в общее онкотическое давление плазмы крови составляет около 80%.

Функции альбумина в организме человека многообразны. Например, альбумин может связывать органические и неорганические соединения, которые обладают различными свойствами. Таким образом, альбумин играет основную роль в гомеостазе, будучи транспортным белком для эндогенных и экзогенных веществ. Стоит отметить взаимодействие между альбумином и лекарственными веществами: лекарственные средства связываются с альбумином в крови, поэтому за уменьшением его концентрации могут последовать серьезные фармакокинетические изменения, например, увеличение фракции свободного лекарственного препарата в крови или тканях, что способствует риску возникновения токсичности.[1].

Имеется достаточно большое число данных о том, что сывороточный альбумин человека обладает антиоксидантной активностью, которая обусловлена, по крайней мере, тремя причинами:

1) связыванием металлов с переменной валентностью, например, меди;

2) взаимодействием со свободными радикалами (ловушка для радикалов);

3) образованием при окислительной модификации продуктов, обладающих антиоксидантными свойствами [3].

Таким образом, альбумин является многофункциональным белком в организме человека и требует тщательного изучения.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовались водные растворы сывороточного альбумина человека с концентрацией 1,0; 2,0; 3,0; 5,0; 10,0 г /100мл раствора. Растворы готовились из 10 % растворов для инфузий производства Кросс Корпорейшен, республика Корея. Исследования проводились при pH = 3,8; 4,7; 6,7. Определение поверхностного натяжения жидкости проводилось методом отрыва кольца [4]. Реологические свойства растворов белков изучались методом капиллярной вискозиметрии [4]. Процессы агрегации яичного альбумина в водных растворах исследовались спектрофотометрическим методом [4].

Остановимся подробнее на зависимости поверхностного натяжения водных растворов сывороточного альбумина от концентрации (рис. 1).

Видно, что с ростом концентрации (С) альбумина величина поверхностного натяжения (σ) уменьшается вследствие концентрирования молекул белка на границе раздела фаз и ориентации полярной части молекул в раствор, а неполярной – в воздух. Кривые зависимости σ-С с различными значениями pH отличаются (рис. 1).

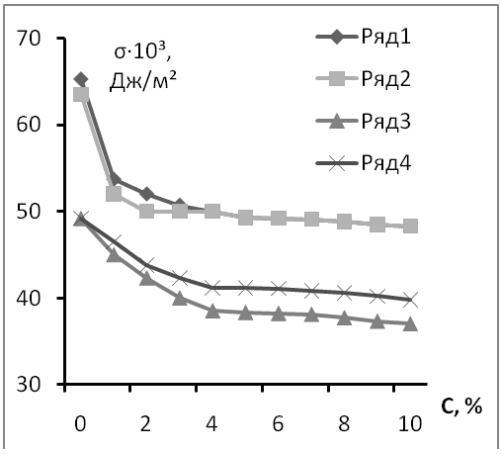


Рис. 1. Зависимость поверхностного натяжения растворов сывороточного альбумина от концентрации при различных pH и времени: 1 – через час после приготовления растворов и pH = 6,7; 2,3,4 – через неделю после приготовления растворов с pH = 6,7; 3,8 и 4,7 соответственно.

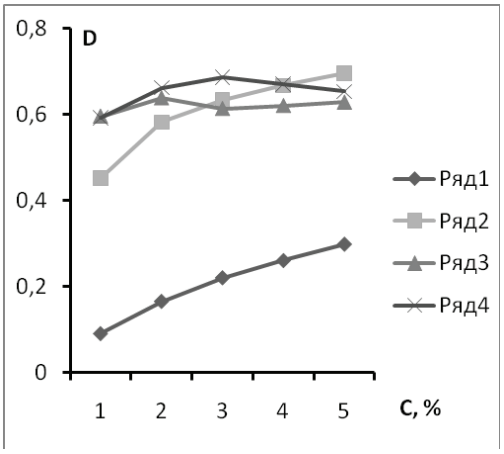


Рис. 2. Зависимость оптической плотности от концентрации растворов сывороточного альбумина при различных значениях pH и времени: 1 – через час после приготовления растворов и pH = 6,7; 2,3,4 – через неделю после приготовления растворов с pH = 6,7; 3,8 и 4,7.

Для оценки влияния pH на физико-химические свойства растворов белков необходимо учитывать положение изоэлектрической точки белка ($pH_{ИЭТ}$). Для сывороточного альбумина человека $pH_{ИЭТ}$= 4,7±0,2. Молекула белка в изоэлектрическом состоянии сворачивается и имеет наименьший эффективный объём. Наибольшее отличие от кривой с pH=4,7 (ряд 4) наблюдается при pH=6,7 (ряд 1,2) – значительно сильнее, чем при pH=3,8 (ряд3) вследствие значительного удаления от $pH_{ИЭТ}$. Можно было бы ожидать, что характер влияния с удалением от изоэлектрического состояния белка на поверхностное натяжение должен быть одинаковым независимо от знака заряда приобретаемого белком. В области отрицательного заряда поверхностное натяжение растворов выше, чем в изоэлектрическом состоянии, а положительного – ниже. Возможно, что это связано с более высокой гидратацией белка в слабощелочной среде и большим размером молекулы, что приводит к уменьшению адсорбции белка на границе раствор-воздух и, следовательно, к более высокому поверхностному натяжению. Этот факт требует дальнейшего изучения. На рис.2 представлены данные спектрофотометрического исследования. Видно, что кривая зависимости оптической плотности от концентрации для свежеприготовленных растворов (ряд 1) идет значительно ниже, чем для растворов, которые выдерживались в течение недели (ряды 2-4) вследствие процессов структурирования растворов белка. Зависимость вязкости растворов от концентрации сывороточного альбумина показана на рис. 3. Для всех кривых (ряды 1-4) наблюдается отклонение от линейной зависимости вязкости от концентрации, обусловленное процессами структурирования растворов, что согласуется со спектрофотометрическими результатами.

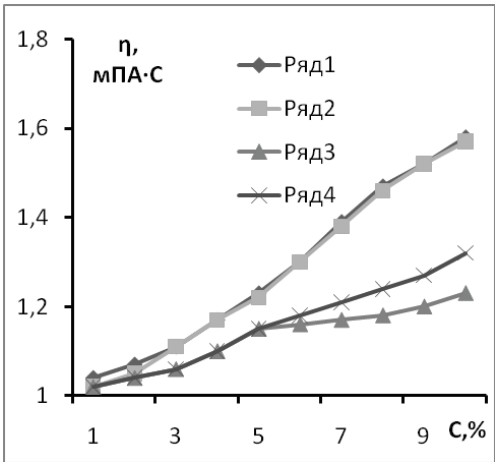


Рис. 3. Зависимость вязкости от концентрации растворов сывороточного альбумина при различных значениях pH и времени: 1 – через час после приготовления растворов при pH = 6,7; 2,3,4 – через неделю после приготовления растворов с pH = 6,7; 3,8 и 4,7.

Выводы

В работе установлено, что:

1. Поверхностное натяжение растворов белков зависит не только от концентрации поверхностно-активных веществ, к которым относятся и белки, но и от pH растворов, влияющих на структуру молекул белков.

2. Процессы структурирования в растворах белках усиливаются с ростом концентрации, времени их «жизни» и изменяются с pH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пашина, Е.В. Альбумин в оценке эндогенной интоксикации / Е.В. Пашина, М.Л. Золотавина // Наука и современность. – 2014. – №33. – С. 23-28.

2. Щейбак, В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты / В.М. Щейбак // Вестник Витебского Государственного Технологического Университета. – 2015. – №2. – С. 16-22.

3. Созарукова, М.М. Сывороточный альбумин как источник и мишень свободных радикалов в патологии / М.М. Созарукова, Е.В. Проскурнина, Ю.А. Владимиров // Вестник РГМУ. – 2016. – №1. – С. 61-67.

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

SUMMARY

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF HUMAN SERUM ALBUMIN WATER SOLUTIONS

Drozdov M.A., 1st year master student, Egorova A.R. 1st year master student,
Illarionova A.V. 1st year master student, Rudenko A.E. 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Concentration and pH influence on surface density, viscosity, optical density of human serum albumin water solutions is studied. It's revealed that the protein structurization is increasing over time. Also the protein structuring depends on solution pH and pH of isoelectric point.

Keywords: *albumin, human serum albumin, rheology, surface tension, viscosity, optical density*

REFERENCES

1. Pashina, E.V. Albumin in evaluation of endogenous intoxication / E.V. Pashina, M.L. Zolotavina // Science and modernity. – 2014. – №33. – P. 23-28.

2. Scheybak, V.M. Transport function of serum albumin: zinc and fatty acids / V.M. Scheybak // Vestnik of Vitebsk State Technological University. – 2015. – №2. – P. 16-22.

3. Sozarukova, M.M. Serum albumin as source and target of free radicals in pathology / M.M. Sozarukova, E.V. Proskurnina, Y.A. Vladimirov // Vestnik RSMU. – 2016. – №1. – P. 61-67.

4. Physical and colloid chemistry. Practicum. / ed. A.P. Belyaev – M.: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ СОСТАВА КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕЛЛЮЛИТА

Егорова А.Р., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Буракова М.А.,** к. фарм. н. доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* ANGELINAE1994@inbox.ru

Проведен обзор российского косметического рынка на наличие средств по борьбе и профилактики нарушения кожно-жирового обмена и изучен состав и действие активных компонентов.

Ключевые слова: *целлюлит, антицеллюлитная косметика, «апельсиновая корка», косметические формы, активные вещества, экстракт морошки.*

Целлюлит – это своеобразная косметическая особенность кожи, обусловленная ослаблением тонуса, застойными явлениями в циркуляции крови и лимфы и неравномерным отложением подкожного жира. Согласно «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» целлюлит не является заболеванием.

Факторы, вызывающие целлюлит различны. Появлению целлюлита способствуют: наследственная предрасположенность, возрастные изменения, гормональный дисбаланс, пониженная функция щитовидной железы**,** нарушение работы поджелудочной железы, нарушение кровообращения в жировой ткани, ухудшение обмена веществ и водно-солевого обмена, избыток веса, гиподинамия, загрязнения окружающей среды, неправильное питание, частые стрессы.

Для борьбы с целлюлитом наиболее эффективной является комплексная антицеллюлитная программа: физические методы антицеллюлитной терапии (мануальный и аппаратный массаж, электромиостимуляция, ультрозвуковой дренаж), адекватная диета и гимнастические комплексы. Особое место в программе занимает антицеллюлитная косметика (АК). Вещества, входящие в состав косметических средств, способны повысить тонус кожи, разгладить ее, усилить кровообращение и ток лимфы. Кроме того они способствуют синтезу коллагена.

В настоящее время, по данным инернет-ресурса «Продуктцентр», на российском рынке представлено 36 компаний, выпускающих антицеллюлитные средства (АС). Лидирующую позицию в производстве данного вида продукции занимает ООО «Первое решение» (Россия), выпускающее широкую линейку косметических средств различных торговых брендов.

Среди зарубежных производителей следует выделить такие косметические компании как Vichy, L’Oreal, Yves Rocher (Франция).

Большинство косметических компаний выпускают линейки средств, включающие крем, гель, массажные масла, маски, бальзамы и другие формы.

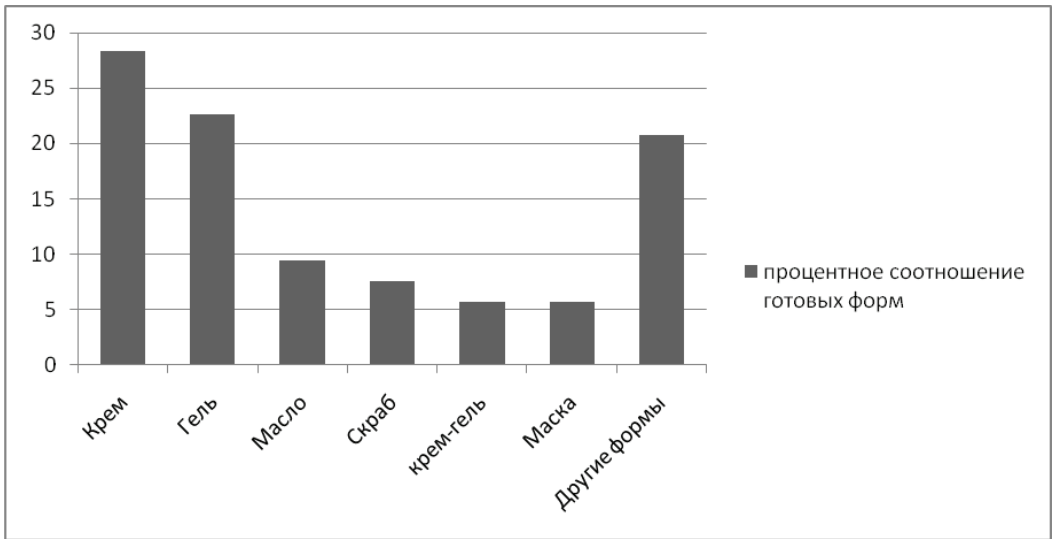


Рис. 1. Процентное соотношение между формами косметических средств.

Для создания косметических средств производитель отдает предпочтение следующим формам – крем, гель и масла.

Эффективность АС зависит от состава входящих активных компонентов. В состав АС могут входить:

• экстракты морских водорослей (фикуса и ламинарии), улучшающие ассимиляцию активных веществ и способствующих регенерации эпидермиса;

• производные ксантина (экстракты зеленого кофе, какао и чая), разрушающие жировые цепочки и предотвращающие повторное отложению жира;

• натуральные растительные масла, участвующие в сохранении водно-жирового баланса и смягчающие кожу;

• экстракты конского каштана, гинкго билоба – улучшающие состояние кожи за счет укрепления сосудов, улучшения микроциркуляции в клетках кожи;

• разогревающие компоненты (экстракты красного перца и горчицы), стимулирующие приток крови к тканям и др.

В ходе исследования было установлено, что основная часть российского рынка АС представлена косметическими средствами, главными компонентами которых являются эфирные масла, производные ксантина и экстракты морских водорослей.

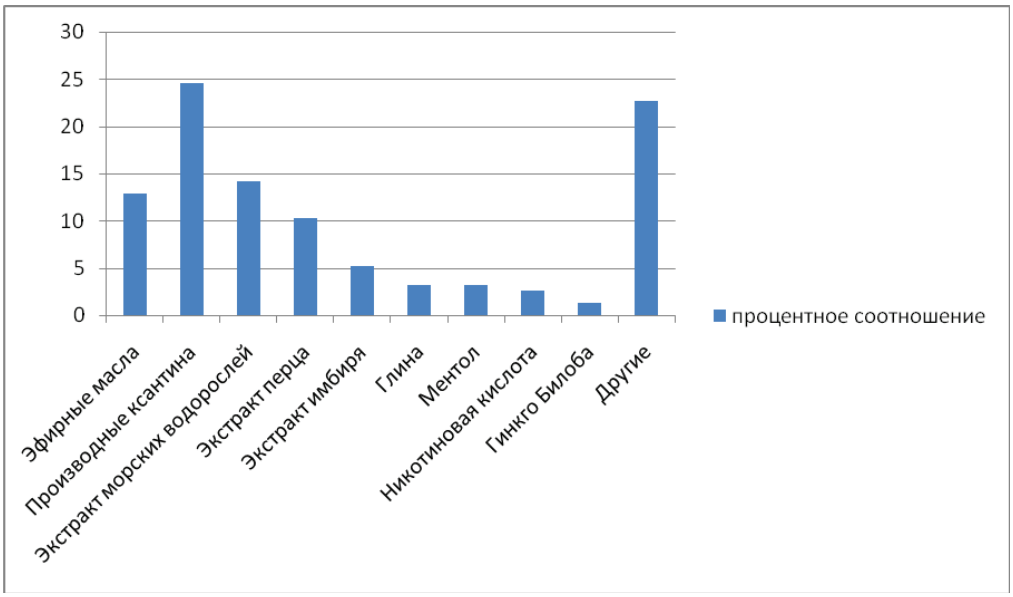


Рис. 2. Процентное соотношение между активными веществами.

В качестве объекта исследования для разработки косметического средства нами была выбрана морошка приземистая (Rubus chamaemorus L.). Выбор источника растительного сырья проводили на основании литературных данных о спектре фармакологического действия биологически активных веществ (БАВ) входящих в ее состав. Морошка содержит уникальный комплекс БАВ.В плодах морошки содержатся: белки, сахара, пектиновые вещества, клетчатка, органические кислоты (аскорбиновая лимонная, яблочная, салициловая), антоцианы, каротиноиды, дубильные вещества, фитонциды, широкий спектр минеральных веществ (кобальт, калий, железо, хром, фосфор, натрий, медь), витаминов (С, В1, В3, РР, А.). В семенах – важнейшие жирные кислоты: линолевая кислота (омега 6), альфа-линоленовая кислота (омега 3), антиоксиданты (каратиноиды, витамин Е), растительные стерины. Комплекс биологически активных веществ морошки делают ее незаменимым компонентом лечебной косметики и средств гигиены.

Целью нашего исследования является разработка линейки АС на основе морошки, состоящей из крема (на основе экстрактов морошки листьев, содержащих гидрофильные и липофильные компоненты), массажного масла (на основе масла семян морошки) и скраба (на основе дробленных семян морошки).

Выводы

Таким образом, в результате проведенных исследований было выявлено, что основными компонентами АС является растительное сырье, форма косметических средств – крем, гель, масла и основные производители на рынке данного вида продукции – отечественные компании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленовская, Л.М. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2./ Л.М. Беленовская, Е.Е. Лесиовская // Отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

2. Марголина, А.А. Новая косметология:1 том /А.А. Марголина, Е.И. Эрнандес // Москва: ООО Фирма «Клавель». – 2005. – 424 с.

3. Матистов,Н.В. Химический состав и содержание микронутриентов в плодах морошки на европейском северо-востоке России / Н.В. Матистов, О.Е. Валуйских, Т.И. Ширшова // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2012. – №1. – С.41-42.

4. Морозова К.В. Морошка приземистая (Rubus chamaemorus L.) как перспективный вид для введения в научную медицину / К.В.Морозова, Д.В.Шевченко //Сборник научных трудов СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – С. 91-93.

5. Интернет-выставка ПродуктЦентр [Электронный ресурс]. –Электрон. дан. – Москва, 2008. – режим доступа: https://productcenter.ru/producers/catalog-kosmietika-248

SUMMARY

APPROACHES TO THE SELECTION OF COMPOSITION FOR COSMETICALS FOR CELLULITE PREVENTION

Egorova A.R., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Petersburg, 197376, Russia Federation

Review of the Russian cosmetics market of the presence of medications to treat and prevent violation of lipid metabolism was held, composition and effect of active ingredients was studied.

Keywords: *cellulite, anti-cellulite cosmetics, «orange peel», cosmetics forms, active ingredients, extract of cloudberry.*

REFERENCES

1. Belenovskaya, LM Plant Resources of Russia: Wild flowering plants, their composition and biological activity. 2. T / LM Belenovskaya, EE Lesiovskaya // Ed. Ed. AL Budantsev. – SPb .; M .: Association of scientific editions KMK, 2009. – 513s.

2. Margolin, AA New Beauty: 1 is /A.A. Margolin, EI Hernandez // Moscow: Firma “Clavel” .- 2005.- 424 s.

3. Matistov, NV. The chemical composition and content of micronutrients in fruit cloudberries on the European northeast of Russia / NV Matistov, OE Valuiskikh, TI Shirshov // Proceedings of the Komi Science Center, Ural RAN.-2012.-№1-S.41-42.

4. Morozov KV Squat Cloudberry (Rubus chamaemorus L.) as a perspective view to the introduction of scientific medicine / K.V.Morozova, D.V.Shevchenko // Collection of scientific works SPb .: Publishing house SPHFA, 2017. – S.91-93

5. Online Exhibition ProduktTsentr [electronic resource]. -Electron. Dan. – Moscow, 2008. – Access mode: https://productcenter.ru/producers/catalog-kosmietika-248

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛА РЫНКА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВЕТЕРИНАРНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЕЗА ПТИЦ

Завгородний В.В., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* zavgorodniy.2v@gmail.com

Проведена оценка емкости рынка отечественной вакцины против гемофилеза птиц, составившей 64 млн. доз.

Ключевые слова: *потенциал рынка, вакцина, гемофилез птиц, отечественное производство.*

В настоящее время на территории России производится более 90% номенклатуры всех ветеринарных препаратов, используемых для специфической профилактики болезней животных на внутреннем рынке [1]. Большинство предприятий-производителей соответствует Правилам производства и контроля качества лекарственных средств (утв. приказом Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916), а половина из них имеет также сертификат GMP европейского образца.

По данным Российской ветеринарной ассоциации [1], в 2015 году доля импорта на российском рынке ветеринарных препаратов составила 65%, а весь рынок оценивался в 630 млн. долл. Несмотря на столь внушительные показатели импорта, потенциально российские компании имеют возможность почти полностью удовлетворить потребность в вакцинах против инфекционных заболеваний животных, в том числе особо опасных. Рост импорта ветеринарных препаратов, применение живых вакцин зарубежного производства, содержащих штаммы вирусов, не циркулирующих на территории России, влечет за собой дополнительную угрозу для животноводческих и птицеводческих хозяйств.

В России для промышленного птицеводства не производятся следующие аналоги зарубежных вакцин: против гемофилеза (инфекционный насморк) и инфекционной анемии птиц. Вакцина против гемофилеза птиц уже разработана и готовится к регистрации в ООО «НПП АВИВАК», в то время как инфекционная анемия имеет крайне ограниченное распространение и не является значимой с точки зрения возможного ущерба для отрасли, поэтому актуальность создания такой вакцины не столь высока.

Цель настоящей работы состояла в оценке потенциала рынка отечественной ветеринарной вакцины против гемофилеза птиц. В ходе проведенного исследования нами была проанализирована предоставленная компанией RNC Pharma база данных «Импорт ветеринарных ЛП В Россию» [2]. На первом этапе была сделана выборка по основным поставщикам ветеринарных вакцин в РФ с тем, чтобы определить общие тенденции. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ИМПОРТЕРЫ ВАКЦИН ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В 2014-2015 ГОДАХ

№	Корпорация	Импорт 2014, млн. руб.	Доля, %	Импорт 2015, млн. руб..	Доля, %	2015/14, % руб.	Импорт в тыс. упаковок в 2014 г.	Импорт в тыс. упаковок в 2015 г.	2015/14, % упак.
1	МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ МЕРК И КО. ИНК)	2717,01	42,30	3590,81	38,65	132	1429	1220	85
2	ЗОЭТИС	845,54	13,16	1406,53	15,14	166	771	1185	154
3	БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ	698,70	10,88	713,10	7,68	102	394	469	119
4	ФИБРО АНИМАЛ ХЕЛС КОРПОРЕЙШН	588,80	9,17	808,25	8,70	137	254	157	62
5	СЕВА САНТЕ АНИМАЛЬ	556,76	8,67	1270,49	13,68	228	527	1083	206
6	САНОФИ	408,88	6,37	645,68	6,95	158	283	502	177
7	ЛАБОРАТОРИОС ХИПРА С.А.	280,94	4,37	430,98	4,64	153	125	106	85
8	ЭЛАНКО ЭНИМАЛ ХЕЛС	123,44	1,92	96,19	1,04	78	53	26	49
9	ЛАБОРАТОРИОС ВЕНКОФАРМА БРАЗИЛИЯ ЛТД	30,30	0,47	46,32	0,50	153	31	39	126

№	Корпорация	Импорт 2014, млн. руб.	Доля, %	Импорт 2015, млн. руб..	Доля, %	2015/14, % руб.	Импорт в тыс. упаковок в 2014 г.	Импорт в тыс. упаковок в 2015 г.	2015/14, % упак.
10	Другие	173,26	2,70	281,61	3,03	163	248	371	150
Итого		6423,63	100	9289,93	100	145	4116	5159	125

Как видно из таблицы 1, импорт вакцин для ветеринарного применения в 2015 году по сравнению с предыдущим годом вырос на 45 % в стоимостном выражении и на 25 % – в натуральном, что свидетельствует о высоком спросе на вакцины и его значительной динамике в 2014–2015 годах (несмотря на значительное падение национальной валюты в эти годы).

На втором этапе была сделана выборка по всем поставщикам ветеринарной вакцины против гемофилеза в РФ, чтобы определить емкость рынка и потенциальный объем импортозамещения. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2

ИМПОРТ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЕЗА ПТИЦ В 2014-2015 ГОДАХ

№	Торговое наименование	Производитель	2014, тыс. руб.	2014, тыс. доз	2015 тыс. руб.	2015 тыс. доз	2015/2014 % руб.	2015/2014 % доз
1	IC КВАДРО	АБИК БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ ЛТД	20868	8527	44829	12502	215	147
2	ВОЛЬВАК АС ПЛЮС+ND+ IB+EDS KV	БРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙС ВЕТМЕДИКА	27628	13033	33812	15090	123	116
3	ВОЛЬВАК АС+	БРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙС ВЕТМЕДИКА	11342	9504	46406	36315	409	382
4	ВИРСИН 336	БИОВАК ЛТД	3026	4200	20605	833	681	20
5	КОРИПРАВАК	ЛАБОРАТОРИЯ ХИПРА С.А.	-	-	106	100	-	-
	Итого		62865	35264	145758	64840	232	184

Как показано в таблице 2, рост импорта вакцины против гемофилеза значительно превышает среднее значение по рынку. В стоимостном выражении закупки вакцины выросли в 2,3 раза, а в натуральном – на 84%. Потенциал рынка отечественной вакцины против гемофилеза птиц, на основании объемов продаж импортных вакцин, можно оценить примерно в 64 млн. доз.

Выводы

Анализ импорта ветеринарных вакцин свидетельствует о значительном объеме спроса и положительной динамике. Особенно это касается вакцины против гемофилеза птиц, которая не производится в нашей стране. Производство данной вакцины на предприятиях России не только обеспечит удешевление продукции, но и позволит сделать промышленное птицеводство более независимым от внешних факторов. Потенциал для импортозамещения вакцины против гемофилеза птиц составляет 64 млн. доз.

ЛИТЕРАТРА

1. Lahtjuhov S. Sostojanie rossijskogo rynka veterinarnyh preparatov / S. Lahtjuhov // VetPharma. – 2015. – № 1(23). – S. 18-20.

2. Analiticheskaja BD «Import veterinarnyh LP v Rossiju» [Jelektronnyj resurs] Rezhim dostupa: http://rncph.ru/ImportVetLp, ogranichennyj.

SUMMURY

ESTIMATION OF THE MARKET POTENTIAL FOR DOMESTIC VETERINARY VACCINES AGAINST AVIAN GEMOFILEZ

Zavgorodniy V.V., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., 197376, Russian Federation

The market capacity of domestic vaccine against avian gemofilez was estimated to be equal to 64 million doses.

***Keywords*:** *market potential, vaccine, avian gemofilez, domestic production.*

REFERENCES

1. Lahtuhov S. the State of the Russian market of veterinary drugs / S. Lahtuhov // VetPharma. – 2015. – No. 1 (23). – P. 18-20.

2. Analytical database Import veterinary pharmaceuticals in Russia [Electronic resource] Mode of access: http://rncph.ru/ImportVetLp, limited.

ИССЛЕДОВАНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПОРТУЛАКА ОГОРОДНОГО ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Зайнидинов А.О., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Хайдаров В.Р.,** канд. фарм. наук, доц.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбека, д. 54, Республика Узбекистан

E-mail: akmal.pharm@mail.ru

Получен сухой экстракт портулака огородного и проведен фитохимический анализ состава сухого экстракта. Определён жирнокислотный состав и числовые показатели сухого экстракта.

Ключевые слова: *портулак огородный, сухой экстракт, экстракция, алкалоиды, флавоноиды, кумарины, аминокислоты, жирные кислоты.*

Впервые портулак огородный быль идентифицирован в Соединенных Штатах в 1672 году в штате Массачусетс. Использование этого растения в качестве овощей, специй и медицине было известно еще со времен древних египтян и был популярен во среднем веке в Англии [1]. Портулак огородный, богат омега-3 жирными кислотами, который имеет важную роль в предотвращении сердечных приступов и для укрепления иммунной системы. Исследования показали, что экстракты портулака действует как миорелаксант, снижает двигательную активность, увеличивает время наступлением индуцированных судорог [2], обезболивает и дает противовоспалительный эффект [3]. Свежие листья портулака помогают избавиться от зуда при укусах насекомых, помогает при снижении потенции [4]. Оно используется в иранской народной медицине как мочегонное, глистогонное, противоцинготное, противокашлевое, болеутоляющее и при гастроэзофагеальной рефлюксе. Растение обладает сахароснижающей, противоопухолевой активностью, имеет противоязвенное действие и противозачаточный эффект [5]. По некоторым данным растение имеет противоязвенную активность [6]. Портулак огородный может рассматриваться как хороший источник полезных веществ и минералов.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служил надземные части портулака огородного. Растение был собран в апреле месяце 2016 года в Алмазарском районе, г. Ташкент. Растение был очищен от пыли, вымыт с водопроводной водой, затем высушен в термостате горячем воздухом при 50ºС и параллельно высушивался при комнатной температуре, в течение четырех недель. Высушенное растение измельчали в порошок и просеивали через цито и образцы были сохранены в мешках до использования.

Водные извлечения. порошкообразный материал растение 100,0 г. был помещен в тару объемом 500 мл и добавлен 400 мл дистиллированную воду и оставлен на 72 часов. Воду испаряли с помощью водяной бани при 100°С до испарения остающейся воды.

Этаноловые извлечения. образцы высушенного растение помешали 100,0 г в 500 мл колбу и экстрагировали с помощью экстрактора Сокслета в течение 2-5 ч. при температуре, не превышающей точку кипения растворителя при 40 °С в течение 2 часов [7]. Полученный экстракт фильтровали и затем концентрировали до сухости. Полученные экстракты использовался для исследования. Был изучен химический состав портулака огородного. Содержание сырого волокна было 14.91±0.1%. Водный экстракт содержал высший уровень общего белка 19.53±0.1%. Результаты эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1.

СОСТАВ ВОДНОГО ЭКСТРАКТА ПОРТУЛАКА ОГОРОДНОГО (%)

Составы	Водный экстракт портулака огородного
Углевод	45.60±0.2
Общий белок	19.53±0.1
Сырое волокно	14.91±0.1
Жир	1.63±0.014c
Пепел	12.35±0.1
Влажность	4.93±0.1
Сухое вещество	93.07±0.1

Фитохимический анализ. Фитохимические скрининг экстрактов проводили для определения присутствия следующих соединений; алкалоидов, флавоноидов, полиуронидов, восстанавливающих сахаров, цианогенных гликозидов, сапонинов, терпенов, антраценозидов, фитостеринов и фенолов [7].

Алкалоиды. Двадцать миллилитров спиртого экстракта выпаривали досуха на водяной бане. Добавляли в экстракт пяти миллилитров 10% -ной хлористоводородной кислоты и $CHCl_3$. Добавляли к водному слою концентрированный аммиак, чтобы получить pH в интервале от 8 до 9. Раствор затем экстрагировали в делительной воронке с хлороформом. Хлороформное извлечение выпаривали досуха в перегонной колбе на водяной бане.

Остаток растворяли в 5 мл HCl [3] и раствор был разделен на три отдельные пробирки. К первому пробирку был добавлен от двух до трех капель реагента Майера, второму то же количество реагента Бертрана, в то время как третья пробирка служил в качестве эталона. Появление опалесцирующий или желто-белого осадка с реагентами указывало на присутствие алкалоидов.

Таблица 2

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ВОДНЫХ И ЭТАНОЛОВЫХ ЭКСТРАКТОВ ПОРТУЛАКА ОГОРОДНОГО (%)

Составы	Водный экстракт	Этаноловый экстракт
Алкалоид	0,62	0,51
Флавонид	0.63	0.61
Сапонин	1.50	1.56
Стерин	0.19	0.24
Танин	0.78	0.84
Терпеноид	0.09	0.13
Гликозиды	1.80	1.90

Определение полифенолов. Фенольные комплексы портулака получены согласно методу Родригеса [62] с метанолом 95% при охлаждении (4 ºС) следующим образом: пять граммов листьев портулака был гомогенизирован с помощью блендера в течение 5 минут с 29 мл метанола. Жидкий раствор центрифугировался в 2500 × 8 в течение 15 минут в 5 ºС. Жидкость супернатанта был отфильтрован, фильтрат был собран для количественного анализа. Фенольные соединения метанольного экстракта портулака был определен и анализирован на ВЭЖХ приборе Agilent Technologies series 1060, оборудованным авто инжекторной выбором 210 нм. температуре 35ºС с изократической разделением, скорость подвижной фазы потока 1 мл/минуты.

Таблица 3

ФЕНОЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПОРТУЛАКА ОГОРОДНОГО С ПОМОЩЬЮ ВЭЖХ МЕТОДА

Фенольные комплексы	Портулак мг/100г
Катехин	102
Катехол	8
Ваниллик	56
Кофейный	35
Гесперидин	740
Гесперетин	7
Феруловый	След

Экстракт портулака имел большое количество гесперидина, катехина, ваниллика и кофейной кислоты 740, 102, 56 и 35 мг/100г соответственно, сопровождаемый катехолом, гесперетином и феруловым и неизвестными веществами этой группы. Для определения состава жирных кислот образец экстракта гидролизовали 10 % метанольным раствором KOH в соотношении образец: раствор 1:10, при кипячении на водяной бане в течение 1 часа. Полученные мыла разлагали 50% водным раствором H_2SO_4. Жирные кислоты экстрагировали трижды диэтиловымэфиром. Далее эфирные вытяжки промывали дистиллированной водой до нейтральной среды, сушили над сульфатом натрия, затем эфир отгоняли. Жирные кислоты метилировали свежеприготовленным диазометаном. Очистку полученных метиловых эфиров проводили в тонком слое силикагеля в системе растворителей гексан:диэтиловый эфир 4:1, зону МЭ проявили в парах J_2 и метиловые эфиры десорбировали с силикагеля хлороформом. После удаления хлороформа МЭ растворяли в гексане и анализировали на приборе *Agilent Technologies 6890 N* с плазменно-ионизированным детектором, используя капиллярную колонку длиной 30м с внутренним диаметром 0,32мм с нанесенной фазой HP-5 при температуре от 150 до 270 ºС. Газ–носитель – гелий. Портулака огородный состоит в основном из олеиновой кислоты 24,60% (таблица 4).

Таблица 4

СОДЕРЖАНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПОРТУЛАКА ОГОРОДНОГО (%Г ВСЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ)

Жирные кислоты	Символ жирных кислот	Портулак
Лауриновый	C12:0	След
Миристиновый	C14:0	10.71
Миристиколеиновая	C14:0	След
Пальмитиновая	C16:0	15.05
Пламитиколеиновая	C16:1	2.30
Гептадекарбоновый	C17:0	2.59
Гептадеценовый	C17:1	След

Жирные кислоты	Символ жирных кислот	Портулак
Стеариновый	C18:0	5.41
Олеиновый	C18:1	24.60
Линолиевый	C18:2	19.66
Арахиновая	C20:0	12.89
Все насыщенные жирные кислоты	%	59.22
Все ненасыщенные жирные кислоты	%	42.58

Результаты: Фитохимический анализ водных и этаноловых экстрактов портулака огородного показал наличие алкалоидов, флавоноидов, кумаринов, аминокислот, жирных кислот и др. биологически активных веществ.

Выводы

1. Из портулака огородного методом экстракции выделен сухой экстракт – выход 14,8 %.
2. Определён фитохимический и жирнокислотный состав и числовые показатели сухого экстракта. Содержание насыщенных жирных кислот составило 59.22% и все ненасыщенные жирные кислоты 42.58%.
3. Сумма алкалоидов в водном экстракте 0,62 % и 0,51% спиртовом.
4. Полученные результаты могут также совершенствовать процесс стандартизации и валидации растительных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lanska, Dagmar: The Illustrated Guide to Edible Plants. Chancellor Press. 1992. ISBN No. 1-85152-117-8.
2. Radhakrishnan R, Zakaria MNM, Islam MW. Neuropharmocological actions of portuleca oleracea L. subsp. Sativa(haw). J Ethanopharmocol 2001; 76: 171-176.
3. Chan K, Islam MW, Kamil M. The analgenic and anti-inflammatory effect of portuleca oleracea L subsp. Sativa (haw) Celak. J Ethanopharmacol, 2000; 73: 445-451.
4. Уникальный справочник. Травник Золотые рецепты народной медицины, Москва 2007, стр. 611.
5. Ivan A, Ross A. Text book of medicinal plants of the world, 2003.
6. Gholamreza Karmi, Hossein Hosseinzadeh and Negin Ettehad. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effect of portuleca oleracea L extracts. Phytother, res, 2004; 18: 484-487.
7. А.О. Зайнидинов, В.Р. Хайдаров, К.А. Убайдуллаев. Предварительный фитохимический скрининг portulaca oleracea L. Вестник магистратуры 4 (55)I 2016, ООО «Коллоквиум», Россия, с. 18-20.

SUMMARY

STUDIES OF DRY EXTRACT OF PURSLANE FOR OBTAINING BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Zaynidinov A.O., 2nd year master student
The Tashkent pharmaceutical Institute, 100015, Tashkent, Oybek street, 54, the Republic of Uzbekistan

The obtained dry extract of purslane and carried out phytochemical analysis of the composition of dry extract. Determined fatty acid composition and the amounts of dry extract.

Keywords: *purslane, dry extract, extraction, alkaloids, flavonoids, coumarins, amino acids, fatty acids.*

REFERENCES

1. Lanska, Dagmar: The Illustrated Guide to Edible Plants. Chancellor Press. 1992. ISBN No. 1-85152-117-8.
2. Radhakrishnan R, Zakaria MNM, Islam MW. Neuropharmocological actions of portuleca oleracea L. subsp. Sativa(haw). J Ethanopharmocol 2001; 76: 171-176.

3. Chan K, Islam MW, Kamil M. The analgenic and anti-inflammatory effect of portuleca oleracea L subsp. Sativa (haw) Celak. J Ethanopharmacol, 2000; 73: 445-451.

4. Уникальный справочник. Травник Золотые рецепты народной медицины, Москва 2007, стр. 611.

5. Ivan A, Ross A. Text book of medicinal plants of the world, 2003.

6. Gholamreza Karmi, Hossein Hosseinzadeh and Negin Ettehad. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effect of portuleca oleracea L extracts. Phytother, res, 2004; 18: 484-487.

7. А.О. Зайнидинов, В.Р. Хайдаров, К.А. Убайдуллаев. Предварительный фитохимический скрининг portulaca oleracea L. Вестник магистратуры 4 (55)I 2016, ООО «Коллоквиум», Россия, с. 18-20.

ОСОБЕННОСТИ ЗАЩИТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ В ФАРМАЦЕВТИКЕ

Иванова Е.С., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Куцына С.Б.,** канд. эконом. наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Katerina.ivanova@pharminnotech.com

Рассмотрены особенности защиты интеллектуальной собственности в фармацевтической отрасли, показаны основные проблемы патентной защиты в России, предложены пути их устранения.

Ключевые слова: *интеллектуальная собственность, патент, защита интеллектуальных прав, эксклюзивность данных.*

Защита интеллектуальной собственности является необходимым и чрезвычайно важным инструментом поддержки инновационных разработок в фармацевтической промышленности. Чем выше регуляторные гарантии защиты исключительных прав в стране, тем больше поступления денежных средств от мировых фармацевтических лидеров в разработку новых и улучшение существующих лекарственных средств (ЛС). Однако во многом эффективность патентной защиты зависит от правоприменительной практики в данной отрасли, поэтому важно знать её особенности.

Интеллектуальная собственность (ИС) – это совокупность прав на нематериальные результаты интеллектуальной деятельности (ИД) и приравненные к ним средства индивидуализации юридических лиц, товаров, работ, услуг и предприятий, которым предоставлена правовая охрана. [1]

Несмотря на то, что это определение является традиционным во всем мире, в 4 части ГК РФ термином «интеллектуальная собственность» обозначены не права на результаты ИД и средства индивидуализации, а сами объекты ИС.

Защита интеллектуальных прав – это действия правообладателя, которые направлены на восстановление положения, существовавшего до нарушения или оспаривания его интеллектуальных прав, и совершаются в соответствии с требованиями нормативно правовых актов, либо правоприменительную деятельность уполномоченных государством органов. [1]

Особенностями фармацевтической отрасли являются: высокая наукоемкость; цикличный характер; очень долгая окупаемость первоначальных вложений, связанная с длительным и дорогостоящим этапом разработки молекулы, этапом клинических и доклинических исследований препарата, а также обязательной регистраций препарата в каждой стране; постоянная острая потребность компаний-оригинаторов в выведении на рынок инновационных продуктов, защищенных патентной защитой, для сохранения своих позиций на рынке. Поэтому инновационным компаниям так важно защитить объекты своей ИС.

В фармацевтической сфере объектами патентной защиты являются новые действующие вещества, комбинации известных веществ, способы производства действующих веществ, способы применения лекарственных препаратов (ЛП), удовлетворяющие указанным выше требованиям охраноспособности. Безусловно, для многоаспектной защиты прав владельцев ИС одной патентной охраны недостаточно, поэтому применяется комплекс дополнительных юридических мер, включающих охрану авторских и смежных прав и т.д.

При защите ИС в России обладатели исключительных прав сталкиваются с сомнительной правоприменительной практикой, которая хоть и соответствуют букве закона, но является спорной с коммерческой точки зрения. Основные конфликты возникают у компаний-оригинаторов и дженериковых компаний из-за неправомерного использования вторыми информации о клинических и доклинических исследованиях. Эти данные, а зачастую и формула действующего вещества, защищенная патентом, используются дженериковой компанией при регистрации воспроизведенного лекарственного средства. Очень часто кассационный суд оправдывает такие действия.

Согласно российскому законодательству, восемь лет производитель оригинального ЛС имеет право использовать данные собственных исследований, обобщенных в регистрационном досье на свой препарат, в коммерческих целях; потом ещё два года, когда регистрирующий орган может принимать к рассмотрению заявки на регистрацию дженериков со ссылками на результаты клинических исследований оригинального препарата, но до истечения которого воспроизведенное ЛС не может быть выпущено на рынок.

Распространены случаи, когда компании – оригинаторы проигрывают судебные дела об участии в государственных закупках поставщиков дженериков, нарушающих их исключительное право. Кассационный суд принимает во внимание доводы поставщика дженерика о том, что защита патентных прав разработчика должна осуществляться в судебном или административном порядке, а не путем недопуска к участию в аукционе. Также суд принимает во внимание доводы государственных заказчиков о необходимости дополнительного времени и средств на поиск другого поставщика для обеспечения граждан ЛП в случае отказа поставщику дженерика.

Подобные случаи, а также юридическая уязвимость основных документов по регулированию обращения ЛС и защите ИС объясняют непривлекательность России для патентования объектов своей ИС.

Практика применения соответствующих норм, а также отсутствие полноценных механизмов защиты, закрепленных патентом прав на ЛП, приводят к тому, что стимулы для вывода на российский фармацевтический рынок инновационных препаратов снижаются. Сложившуюся ситуацию можно объяснить стратегическим вектором развития экономики России. Допустим, сейчас этот вектор направлен на импортозамещение и развитие собственной промышленности в условиях конкурентного внутреннего рынка, тогда существующую практику можно назвать последовательной. Но реализация такой стратегии в долгосрочной перспективе может привести к стагнации и неготовности рынка к масштабному внедрению ЛС нового поколения. Если промышленная политика РФ предусматривает разработку отечественных инновационных препаратов, тогда необходимо совершенствовать механизмы защиты интеллектуальных прав на ЛП. Например, необходимо:

1) разрешение патентования на составную часть изобретения, при этом при коммерческой реализации усовершенствованного изобретения необходима уплата обладателю основного патента компенсации;

2) включение в реестр ЛП сведений о выданных на ЛП патентах для облегчения проверки «патентного» статуса последующих продуктов при их регистрации;

3) проверять «патентный» статус при регистрации воспроизведенного продукта, когда патентообладатель имеет возможность заявлять возражения против регистрации дженерика, в том числе в рамках судебных разбирательств, влияющих на сроки регистрации воспроизведенного препарата;

4) более внимательное отношение к праву государственного заказчика отклонять такие тендерные заявки, которые предлагают к поставке воспроизведенный препарат в нарушение патента компании- оригинатора.

Вывод

Обобщая вышесказанное можно сделать вывод, что особенности защиты ИС в фармацевтической отрасли связаны: с особенностями данной отрасли; с уровнем и стратегией развития отрасли в стране; с уровнем унификации норм; со степенью разработки юридической базы в стране; а также практикой её применения и соответствия мировым стандартам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рожкова, М. А. Интеллектуальная собственность: основные аспекты охраны и защиты: учебное пособие/ М. А. Рожкова. – М.: Проспект, 2016. – 248 с.

SUMMARY

FEATURES OF THE PROTECTION OF INTELLECTUAL PROPERTY IN PHARMACEUTICALS

Ivanova E.S., postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

The features of intellectual property protection in the pharmaceutical industry considered, the main problem of patent protection in Russia showed, ways of their elimination offered.

Keywords: *intellectual property, patent, protection of intellectual property rights, data exclusivity.*

REFERENCES

1. Rozhkova, M. A. Intellectual property: the main aspects of the safety and protection: a tutorial / M. A. Rozhkova. – M.: Prospect, 2016. – 248 p.

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЛИСТЬЕВ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ

Касянюк Е.Ю., магистрант
Руководитель: **Мушкина О.В.**, канд. фарм. наук, доцент.
Белорусский государственный медицинский университет,
220116, Минск, пр-т Дзержинского, д.83, Республика Беларусь

E-mail: helenakushner@mail.ru

Разработаны оптимальные условия экстракции суммы фенольных соединений из листьев ежевики сизой: экстрагент – 60 % спирт этиловый, время экстракции – 70 минут, соотношение сырье: экстрагент – 1:100, размер частиц сырья – 2 мм.

Ключевые слова: *ежевика сизая, фенольные соединения, лекарственное растительное сырье.*

Фенольные соединения (ФС) широко распространены в растительном мире. Вещества фенольной природы объединяют флавоноиды, дубильные вещества, фенолкарбоновые кислоты [1]. Все вышеперечисленные соединения обусловливают широкое применение лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных средств растительного происхождения в качестве противовоспалительных, антимикробных, антиоксидантных, желчегонных, антидиарейных средств.

Ежевика сизая (Rubus caesius L.) нашла широкое применение в народной медицине в лечении воспалительных заболеваний полости рта, анемии, геморроя, диареи [2, 3]. Наличие ФС в листьях ежевики сизой дает возможность применять данный вид ЛРС и в официнальной медицине, однако в Республике Беларусь не разработана нормативная документация для стандартизации данного вида сырья. При этом ежевика сизая имеет достаточные сырьевые ресурсы в природе и легко культивируется. Главным показателем качества ЛРС является количество действующих веществ. Первым этапом для разработки методики количественного определения суммы ФС в листьях ежевики сизой является определение оптимальных условий экстракции для максимального выхода действующих веществ, что и стало целью нашей работы.

Экспериментальная часть

Содержание ФС определялось методом спектрофотометрии с использованием комлексообразующего реагента Folin-Ciocalteu (фосфорномолибденововольфрамовый реактив).

Материалом для исследования служили листья ежевики сизой, заготовленные в июле 2015 года в Брестской области. Сушку сырья проводили воздушно-теневым способом [1].

Для выбора оптимальных условий экстрагирования суммы ФС из листьев ежевики сизой было определено влияние следующих факторов на полноту извлечения:

1. Концентрация этанола (0 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 96 %);
2. Время нагревания на водяной бане (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 минут);

3. Соотношение сырье : экстрагент (1:20, 1:25, 1:40, 1:50, 1:100);

4. Размер частиц сырья (0,2; 2; 5; 7 мм).

Исследуемый раствор. Навеску измельченного сырья (размер частиц 2 мм) 0,1 г помещали в колбу и экстрагировали 10 мл 60 % спирта на водяной бане в течение 70 минут. Экстракт охлаждали и фильтровали. Далее с экстрактом проводили реакцию согласно общепринятой методике [4].

Построение градуировочного графика. Около 0,01 г (точная навеска) гиперозида помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и растворяют в 60 % спирте и доводят объем раствора 60 % спиртом до метки, получают раствор с концентрацией 1 мг/мл. Из исходного раствора готовят ряд разведений с концентрацией гиперозида 0,5 мг/мл и 0,25 мг/мл.

Далее с растворами гиперозида проводили реакцию комплексообразования согласно общепринятой методике и измеряли оптическую плотность растворов. По результатам измерения был построен градуировочный график, который приведен на рисунке 1.

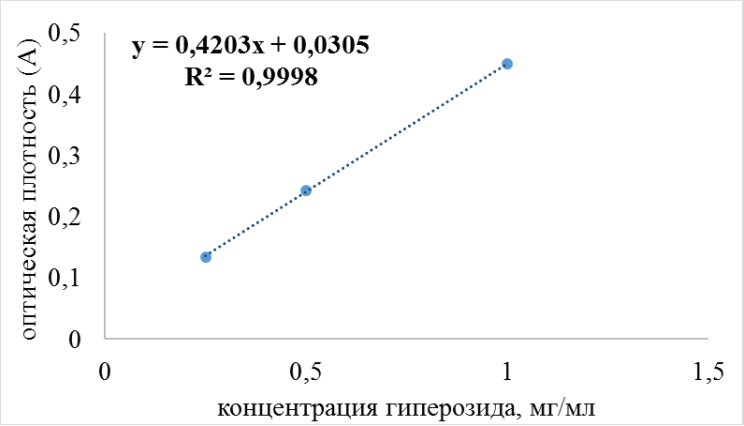


Рис. 1. Градуировочный график по гиперозиду.

Содержание суммы ФС (X) в пересчете на гиперозид и абсолютно сухое сырье, в процентах, вычисляют по формуле (1):

$$X = \frac{C \cdot V \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 1000 \cdot (100 - w)}$$

где C – содержание ФС в пересчете на гиперозид, найденное по градуировочному графику, в граммах;

V – объем полученного экстракта, в мл;

m – масса навески сырья, в граммах;

W – потеря в массе при высушивании сырья, в %.

Результат определения оптимального экстрагента для ежевики сизой листьев представлен на рисунке 2.

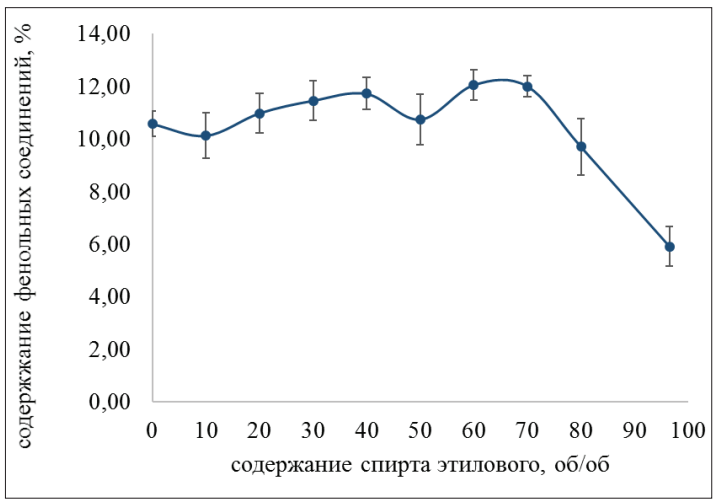


Рис. 2. Зависимость полноты экстракции суммы ФС из листьев ежевики сизой от концентрации этанола.

Как видно из графика (рис. 2), при увеличении концентрации этанола содержание ФС в экстракте из листьев ежевики сизой изменяется от 10,12 % в пересчете на гиперозид до 12,06 % при экстракции 60 % спиртом этиловым.

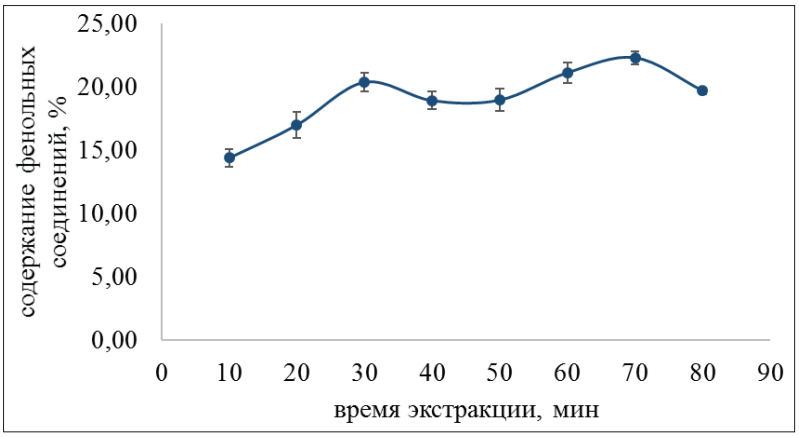


Рис. 3. Влияние времени экстракции на выход суммы ФС из сырья.

Согласно графику, представленному на рисунке 3, наибольшая (22,25 %) концентрация суммы ФС в пересчете на гиперозид обнаруживалась при экстракции сырья в течение 70 минут.

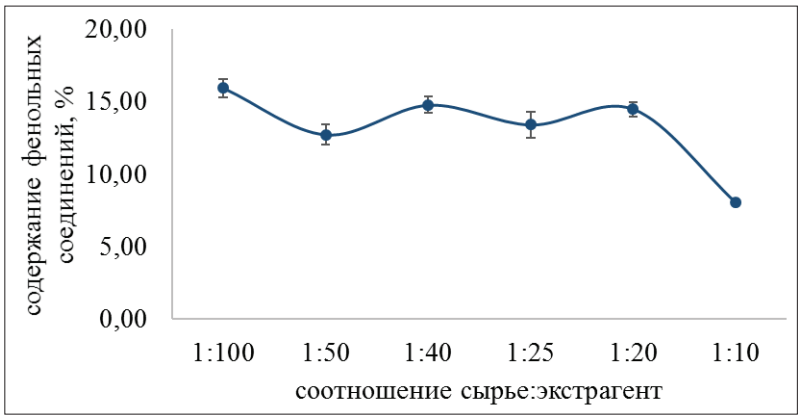


Рис. 4. Зависимость полноты извлечения ФС от соотношения сырье: экстрагент.

Из графика, представленного на рисунке 4, можно сделать вывод, что наибольший выход ФС из листьев ежевики сизой происходит при экстракции сырья экстрагентом в соотношении 1:100.

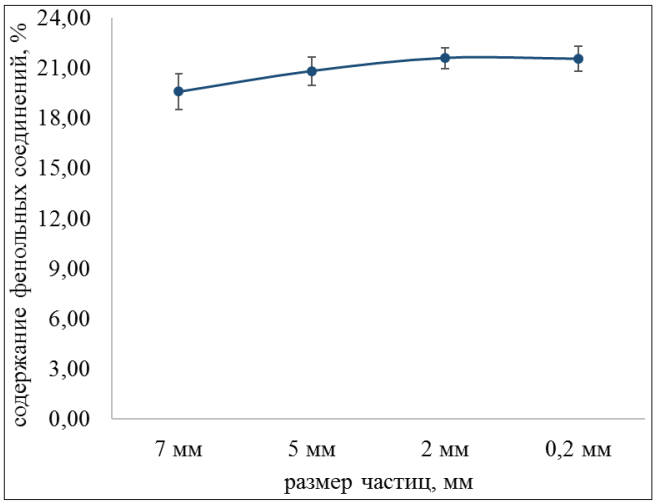


Рис. 5. Влияние размера частиц ежевики сизой листьев на выход суммы ФС.

Как видно на рисунке 5, содержание ФС практически не зависит от размера частиц и изменяется в пределах 19,57 % – 21,57% в пересчете на гиперозид. Следовательно технологически приемлемым является размер частиц сырья – 2 мм.

Вывод

Подобраны оптимальные условия для экстракции и количественного определения суммы фенольных соединений из листьев ежевики сизой: экстрагент – 60 % спирт этиловый, время экстракции – 70 минут, соотношение сырье : экстрагент – 1:100, размер частиц сырья – 2 мм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт», ГОУВПО «СамГМУ», 2004. – 1180 с.

2. Gudej J, Tomczyk M. Determination of flavonoids, tannins and ellagic acid in leaves from Rubus L. species. Arch Pharm Res. – 2004. – Vol.27, №11. – P. 1114-1119.

3. Листья ежевики сизой / Сайт производителя ООО «Хорст» [Электронный ресурс]. – Барнаул, 2008. – Режим доступа: http:www.horst-altai.ru. – Дата доступа: 01.03.2017.

4. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2-х т./ под общ.ред. С.И. Марченко. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 2 т. – 1368 с.

SUMMARY

PHENOLIC COMPOUNDS OF RUBUS CAESIUS LEAVES

Kasianiuk E.U., master's course student
Belarusian State Medical University;
83, Av. Dzerzhinskogo, Minsk, 220116, Republic of Belarus

In article present optimal conditions for extraction of the calculating of phenolic compounds from Rubus caesius leaves: extractant is 60 % ethyl alcohol, time of extraction – 70 min, correlation "crude drug : extractant" – 1:100, crude drug particles – 2 mm.

Keywords*: Rubus caesius, phenolic compounds, medicinal herbal raw materials.*

REFERENCES

1. Kurkin V.A. Pharmacognosy: Textbook for students of pharmaceutical universities / V.A. Kurkin. – Samara: OOO «Ofort», GOUVPO «SamSMU», 2004. – P. 1180.

2. Gudej J, Tomczyk M. Determination of flavonoids, tannins and ellagic acid in leaves from Rubus L. species. Arch Pharm Res. – 2004. – Vol.27, №11. – P. 1114-1119.

3. Rubus caesius leaves / Website of manufacturer OOO "Chorst" [electronic resourse]. – Barnaul, 2008. – Available at: http:www.horst-altai.ru. – accesed: 01.03.2017.

4. National Pharmacipoeia of Republic of Belarus: in 2 parts/ under overall edition. S.I. Marchenko. – Molodechno: printing house «Pobeda», 2016. – 2 part – P. 1368.

ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ: ВОПРОСЫ ГАРМОНИЗАЦИИ В СФЕРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Качурина О.Г., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Тимофеева С.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: olgakachurina94@gmail.com

Рассмотрена организация деятельности Евразийского экономического союза, проведен анализ стратегии по гармонизации нормативных актов России в сфере обращения лекарственных средств с аналогичными актами мирового сообщества.

Ключевые слова: *Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза*, *гармонизация, ЕАЭС.*

Евразийский экономический союз – международная организация региональной экономической интеграции, обладающая международной правосубъектностью и учрежденная Договором о Евразийском экономическом союзе, подписанным главами государств Беларуси, Казахстана и России в Астане 29 мая 2014 года.

Органами Евразийского экономического союза являются:

Высший Евразийский экономический совет;

Евразийский межправительственный совет;

Евразийская экономическая комиссия;

Суд Евразийского экономического союза.

Суд рассматривает дела в составе Большой коллегии Суда, Коллегии Суда и Апелляционной палаты Суда.

В рамках ЕАЭС государства – члены будут проводить согласованную (скоординированную) и единую политику по ряду направлений.

Например, в сфере государственных (муниципальных) закупок Договором о ЕАЭС предусмотрено, что каждое из государств – членов обеспечивает товарам, работам и услугам, происходящим с территорий других государств – членов, а также потенциальным поставщикам и поставщикам других государств – членов, предлагающим такие товары, работы и услуги, национальный режим в сфере закупок.

Установление критериев оценки, а также порядка оценки и сопоставления заявок на участие в конкурсе, влекущих за собой необъективное и (или) не администрируемое определение поставщика, а также не соответствующее национальному законодательству государства – члена о закупках, не допускается.

Определен перечень случаев осуществления закупок путем проведения запроса предложений, который не был предусмотрен ранее.

Определен единый перечень случаев осуществления закупок из одного источника, либо у единственного поставщика (исполнителя, подрядчика) (в действующем соглашении ЕЭП этот перечень сформирован с учетом странового принципа) и устранена возможность одностороннего расширения данного перечня государствами – членами.

Расширена сфера интеграционного взаимодействия государств – членов Союза: предусмотрено формирование в Союзе общего рынка лекарственных средств и общего рынка медицинских изделий, определены принципы формирования таких рынков и предусмотрено заключение в рамках Союза отдельных международных договоров, определяющих правила функционирования общих рынков лекарственных средств и медицинских изделий.

Договор о ЕАЭС предусматривает, что функционирование общих рынков лекарственных средств и медицинских изделий будет осуществляться начиная с 1 января 2016 года. При этом предварительно государствам – членам необходимо будет не позднее 1 января 2015 года заключить соответствующие международные договоры в рамках Союза, в которых будут определены единые принципы и правила обращения лекарственных средств и медицинских изделий в рамках Евразийского экономического союза.

Прецедентом реализации Евразийской экономической комиссией наднациональных полномочий стало решение об отмене изъятий из национального режима в отношении закупок белорусских камвольных тканей, установленных постановлением российского правительства.

Соглашением о государственных (муниципальных) закупках от 9 декабря 2010 года установлен национальный режим и режим наибольшего благоприятствования в отношении закупок товаров (работ, услуг), происходящих с территорий государств Таможенного союза и ЕЭП. В исключительных случаях Стороны могут на срок не более 2 лет в одностороннем порядке устанавливать изъятия из национального режима. ЕЭК, вместе с тем, наделена полномочиями по принятию решений об отмене такого изъятия в течение года со дня принятия нормативного правового акта о его введении.

Нормативный правовой акт, устанавливающий изъятие, подлежит в этом случае отмене в двухмесячный срок.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 30 марта 2012 года № 269 «Об установлении дополнительных требований к участникам размещения заказов при размещении заказов на поставки вещевого имущества для нужд федеральных органов исполнительной власти» были установлены изъятия из национального режима на поставки вещевого имущества для нужд федеральных органов исполнительной власти, предусматривающих ношение форменной одежды из камвольных тканей исключительно российского производства на срок 2 года 8 месяцев.

Указанные изъятия были отменены Решением Коллегии ЕЭК от 18 сентября 2012 года № 160 «Об отмене изъятий из национального режима, установленных Российской Федерацией, в соответствии с Соглашением о государственных (муниципальных) закупках».

Российское правительство внесло соответствующие изменения в принятое им ранее Решение № 269.

По данным концерна «Беллегпром», объем товаров текстильной и легкой промышленности, поставляемых в рамках гособоронзаказа России организациями, входящими в его систему (ООО «Моготекс», ОАО «Лента», ОАО «Камволь», ОАО «МШФ «Надэкс», ЗАО «Калинка»), в 2013 году по сравнению с 2012 годом увеличился вдвое и составил 58146,1 тыс. долл. США.

Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза

На межгосударственном уровне подписано Соглашение об общих условиях обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза.

В соответствии с условиями Соглашения Российская Федерация, Белоруссия и Казахстан формируют общий рынок лекарственных средств, соответствующих требованиям надлежащих фармацевтических практик, и проводят скоординированную политику в сфере обращения лекарственных средств.

Государства-участники пришли к соглашению о:

- допустимости обращения лекарственных средств, зарегистрированных в порядке, установленном Комиссией ЕЭК на территории всех стран-участниц;
- создании единых реестров зарегистрированных лекарственных средств Союза и информационных баз данных в сфере обращения лекарственных средств;
- взаимодействии при выявлении фальсифицированных лекарственных средств;
- последовательной гармонизации фармакопейных статей (общих и частных) государственных фармакопей государств-членов;
- приведении процедур доклинических и клинических исследований (испытаний) лекарственных средств в государствах-членах к общим правилам надлежащей лабораторной практики, правилам надлежащей клинической практики и требованиям к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств, утверждаемым Комиссией.

В развитие норм Соглашения для практической реализации общих подходов в течение 2015 года будут приняты порядка 40 актов Евразийской экономической комиссии, направленных на гармонизацию регулирования в государствах-участниках. В их числе Правила надлежащей практики фармаконадзора, Правила надлежащей клинической практики, требования к маркировке лекарственных средств, правила проведения фармацевтических инспекций на соответствие правилам надлежащей производственной практики (GMP).

Федеральным законом от 31.01.2016 N 5-ФЗ ратифицировано Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза».

ЛИТЕРАТУРА

1. Договор о Евразийском экономическом союзе от 29.05.2014 (ред. от 08.05.2015)

2. Соглашение об общих условиях обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23.12.2014

3. Федеральный закон от 31.01.2016 N 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза»

4. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 15.07.2016).

5. Декларация от 18.11.2011 «О евразийской экономической интеграции». [Электронный ресурс] / КонсультантПлюс. – Режим доступа: http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=121934

SUMMARY

Kachurina O.G., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The organization of activity of the Eurasian Economic Union is considered, the analysis of strategy on harmonization of normative acts of Russia in sphere of the circulation of medical products with similar acts of the world community is carried out.

Keywords: *Agreement on common principles and rules for the circulation of medicines within the framework of the Eurasian Economic Union, harmonization.*

REFERENCES

1. Treaty on the Eurasian Economic Union of May 29, 2014 (as amended on May 8, 2015)

2. Agreement on general conditions for the circulation of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union of December 23, 2014

3. Federal Law of 31.01.2016 N 5-FZ "On Ratification of the Agreement on Common Principles and Rules for the circulation of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union"

4. Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016) "On the circulation of medicinal products" (with amendment and addendum, entered into force on July 15, 2016).

5. Declaration of 18.11.2011 "On the Eurasian Economic Integration." [Electronic resource] / ConsultantPlus. – Access mode: http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=121934

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ПРАВОПРИМЕНИТЕЛЬНОЙ ПРАКТИКИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В РОССИИ

Кириллов Д.О., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Тимофеева С.В.,** канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: dokirillov@gmail.com

Проведен анализ правоприменительной практики на примере предоставления преференций локальным производителям лекарственных средств в сфере размещения государственного заказа.

Ключевые слова: *правоприменительная практика, государственные закупки, лекарственные средства, фармацевтическая промышленность.*

Одним из наиболее эффективных инструментов поддержки локальных производителей – это применение инструментария государственных закупок. Повышенный спрос на локальную продукцию со стороны государства создает благоприятные условия для развития отрасли, увеличивает инвестиционную привлекательность местного рынка, а также стимулирует иностранных производителей локализовать производство в Российской Федерации и осуществлять трансфер технологий.

Федеральный закон от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (далее – Федеральный закон № 44-ФЗ)

содержит так называемый Национальный режим, подразумевающий ограничение либо особый оборот иностранного товара.

В статье 14 Федерального закона № 44-ФЗ заложено два механизма реализации национального режима:

1) Запрет на допуск товаров, происходящих из иностранных государств, работ, услуг, выполняемых иностранными лицами.

2) Ограничение допуска указанных товаров, работ, услуг для целей осуществления закупок.

Первый механизм реализован Правительством Российской Федерации в отношении лекарственных средств в рамках постановления Правительства Российской Федерации от 30.11.2015 №1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (далее постановление №1289). Постановление №1289 позволяет снимать с конкурса иностранный препарат, если от локальных производителей аналогов (препаратов с одинаковым МНН – международного непатентованного наименования) поданы 2 и более заявок. Подтверждением происхождения лекарственного препарата является сертификат о происхождении товара формы СТ-1.

Указанное постановление предусматривает ограничение допуска лекарственных препаратов, происходящих иностранным государств и установлен порядок использования для сертификата о происхождения товара.

Второй механизм реализован в приказе Минэкономразвития России от 25.03.2014 №155 «Об условиях допуска товаров, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (далее приказ №155). Приказом №155 установлена преференция в размере 15% товарам российского, белорусского и казахстанского происхождения. Действия приказа №155 распространяется в том числе на лекарственные препараты, химические медицинские и лекарственные растительные продукты.

Анализ правоприменительной практики в рамках приказа №155 позволяет сделать вывод о слабом влиянии 15%-ной преференции при осуществлении закупок лекарственных средств. Очень часто, технические задания формируются таким образом, что одновременно с указанием на применение преференции для локальных препаратов, техническое задание допускает к поставке исключительно иностранный препарат. В то же время 15%-ное снижение цены контракта, как правило, не является существенным для участника закупки, предлагающего поставку лекарственного препарата иностранного происхождения.

Также не установлен перечень документов, подтверждающих соответствие страны происхождения товаров условиям допуска, что привело к возникновению спорных моментов, в частности, применению сертификата происхождения формы СТ-1 в рамках приказа №155, не содержащего отсылок к данному сертификату. Подобная практика сопряжена с рисками негативной квалификации таких действий со стороны антимонопольного органа.

Таким образом, необходимо включить в ст. 14 Федерального закона № 44-ФЗ норму о полномочиях федерального органа исполнительной власти (Минэкономразвития России), определяющего условия допуска и устанавливающего перечень документов, подтверждающих соответствие страны происхождения товара условиям допуска.

Также необходимо внести изменения в приказ Минэкономразвития России от 25.03.2014 №155 в части исключения его распространения на лекарственные препараты, включенные в список ЖНВЛП – жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов, в связи с вступлением в силу постановления Правительства Российской Федерации от 30.11.2015 №1289.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 05.04.2013 N 44-ФЗ (ред. от 22.02.2017) «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд»

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.11.2015 №1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

3. Приказ Минэкономразвития России от 25.03.2014 №155 «Об условиях допуска товаров, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

SUMMARY

MAIN TRENDS IN THE LAW APPLICATION DEVELOPMENT IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY IN RUSSIAN FEDERATION

Kirillov D.O.., 1st year master student
St. Peterburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Peterburg, 197376, Russian Federation

The analysis of the law application practice on an example of granting preferences in state procurement to local drug manufactures has been done.

Keywords: *law application practice, state procurement, medicine, pharmaceutical industry.*

REFERENCES

1. Federal law of 05.04.2013 N 44-FL “On the contractual system in the sphere of procurement of goods, works, services to ensure state and municipal needs”.

2. Resolution of the Russian Federation Government of November 30, 2015 №1289 “On the limitations and conditions for admission of medicinal products originating from foreign countries included in the list of vital and essential medicines for the procurement purposes for ensuring state and municipal needs”.

3. Order of the Ministry of Economic Development of Russia from 25.03.2014 №155 “On the conditions for admission of goods originating from foreign countries for the purposes of purchasing goods, works, services to ensure state and municipal needs”.

СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ОЧИСТКА ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СОРБЕНТАХ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Клочко Е.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Глазова Н.В.**, канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: klochko.ekaterina@pharminnotech.com

Исследован процесс сорбции панкреатической дезоксирибонуклеазы на различных сульфокатионитах в статических условиях, построены изотермы сорбции, рассчитаны коэффициенты распределения. Выбраны условия для проведения сорбции в динамических условиях.

Ключевые слова: *ДНК-аза, сорбенты, сульфокатиониты, сорбционно-хроматографическая очистка.*

Герпес – вирусное заболевание, вызываемое семейством герпесвирусы (*Herpesviridae*), являющееся одним из наиболее распространенных заболеваний человека. Для лечения герпеса в настоящее время широко применяются синтетические аналоги нуклеозидов – ацикловир, валацикловир, фамцикловир [1].

Одним из вариантов противогерпесной терапии является применение препарата панкреатической дезоксирибонуклеазы (ДНК-азы). [2].

Получение ферментных препаратов является актуальным направлением в биотехнологии, при этом важнейшей задачей является получение высокоочищенных субстанций. Одними из наиболее перспективных методов выделения и очистки целевого продукта являются сорбционные методы.

Целью исследования является получение очищенной панкреатической дезоксирибонуклеазы с использованием сорбционных методов для создания активных фармацевтических субстанций.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлась субстанция панкреатической дезоксирибонуклеазы в виде лиофилизата производства ООО «Самсон-Мед».

В работе использовались как хорошо изученные сорбенты (КУ-23), так и сорбенты нового поколения, которые ранее не изучались при сорбции дезоксирибобнуклеазы (Relisorb SP400, DIAION UBK 550, Диасфер-АК-СП, все-фирма «БиоХимМак СТ»).

В настоящий момент сорбент КУ-23 не производится на территории России, а импортируется из Украины. В связи с этим актуальным становится поиск новых сорбентов для выделения и очистки дезоксирибонуклеазы.

Характеристики использованных сорбентов представлены в табл.1 [3].

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДУЕМЫХ СОРБЕНТОВ

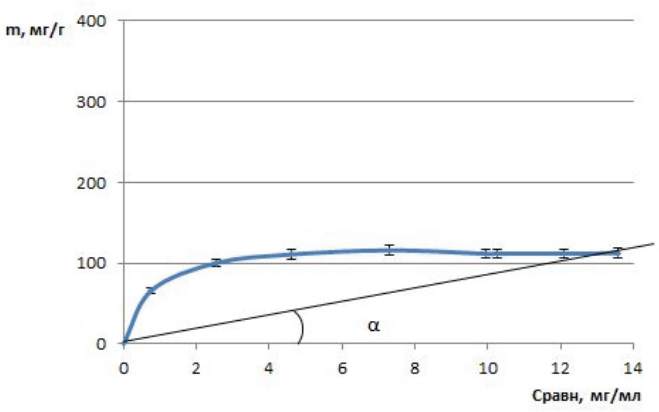
Сорбент	Характеристика	Размер зерен, мкм
КУ-23	Макропористый сильнокислотный сульфокатионит, сульфированный сополимер стирола и дивинилбензола	600
Relisorb SP400	Макропористый сильнокислотный сульфокатионит, сополимер метакрилата	75-200
DIAION UBK 550	Макропористый сильнокислотный сульфокатионит, сополимер полистирола	200-240
Диасфер-АК-СП	Макропористый сильнокислотный сульфокатионит, гидрофильный акриловый сополимер метакрилата	40-120

Изучение изотермического процесса сорбции ДНК-азы на различных сорбентах проводили в статических условиях при непрерывном перемешивании до наступления равновесия в течение 24 часов. Исследования проводили при различных концентрациях растворов фермента. На основании экспериментальных данных и расчета емкости сорбции были получены изотермы сорбции – зависимости емкости сорбции от концентрации ДНК-азы в растворе m=f(Сравн), для различных сорбентов. Они представлены на рис. 1 (А, Б, В, Г).

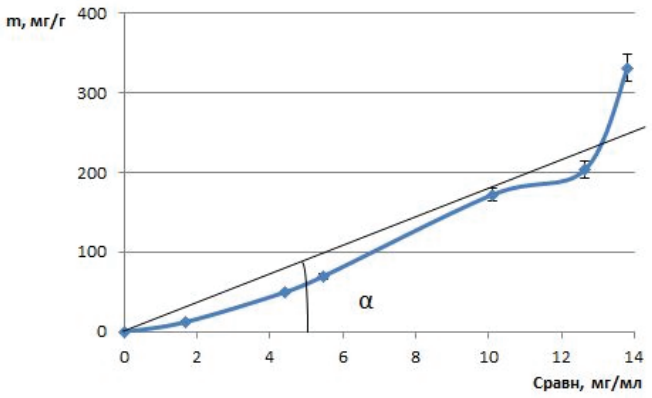
Сорбция ДНК-азы из раствора на сорбентах КУ-23 и Диасфер-АК-СП (рисунки 1 (А) и (В)) происходит в соответствии с моделью Ленгмюра. Из данных, представленных на рисунке 1 (Б) и (Г), видно, что изотермы сорбции ДНК-азы на сорбентах DIAION UBK 550 и Relisorb SP400 имеют вид кооперативной кривой.

Важной характеристикой ионитов является их способность к избирательной сорбции ионов, которая оценивается с помощью коэффициента распределения Kd. Для расчета коэффициентов распределения на изотермах сорбции проводились секущие из начала координат к точке равновесной концентрации, равной 13 мг/мл. Тангенс угла наклона определял коэффициент распределения. Результаты представлены в табл. 2.

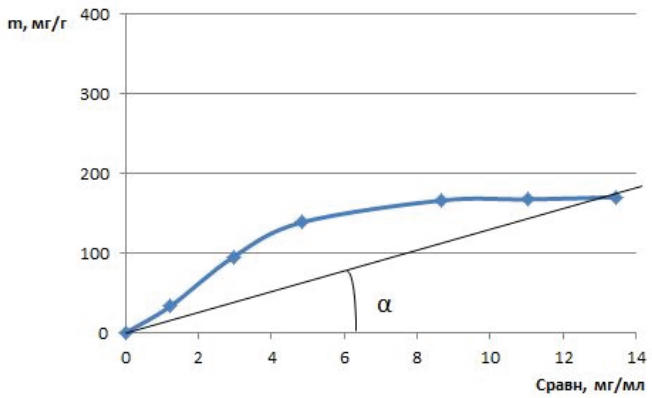
А)



Б)



В)



Г)

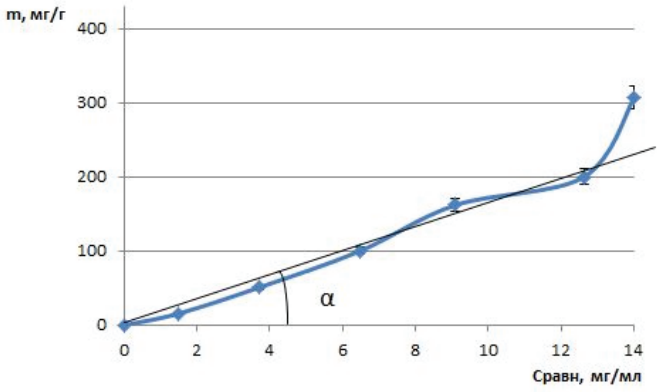


Рис. 1. Изотермы сорбции раствора ДНК-азы на сорбентах
А) КУ-23 Б) DIAION UBK 550 В) Диасфер-АК-СП Г) Relisorb SP400.

Таблица 2

ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ K_d ДЛЯ ИССЛЕДУЕМЫХ СОРБЕНТОВ

Сорбент	КУ-23	DIAION UBK 550	Диасфер-АК-СП	Relisorb SP400
Kd, мл/г	9,21	16,11	15,18	15,87

Видно, что наибольшим коэффициентом распределения обладает сорбент DIAION UBK 550. У данного сорбента также наблюдается наибольшая емкость сорбции – около 330 мг/г. Сорбент Relisorb SP400 ненамного уступает по значению Kd, емкость сорбции составляет около 310 мг/г.

Выводы

Наилучшими сорбционными характеристиками обладают сульфокатиониты DIAION UBK 550 и Relisorb SP400, показывающие наибольшие сорбционные ёмкости и наибольшую избирательность сорбции. На выбранных сорбентах будет изучена сорбция дезоксирибонуклеазы в динамических условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simmons, A. Clinical Manifestations and Treatment Considerations of Herpes Simplex Virus Infection / A. Simmons // The Journal of Infection Diseases. – 2002. – Vol. 186 (Supplement_1). – S71-S77.

2. Шаков, И. М. Опоясывающий лишай [Текст] / И. М. Шаков // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 14-17.

3. Сорбенты и носители [Электронный ресурс] / Сайт ЗАО «БиоХимМак СТ». – Режим доступа: http://www.bcmst.ru/catalog/sorbents/ (Дата обращения: 21.02.2017).

SUMMARY

SORPTOGRAPHIC PURIFICATION OF PANCREATIC DNASE ON VARIOUS SORBENTS TO PRODUCE ACTIVE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

Klochko E.A., 2nd year Master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Sorption of pancreatic DNA-se on various sulfonic cations in static conditions was investigated. Sulfonic cations with proper sorption characteristics were chosen for further researches.

Keywords: *DNA-se, sorbents, sulfonic cations, sorptographic purification.*

REFERENCES

1. Simmons, A. Clinical Manifestations and Treatment Considerations of Herpes Simplex Virus Infection / A. Simmons // The Journal of Infection Diseases. – 2002. – Vol. 186 (Supplement_1). – S71-S77.

2. Shakov, I. M. Herpes zoster [Text] / I. M. Shakov // Hospital doctor. – 2011. – Vol. 10. – 14-17.

3. Sorbents and carriers [Electronic resource] / ZAO “BioChimMak ST” website. – Access mode: http://www.bcmst.ru/catalog/sorbents/ (Access date: 21.02.2017).

АНАЛИЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ИТОГОВ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ «ФАРМА 2020»

Корнева Ю.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Куцына С.Б**., доцент, канд. эконом. наук.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sens.2000@mail.ru

Проведен анализ промежуточных итогов реализации федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Установлено, что методики анализа хода выполнения ФЦП требуют усовершенствования.

Ключевые слова: *федеральная целевая программа, инновационная модель развития, целевые индикаторы и показатели эффективности*.

Федеральные целевые программы представляют собой согласованный по исполнителям, срокам осуществления и ресурсам комплекс научно-исследовательских, опытно-конструкторских, производствен-

ных, социально-экономических, организационно-хозяйственных и других мероприятий, направленных на решение системных проблем в области государственного, экономического, экологического, социального и культурного развития РФ. Данные программы, в рамках программно-целевого метода, являются инструментом реализации поставленных целей, позволяющим комплексно решать проблемы экономической и социальной политики страны, обеспечивающим прозрачность процесса, отражающим временные периоды и различные формы поддержки на федеральном уровне.

С целью осуществления перехода фармацевтической промышленности на инновационную модель развития была принята федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (далее ФЦП) [1]. В последние годы особенностью развития российского фармацевтического рынка являлся значительный ежегодный рост и доминирование импорта, что привело к ослаблению фармацевтической безопасности страны. Между тем, Всемирная организация здравоохранения определяет пороговые значения для фармацевтической безопасности страны как соотношение 70:30, где последнее – импорт [2]. Поэтому ключевыми задачами данной ФЦП являются: избавление фармацевтического рынка РФ от импортозависимости и стимулирование экспорта фармацевтической промышленности.

Промежуточные итоги реализации данной ФЦП представлены в таблице 1.

Таблица 1

**ДИНАМИКА ЦЕЛЕВЫХ ИНДИКАТОРОВ
И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ФЦП ЗА 2011-2016 ГГ.** [1]

Наименование показателя (индикатора)	План/ факт	Значения показателей по годам					
		2011	2012	2013	2014	2015	2016
Объем производства отечественных лекарственных средств за счет коммерциализации созданных технологий, млрд.руб.	План	-	-	2	9	22	53
	Факт	-	-	2,4	9	18,2**	55,5
Объем производства отечественных стратегически значимых ЛС и ЖНВЛП* за счет коммерциализации созданных технологий, млрд. руб	План	-	-	2	9	20	33
	Факт	-	-	-	0,004	18,2	27,5
Объем производства инновационных ЛС за счет коммерциализации созданных передовых технологий, млрд, руб	План	-	-	-	-	2	20
	Факт	-	-	-	-	-	31,8
Доля отечественных стратегически значимых ЛС и ЖНВЛП, %	План	63	63	63	63	67	76
	Факт	63	65	65	71,5	72,4	76,8
Объем привлеченных внебюджетных средств, млрд.руб.	План	1,22	4,82	9,95	10,8	9,03	6,15
	Факт	0,904	5,35	8,75	9,37	7,8	3,5
Количество предприятия, прошедших техническое перевооружение, ед.	План	-	5	20	24	26	-
	Факт	-	5	20	24	26	-
Количество Научно-исследовательские центры по разработке ЛС мирового уровня, ед.	План	-	-	-	-	3	3
	Факт	-	-	-	3	-	7
Количество специалистов, прошедших подготовку и переподготовку, ед.	План	100	400	650	750	600	500
	Факт	394	443	743	750	600	600

Наименование показателя (индикатора)	План/ факт	Значения показателей по годам					
		2011	2012	2013	2014	2015	2016
Коэффициент бюджетной эффективности, %	План	-	-	2	7	18	37
	Факт	-	-	5	-	-	-

*жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

**Фактические результаты, значения которых меньше плановых, выделены курсивом.

Источник: [1]

Сравнительный анализ показал, что невыполнение показателей по объемам производства стратегически важных ЛС и ЖНВЛП может быть связано с появлением в списке ЖНВЛП препаратов, не производящихся на данный момент в РФ. Снижение объёмов привлеченных внебюджетных средств связано с наличием критических зон в процессе создания инновационных препаратов, куда сложно привлечь негосударственное финансирование. Уровень достижения остальных плановых показателей достаточно высокий. С 2011 по 2016 года объем экспорта отечественных лекарственных препаратов увеличился в 1,26 раз, а импорта уменьшился в 1,49 раз. Однако статистика не учитывает какое количество лекарственных препаратов производится из Российских субстанций, поэтому оценка эффективности реализации ФЦП по данным показателям относительно импортозамещения с учетом полного цикла производства в России неоднозначна.

Оценка кассового исполнения расходов федерального бюджета, которая проводится по данным текста паспорта ФЦП (плановые показатели) и данным федерального казначейства (фактические показатели) представлена в таблице 2.

Таблица 2

ДИНАМИКА ФИНАНСИРОВАНИЯ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА ПО НАПРАВЛЕНИЯМ ЗА 2011-2016 ГГ. (ДАННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ В МЛН. РУБ.)

Наименование направлений	План/ факт	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Капитальные вложения	План	1269,00	2070,00	3208,15	3610,00	2307,28	3116,97
	Факт	1265,03	1302,79	2787,61	3239,32	1736,33	1910,51
НИОКР	План	1525,00	5563,00	10407,06	10745,3	8906,74	5987,49
	Факт	1336,02	5324,70	9936,14	9990,28	8727,45	5525,23
Прочие нужды	План	136,00	199,00	313,25	298,75	282,06	275,67
	Факт	56,60	170,11	270,74	258,14	281,99	245,7
Всего	План	2930,00	7832,00	13928,46	14654,05	11496,08	9380,13
	Факт	2657,64	6797,60	12994,48	13487,74	10745,79	7681,44

Источник: [1]

На снижение объемов финансирования ФЦП оказали влияние дефицит бюджета и снижение госрасходов, а также непредставление субсидий, отсутствие конкурсов при внесении изменений в программу и невыполнение в установленный срок этапов НИОКР, связанных с длительностью получения разрешения на проведение клинических исследований. Анализ уровня выполнения целевых значений показателей программы показал, что целевые индикаторы достигнуты при неполном бюджетном финансировании программы по всем направлениям. Можно предположить, что источниками дополнительного финансирования являются собственные средства компаний, частные инвестиции, банковское кредитование и вложения инвестиционных фондов.

К числу важнейших проблем, затрудняющих ситуационный анализ ФЦП относятся: отсутствие отраслевой статистики и статистики Росстат по многим показателям ФЦП; большое количество показателей ФЦП, затрудняющее возможность их администрирования; неопределённость выбора и финансирования приоритетных подпрограмм; отсутствие независимых экспертных оценок; низкое качество механизма управления ФЦП в целом.

Вывод

Многогранность анализа хода выполнения ФЦП требует усовершенствования и применения специальных методических подходов, а также развитие системного подхода к администрированию программы.

ЛИТЕРАТУРА

1. ФЦП: Программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 и дальнейшую перспективу» [Электронный ресурс]/ Министерство экономического развития РФ – Режим доступа: http://fcp.economy.gov.ru/cgi-bin/cis/fcp.cgi/Fcp/ViewFcp/View/2013/350 (Дата обращения 29.01.2017 г.).

2. Кунев С.В., Кунева Л.В. Проблемы и пути развития российской фармацевтической отрасли в условиях внешнеэкономических ограничений // Современные проблемы науки и образования. – 2014.

3. Практика применения информационных технологий в целях анализа эффективности формирования и реализации государственных программ [Электронный ресурс]/ Министерство финансов РФ: http://minfin.ru/common/upload/library/2015/06/main/04-Sochi-Onishcenko.pdf (Дата обращения 18.02.2017 г.).

SUMMARY

ANALYSIS OF INTERMEDIATE RESULTS OF IMPLEMENTATION OF THE FEDERAL TARGET PROGRAM "FARMA 2020"

Korneva Y.S., postgraduate student
St. Petersburg state Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The analysis of intermediate results of implementation of the federal target program "Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation for the Period till 2020 and Further Prospect" is carried out. It is established that techniques of the analysis of the course of implementation of the FTP demand improvement.

Keywords: the federal target program, an innovative model of development, target indicators and performance indicators.

REFERENCES

1. FTP: The «Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation for the Period to 2020 and Further Prospect» program [An electronic resource] / the Ministry of Economic Development of the Russian Federation – the access Mode: http://fcp.economy.gov.ru/cgi-bin/cis/fcp.cgi/Fcp/ViewFcp/View/2013/350 (Date of the address of 29.01.2017).

2. Kunev S. V., Kuneva L. V. Problems and ways of development of the Russian pharmaceutical branch in the conditions of the external economic restrictions//Modern problems of science and education. – 2014.

3. Practice of use of information technologies for the analysis of efficiency of formation and implementation of state programs [An electronic resource] / the Ministry of Finance of the Russian Federation: http://minfin.ru/common/upload/library/2015/06/main/04-Sochi-Onishcenko.pdf (Date of the address of 18.02.2017).

РЕКОМБИНАНТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПОЛУЧЕНИЯ ФЕРМЕНТОВ

Королева А.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Яковлева Е.П.,** докт. биол. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: arina.koroleva@pharminnotech.com

В данной статье представлены данные о рекомбинантных микроорганизмах – продуцентах, которые используются, для получения ферментов в промышленности. Описаны основные факторы, определяющие выбор объекта для создания рекомбинантного организма.

Ключевые слова: *рекомбинантные микроорганизмы, технология рекомбинантной ДНК, Streptomyces sp.*

С развитием технологии рекомбинантной ДНК появилась возможность экспрессировать чужеродные гены в клетках прокариот и эукариот, то есть таких генов, которые эти клетки по своей природе не имеют. Это позволило значительно увеличить биофармацевтическое и промышленное применение ферментов, например таких, как протеазы, амилазы, липазы, целлюлазы, пектиназы и на сегодняшний день большую их часть получают с помощью рекомбинантных микроорганизмов [1]. Микробные ферменты играют ключевую роль в качестве биологических катализаторов, что обуславливает их широкое применение в различных отраслях промышленности [2]. Ферменты представляют собой сложные молекулы белковой природы и, в отличие от многих лекарственных препаратов, не могут быть получены путем химического синтеза [3]. Микроорганизмы являются главными источниками важных ферментов, и на сегодняшний день большинство рекомбинантными ферментов получают с помощью бактерий и грибов [2]. Это выгодно с экономической точки зрения, так как процесс культивирования микроорганизмов гораздо проще и быстрее, чем растений и животных, а так же клетки микроорганизмов легко поддаются генетическим манипуляциям.

Известно, что при использовании природных микробных штаммов, выход конечного продукта часто оказывался намного ниже оптимального. По этой причине предпринимались попытки генетически изменить существующие штаммы продуцентов с помощью химического мутагенеза и УФ облучения. Традиционные схемы мутагенеза включали скрининг, отбор и проверку огромного числа колоний, что было затратным и занимало много времени. При этом происходило усовершенствование уже существующих, передаваемых по наследству свойств штамма, а не на расширение его генетических возможностей. Используя же технологию рекомбинантной ДНК, можно направленно изменять метаболизм микроорганизмов, вводя в них новые гены или модифицируя уже существующие [4], и тем самым увеличить продуктивность микроорганизма в 100 раз [2].

Технология рекомбинантной ДНК – это совокупность экспериментальных процедур, позволяющая осуществлять перенос генетического материала из одного организма в другой [5]. Ключевым моментом в процессе создания рекомбинантного микроорганизма, является выбор подходящего штамма для экспрессии гена [1]. К системам экспрессии могут быть отнесены культуры бактерий, дрожжей, плесневых грибов, клеток млекопитающих, растений или насекомых [3]. Выбор зависит от различных факторов: простоты культивирования и ростовых характеристик объекта, простоты манипуляций с генами и доступности молекулярных инструментов, способности к посттрансляционной модификации, процесса выделения и очистки [1]. На сегодняшний день для получения ферментов в промышленности культура *Escherichia coli* остается самой популярной и используемой бактерией. Этот микроорганизм, который хорошо охарактеризован, может быстро расти на дешёвом субстрате и легко поддается модификации. Также в последнее время появился большой интерес к использованию различных штаммов *Bacillus*, в связи с их свойствами как грамположительных бактерий, так как выделение целевого продукта происходит в окружающую среду [6]. Виды, которые чаще всего используются: *Bacillus megaterium, Bacillus subtilis, Bacillus licheniformis* и *Bacillus brevis*. С их помощью получают такие ферменты, как протеазы и амилазы [3]. Мицелиальные грибы также используются для получения рекомбинантных ферментов,

например липазу, которую образуют *Rhizomucor miehi, Thermomyces lanuginosus* и *Fusarium oxysporum*, получают с помощью рекомбинантной культуры *Aspergillus oryzae*. В последние годы применяются бактерии *Pseudomonas fluorescens* и *Ralstonia eutropha* для получения ферментов с высоким выходом. В таблице 1 представлены некоторые рекомбинантные микроорганизмы, используемые для промышленного получения ферментов [2,3,7].

Таблица 1

Рекомбинантные микроорганизмы	Фермент
Bacillus licheniformis	α-амилаза Пуллуланаза
Bacillus subtilis	α-амилаза Липаза α -ацетолактат декарбоксилазы
Escherichia coli	Химозин Аспартаза Щелочная фосфатаза
Pseudomonas xuorescens	α-амилаза
Bacillus brevis	Целлюлаза Пепсиноген

В целом, все бактерии могут быть использованы для промышленного получения ферментов. Но отсутствие информации об их генетике и метаболизме, а также недоступность экспрессирующих векторов препятствует их применению. Одной из таких систем являются бактерии рода Streptomyces [7].

Бактерии рода *Streptomyces,* которые относятся к грамположительным почвенным бактериям, образую многочисленные ферменты, что позволяет им выживать в постоянно изменяющейся окружающей среде. Перспектива использования культуры *Streptomyces sp.* в качестве системы экспрессии обусловлена тем, что на данный момент известны несколько штаммов данных бактерий, которое обладают врожденной способностью к высокой секреции целевого продукта, а также наличием обширных знаний о процессе их культивирования. Наиболее часто применяемой системой экспрессии среди *Streptomyces sp.* является культуру *Streptomyces levidans*, с помощью которой получают такие ферменты как ксиланаза, фосфолипаза D, трансглутаминаза, термостабильная липаза, стрептокиназа и др. [8].

Культура *Streptomyces lavendulae* используются в качестве продуцента для биосинтеза фермента холестеролоксидаза на кафедре биотехнологии. Ранее, для получения высокопродуктивного штамма, проводились работы по изучению естественной изменчивости и индуцированному мутагенезу культуры под воздействием УФ-облучения, но необходимого увеличение продуктивности штамма добиться не удалось. В данный момент культуру *Streptomyces lavendulae* рассматривают как перспективный микроорганизм для создания нового рекомбинантного штамма-продуцента холестеролоксидазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Advances in applied biotechnology / Edited by Marian Petre – Croatia: InTech, 2012. – 288 p.

2. Adrio, J. Microbial Enzymes: Tools for Biotechnological Processes / J. Adrio, A. Demain // Biomolecules. – 2014. – №4. – pp. 117-139.

3. Demain, A.L. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms / A. L. Demain, P. Vaishnav // Biotechnology Advances. – 2009. – №27. – pp 297 – 306.

4. Глик, Б. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. / Б. Глик, Дж. Пастернак – М.: Мир, 2002. – 589 с.

5. Рыбчин, В. Н. Основы генетической инженерии. 2-е изд.: Учебное пособие / В. Н. Рыбчин – Спб.: Изд-во СПбГУ, 2002. – 522 с.

6. Matejczyk, M. Environmental and recombinant microorganisms for biopharmaceuticals production / M. Matejczyk // Civil and environmental engeneering. – 2014. – №5. – pp. 16-21.

7. Terpe, K. Overview of bacterial expression systems for heterologous protein production: from molecular and biochemical fundamentals to commercial systems / K. Terpe // Appl Microbial Biotechnol. – 2006. – №72. – pp. 211-222.

8. Vrancken, K. Secretory production of recombinant protein by Streptomyces / K. Vrancken, J. Anne // Future Microbiol. – 2009. – №4. – pp. 187-188.

SUMMARY

RECOMBINANT MICROORGANISMS FOR COMMERCIAL PRODUCTION OF ENZYMES

Koroleva A.A., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this review, recombinant microorganisms for commercial production of enzymes were provided. The basic factors that determine the selection of the object to create a recombinant organism was described.

Keywords: *recombinant microorganisms, technology of recombinant DNA, Streptomyces sp.*

REFERENCES

1. Advances in applied biotechnology / Edited by Marian Petre – Croatia: InTech, 2012. – 288 p.

2. Adrio, J. Microbial Enzymes: Tools for Biotechnological Processes / J. Adrio, A. Demain // Biomolecules. – 2014. – №4. – pp. 117-139.

3. Demain, A.L. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms / A. L. Demain, P. Vaishnav // Biotechnology Advances. – 2009. – №27. – pp 297 – 306.

4. Glick, B. Molecular Biotechnology. Principles and Applications of Recombinant DNA / B. Glick, J. Pasternak – Moscow: Mir, 2002. – 589 p.

5. Rybchin, V. N. Principles of genetic engineering / V. N. Rybchin – Saint-Petersburg.: SPBU, 2002. – 522 p.

6. Matejczyk, M. Environmental and recombinant microorganisms for biopharmaceuticals production / M. Matejczyk // Civil and environmental engeneering. – 2014. – №5. – pp. 16-21.

7. Terpe, K. Overview of bacterial expression systems for heterologous protein production: from molecular and biochemical fundamentals to commercial systems / K. Terpe // Appl Microbial Biotechnol. – 2006. – №72. – pp. 211-222.

8. Vrancken, K. Secretory production of recombinant protein by Streptomyces / K. Vrancken, J. Anne // Future Microbiol. – 2009. – №4. – pp. 187-188.

АНАЛИЗ СЕЗОННЫХ КОЛЕБАНИЙ СПРОСА НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Коцеруба П.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Орлов А. С.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Polina.Kozeruba@pharminnotech.com

В статье рассмотрена проблема сезонного спроса на лекарственные препараты. Показана необходимость анализа сезонных колебаний продаж лекарств для оптимизации разработки производственной программы фармацевтических предприятий. С учетом сезонности ряда заболеваний сделаны предположения о сезонном характере продаж определенных групп лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, сезонные лекарственные препараты, сезонный спрос, индексы сезонности, сезонные колебания.*

В экономике многие явления характеризуются периодически повторяющимися сезонными колебаниями. Для фармацевтической отрасли сезонным фактором является неравномерная в течение года потребность населения во многих лекарственных препаратах (ЛП). Для каждого времени года характерны определенные приоритеты в потреблении лекарств. В большинстве случаев это связанно с заболеваниями, которые обостряются в тот или иной временной период. Вследствие этого для каждого временного периода существует рост и падение спроса на многие ЛП.

Как правило, фактор сезонности оказывает негативное влияние на результаты деятельности предприятий, поскольку затрудняет планирование и приводит к неравномерному использованию рабочей силы, производственных мощностей и материальных ресурсов. В связи с этим необходимо анализировать фактор сезонности и учитывать его влияние на осуществляемую деятельность.

Статистическое измерение сезонного фактора на фармацевтическом рынке предполагает расчет индексов сезонности для ЛП, построение сезонной волны и установление характера сезонных колебаний продаж ЛП, определение коэффициента сезонности и выявление сезонных ЛП. После этого на основании полученных результатов осуществляется прогнозирование объемов продаж ЛП и составляется обоснованная производственная программа фармацевтического предприятия [1].

Весьма трудоемкой задачей становится определение конкретного списка ЛП или формулы, по которой можно было бы узнать точное количество и набор лекарств с сезонным характером продаж. Сезонный спрос на ЛП напрямую связан с заболеваниями потребителей в периоды зимы, весны, лета и осени.

Осенне-зимний период характеризуется наиболее высоким спросом на ЛП по причине роста массовых заболеваний среди населения.

Осенью растет заболеваемость, связанная с воспалением верхних и нижних дыхательных путей. В связи с этим повышается спрос на противовирусные и иммуномодулирующие препараты. Годовой максимум объема продаж многих ЛП приходится на зимние месяцы. Повышенным спросом в это время года пользуются противогриппозные вакцины. Также возрастает потребность в средствах с прямым противовирусным действием и различных иммуномодуляторах. В зимнее время существенно увеличиваются продажи симптоматических препаратов, к которым можно отнести комплексные противопростудные ЛП, назальные деконгестанты, противокашлевые, отхаркивающие и муколитические препараты, средства для лечения горла. Одновременно с ростом потребности на антибактериальные препараты увеличивается потребность на пероральные антимикотики и эубиотики, назначаемые врачами для профилактики развития на фоне антибиотикотерапии грибковых заболеваний и дисбактериозов [2]. Резкая смена температурного режима, случающаяся зимой, зачастую является провокатором обострения различных кардиопатологий – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, стенокардии. Необходимо держать в зоне повышенного внимания уровень запасов гипотензивных ЛП. Заболевания и травмы опорно-двигательного аппарата также относятся к зимним проблемам здоровья, поскольку в это период из-за переохлаждений у многих людей обостряются хронические воспалительные заболевания, а из-за гололеда резко возрастает число падений и связанных с ними травм. Данные проблемы вызывают увеличение спроса на нестероидные противовоспалительные препараты системного действия, препараты для патогенетической терапии остеоартроза, остеохондроза и других дегенеративно-дистрофических заболеваний [3].

Ранней весной достаточно высоким остается пик массовых простудных заболеваний (грипп, ОРВИ, бронхит и пр.), поэтому одной из главных ассортиментных категорий остаются противопростудные средства. Значимыми среди данной группы лекарств являются патогенетические препараты – иммуномодулирующие и противовирусные ЛП. В весенний период у значительной части населения наблюдаются гиповитаминозы – нехватка в организме витаминов С, Е, А., поэтому витаминные препараты являются одними из самых востребованных. По данным ряда исследований в весенний период у многих людей происходит обострение язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит, гастрит и т.д., что повышает спрос на патогенетические противоязвенные препараты. Весенний период сопровождается распусканием и цветением почти всех растений, поэтому аллергия – это ведущий фактор формирования спроса на ЛП в это время [4].

На фармацевтическом рынке лето характеризуется как сезон с самым низким спросом на ЛП. В этот период необходимо крайне точно определить ассортимент производимой продукции или сократить

объемы производства. Летом возрастает потребность покупателей в различных формах антигистаминных средств, необходимых при обострении аллергических реакций. В данный период времени возрастает количество механических повреждений кожи, к которым относятся не только укусы насекомых, но и ссадины, порезы, царапины, ожоги. Для обеззараживания ран широко используются различные антисептики, а также используемые для заживления мази, кремы, лосьоны, стимулирующие местную регенерацию тканей. В летнее время увеличивается количество повреждений опорно-двигательного аппарата, среди которых можно выделить ушибы, растяжения, разрывы связок, обострения старых болей, поэтому возникает повышенная потребность в наружных формах нестероидных противовоспалительных препаратов, устраняющих болевые и воспалительные реакции. В летний период обостряются грибковые заболевания, обусловленные повышенным потоотделением, длительным контактом с водой, поэтому возрастает спрос на противогрибковые препараты. В результате резкого смены режима, характера питания, гигиенических условий выявляются заболевания желудочно-кишечного тракта. Высоко востребованными в этот период также являются гастроэнтерологические препараты, в особенности ферментные ЛП[5].

Анализ фактора сезонности на фармацевтическом рынке является важной задачей. Для повышения эффективности производственной деятельности фармацевтического предприятия необходимо выявлять ЛП, характеризующиеся сезонностью продаж, определять характер сезонной волны и использовать полученную информацию для грамотного планирования их выпуска. В рамках практической части данной работы будет выполнен анализ сезонности продаж ЛП, результаты которого могут быть использованы фармацевтическими предприятиями для оптимизации их производственной программы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Теория статистики : учебник / под ред. Г.Л. Громыко. – М. : ИНФРА-М, 2005. – 476 с.

2. Полякова, М. Современные подходы к профилактике и лечению острых респираторных вирусных инфекций / М. Полякова // Ремедиум. – 2014. – № 9. – С. 42-44.

3. Сезонный спрос на ЛС: зима [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=41247&SHOWALL_1=1.

4. Сезонные закупки: весна [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=31824.

5. Сезонный спрос: лето – лекарственный ассортимент [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=44970%20.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF SEASONAL FLUCTUATIONS IN THE DEMAND ON DRUGS

Kotseruba P.A., 1st year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this article considered the problem of seasonal demand on drugs. It shows the necessery of the analysis of seasonal fluctuations in sales of medicinal preparations to optimize the development of the production program of pharmaceutical companies. Taking into account the seasonal nature of some diseases made assumptions about the seasonal nature of sales of certain groups of drugs.

Keywords: pharmaceutical market, seasonal drugs, seasonal demand, seasonal indexes, seasonal fluctuations.

REFERENCES

1. The theory of statistics : textbook / under edition G.L.Gromyko. – M. : INFRA-M, 2005. – 476 p.

2. Polyakova, M. Modern approaches to prevention and treatment of acute respiratory viral infections / M. Polyakova // Remedium. – 2014. – № 9. – P. 42-44.

3. Seasonal demand for drugs: winter [Electronic resource]. – Access mode: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=41247&SHOWALL_1=1.

4. Seasonal purchase: spring [Electronic resource]. – Access mode: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=31824.

5. Seasonal demand: the summer – the medicinal product range [Electronic resource]. – Access mode: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=44970%20.

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» НА СТЕПЕНЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ СУБСТАНЦИИ ТИАЛИДАЗОЛА ИЗ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Коцур Ю.М., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Флисюк Е.В.,** докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: lavenlaven@mail.ru

Изучены параметры теста растворения и проведена оценка их влияния на степень высвобождения лекарственной субстанции из твердой дозированной лекарственной формы.

Ключевые слова*: тест «Растворение», биофармацевтическая классификационная система, среда растворения, труднорастворимые лекарственные вещества, сурфактант, биодоступность, биорелевантные среды.*

В настоящее время в медицине остро стоит проблема лечения инвазивных микозов. Несмотря на широкий спектр представленных на рынке противогрибковых препаратов, пути лечения инвазивных микозов немногочисленны и смертность по-прежнему остается высокой.

Учеными Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии была открыта субстанция для лечения таких микозов на основе тиадиазола – тиалидазол (хлорид 2-[(1Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия).

По биофармацевтической классификационной системе (БКС) полученная субстанция относится ко II или IV классу, также субстанция проявляет свойства слабого основания. Для определения показателя биодоступности в рамках работы буден проведен тест «Растворение» представленной субстанции.

Испытание «Растворение» предназначено для определения количества действующего вещества, которое в условиях, указанных в фармакопейной статье, за определенный промежуток времени должно высвобождаться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы.

Влияние среды растворения. Выбор среды растворения является критическим при разработке теста. В качестве среды чаще всего используется вода, искусственный желудочный сок, растворы кислоты хлористоводородной, буферные растворы. Температура среды растворения обычно составляет 37±0,5 °С.

Лекарственные препараты (ЛП), в состав которых входят субстанции II класса по БКС, представляют отдельную проблему. В этом случае скорость их растворения может быть стадией, лимитирующей абсорбцию.

Применение различных вспомогательных веществ, модифицирующих pH, солюбилизаторов, сурфактантов, технологических приемов будет способствовать растворению этих фармацевтических субстанций (ФС) и повышать их биодоступность.

Существуют среды, моделирующие среды организма для различных путей введения ЛП, а также условия принятия пищи или отсутствия процесса пищеварения (биорелевантные среды). В 1996 г. коллективом авторов во главе с J. Dressman был предложен состав этих сред, которые отражают состав кишечного сока натощак и после еды (fasted state simulation intestinal fluid (FaSSIF) и fed state simulation intestinal fluid (FeSSIF)). Использование данных сред позволяет максимально приблизить результаты испытаний *in vitro* к показателям *in vivo*.

Соединения со свойствами слабых оснований растворяются при низких значениях pH и являются чувствительными к незначительным изменениям данного показателя, а также к имеющейся существенной

вариабельности значений при состоянии натощак и после еды. Изменение растворимости при изменении значения pH для данных соединений носит экспоненциальный характер.

Влияние состава среды растворения на значение величины высвобождения представлено на рис. 1.

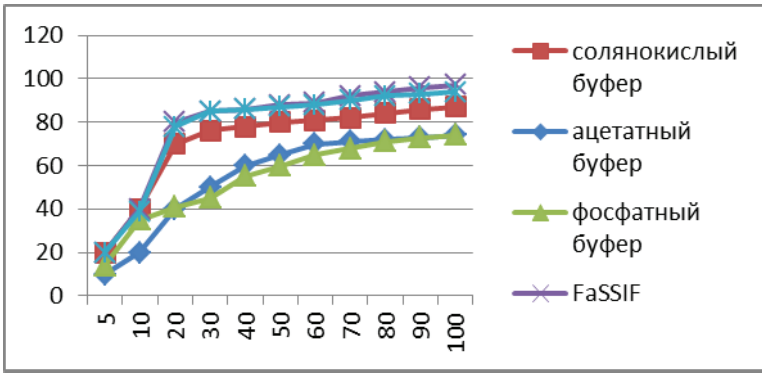


Рис. 1. График зависимости концентрации ЛВ в растворе от состава растворителя.

Влияние скорости и выбора аппарата.

Важным критерием, определяющим скорость высвобождения ЛВ, является тип аппарата. При проведении теста «Растворение» чаще всего используется прибор «лопастная мешалка». Всего из 976 лекарственных средств, приведенных в базе данных Food and Drug Administration (FDA), аппарат применяется для 513 лекарственных средств, что составляет более 50%.

Следующим по распространенности аппаратом является аппарат «Вращающаяся корзинка». Данный аппарат рекомендуется для 137 лекарственных средств в базе данных, что составляет около 15%. Аппарат «Вращающаяся корзинка» не рекомендуется применять для распадающихся лекарственных форм, поскольку их частицы могут забивать ячейки корзинки и препятствовать получению достоверных данных по высвобождению.

Менее распространенный аппарат «Проточная ячейка» применяется в разработке пролонгированных лекарственных средств (ЛС) и ЛС с модифицированным высвобождением. Влияние типа аппарата на профиль высвобождения представлено на рис. 2. Таким образом, при применении аппарата «лопастная мешалка» наибольшая концентрация ЛВ достигается за меньшее время.

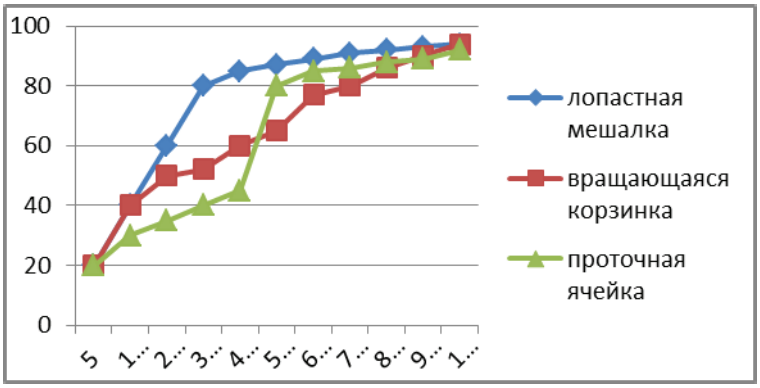


Рис. 2. График зависимости концентрации ЛВ в растворе от типа аппарата.

Типичной скоростью вращения для аппарата «Лопастная мешалка», согласно базе данных FDA, является 50 об/мин, хотя встречаются и другие значения в диапазоне 25-200 об/мин.

Типичной скоростью вращения для аппарата «Вращающаяся корзинка» для лекарственных форм немедленного высвобождения, согласно базе данных FDA, является 100 об/мин, хотя встречаются и другие значения в диапазоне 35-200 об/мин.

Зависимость высвобождения от скорости вращения представлена на рис. 3.

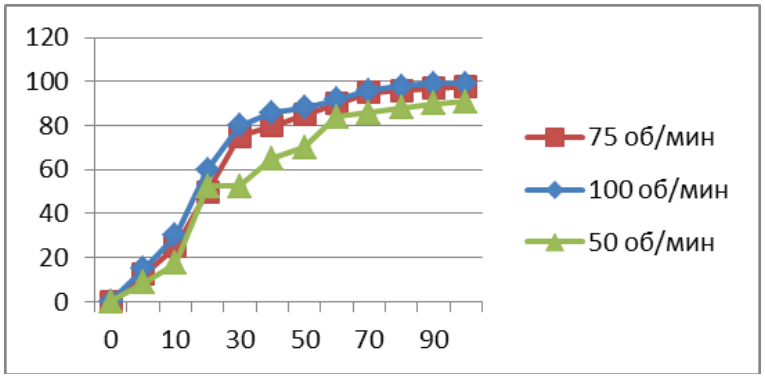


Рис. 3. Зависимость концентрации ЛВ в растворе от скорости вращения.

Влияние наличия сурфактантов в среде растворения.

Значимым параметром при разработке теста «растворение» для труднорастворимых ЛВ является использование сурфактантов. Это химические вещества, обладающие поверхностно-активными свойствами. Они вводится в раствор, чтобы повлиять (обычно увеличить) на его способность к растеканию и смачиванию. Все сурфактанты ведут себя как детергенты, имеющие гидрофильную голову и гидрофобный хвост. Зависимость значения высвобождения ЛВ от присутствия сурфактантов представлена на рис. 4.

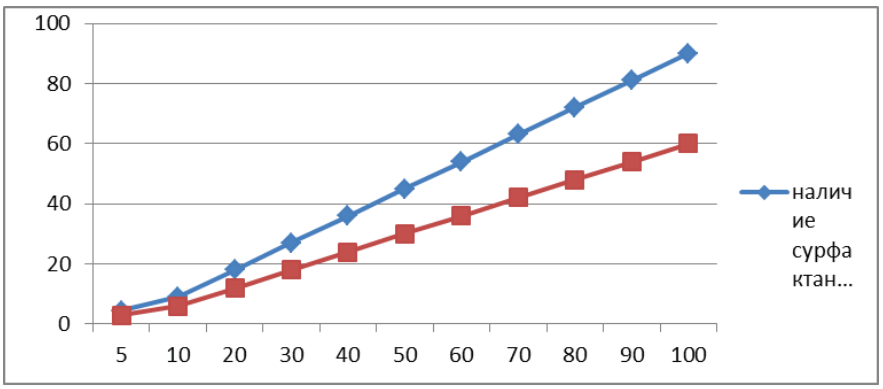


Рис. 4. Зависимость концентрации ЛВ в растворе от наличия сурфактанта.

При разработке метода, как для исследовательских целей, так и для контроля качества с необходимостью в дальнейшем получения регуляторного одобрения следует использовать последовательный и системный подход. После выбора среды и аппарата метод следует дополнительно оптимизировать в контексте таких параметров, как скорость вращения, ионная сила и концентрация сурфактантов. Окончательный вариант методики должен выявлять различия между рецептурами и демонстрировать воспроизводимость и робастность.

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.4.2.0014.15 («Государственная Фармакопея Российской Федерации. Издание XIII. Том II»).

2. И. Е. Смехова, Ю. М. Перова. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) (№1(2) февраль 2013).

3. В. Могилюк Тест «растворение» для твердых лекарственных форм, «Фармацевтическая отрасль», апрель № 2 (49) 2015.

4. K.S. Amidon, P. Langguth, H. Lennerns, L. Yu, G.L. Amidon. Bioequivalence of Oral Products and the Biopharmaceutics Classification System: Science, Regulation, and Public Policy // Clin. Pharmacol. Ther. 2011. V. 3. № 90. P. 467-470.

5. Cai-Jun Chen. Synthesis and antifungal activities of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-thiadiazole and 5(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-oxadiazole derivatives [электронный ресурс]/ Cai-Jun Chem – режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/6377091_Synthesis_and_antifungal_activities_of_5-

345-trimethoxyphenyl-2-sulfonyl-134-thiadiazole_and_5345-trimethoxyphenyl-2-sulfonyl-134-oxadiazole_ derivatives (дата обращения: 14.02.2017).

SUMMARY

INFLUENCE OF PARAMETERS OF THE DISSOLUTION TEST FOR DEGREE RELEASE OF TIALIDAZOLA SUBSTANCE FROM THE FIRM DOSED DOSAGE FORMS

Kotsur Y. M., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
197376, St. Petersburg, Professor Popov St., 14, Russian Federation

Parameters of the test of dissolution are studied and assessment of their influence on extent of release of medicinal substance from the firm dosed dosage form is carried out.

***Keywords*:** *Dissolution test, biopharmaceutical classification system, dissolution environment, almost insoluble medicinal substances, surfactant, bioavailability, biorelevant environments.*

REFERENCES

1. OFS.1.4.2.0014.15 (“State pharmacopeia of the Russian Federation. XIII edition. Volume II”)

2. I. E. Smekhova, Y. M. Perova. Dissolution Test and modern approaches to assessment of equivalence of medicines (review) (No. 1(2) February, 2013)

3. V. Mogilyuk. The dissolution Test for firm dosage forms, “Pharmaceutical branch”, April No. 2 (49), 2015

4. K.S. Amidon, P. Langguth, H. Lennerns, L. Yu, G.L. Amidon. Bioequivalence of Oral Products and the Biopharmaceutics Classification System: Science, Regulation, and Public Policy//Clin. Pharmacol. Ther. 2011. V. 3. No. 90. River 467-470.

5. Cai-Jun Chen. Synthesis and antifungal activities of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl) – 2-sulfonyl-1,3,4-thiadiazole and 5 (3,4,5-trimethoxyphenyl) – 2-sulfonyl-1,3,4-oxadiazole derivatives [an electronic resource] / Cai-Jun Chem – the access mode: https://www.researchgate. net/publication/6377091_Synthesis_and_antifungal_ activities_of_5-345-trimethoxyphenyl-2-sulfonyl-134-thiadiazole_and_5345-trimethoxyphenyl-2-sulfonyl-134-oxadiazole_derivatives (date of the address: 2/14/2017).

ПРОБЛЕМЫ ЗАЩИТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

Котюк О.Ю., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт–Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

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

В работе проведен анализ проблем, связанных с патентной защитой лекарственных средств на российском фармацевтическом рынке, определены предпосылки активизации патентных споров.

***Ключевые слова:** интеллектуальная собственность, патентная защита, лекарственные средства, фармацевтический рынок, регулирование цен.*

Защита прав интеллектуальной собственности является одним из условий функционирования современного фармацевтического рынка. Российский рынок не является исключением. Основным нормативным правовым актом, регулирующим права интеллектуальной собственности, является часть четвертая Гражданского кодекса (ГК) РФ. Согласно ГК РФ, интеллектуальной собственностью признаются результаты интеллектуальной деятельности – такие как изобретения, полезные модели, промышленные образцы и приравненные к ним средства индивидуализации, на которые распространяются интеллектуальные права, включая исключительные права на использование и распоряжение интеллектуальной собственностью [1].

Фармацевтические компании защищают результаты своей интеллектуальной деятельности (изобретения) – разработанные ими лекарственные средства (ЛС), с помощью патентной защиты, не позволяющей использовать полученную молекулу, лекарственную форму и особенности технологии производства данного ЛС другими компаниями для производства собственных продуктов до истечения срока действия патента. Патентной защите также подлежат показания к применению разработанных ЛС.

К актуальным проблемам защиты интеллектуальной собственности на российском рынке относится отсутствие специальных механизмов защиты интересов патентообладателей, низкая эффективность действующих способов защиты исключительных прав, ограниченное применение судами обеспечительных мер, проблема господствующего положения компаний, запатентовавших оригинальные ЛС, на фармацевтическом рынке.

С большинством из этих проблем столкнулся отечественный рынок в 2016 году. В апреле 2016 года Минздрав России зарегистрировал предельную отпускную цену производителя на воспроизведенное ЛС «Метибластан», (МНН леналидомид) аргентинской медицинской компании «Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А», в то время как исключительные права на молекулу леналидомида (оригинальный препарат «Ревлимид») принадлежат американскому фармхолдингу «Селджен». В России срок действия патента на оригинальный препарат действителен до 25 июля 2022 года, на основании чего компания-оригинатор обратилась в федеральную антимонопольную службу (ФАС) с требованием о прекращении Минздравом незаконных действий. Компания настаивала, что товар, вводимый в гражданский оборот без согласия патентообладателя, является контрафактным, подлежит изъятию и уничтожению.

Препарат «Ревлимид» относится к иммуномодулирующим средствам, его назначают больным с множественной миеломой, которые получили, по крайней мере, одну линию химиотерапии [2]. Препарат входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и закупается, прежде всего, в рамках государственной программы «7 нозологий». Анализ, проведенный на основании данных официального сайта Единой информационной системы в сфере госзакупок (zakupki.gov.ru), показал, что объем закупок препарата в 2016 году составил 10415 млн. руб.

Согласно нормам, закрепленным в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ, при государственной регистрации воспроизведенных препаратов не возникает ограничений, связанных с патентной защитой (действует другой механизм – защита эксклюзивности данных регистрационного досье), в чем и проявляется отсутствие специальных механизмов защиты интересов патентообладателей.

Российская компания «Генфа», которая должна была заниматься реализацией «Метибластана» на территории РФ, в мае 2016 года подала заявление в Роспатент о признании недействительным патента на препарат компании «Селджен», т.к. объекты защиты, по мнению компании, не соответствовали как минимум двум из трех основных критериев патентоспособности: промышленной применимости и изобретательскому уровню [3]. Также представители «Генфы» указывали, что за последние три года в ходе аукционов на «Ревлимид» не было зафиксировано ни одного снижения цены, что может говорить о злоупотреблении компанией-оригинатором доминирующим положением на рынке.

В ходе данного разбирательства «Ревлимид» не лишили патентной защиты [4], при этом представители компании «Селджен» добились, чтобы контрафактный товар «Лаборатории Тютор С.А.С.И.Ф.И.А» не был допущен на отечественный рынок. Однако стоит отметить, что после всех вышеперечисленных споров, правительство РФ добилось от компании снижения цен на препарат впервые за последние три года и продолжило его закупку. Как видно из таблицы 1, снижение стоимости препарата в 2016 году по сравнению с 2015 годом в среднем составило 52%.

Таблица 1

ДИНАМИКА СНИЖЕНИЯ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ПРЕДЕЛЬНЫХ ОТПУСКНЫХ ЦЕН НА ПРЕПАРАТ РЕВЛИМИД (МНН ЛЕНАЛИДОМИД) В 2015-2016 ГГ.

Торговое наименование	Форма выпуска	Первичная дата регистрации цены	Первичная цена, руб.	Обновленная дата регистрации цены	Обновленная цена, руб.	Уровень снижения цены
Ревлимид	Капсулы 25 мг, 7шт.	18.02.2015	477988.59	20.12.2016	264481.11	55,33%

Торговое наименование	Форма выпуска	Первичная дата регистрации цены	Первичная цена, руб.	Обновленная дата регистрации цены	Обновленная цена, руб.	Уровень снижения цены
Ревлимид	Капсулы 15 мг, 7шт.	18.02.2015	467470.50	20.12.2016	240436.10	51,43%
Ревлимид	Капсулы 10 мг, 7шт.	18.02.2015	467470.50	20.12.2016	227953.34	48,76%

Источник: Государственный реестр предельных отпускных цен производителей (http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx)

Патентообладатель, зная, что только он имеет право производить определенные ЛС, может завышать цены, заставляя других участников рынка подчиняться его ценовой политике. Контроль и регулирование цен на жизненно важные препараты является необходимым механизмом обеспечения доступности лекарств для населения и системы здравоохранения. В том случае, если компания-производитель не готова идти на снижение цен, государство, как считает ФАС, должно иметь возможность принудительно выдавать лицензию на запатентованный препарат другим производителям – с целью дальнейшего выведения на фармацевтический рынок дженериков, прошедших все необходимые исследования, по приемлемой цене. Возможность введения принудительного лицензирования ЛС в настоящее время активно обсуждается в правительстве и в профессиональном сообществе.

Вывод

Судебные споры по вопросам защиты интеллектуальной собственности возникают на российском фармацевтическом рынке все чаще. Связано это с обострением конкурентной борьбы на рынке, государственной поддержкой и активным развитием отечественных производителей, реализующих стратегию импортозамещения. Важной предпосылкой выступает также стремление регуляторов снизить цены на ЖНВЛП, закупаемые для государственных и муниципальных нужд.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статьи 1225 и 1229 части четвертой Гражданского кодекса РФ.

2. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. [Электронный ресурс]: Регистр лекарственных средств России. Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42300.htm – (Дата обращения 15.02.2017).

3. «Генфа» подала заявление о признании недействительности патента на препарат компании «Селджен»// Фармацевтический вестник, 30.05.2016. Режим доступа: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/genfa-podala-zajavlenie-o-priznanii-nedejstviteljnosti-patenta-na-preparat-kompanii-seldzhen.html#.WKtgwjuLShc

4. Компания Селджен подтвердила патент на молекулу леналидомида// Новости GMP, 20.07.2016. Режим доступа: http://gmpnews.ru/2016/07/kompaniya-seldzhen-podtverdila-patent-na-molekulu-lenalidomida/

SUMMARY

PROBLEMS OF THE INTELLECTUAL PROPERTY PROTECTION ON THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET

Kotjuk O.Ju., 1st year master program student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

There were analyzed problems of the intellectual property protection on the Russian pharmaceutical market and were defined prerequisites of the patent disputes enhance as well.

Keywords: *intellectual property protection, patent protection, drugs, pharmaceutical market, price regulation.*

REFERENCES

1. Stat'i 1225 i 1229 chasti chetvertoj Grazhdanskogo kodeksa RF.
2. Jenciklopedija lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta. [Jelektronnyj resurs]: Registr lekarstvennyh sredstv Rossii. Rezhim dostupa: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42300.htm – (Data obrashhenija 15.02.2017).
3. «Genfa» podala zajavlenie o priznanii nedejstvitel'nosti patenta na preparat kompanii «Seldzhen»// Farmacevticheskij vestnik, 30.05.2016. Rezhim dostupa: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/genfa-podala-zajavlenie-o-priznanii-nedejstviteljnosti-patenta-na-preparat-kompanii-seldzhen.html#.WKtgwjuLShc
4. Kompanija Seldzhen podtverdila patent na molekulu lenalidomida// Novosti GMP, 20.07.2016. Rezhim dostupa: http://gmpnews.ru/2016/07/kompaniya-seldzhen-podtverdila-patent-na-molekulu-lenalidomida/

СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ОЧИСТКА α–АМИЛАЗЫ BACILLUS SUBTILIS НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОГО ТИПА С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ОБРАТИМО-ДИССОЦИИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСОВ

Красовицкая И.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Котова Н.В.**, канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

В работе представлены результаты экспериментов по изучению процесса сорбции α-амилазы *Bacillus subtilis* на сорбентах различного типа (фирмы «Purolite») в статических условиях с целью создания обратимо-диссоциирующего комплекса.

Ключевые слова: *α-амилаза, сорбенты, иммобилизация.*

Фермент α-амилаза *Bacillus subtilis* используется в заместительной энзимотерапии для лечения амилазной недостаточности и желудочно-кишечных заболеваний. α-Амилаза гидролизует крахмал, гликоген и растворимые α-1,4-глюканы [1]; кофактором являются ионы Ca^{++}; изоэлектрическая точка pI = 5,0; оптимум действия находится в области pH = 5,7-6,0. Нативный фермент инактивируется при низких значениях pH, так как в этих условиях происходит вытеснение ионов кальция протонами [2]. Стабильную лекарственную форму, устойчивую в кислой среде желудка и проявляющую свою активность в кишечнике, можно получить путём иммобилизации амилазы. К достоинствам иммобилизованных ферментов относят не только более высокую стабильность по отношению к денатурирующим факторам, но и возможность создания на их основе лекарственных препаратов пролонгированного действия [3].

В данной работе представлены результаты исследований процесса сорбции α-амилазы на молекулярных и ионогенных сорбентах (сульфокатионит) полистирольной структуры, целью которых являлся подбор оптимального сорбента для создания обратимо-диссоциирующего комплекса с α-амилазой.

Экспериментальная часть

Объектами исследования являлись неионогенные сорбенты MN-200 и MN-202 и сульфокатионит MN-500 (сорбенты фирмы «Purolite» пористой структуры). В качестве сырья использовался технический ферментный препарат амилосубтилин Г3Х (*Bacillus subtilis*).

Предварительно были подобраны условия проведения процесса сорбции. Результаты исследования показали, что зависимость ёмкости сорбции от pH для молекулярных сорбентов MN-200 и MN-202 почти не наблюдается. Для сульфокатионита MN-500 зависимость ярко выражена, наибольшие значения ёмкости сорбции наблюдаются при pH 4-5. В связи с этим для проведения процесса сорбции выбрано значение pH 4,8 – значение, близкое к изоэлектрической точке фермента. Значение концентрации сорбента, оптимальное для проведения сорбции, выбрано на основании данных проводившихся ранее экспериментов: 2 мг/мл. [4]

Исследование равновесных параметров процесса сорбции α-амилазы на сорбентах MN-200, MN-202, MN-500 проводили при различных концентрациях растворов амилосубтилина в статических условиях. На основании экспериментальных данных были построены изотермы сорбции, представленные на рис. 1.

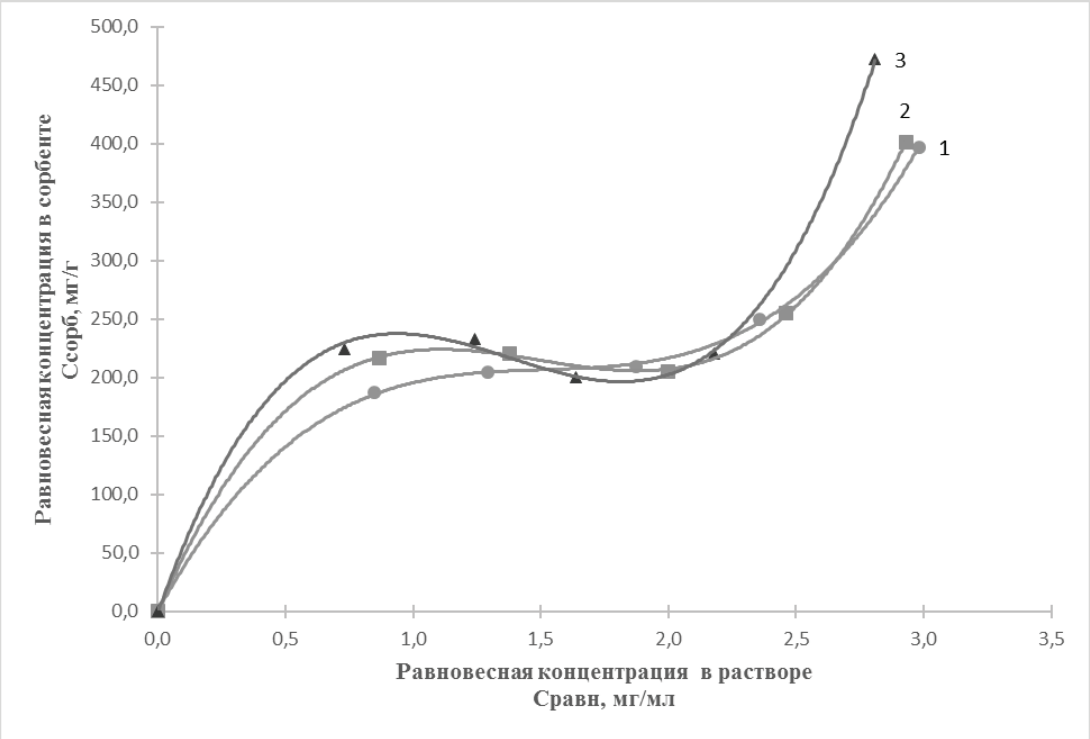


Рис. 1. Изотермы сорбции α-амилазы на сорбентах: 1) MN-200; 2) MN-202; 3) MN-500.

Изотермы сорбции на исследуемых сорбентах имеют вид изотерм БЭТ, что говорит, с одной стороны, об упорядоченности сорбционных центров и статистическом распределении молекул белка на зерне сорбента, с другой стороны, о присутствии капиллярного эффекта.

Десорбцию белка проводили раствором аммиака (pH 10-11) и смесью раствора аммиака с этанолом (концентрация этанола в растворе 30%). По окончании процесса определяли концентрацию общего белка в растворе и рассчитывали выход на стадии десорбции в %. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

ВЫХОД НА СТАДИИ ДЕСОРБЦИИ В СТАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Сорбент	MN-200	MN-202	MN-500
Выход на стадии десорбции (десорбция раствором аммиака, pH 10-11), %	52,50	49,01	73,64
Выход на стадии десорбции (десорбция раствором аммиака и спирта в количестве 30 %), %	87,00	70,00	68,00

Показано, что при десорбции раствором аммиака выход для сорбентов MN-200 и MN-202 невысок: десорбировалось около 50% белка. Низкую степень десорбции можно объяснить высокой гидрофобностью матрицы исследуемых сорбентов. Следовательно, необходимо использование раствора аммиака с добавлением органического растворителя. В качестве такого растворителя в работе использовался этанол. Из табл. 1 видно, что при использовании этанола выход на стадии десорбции для MN-200 и MN-202 повышался примерно в 1,5 раза, а для сульфокатионита MN-500 оставался на прежнем уровне, при этом достаточно высоком, что может объясняться меньшим влиянием гидрофобности матрицы ионита MN-500.

В дальнейшем на основе экспериментальных данных, полученных в статических условиях, предполагается проведение кинетико-динамического анализа на данных сорбентах. Также будет выбран оптимальный сорбент для создания обратимо-диссоциирующего комплекса с α-амилазой.

Выводы

1. Построены изотермы сорбции α-амилазы на сорбентах MN-200, MN-202 и MN-500, имеющих полистирольную структуру. Показано, что изотермы сорбции имею вид изотерм БЭТ.

2. Анализ процесса десорбции α-амилазы показал, что для неионогенных сорбентов MN-200 и MN-202 необходимо использование раствора аммиака с добавлением органического растворителя (этанола). При этом выход на стадии десорбции увеличивается в 1,5 раза и составляет 70-87%. На эффективность десорбции α-амилазы с сульфокатионита MN-500 добавление органического растворителя не оказывало влияния, выход на стадии составил около 70 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биссвангер, Х. Практическая энзимология / Х. Биссвангер; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 328 с.

2. Грачева, И. М. Технология ферментных препаратов / И. М. Грачева. – М.: Агропромиздат, 1987. – 335 с.

3. Ковалева, Т.А. Иммобилизация гидролитических ферментов на анионитах / Т.А. Ковалева, О.М. Кожокина, О.П. Багно, О.Д. Трофимова, А.С. Беленова // Сорбционные и хроматографические процессы. Т8, №6. – 2008. – С. 1035-1041.

4. Красовицкая, И. А. Иммобилизация амилолитических ферментов на карбоксильных катионитах // Фармация. Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – 2016. – С. 351-353.

SUMMARY

SORPTION-CHROMATOGRAPHIC PURIFICATION OF ALPHA-AMYLASE BACILLUS SUBTILIS SORBENT DIFFERENT TYPE TO CREATE REVERSIBLY-DISSOCIABLE COMPLEXES

Krasovitskaya I.A., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

The paper presents the results of experiments on the process of sorption of α-amylase *Bacillus subtilis* on sorbents of different types («Purolite») under static conditions in order to create a reversibly-dissociating complex.

Keywords: *α-amylase, sorbents, immobilization.*

REFERENCES

1. Bissvanger, H. Practical enzymology / H. Bissvanger; transl. from English. – M.: BINOM. Knowledge Laboratory, 2011. – 328 p.

2. Gracheva, I. M. Technology of enzyme preparations / I. M. Gracheva. – M.: Agropromizdat, 1987. – 335 p.

3. Kovaleva T. A. Immobilization of hydrolytic enzymes on anion exchangers / T. A. Kovaleva, O. M. Kozhokina, O. P. Bagno, O. D. Trofimova, A. S. Belenova // Sorption and chromatographic processes. T8, №6. – 2008. – P. 1035-1041.

4. Krasovitskaia, I. A. Immobilization of amylolytic enzymes on the carboxyl cation exchangers // Pharmacy. Collection of Materials of the VI All-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation “Young Pharmacy – future potential”, St. Petersburg, 25-26 April 2016. – 2016. – P. 351-353.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО ТРАВЫ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗОФЛАВОНОИДОВ

Лежнева К.Е., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Kseniya.Lezhneva@pharminnotech.com

Рассмотрены принципы оптимизации параметров процесса экстрагирования биологически активных флавоноидов из наземной части клевера лугового на основе методов ультразвуковой экстракции и мацерации.

Ключевые слова: *экстрагирование, флавоноиды, клевер луговой, ультразвуковая экстракция, мацерация.*

Среди высших растений существенным многообразием разных групп флавоноидов отличается семейство бобовые. Особенностью данного семейства является накопление изофлавоноидов. Изофлавоноидам по сравнению с другими типами флавоноидов свойственен более широкий диапазон фармакологического действия на организм. В первую очередь следует выделить гипохолестеринемический и эстрогенный эффекты. Интересным является тот факт, что изофлавоны, относящиеся к группе фитоэстрогенов, способны конкурентно блокировать эстрогенные рецепторы и снижать риск гормонозависимых форм рака, таких как рак простаты и рак груди.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования была взята наземная часть клевера лугового, собранная в Удмуртской республике.

Основной целью работы являлось определение параметров процесса экстрагирования для выделения биологически активных изофлавоноидов из растительного сырья.

Были установлены товароведческие показатели сырья, результаты которого представлены в табл. 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ТОВАРОВЕДЧЕСКОГО АНАЛИЗА ИССЛЕДУЕМОГО СЫРЬЯ

Наименование показателя, единица измерения	Показатель
Влажность, %	6,91
Зола общая, %	6,99
Примеси органические, %	Не более 0,1
Примеси минеральные, %	Не более 0,1
Сумма флавоноидов в пересчете на рутин, %	0,168
Экстрактивные вещества, %	5,30

Для достижения наиболее полного и быстрого извлечения действующих веществ из исследуемого сырья был рассмотрен метод мацерации и УЗ-экстракции. В ходе технологических исследований также было проведено изучение влияния на процесс экстракции температуры и продолжительности экстракции.

В качестве критерия оптимизации условий процесса экстрагирования использовали содержание суммы флавоноидов в извлечении.

Использование ультразвуковой экстракции в химической технологии является весьма многообещающим: во многих случаях оно обеспечивает исключительно высокую интенсивность технологического процесса, не достижимую с помощью таких широко распространенных методов как механическое перемешивание, применение высоких температур, давлений и т.п.

Получение экстрактов проводили при комнатной температуре, с помощью ультразвукового диспергатора и 70% спирта этилового в качестве экстрагента. Для экстракции было взято соотношение сырьё:экстрагент – 1:20. После завершения обработки раствор отфильтровывали. Проводили определение содержания флавоноидов в извлечении в пересчёте на сырье методом дифференциальной спектрофотометрии. Для определения необходимого времени воздействия ультразвука на сырье проводили ряд опытов, представленных в таблице 2.

Таблица 2

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ

Время экстракции, с	Содержание флавоноидов, %
1800	4,41
3600	4,46
7200	14,73

Для более полного изучение влияния на процесс мацерации температуры и продолжительности экстракции был составлен план эксперимента. Планирование эксперимента (DOE) представляет собой метод одновременного исследования влияния нескольких величин на зависимую величину. Эксперимент состоит из серии тестов, в каждом из которых намеренно изменяются независимые величины и собираются экспериментальные данные. С помощью программы «Minitab» была получена план-матрица эксперимента (рис. 1).

↓	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
	StdOrder	RunOrder	CenterPt	Blocks	Температура	Время	Скорость
1	1	1	1	1	20	30	200
2	2	2	1	1	60	30	200
3	3	3	1	1	20	60	200
4	4	4	1	1	60	60	200
5	5	5	1	1	20	30	600
6	6	6	1	1	60	30	600
7	7	7	1	1	20	60	600
8	8	8	1	1	60	60	600
9	9	9	0	1	40	45	400

Рис. 1. План-матрица эксперимента.

Для оценки влияния факторов процесса экстрагирования и их комбинаций, строили диаграмму Парето (Pareto Chart) которая помогает визуально определить 20% факторов, влияющих на 80% всех последствий (рис. 2).

На данной диаграмме видно, что факторы А (температура экстрации), В (время экстракции) и С (скорость перемешивания) оказывают существенное влияние на процесс, в то время как их сочетания не являются значимыми. Анализируя контурный график можно сделать вывод о том, что наиболее оптимальными параметрами процесса экстракции являются следующие: температура – 49^{0}С, время экстракции – 45 минут, скорость перемешивания – 450 оборотов в минуту.

После интерпретации всех результатов получена адекватная модель со всеми значащими коэффициентами регрессии. Уравнение регрессии имеет вид:

X = 4,004 + 0,02461*Температура + 0,03102*Время + 0,002426*Скорость,

где X – содержание флаваноидов в % в пересчете на сырье.

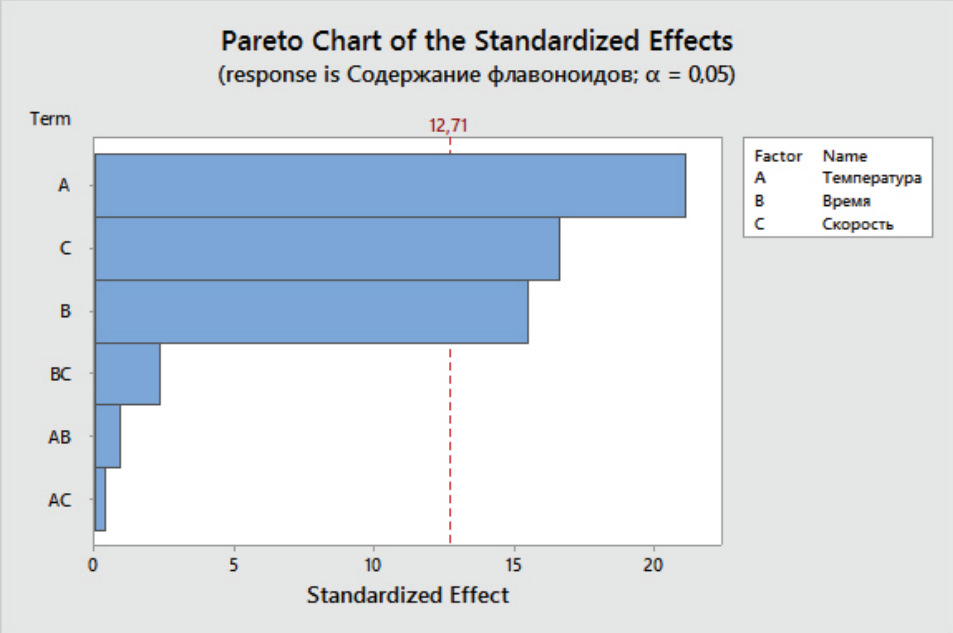


Рис. 2. Диаграмма Парето.

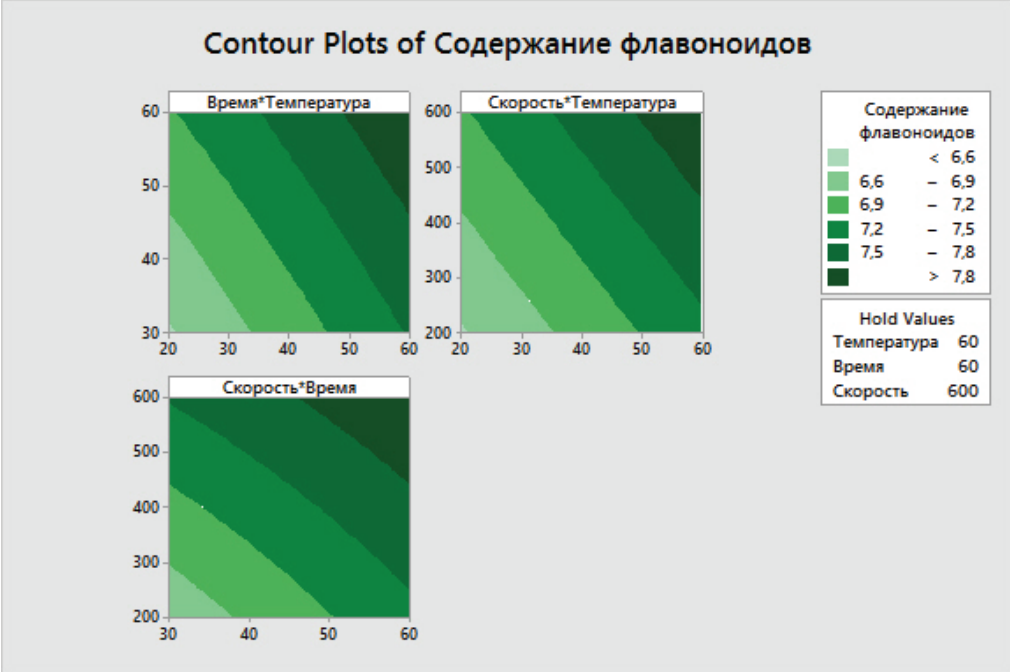


Рис. 3. Контурный график.

Выводы

В ходе выполнения исследовательской работы рассчитаны параметры процесса экстракции клевера лугового травы: температура – 49^{0}С, время экстракции – 45 минут, скорость перемешивания – 450 оборотов в минуту, получена регрессионная модель процесса экстракции:

X = 4,004 + 0,02461*Температура + 0,03102*Время + 0,002426*Скорость,

где X – содержание флаваноидов в % в пересчете на сырье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XI издание, том 2. – Москва, 2015.

SUMMARY

STUDY OF OPTIMAL PARAMETERS OF EXTRACTION FOR ISOLATION OF BIOACTIVE FLAVONOIDS FROM RED CLOVER

Lezhneva K.E., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Considered the optimum parameter of extraction process for separation of bioactive flavonoids from above-ground parts of red clover based on the methods of ultrasonic extraction and maceration.

Keywords: *extraction, flavonoids, red clover, ultrasonic extraction, maceration.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XI edition, Vol. 2. – M.: Moscow, 2015. – 1004.

РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЦЕТРАРИИ ИСЛАНДСКОЙ (CETRARIA ISLANDICA)

Литвинова Д.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Вайнштейн В.А**., д.фарм.,н, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: darya.litvinova3093@yandex.ru

В работе были разработаны составы и методики получения геля цетрарии исландской. Проведена оценка влагоудерживающей способности геля цетрарии исландской в сравнении с гелями Карбопола «Ультрез 20», гидроксиэтилцеллюлозы, NaКМЦ. Разработан состав и методика получения эмульгеля на основе цетрарии исландской.

Ключевые слова: *цетрария исландская*, *гелеобразователь, влагоудерживающая способность.*

Цетрария исландская (далее ЦИ) – лишайник семейства пармелиевых. Многолетнее растение семейства лишайников, окрашено в буро-зеленый цвет с белыми пятнами. Лекарственным сырьем являются слоевища ЦИ [3].

Растение обладает бактерицидными, ранозаживляющими, иммуностимулирующими свойствами [4]. Успешно используется в народной медицине для заживления ран и лечения заболеваний кожи.

Слоевища ЦИ содержат биологически активные вещества различных групп: полисахариды (лихенин и изолихенин); сахара (глюкоза, галактоза); дубильные вещества, лишайниковые кислоты(цетраровая, протоцетраровая, усниновая); микроэлементы.

При экстракции горячей водой из сырья ЦИ извлекаются водонабухающие и гелеобразующие полисахариды. Гелеобразные формы обладают способностью проникать в поры кожи и оказывать смягчающее, увлажняющее и защитное действие.

Поддержание водного баланса является одной из важнейших функций кожи. Большую роль в увлажнении рогового слоя играет натуральный увлажняющий фактор (NMF) – комплекс гигроскопичных молекул в эпидермисе. Эти молекулы способны притягивать влагу из воздуха и удерживать ее на поверхности эпидермиса [2]. Поскольку состояние увлажненности кожи напрямую связано с состоянием гидролипидной мантии и липидного барьера рогового слоя, можно использовать метод оценки индекса трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ), который основывается на измерении давления водяных паров над поверхностью кожи, обработанной косметическим средством и без обработки. Потеря влаги увеличивается из-за нарушения защитной функции кожи и зависит от влажности воздуха, температуры, времени года и увлажненности кожи.

В эксперименте для оценки снижения потери влаги нами использовался метод определения скорости высыхания модельных желатиновых слоев, покрытых определенным количеством испытуемого геля.

Экспериментальная часть

Схема эксперимента заключалась в проведении следующих исследований:

1. Приготовление водных экстрактов (гелей) ЦИ и исследование влияния модуля экстракции на выход экстрактивных веществ и качественную оценку получаемого геля;

2. Оценка влагоудерживающих свойств геля ЦИ на модельных желатиновых подложках в сравнении с гелями других полимеров: гель карбопола «Ультрез 20», гидроксиэтилцеллюлоза (Натросол), NaКМЦ (Секол);

3. Разработка методики получения эмульгелей (ЭГ) с экстрактом ЦИ и их качественная оценка.

1. **Приготовление гелей на основе цетрарии исландской**

Методика проведения эксперимента: Навески вносили во флаконы, приливали триэтаноламин (ТЭА) и воду, вакуумировали. ТЭА вводится в состав с целью более полного извлечения цетраровых кислот. Затем флаконы нагревали на водяной бане при 100 °С в течение 2-3 часов, с периодическим перемешиванием на шейкере. Флаконы охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали и отжимали на капроновом сите №95.

Определение сухого остатка. Проводили сушку в сушильном шкафу СШ-80 при температуре 100 °С в течение 5-ти часов.

Таблица 1

ПЛАН И РЕЗУЛЬТАТ ЭКСПЕРИМЕНТА

Ингредиенты	**1**	**2**	**3**	**4**
	Модуль экстракции			
	1:10	1:15	1:20	1:50
Сухое сырье	3	3	3	1,5
Вода	30	45	60	75
ТЭА	0.3	0.3	0.3	0.15
Масса жидкого извлечения	16.63г	29.32 г	47.14 г	57.01 г
Масса шрота	10.25 г	11.78 г	11.67 г	6.25
Сухой остаток в экстракте	4.54 %	4.48%	5.28%	5.89%
Вязкость,	Вязкий, при стоянии превращается в нетекучий гель.	Вязкий, текучий гель.	Вязкий, текучий гель.	Вязкая жидкость.
Оценка желательности в баллах (по 10-ти бальной шкале)	3	7	8-9	4
Органолептика	Цвет – буровато-коричневый; Запах – сильно не выражен, слабый травянистый, хвойный (древесный)			

Вывод: На основе проведенных экспериментов для дальнейших исследований был выбран гель ЦИ с модулем экстракции 1:20, показавший лучшие характеристики из всех исследуемых модулей

2. **Оценка влагоудерживающих свойств геля ЦИ на модельных желатиновых пластинках в сравнении с гелями других полимеров**

2.1. Приготовление желатиновых подложек

Таблица 2

ПОДБОР СОСТАВА ПОДЛОЖКИ В %

	№1	**№2**	**№3**	**№4**
Желатин	20	30	40	60
Глицерин	5	7.5	10	15

	№1	№2	№3	№4
Вода	75	62.5	50	25
Итого в %	100	100	100	100

Методика приготовления: Во флаконы вместимостью 100 мл вносили навески из расчета загрузки 50 г смеси. Флаконы вакуумировали. Оставили набухать на 40-60 минут, затем нагрели на кипящей водяной бане до получения однородного раствора.

Опытным путем были выбраны составы желатиновых подложек для дальнейшей работы – №1 и №2.

Приготовление гелей полимеров

Методика приготовления гелей полимеров:

1. **Гель карбопола 1,5%:**

В стакан вместимостью 200 мл внесли 1,5 г карбопола Ультрез 20, прилили 60 мл воды дистиллированной. Перемешивали на магнитной мешалке (ММ) до получения однородной суспензии. Приготовили раствор 1,8 г ТЭА в 40 мл воды дистиллированной. При перемешивании на ММ прилили раствор ТЭА в суспензию карбопола. Перемешали до образования однородного прозрачного геля.

2. **Гидроксиэтилцеллюлоза (Натросол, ГЭЦ) 1,5% р-р, и NaКМЦ (Секол) 1,5% р-р:**

Во флаконы вместимостью 100 мл внесли по 30 г воды дистиллированной. При взбалтывании внесли по 0,9 г полимера. Перемешивали до смачивания полимера, затем добавили еще по 30 мл воды. Тщательно взболтали, вакуумировали, нагревали на водяной бане до кипения. Затем поставили на шейкер на 30 минут, охладили до комнатной температуры.

2.2. **Сравнительное изучение скоростей высыхания гелей (влагоудерживающие свойства гелей)**

Методика выполнения эксперимента:

- В чашки пластмассовые диаметром 3 см внесли по 5,6 г расплава желатина (точная навеска). Охладили до застывания слоя желатина в холодильнике.
- На желатиновую подложку в чашках наносили по 3.4 г гелей (точная навеска).
- Все чашки поместили на поддон. Поставили поддон в климатическую камеру (КК) с заданной температурой и влажностью.
- Через определенные промежутки времени извлекали поддон и взвешивали чашки.

После нескольких предварительных опытов были выбраны следующие условия экспозиции: влажность 80%, температура – 37 °С (температура тела).

Таблица 3

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ЧАШЕК С ЖЕЛАТИНОМ И ОБРАЗЦАМИ ГЕЛЕЙ

№ образца	1 (карбопол)	2 (ГЭЦ)	3 (NaКМЦ)	4 (вода дист)	Гель ЦИ (1:15)	Гель ЦИ (1:20)
Масса чашки ($m_ч$), г	4.60	4.60	4.60	4.60	4.60	4.60
Масса чашки с желатиновой подложкой ($m_ч + m_{ж)}$	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2
Масса чашки с желатиновой подложкой и с гелем (m_o)	13.552	13.609	13.549	13.321	13.672	13.658
Масса геля (m_0-($m_ч + m_ж$))	3.352	3.399	3.279	3.091	3.472	3.458

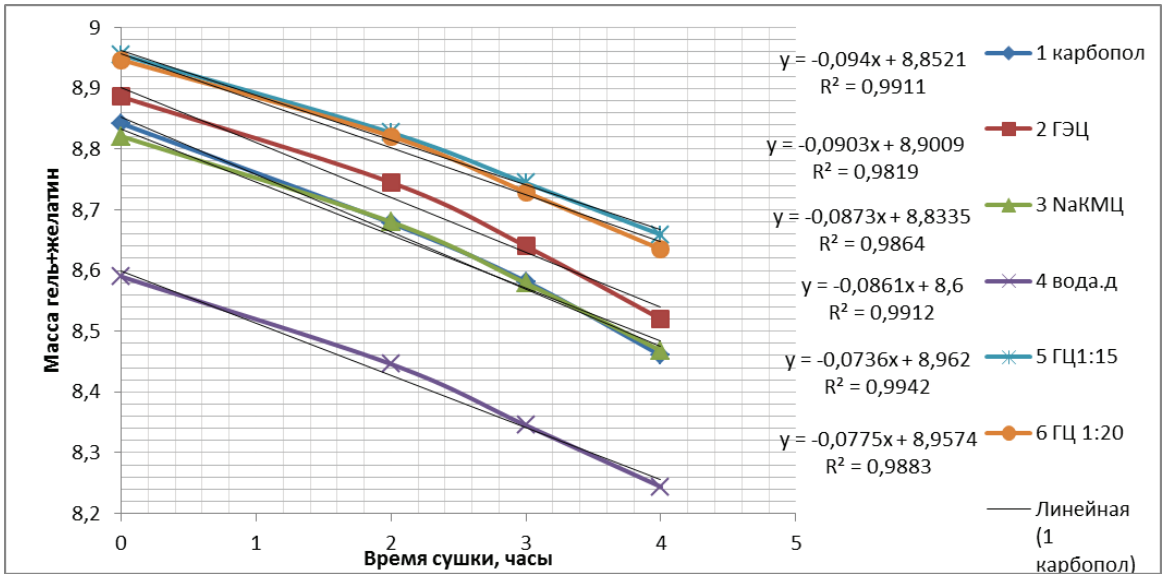


Рис. 1. Кинетика сушки полимерных гелей на желатиновой подложке; влажность 80%, температура – 37 °С.

В начальный период экспозиции при выбранных условиях происходит убыль массы по линейному закону, причем скорость высыхания практически не зависит от вида выбранного геля и его концентрации. Это позволяет в широких пределах варьировать состав готового косметического средства.

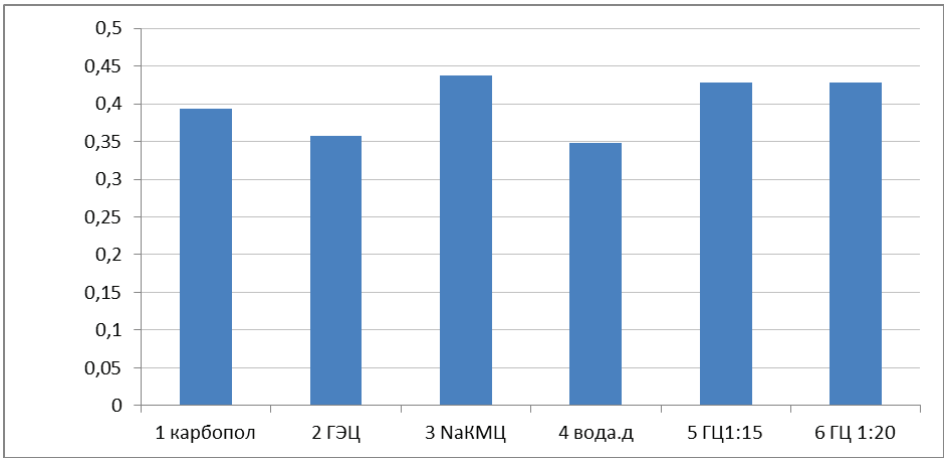


Рис. 2. Масса сухого остатка полимерных гелей с желатиновой подложкой после сушки в КК (влажность 80%, температура – 37 °С) в течение 71 часа.

Испытуемые образцы выдерживали в условиях КК практически до полного высыхания. Остаточные массы представляют собой жесткие деформированные корки. Можно отметить тенденцию к более высокой влагоудерживающей способности гелей ЦИ и NaКМЦ (рис. 2).

Таким образом, все исследуемые гели могут быть использованы для приготовления увлажняющих косметических средств, как раздельно, так и в комбинациях.

3. Разработка методики получения эмульгеля (ЭГ) с экстрактом ЦИ и его качественная оценка.

1. Приготовление ЭГ

Методика приготовления:

Сплавление ПАВ: ланолин, МГД, воск пчелиный, стеарин, кремафор RH-40 отвешивали в стакан, расплавляли на кипящей водяной бане, перемешивали до однородности. К сплаву приливали 12 г соевого масла, тщательно перемешивали до однородности.

Таблица 4

СОСТАВ ЭГ С ГЕЛЕМ ЦИ

Состав	1
	На 100 г
Масло соевое	12
Сплав, в его составе	
Ланолин	4
МГД	3
Воск пчелиный	1
Стеарин	1
Кремафор RH-40 (оксиэтилированное гидрогенизированное касторовое масло)	2
Всего сплав ПАВ+масло	23
Водный р-р – гель, в его составе:	
Отвар-гель цетрарии 1:20 отфильтрованный	71,5
Триэтаноламин (ТЭА)	0,2
Пропиленгликоль (ПГ)	5
Нипагин	0,3
Всего водной фазы	77
Итого:	100

Приготовление водного раствора: ТЭА и нипагин растворяли в ПГ в пенициллиновом флаконе. В стакан емк.200 мл вносили 71,2 геля цетрарии. Нагревали на водяной бане до ~70 °С. Прибавили к гелю содержимое флакона (р-р ТЭА и нипагина в ПГ), перемешали до однородности.

Помещали оба стакана – с водным раствором и сплавом – в термошкаф с температурой 70 °С, чтобы оба стакана имели температуру ~70 °С. Приливали сплав к водному р-ру при 70 °С при тщательном энергичном перемешивании. Охлаждали при комнатной т-ре при перемешивании.

Для исключения образования микропены в состав ЭГ вводили 1% диметикона. Диметиконы часто используют в увлажняющих композициях для уменьшения забеливающих характеристик кремов при нанесении, а также для улучшения органолептических свойств (обеспечивают лучшее скольжение и растекаемость) и создания ощущения шелковистости [1].

Таблица 5

СВОЙСТВА ПОЛУЧЕННЫХ ОБРАЗЦОВ ЭГ

Варианты	1 (Без добавления диметикона)	2 (С добавлением диметикона)
Органолептика,	Средняя вязкость, средне распределяется по коже. После нанесения на коже остается ощущение жирности и белые разводы (микропена)	Средняя вязкость, хорошо распределяется по коже. После нанесения не оставляет микропены
Оценка желательности (1-10)	6	8
Устойчивость эмульсии (в пробирке 100°С, 1 час)	V =3 $V_{эм}$=1 33%	V =3 $V_{эм}$=1 33%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований разработана технология получения гелей цетрарии исландской, пригодных для введения в составы увлажняющих косметических средств. Разработаны состав и технология получения эмульгеля с экстрактом цетрарии, проведена оценка его органолептических свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. Орасмяэ-Медер, О. Шатрова. «Наука красоты», Москва, 2016 г.

2. А. Марголина, Е. Эрнандес, О. Зайкина. «НОВАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ». – М.: ООО «Фирма “Клавель”», 2002, 208 с.

3. ГОСТ 13727-68. Слоевища лишайника цетрарии исландской (мха исландского). – М.: Комитет стандартов, мер и измерительных приборов при Совете Министров СССР.

4. Блехер Л. Б., Колосова Т. И. Лечебное применение лекарственных растений. – Санкт-Петербург: ТЦ «Северо-Запад» СПБО СФК, 1992. – 378 с.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF MEDICAL-COSMETICS BASED ON ISLAND MOSS

Litvinova D.A., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Compositions and methods for producing gel Icelandic moss, have been developed. Evaluation of water-holding capacity of the gel Icelandic moss compared to Carbopol gels “Ultrez 20”, hydroxyethyl cellulose, NaCMC. Designed composition and method for producing emulgelya Icelandic moss.

Keywords: *island moss, water-holding ability, gel forming agent.*

REFERENCES

1. T. Orasmea-Meder, O Shatrova. «Science beauty», Moscow, 2016.

2. A. Margolina, E. Ernandez, O. Zaikina «New Cosmetology» – M.: OOO “Firm “Klavel”, 2002, 208 p.

3. GOST 13727-68 lichen thallus Iceland Moss (Moss Icelandic). – M .: Committee of standards, measures and instruments under the Council of Ministers of the USSR.

4. Bleher LB, Kolosova T.I. Therapeutic use of medicinal plant – Sank-Petersburg: TC “North-West” SPBO SFK, 1992. – 378 p.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПРЕДНАПОЛНЕННЫХ ШПРИЦАХ

Лубчук М.В., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Марченко А.Л**., доцент каф. ПТЛП, к. ф. н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Lubchuk.Mariya@pharminnotech.com

В статье приведен перечень основных и наиболее известных методов анализа риска, представлена схема процесса управления риском, а также выявлены возможные причины рисков в производстве преднаполненных шприцев и предложена модель для снижения возможных рисков.

Ключевые слова*: риск, оценка рисков, модель для оценки рисков, преднаполненные шприцы, идентификация рисков.*

В связи с многообразием и постоянным развитием лекарственных препаратов, технологических процессов производства, а также технических средств для осуществления различных технологических операций, невозможно полностью охватить все возможные критические факторы в производстве лекарств. Для выявления таких факторов предложен подход, основанный на оценке рисков для качества. Применение этого подхода позволяет своевременно идентифицировать возможные риски для качества продукции и принять необходимые меры по их устранению или снижению влияния на качество на разных стадиях жизненного цикла лекарственного препарата[3].

Для более полного понимания того, что такое управление риском, важно также четко определить объект управления, т.е. само понятие риска.

В словаре Н. Уэбстера «риск» определяется как «опасность, возможность убытка или ущерба». В словаре С.И. Ожегова «риск» определяется как «возможность опасности» или как «действие наудачу в надежде на счастливый исход». Существуют и другие определения «риска» – это вероятность возникновения убытков; вероятность (угроза) потери предприятием части своих ресурсов, недополучения доходов или появления дополнительных расходов в результате осуществления определенной производственной и финансовой деятельности[3]. Во всех указанных определениях выделяется такая характерная особенность риска как опасность, возможность неудачи.

Менеджмент рисков – интегральная часть эффективной системы качества, и фармацевтического в том числе. Менеджмент рисков представляет собой систематический процесс определения возможного появления опасностей, оценки их последствий, их управления и анализа эффективной системы[1].

Оценка риска.

Цель оценки риска – проанализировать и оценить идентифицированные виды риска и определить, требуется ли их обработка.

Анализ риска:

- качественная и количественная оценка;
- использование схем, диаграмм, матриц.

Оценивание риска:

- сравнение уровня риска с приемлемыми критериями и установка начальных приоритетов для обработки риска;
- осуществление в соответствии с выбранными диаграммами и матрицами

Принятие риска:

- риск может быть принят без обработки (или дальнейшей обработки);
- этот риск должен быть включен в реестр проектного риска для проведения эффективного мониторинга;
- непринятые виды риска обрабатываются.

Последовательная триада «выявить, оценить и уменьшить» выражают суть процесса управления рисками на предприятии. Если выявление факторов риска предполагает формирование их единого ранжированного списка, то идентификация рисков может рассматриваться также как выявление факторов, но уже применительно к конкретной области. Идентификация рисков – это процедура выявления наиболее существенных качественных и количественных характеристик риска путем сопоставления:

- с вероятностью возникновения данных событий;
- с размером предполагаемого ущерба от возникновения сопутствующих им событий;
- с возможностями функциональных и производственных подразделений предприятия и т.д.[1].

Для создания модели определения рисков используют традиционную схему управления рисками для качества, в соответствии с руководящими указаниями ICH Q10 (рис. 1).

Существуют несколько основных и наиболее известных методов анализа риска: FMEA (Анализ причин и последствий отказа), FMECA (Анализ характера, последствий и критичности отказа), FTA (Анализ дерева ошибок), ETA (анализ дерева событий), HAZOP (Исследования опасностей и пригодности к эксплуатации), HACCP (Критические контрольные точки), PHA (Предварительный анализ опасности), HRA (Оценка влияния на надежность человеческого фактора), Контрольные листы и контрольные карты по Шухарту, Диаграммы причин и эффектов (диаграмма Ишикава)[5]. Каждый из методов имеет свои положительные стороны и недостатки. Выбор метода зависит от многих факторов (производимый продукт, тип производства, опыт работы с данным продуктом и другие) и является не простой задачей.

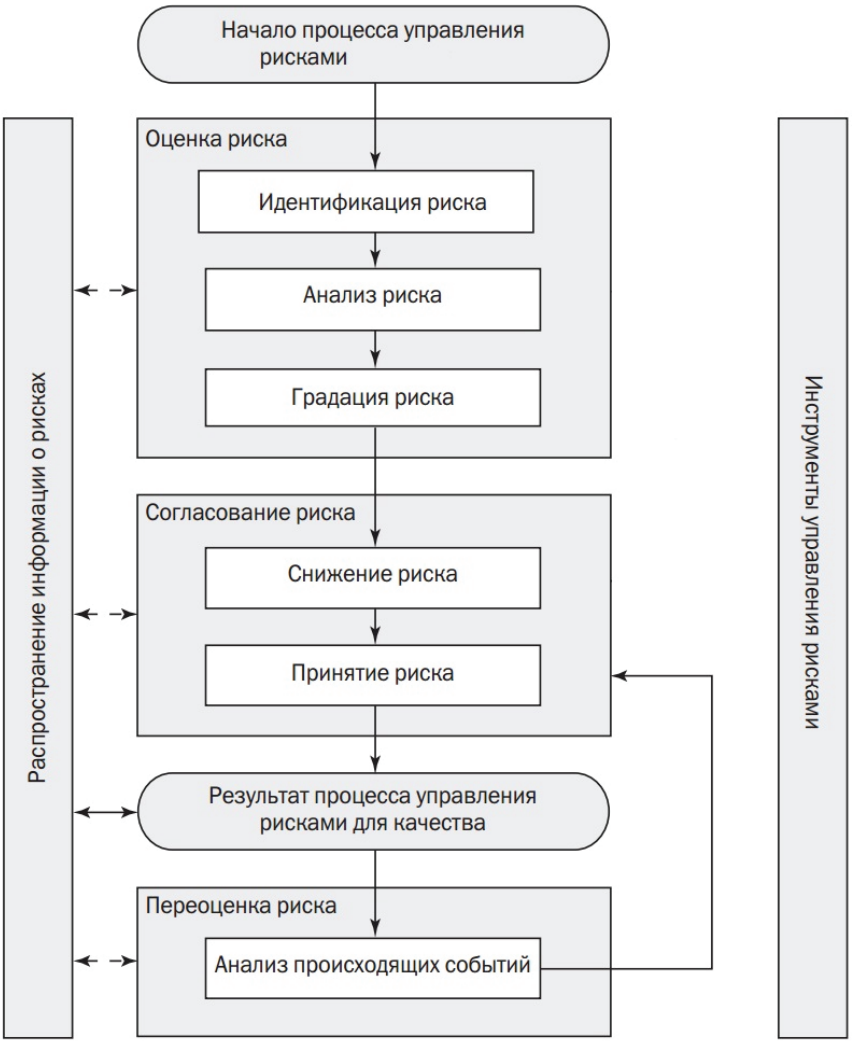


Рис. 1. Схема управления рисками для качества.

В процессе производства преднаполненных шприцев следует выделить одну из наиболее критических стадий – упаковку преднаполненных шприцев, нами проведен ее более детальный анализ с точки зрения оценки рисков.

Для определения потенциальных рисков на линии упаковки преднаполненных шприцев процесс был детализирован и выявлены потенциальные источники и возможные причины возникновения вероятных рисков.

В эти операции вовлечены материалы, оборудование, помещение, персонал, документация и, соответственно, контроль всех параметров, которые непосредственно влияют на надлежащую упаковку преднаполненных шприцев. Была построена «Диаграмма Ишикавы» в «голове» которой – «надлежащая упаковка преднаполненных шприцев». Категория процесса, или косточки скелета, влияющие на процесс, это риски. В каждой категории определены подкатегории – причины, которые могут сделать категорию критическим параметром процесса надлежащей упаковки. Для более детального анализа рассмотрен один из самых критических параметров – ветвь диаграммы «Материалы».

Далее составлена таблица для определения уровня риска, в которой принято следующее:

Вероятность возникновения риска (Р):

- 1 – очень редко (1 раз в год)
- 2 – редко (1 раз в квартал)
- 3 – иногда (1 раз в месяц)

• 4 – часто (1 раз в неделю)
• 5 – очень часто (1 раз в смену).
Значимость риска (последствия для пациента) (M):
• 1 – малое влияние на пациента
• 2 – некритическое влияние на пациента
• 3 – критическое влияние на пациента
Вероятность обнаружения риска (N):
• 1 – легко обнаружить
• 2 – не просто обнаружить
• 3 – сложно обнаружить (1 раз в месяц)
Уровень риска (S) определяется по следующей формуле:
S=P*M*N [1].

С помощью установленных критериев оценки, выявлены возможные риски при производстве предварительно наполненных шприцев и предложены мероприятия, позволяющие снизить определенный риск (табл. 1).

Таблица 1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКОВ И МЕРОПРИЯТИЯ ПО СНИЖЕНИЮ ОПРЕДЕЛЕННОГО РИСКА

Материалы	Вероятность возникновения риска, P	Значимость риска, M	Вероятность обнаружения риска, N	Уровень риска, S	Мероприятия по снижению определенного риска
Наличие внешних повреждений штока	3	3	2	18	Транспортировка в более жесткой таре (дополнительное соглашение с поставщиком)
Наличие повреждений иглы	2	3	3	18	Транспортировка в более жесткой таре; установка датчиков контроля в процессе подачи игл
Недостаточное количество необходимой информации на самоклеющейся ленте	3	1	1	3	Урегулировать соглашение с поставщиком, установить датчики для обнаружения необходимой информации
Наличие механических включений в шприце	2	2	2	8	Установить оборудование для обнаружения мех.включений.
Недостаточное количество инструкций	3	3	1	9	Правильная организация работы, контроль за 2 недели доставки, наличие запасного поставщика
Складки на этикетке	4	2	1	8	Транспортировка в более жесткой таре
Неразборчивость печатной информации на этикетке	4	2	2	16	Урегулировать соглашение с поставщиком, ужесточить требования, доп. входной контроль
Наличие загрязнений на пачке	1	3	1	3	Доп. входной контроль, урегулировать соглашение с поставщиком или заключить договор с другим поставщиком
Неразборчивость печатной информации на инструкции	4	2	2	16	Урегулировать соглашение с поставщиком, ужесточить требования, доп. входной контроль

Материалы	Вероятность возникновения риска, P	Значимость риска, M	Вероятность обнаружения риска, N	Уровень риска, S	Мероприятия по снижению определенного риска
Наличие повреждений транспортной тары	5	1	1	5	Доп. входной контроль, урегулировать соглашение с поставщиком или заключить договор с другим поставщиком
Наличие складок на инструкции	5	2	1	10	Транспортировка в более жесткой таре
Недостаточное количество транспортной тары	3	1	1	3	Правильная организация работы, контроль за 2 недели доставки, наличие запасного поставщика
Недостаточное количество этикеток	2	3	2	12	Доп. входной контроль, урегулировать соглашение с поставщиком или заключить договор с другим поставщиком
Наличие складок на этикетке	4	2	1	8	Транспортировка в более жесткой таре

Согласно методологии в рамках данной работы были исключены вероятные риски. Таким образом, за счет рекомендуемых мероприятий можно понизить уровни риска до следующих показателей (табл. 2).

Таблица 2

ОЦЕНКА ВЕЛИЧИНЫ РИСКОВ ПОСЛЕ РЕКОМЕНДУЕМЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Материалы	Вероятность возникновения риска, P	Значимость риска, M	Вероятность обнаружения риска, N	Уровень риска, S
Наличие внешних повреждений штока	2	3	1	6
Наличие повреждений иглы	2	3	2	12
Недостаточное количество необходимой информации на самоклеющейся ленте	2	1	1	2
Наличие механических включений в шприце	2	2	1	1
Недостаточное количество инструкций	2	3	1	6
Складки на этикетке	2	1	1	2
Неразборчивость печатной информации на этикетке	2	2	2	8
Наличие загрязнений на пачке	1	2	1	2
Неразборчивость печатной информации на инструкции	2	2	2	8
Наличие повреждений транспортной тары	3	1	1	3
Наличие складок на инструкции	3	1	1	3
Недостаточное количество транспортной тары	2	1	1	2
Недостаточное количество этикеток	2	3	2	12
Наличие складок на этикетке	3	2	1	6

Результаты анализа рисков важны не только для устранения или снижения неблагоприятных воздействий на качество. Они также используются при квалификации проекта и при проведении аудита производства на соответствие требованиям GMP, а также при квалификации и валидации существующего производственного участка.

Для того – чтобы научиться профессионально управлять рисками, нужно накопить определенный опыт. Результат управления рисками – это гарантия качества продукции, гарантия соблюдения нормативных требований, гарантия стабильной прибыли, а значит – гарантия стабильности. Управляя рисками, мы обеспечиваем качество работы и лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 51901.12-2007 (МЭК 60812:2006) Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий отказов. –М.: Стандартинформ, 2008.

2. Приказ Минпромторга РФ от 14 июня 2013 г., № 916 “Об утверждении правил организации производства и контроля качества лекарственных средств”

3. Спицкий О.Р. АНАЛИЗ РИСКОВ ДЛЯ КАЧЕСТВА ПРИ ПЕРЕНОСЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПРОЕКТИРОВАНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА [Электронный ресурс] /О.Р. Спицкий, В.В. Береговых.// Инновационный центр развития образования и науки – 2014 – режим доступа: http://izron.ru/articles/informatsionnye-tekhnologii-v-meditsine-i-farmakologii-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhdunaro/sektsiya-50-tekhnologiya-polucheniya-lekarstv-spetsialnost-14-04-01/analiz-riskov-dlya-kachestva-pri-perenose-tekhnologii-i-proektirovanii-farmatsevticheskogo-proizvods/ (Дата обращения 20.02.17)

4. ICH Q9 Quality Risk Management. ICH Harmonised Tripartite Guideline. – 2005. – 9 November. – 19 P.

5. The Effective Management of Change Across the ICH Q10 Lifecycle – 2011 – 4 October – 10 P.

6. Преднаполненные шприцы SECUREJECT® [Электронный ресурс]/ Фармацевтическая отрасль – 2011 – №3 режим доступа: http://www.technocom.at/download/leaflet/brevetti.pdf (дата обращения: 20.02.17).

SUMMARY

DEFINITION OF RISK PRODUCTION OF MEDICINES IN PRE-FILLED SYRINGES

Lubchuk M.V. 2nd master student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

This article lists the major and best-known methods of risk analysis, is a diagram of the risk management process, as well as identified possible risk factors in the production of prefilled syringes and the model to reduce the possible risks.

Keywords: *risk, risk assessment model for risk assessment, pre-filled syringes, the identification of risks.*

REFERENCES

1. GOST R 51901.12-2007 (IEC 60812: 2006) Risk Management. The method of analysis modes and effects otkazov. – M .: Standartinform 2008.

2. Order of June 14, 2013, number 916 «On approval of rules for the organization of production and quality control of drugs»

3. Spitsky OR RISK ANALYSIS FOR QUALITY IN THE TRANSFER OF TECHNOLOGY AND DESIGN pharmaceutical production [electronic resource] /O.R. Spitsky, VV Shore .// Innovation Centre for Development of Education and Science – 2014 – Access mode: http://izron.ru/articles/informatsionnye-tekhnologii-v-meditsine-i-farmakologii-sbornik-nauchnykh-trudov-po-itogam-mezhdunaro/ sektsiya-50-tekhnologiya-polucheniya-lekarstv-spetsialnost-14-04-01 / analiz-riskov-dlya-kachestva-pri-perenose-tekhnologii-i-proektirovanii-farmatsevticheskogo-proizvods / (reference date 02/20/17)

4. ICH Q9 Quality Risk Management. ICH Harmonised Tripartite Guideline. – 2005. – 9 November. – 19 P.

5. The Effective Management of Change Across the ICH Q10 Lifecycle – 2011 – 4 October – 10 P.

6. Prefilled syringes SECUREJECT® [electronic resource] / Pharmaceutical industry – 2011 – №3 access mode: http://www.technocom.at/download/leaflet/brevetti.pdf (reference date: 20/02/17)

ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРОДУЦИРУЕМЫХ СТРЕПТОМИЦЕТАМИ

Лукашевич Е.О.*, магистрант 1 года обучения
Руководители: **Яковлева Е.П.***, д.б.н., проф.; **Бойкова И.В.****, к.б.н., в.н.с.
* Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация
**ФГБНУ «ВИЗР»,196608, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ш. Подбельского, д. 3, Российская Федерация

***E-mail*:** Ekaterina.Lukashevich@pharminnotech.com

Проведен обзор литературы по использованию биологически активных веществ, продуцируемых микроорганизмами рода *Streptomyces*, в качестве фунгицидов.

Ключевые слова: *стрептомицет, антифунгальная активность.*

Антибиотики – большой класс природных соединений обладающих высокой биологической активностью и специфичностью действия. Антибиотики широко используются не только в медицине и ветеринарии как химиотерапевтические средства, но и в других областях практической деятельности человека – в растениеводстве для борьбы с фитопатогенными организмами, наносящими большой вред сельскому хозяйству.

Особенно высока потребность в противогрибковых антибиотиках, так как в количественном отношении они составляют незначительную часть от общего числа известных антибиотиков, а области их возможного применения постоянно расширяются. Потребность в антифунгальных препаратах, пригодных для медицинского применения, опережает реальные результаты их скрининга и целенаправленной химической трансформации. Медицинская и ветеринарная практика, служба защиты растений, пищевая и целлюлозно-бумажная промышленность испытывают нужду в высокоактивных и малотоксичных препаратах, способных подавить многообразные формы грибов-паразитов. Именно поэтому проблемы поиска продуцентов новых противогрибковых антибиотиков, получение их аналогов методами химической или микробиологической трансформации, интенсификации технологий уже существующих производств известных препаратов, очевидно, еще долго будут оставаться актуальными.

Особую группу составляют противогрибковые макролидные неполиеновые антибиотики природного происхождения, к которым, в частности, относятся сапромицетин, копиамицин, скопафунгин, ЛИА-0111, ЛИА-0112, нифимицин, нифитрицин, гуанидилфунгины А и В, мемомицин, меланоспорин, неокопиамицин и др. К этой же группе фунгицидов относится антибиотик немедицинского назначения имбрицин, продуцентом которого является Streptomyces imbricatus. Для всех представителей противогрибковых неполиеновых макролидов характерен более широкий спектр действия, чем у полиеновых макролидов: они подавляют рост грибов, дрожжей, простейших и, в меньшей степени – грамположительных бактерий и микобактерий.

Имбрицин обладает высокой фунгицидной активностью, широким спектром действия, низкой токсичностью, а также высокой стабильностью и низкой летучестью. Указанные свойства позволяют отнести имбрицин к числу противогрибковых агентов, перспективных для использования в составе биоцидных средств.

Положительные свойства противогрибковых неполиенов, и в частности имбрицина, позволяют использовать его в пищевой промышленности в качестве фунгицидного наполнителя в полимерных пленках для защиты продуктов от плесневения. Также имбрицин предложен в качестве возможного биоцида для защиты целлюлозосодержащих материалов от микоповреждений.

Установлено, что введение имбрицина в качестве биоцида в бумажную массу при изготовлении бумаги методом АДФ способствует и повышению биостойкости бумаги, и сохранению ее высокой стабильности в процессе искусственного старения.

Имбрицин так же используется в изготовлении сыров. В сыроделии традиционным приемом защиты поверхности головок сыра от плесневения при созревании, реализации и хранении является их обработка специальными антимикробными веществами (консервантами), содержащими действующие вещества, которые ограничивают или препятствуют развитию нежелательной микрофлоры. Для этой цели используются различные химические препараты. Наиболее эффективными и известными средствами борьбы с плесневением сыров считают фунгициды микробного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mahendra R., Advances in Fungal Biotechnology, SGB Amravati University Maharashtra , India, 2009.
2. Atta, Houssam M., Production, Purification, Physico-Chemical Characteristics and Biological Activities of Antifungal Antibiotic Produced by Streptomyces antibioticus, American-Eurasian Journal of Scientific Research, 2010.
3. Мамедова Р.С., Актиномицеты-антагонисты и их действие на возбудителя вертициллезного вилта и хлопчатник, Ташкент, 2000.

SUMMARY

FUNGICIDAL ACTIVITY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES PRODUCED BY STREPTOMYCETES

Lukashevich E.O., 1st year master student,
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A review of the literature on the use of biologically active substances produced by microorganisms of the genus Streptomyces as fungicides is reviewed.

Keywords: *streptomycetes, antifungal activity.*

REFERENCES

1. Mahendra R., Advances in Fungal Biotechnology, SGB Amravati University Maharashtra , India, 2009.
2. Atta, Houssam M., Production, Purification, Physico-Chemical Characteristics and Biological Activities of Antifungal Antibiotic Produced by Streptomyces antibioticus, American-Eurasian Journal of Scientific Research, 2010.
3. Mamedova R.S., Actinomyces like a antagonist, and their activity on pathogen of verticillated wilt and cotton-plant, Tashkent, 2000.

УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫХОДА АКТИВНЫХ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ, СИНТЕЗИРУЕМЫХ ЧАЙНЫМ ГРИБОМ (MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU), ПОДБОРОМ СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ

Лунева Н.М., магистрант 1 года обучения
Руководители: **Серкова А.Н.,** к.фарм.н., доцент, **Глазова Н.В.,** к.х.н., доцент,
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: nataliya.luneva@pharminnotech.com

Чайный гриб (Medusomyces Gisevi Lindau) – симбиоз микроорганизмов, широко используемый в пищевой, фармацевтической и косметической промышленностях. На основании литературных источников в статье рассмотрены различные варианты состава питательных сред для культивирования чайного гриба [1;2;6;7]. Предложены новые решения для создания оптимальных условий с целью увеличения выхода активных протеолитических ферментов из культуральной жидкости чайного гриба.

Ключевые слова: *чайный гриб, культуральная жидкость, кислая протеаза, питательная среда*

Чайный гриб представляет собой симбиоз дрожжей (Saccharomyces Ludwigii, Saccharomyces Cerevisiae) и уксуснокислых бактерий (Acetobacter). Вследствие того, что в культуральной жидкости представлены продукты жизнедеятельности одновременно и дрожжей и бактерий, состав ее очень сложен [4].

На сегодняшний день нативный раствор чайного гриба особенно широко применяется в пищевой промышленности. Большинство напитков на основе нативного раствора Medusomyces Gisevi Lindau запатентованы [7]. Сфера применения нативного раствора чайного гриба в настоящее время расширяется, помимо пищевой промышленности теперь его используют в фармацевтической (например, в виде капсул в

качестве биологически активной добавки [8]) и косметической промышленностях (в составе очищающих гелей и омолаживающих кремов [5]) .

Ранее из культуральной жидкости уже получали индивидуальные активные фармацевтические субстанции такие как: антимикробные вещества (антибиотик медузин), витамины, полисахариды. Ферментному составу культуральной жидкости уделялось меньше внимания. Целью исследования является подбор состава питательной среды для накопления активных протеолитических ферментов. Гидролитические ферменты (амилаза, липаза и протеаза) входят в состав препаратов для лечения ферментативной недостаточности. На сегодняшний день эта тема малоизучена.

Согласно литературным данным, существуют различные среды для культивирования чайного гриба. Так, в качестве среды использовали 10%-ный раствор сахара в черном чае [2], Л.Т. Даниелян использует для культивирования растворы, содержащие азотсодержащие вещества (аммонийные соли, аммонийные фосфаты, лимонную кислоту, крахмал, глицерин, дрожжевые экстракты [3]. В патенте 2015 года указывают в качестве питательной среды углеводсодержащую среду, отличающуюся тем, что в качестве источника углеводов и стимулятора роста используют высушенный гомогенат подмора пчел из расчета 8-10 г на 1 л питательной среды [7]. Митрофанов, Будаев и Сакович использовали в качестве источника углерода сахарозу.

Все эти среды обладают своими достоинствами и недостатками. Среди недостатков можно отметить следующие: дороговизна компонентов, нестабильность и нестандартность компонентов, длительное созревание продуцента. Большинство сред подобраны для увеличения прироста биомассы гриба, что не является необходимым в данном исследовании. Таким образом, первым этапом работы является подбор оригинального и оптимального состава среды для увеличения синтеза активных гидролитических ферментов.

Помимо кислой протеазы в составе культуральной жидкости чайного гриба присутствует значительное количество липолитических ферментов. Исходя из условий роста (комнатная температура) сделали предположение об инактивации липолитических ферментов протеолитическими. Поэтому еще одним направлением исследований является подбор условий для снижения активности протеолитических ферментов в культуральной жидкости Medusomyces Gisevi Lindau. Для снижения активности протеолитических ферментов решили изучить изменение температуры проведения культивирования, а также применение синтетических и натуральных ингибиторов протеаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладышева, Е. К. Изучение биосинтеза бактериальной целлюлозы культурой Medusomyces gisevii J. Lindau на средах с различной начальной концентрацией глюкозы / Е. К. Гладышева // Фундаментальные исследования. – 2015. – №2-1 – С.13-17.

2. Головинская, О.В. Технология пшеничного хлеба с применением культуральной жидкости гриба Medusomyces Gisevi: диссертация на соискание ученой степени канд. техн. наук: 05.18.07. СПб, 2013. – 127 с.

3. Даниелян, Л.Т. Чайный гриб (Kombucha) и его биологические особенности / Л.Т. Даниелян. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 176 с. [Электронный ресурс]. Систем. требования: Adobe Reader. – URL: http://www.skif.biz/files/b32901.pdf (дата обращения: 09.02.2017).

4. Лунева, Н. М. Белковый состав нативного раствора чайного гриба (Medusomyces Gisevi Lindau) / Н.М. Лунева, А.Н. Серкова // Сборник VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – СПб: Изд-во СПХФА. – 2016. – 253-254 с.

5. Массариба – интернет-магазин натуральных и органических средств по уходу за собой и своим домом. [Электронный ресурс]. URL: http://www.massariba.com/product/vosstanavlivayuschiy-gel-dlya-kozhi-vokrug-glaz (дата обращения: 09.02.2017).

6. Митрофанов, Р. Ю. Получение и свойства гель-пленки бактериальной целлюлозы / Р. Ю. Митрофанов, В. В. Будаева, Г. В. Сакович // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010 – № 18. – с.587-592.

7. Пат. 2556121 РФ. Способ получения настоя чайного гриба / Р. Н. Низамов, Р. Р. . Р. Сафиуллин, А. А. Иванов, М. З. Тухфатуллов, А. В. Иванов, К. В. Сычев // – 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://www.findpatent.ru/patent/255/2556121.html (дата обращения: 09.02.2017).

8. iHerb.com. – 1997-2017 [Электронный ресурс]. Дата обновления: 2017. – URL: http://ru.iherb.com/pr/pronatura-kombucha-capsules-555-mg-90-capsules/15481 (дата обращения: 05.02.2017).

SUMMARY

THE INCREASE OF THE EXTRACTION OF KOMBUCHA'S (MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU) PROTEOLITIC ENZYMES AS A RESULT OF FORMULATION OF CULTURE MEDIUM

Luneva N.M., 1st year student of Master course
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Kombucha (Medusomyces Gisevi Lindau) is a symbiosis of microorganisms widely used in food industry, pharmaceutical industry and beauty industry. In the article are mentioned different types of culture medium for cultivation of the kombucha that were found in the literature. New approaches for increasing the activity of the proteolytic enzymes were suggested.

Keywords: *kombucha, cultural liquid, protease, culture medium.*

REFERENCES

1. Gladisheva, E. K. Study into biosynthesis of bacterial cellulose by Medusomyces gisevii J. Lindau on media with different glucose consentration / E. K. Gladisheva // Fundamental research. – 2015. – №2-1 – p.13-17.

2. Golovinskaya O. V. The technology of bread production based on cultural liquid of Medusomyces Gisevi: dissertatsiya na soiskaniye uchenoi stepeni kand. tehn. nauk: 05.18.07. Saint-Petersburg, 2013. – 127 p.

3. Daniyelyan, L.T. Kombucha and its biological characteristics. Moscow: OAO Izd-vo «Meditsina», 2005. – 176 s.

4. Luneva N.M. Protein composition of the Kombucha's native solution (Medusomyces Gisevi Lindau) / N.M. Luneva, A.N. Serkova // Conference of Students and Postgraduates with International Participation "Young Pharmacy Potential of the Future", Saint-Petersburg, 25-26.04.2016. P. 253-255

5. Massariba – online store of natural and organic care products. URL: http://www.massariba.com/product/vosstanavlivayuschiy-gel-dlya-kozhi-vokrug-glaz (access date: 09.02.2017).

6. Mitrofanov, R. Y. Production and properties of the gel-coating of bacterial cellulose / R. Y. Mitrofanov, V. V. Budayeva, G. V. Sacovich // Himiya v interesah ustoichivogo razvitiya. – 2010 – № 18. – p.587-592.

7. Pat. 2556121 RF. Method of production Kombucha infusion / R. N. Nizamov, R. R. Safiullin, A. A. Ivanov, M. Z. Tuhfatullov, A. V. Ivanov, K. V. Sichev // – 2015. URL: http://www.findpatent.ru/patent/255/2556121.html (access date: 09.02.2017).

8. iHerb.com. – 1997-2017. – URL: http://ru.iherb.com/pr/pronatura-kombucha-capsules-555-mg-90-capsules/15481 (access date: 05.02.2017).

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА, ОБЛАДАЮЩЕГО ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Макаренко С.В., магистрант
Руководитель: **Гурина Н.С.,** докт. биол. наук, проф.
Белорусский государственный медицинский университет,
220116, Минск, пр-т Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

E-mail: sa6ina-1994@mail.ru

Разработан компонентный состав сбора, обладающего предполагаемой гипогликемической активностью. Определено оптимальное соотношение компонентов сбора, которое позволит получить максимальный фармакологический эффект. Проведён качественный анализ биологически активных веществ, присутствующих в сборе. Определены числовые показатели доброкачественности сбора: общая зола, зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, потеря в массе при высушивании.

Ключевые слова: *лекарственное растительное сырьё, гипогликемический сбор, показатели доброкачественности.*

Сахарный диабет является серьезной медико-социальной проблемой XXI века. Около 60 миллионов человек в Европейском регионе больны диабетом. Распространенность этого заболевания растет во всех возрастных группах, при этом в некоторых странах им болеют 10–15% населения [1].

В настоящее время в связи с внедрением в современную медицинскую практику препаратов инсулина, а также пероральных противодиабетических средств, достигнуты значительные успехи в лечении больных сахарным диабетом [2]. Вместе с тем, в лечении последних существует и ряд нерешенных вопросов, в том числе связанных с развитием побочных эффектов лекарственной терапии [3,4]. В связи с чем, совершенствование фармакотерапии больных сахарным диабетом по-прежнему является актуальным.

Лекарственные растения (ЛР) широко используются в комплексной терапии сахарного диабета. Существует несколько гипотез относительно механизмов гипогликемического действия лекарственных растений:

1. Растительные вещества обогащают организм щелочными радикалами: в слабощелочном растворе в присутствии $Ca(OH)_2$ глюкоза может спонтанно превращаться во фруктозу и маннозу, для усвоения которых не требуется инсулин (малина обыкновенная, помидор съедобный и др.).

2. Растительные вещества – производные гуанидоизоамилена. С одной стороны являются сильными основаниями и могут действовать по механизму, описанному в пункте 1, с другой – действие, подобное бигуанидам, которые уменьшают инсулинорезистентность (фасоль обыкновенная, галега лекарственная, черника обыкновенная, пырей ползучий и др.).

3. ЛР, восстанавливающие β-клетки поджелудочной железы (зверобой продырявленный, золототысячник зонтичный, черника обыкновенная и др).

4. ЛР, участвующие в регуляции иммунитета (элеутерококк колючий, лимонник китайский, родиола розовая, левзея сафлоровидная и др.) [5].

Цель работы: разработка состава лекарственного растительного сбора, обладающего гипогликемической активностью.

Задачи:

1. Разработать критерии выбора лекарственных растений, которые могут быть включены в состав гипогликемического сбора;

2. Разработать компонентный состав сбора, обладающего предполагаемой гипогликемической активностью;

3. Определить оптимальное соотношение компонентов сбора, которое позволит получить максимальный фармакологический эффект;

4. Провести качественный анализ биологически активных веществ (БАВ), присутствующих в сборе;

5. Определить числовые показатели доброкачественности сбора: общую золу, золу, нерастворимую в хлористоводородной кислоте, потерю в массе при высушивании.

Экспериментальная часть

При выборе лекарственного растительного сырья (ЛРС) для включения растений в состав гипогликемического сбора были разработаны следующие критерии:

1. Фармакологический критерий.

В сбор должны входить растения, соответствующие перечисленным позициям:

• ЛР, способствующие восстановлению β–клеток;

• ЛР, усиливающие восприимчивость клеток к инсулину;

• ЛР – источники витаминов и минералов;

• ЛР, обладающие антиоксидантными свойствами.

2. Растения должны быть занесены в Государственную фармакопею Республики Беларусь или зарегистрированы в виде БАД.

3. При выборе ЛРС учитывалась возможность культивирования, запасы в Республике Беларусь.

Учитывая данные критерии был разработан сбор с предполагаемой гипогликемической активностью:

1. Черника обыкновенная (Vaccinium myrtillus) – побеги;

2. Брусника обыкновенная (Vaccinium Vitis-idaea) – листья;

3. Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) – трава.

Проанализировав механизмы действия ЛР, входящих в состав сбора, было избрано оптимальное соотношение компонентов:

• побеги черники – 1 часть. Побеги черники содержат гликозиды миртиллин и неомиртиллин. Это бигуанидинсодержащее ЛРС, БАВ которого защищают инсулины от разрушения пептидазами, улучшают транспорт глюкозы в клетки.

• листья брусники – 0,5 частей. Механизм гипогликемического действия брусники связан с уменьшением уровня глюкозы в крови за счет мочегонного эффекта.

• трава зверобоя – 0,5 частей. Данный компонент сбора улучшает метаболические процессы в организме, что способствует облегчению симптоматики заболевания, его течение.

Объектом исследования служило ЛРС, приобретенное в аптеках города Минска (брусники листья (измельченное сырье 50,0 г), зверобоя трава (измельченное сырье 50,0 г) – ООО «Биотест», Гродно; черники побеги (измельченное сырье 50,0 г) – ООО «Фармгрупп», Россия), из которого был составлен лекарственный растительный сбор.

Качественное определение БАВ в сборе проводилось с использованием общепринятых качественных реакций на следующие группы: флавоноиды, дубильные вещества, антраценпроизводные, сапонины, алкалоиды [6].

Качественные реакции на наличие в водном извлечении (настой) исследуемого сбора флавоноидов, дубильных веществ, а также производных 1,8-дигидроксиантрахинона дали положительный аналитический результат.

Определение таких числовых показателей доброкачественности сбора, как общая зола, зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте и потеря в массе при высушивании проводили согласно методикам, изложенным в ГФ РБ II Т. 1 [7].

Результаты определения числовых показателей доброкачественности исследуемого сбора приведены в таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ

№ пробы	Потеря в массе при высушивании, %	Общая зола, %	Зола, нерастворимая в HCl
1	5,47	2,36	0,098
2	6,27	2,10	0,099
3	5,47	2,70	0,099
4	6,33	2,39	0,099
5	5,27	2,20	0,099
$\overline{x}\pm\Delta x$	5,8±0,6	2,39±0,3	0,099±0,00056

Выводы

1. Качественными реакциями в водном извлечениии были обнаружены следующие группы БАВ: флавоноиды, дубильные вещества, антраценпроизводные.

2. Рекомендуемые показатели доброкачественности сбора: потеря в массе при высушивании – не более 7%, общая зола – не более 3% и зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте – не более 0,1%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сахарный диабет [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/forpopuletion/new_url_75635544 – Дата доступа: 07.10.2016 г.

2. Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 20: 1183-1197, 1997.

3. Аметов, А.С. Современные методы терапии сахарного диабета 2 типа / А.С. Ахметов // РМЖ. – 2008. – №4. – С. 170.

4. Василенко, В.В. Некоторые проблемы приверженности лечению больных сахарным диабетом / В.В. Василенко // РМЖ. – 2006. – №29. – С. 2102.

5. Дергачева, Ж.М., Гурина, Н.С. Лекарственные растения, используемые в лечении сахарного диабета / Ж.М. Дергачева, Н.С. Гурина // Рецепт – 2012. – №3 – С. 84–99.

6. Беликов, В.В. Реакции комплексообразования в анализе флавоноидов / В.В. Беликов, Т.В. Толчкова // Фенольные соединения и их физиологические свойства. – Алма-Ата, 1973. – 621 с.

7. Государственная фармакопея Республики Беларусь II. Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF MEDICINAL PLANT CHARGES WHICH HAS HYPOGLYCEMIC ACTIVITY

Makarenko S.V., master's course student
Belarusian State Medical University
83, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

Composition of medical plant charge which has the intended hypoglycemic activity is designed. The optimum ratio of components of charge which will provide the maximum pharmacological effect is determined. A qualitative analysis of biologically active substances which present in the charge is carried out. Numerical parameters of purity: total ash, ash insoluble in hydrochloric acid, the loss on drying is determined.

Keywords: *officinal plant raw, hypoglycemic charge, parameters of purity.*

REFERENCES

1. Diabetes [electronic resource]. – Access: http://minzdrav.gov.by/ru/static/for-populetion/new_url_75635544 – Access Date: 07.10.2016g.

2. Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 20: 1183-1197, 1997

3. Akhmetov, A.S. Modern methods of treatment of diabetes mellitus type 2 / A.S. Akhmetov // BC – 2008. – №4. – P. 170.

4. Vasilenko, V.V. Some problems of adherence to treatment in patients with diabetes mellitus / V.V. Vasilenko // BC – 2006. – №29. – P. 2102.

5. Dergacheva, J.M., Gurina, N.S. Medicinal plants used in the treatment of diabetes / J.M. Dergacheva, N.S. Gurina // Recipe – 2012. – №3. – pp. 84-99.

6. Belikov, V.V. Complexation reactions in the analysis of flavonoids / V.V. Belikov, T.V. Jogging // Phenolic compounds and their physical properties. – Alma-Ata, 1973. – 621 p.

7. The State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus II. T. 1. General methods of control of drugs / Min. the Health Sector. Rep. Belarus, UE "Center for Expertise and Testing in Healthcare". – Molodechno: Type. «Victory», 2012. – 1220 p.

САМОРЕГУЛИРУЕМЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Мишина Д.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* darya.mishina@pharminnotech.com

Проанализированы предпосылки саморегулирования фармацевтических компаний, его виды, преимущества и недостатки.

Ключевые слова: *саморегулирование, фармацевтический рынок, отраслевые фармацевтические ассоциации.*

В начале 90 – х годов элементы саморегулирования деятельности компаний начали проявляться в фармацевтической сфере.

Предпосылки развития общественных отраслевых организаций [1]:

• Возрастание конкуренции внутри отрасли;

• Рост экономики, концентрация бизнеса, формирование влиятельных отраслевых компаний;

• Усиление роли государства в регулировании бизнеса. Необходимость создания отстаивания интересов отрасли во властных структурах;

• Необходимость гармонизации отраслевых стандартов с международными нормами.

Саморегулирование представляет собой коллективное регулирование определенных рынков без вмешательства государства.

Принято выделять делегированное, добровольное и смешанное регулирование.

Виды саморегулирования:

• Делегированное саморегулирование предполагает, что государство передает определенные функции по регулированию рынка организациям саморегулирования и устанавливает права их деятельности. Устанавливается жесткий контроль со стороны государства за деятельностью организаций.

• Добровольное саморегулирование предполагает установление и поддержание правил саморегулирования без какого – либо одобрения и защиты со стороны государства. Членство в организациях такого рода добровольное, а их деятельность не находится под специальным государственным контролем.

• Смешанное саморегулирование содержит в себе элементы делегированного и добровольного саморегулирования. В данном случае не предполагается обязательного членства, однако государство частично контролирует эффективность схем саморегулирования с целью обеспечения их соответствия регуляторным целям законов.

Нормы саморегулирования более профессиональны, гибче тех норм, которые устанавливаются государством. Они легче адаптируются к изменениям условий ведения бизнеса и профессиональной деятельности, позволяют быстро заполнять пробелы в действующем законодательстве.

Преимущества саморегулирования

• Участники рынка имеют больше легальных возможностей воздействовать на политику организаций саморегулирования, чем на политику государственных органов;

• Механизмы разрешения споров обычно дешевле для сторон и занимают меньше времени, чем судебное разбирательство;

• Создание организаций саморегулирования позитивно сказывается на отношении общества к бизнесу.

• Санкции, применяемые организациями саморегулирования, при определенных условиях вызывают меньше отторжения, чем санкции, применяемые государством.

Недостатки саморегулирования:

• Формальные требования к членам со стороны организаций саморегулирования на практике зачастую не выполняются;

• Организации саморегулирования могут применять к нарушителям стандартов только ограниченный набор санкций (предупреждение, публичное заявление о нарушении, в редких случаях штрафы, исключение);

• Существует определенное недоверие со стороны общества к способности бизнеса самостоятельно обеспечить регулирование определенной сферы и контроль за соблюдением собственных правил;

• Существование неэффективной системы саморегулирования может служить препятствием к введению эффективного государственного регулирования.

Вывод

Саморегулирование не должно обеспечивать достижение целей членов организации в ущерб общественным интересам. Оно должно поддерживать высокие стандарты профессиональной деятельности и функционирования бизнеса, то есть иметь разработанный свод правил, систему контроля за соблюдением этих правил и использования санкций.

Саморегулирование не должно создавать препятствий эффективной конкуренции на рынке.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Е. Нильва. Развитие процессов саморегулирования на фармавтическом рынке России/ И. Нильва// Научное издание. – 2008. – С. 86-95.

SUMMARY

SELF-REGULATORY ORGANIZATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Mishina D.A., undergraduate student of the first year
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The background for self-regulation of pharmaceutical companies were analyzed, the types of self-regulation, advantages and disadvantages are shown.

Keywords: *self-regulation, pharmaceutical market, pharmaceutical industry association.*

REFERENCES

1. I. E. Nilva. The development of processes of self-regulation on formation-Soviet Russia/ I. Nilva// Scientific edition. – 2008. – P. 86-95.

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Морозова Е.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.** д.фарм.наук, профессор
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: morozova.ekaterina@pharminnotech.com

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Рост заболеваемости ССЗ в России, способствует увеличению объёма рынка лекарственных препаратов для соответствующей терапии. В настоящей статье проведён анализ структуры и динамики отечественного рынка лекарственных препаратов (ЛП) для лечения исследуемого класса болезней.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, фармацевтический маркетинг, рынок лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, импортозависимость.*

По данным Росстата отмечается возрастание заболеваемости сердечно-сосудистой системы с 3814 человек в 2012 году до 4563 человек в 2015 году. [2]

Стабильную долю в общей структуре АТС-классификации занимает группа лекарственных препаратов для лечения ССЗ. По данным DSM Group 2015 году исследуемая группа занимает 6 место в структуре продаж ЛП по АТС-группам, составляя 9,7% и 10,2% в стоимостном и натуральном объёме соответственно (табл. 1).

Таблица 1

ДИНАМИКА ДОЛИ ПРОДАЖ ЛП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ В ОБЩЕЙ СТРУКТУРЕ ЗА ПЕРИОД 2012-2015 ГГ.

Доля продаж в общей структуре продаж АТС-классификация	Годы			
	2012	2013	2014	2015
Доля в стоимостном объёме, %	12,5 %	12,3%	12,6%	9,7%
Доля в натуральном объёме, %	9,6 %	10,3 %	10,8 %	10,2 %

Источник: ежегодные отчёты DSM Group

Как следует из данных таблицы 2, в период 2012-2015 гг. наблюдалась положительная динамика российского фармацевтического рынка в сегменте продаж лекарственных препаратов для лечения ССЗ. В денежном (руб.) выражении в 2015 году по сравнению с 2012 г. объём рынка увеличился на 49,3 %. Этот период отмечается ростом доли отечественных препаратов (ЛП) – от 23 % в 2012 г. до 25% в 2015г., то есть на 2 процентных пункта. Это объясняется тем, что цены отечественных ЛП росли быстрее, чем цены импортных. Так с 2012 по 2015 гг. средняя цена упаковки отечественных препаратов выросла с 54 руб. до 81,3 руб. то есть на 50 %., в то время как средняя цена упаковки импортных препаратов за этот же период выросла с 158,7 руб. до 205,3 руб. то есть лишь на 30 %.

Иную картину можно наблюдать при рассмотрении структуры рынка в натуральных показателях (табл. 3). При росте общего количества проданных упаковок (объём рынка в натуральном выражении вырос на 10%), отмечается падение доли ЛП отечественного производства: с 47 % в 2012г. до 45 % в 2015 г.

Таблица 2

ДИНАМИКА ОБЪЁМОВ РЕАЛИЗАЦИИ ЛП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ В ОПТОВЫХ ЦЕНАХ В РОССИИ В ПЕРИОД 2012-2015 ГГ.

Структура продаж	Годы							
	2012		2013		2014		2015	
	Объём продаж, млн. руб.	Доля, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля, %
Отечественные ЛП	13500	23	15016	22	17741	22	21598	25
Импортные ЛП	45385	77	52883	78	61199	78	66332	75

Источник: рассчитано по данным информационной базы IMS Health

Таблица 3

ДОЛИ РЕАЛИЗАЦИИ ЛП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ В ОПТОВЫХ ЦЕНАХ В РОССИИ В ПЕРИОД 2012-2015 ГГ.

Структура продаж	Годы							
	2012		2013		2014		2015	
	Объём продаж, млн. упак.	Доля, %	Объём продаж, млн. упак.	Доля, %	Объём продаж, млн. упак.	Доля, %	Объём продаж, млн. упак.	Доля, %
Отечественные ЛП	250	47	263	46	274	45	266	45
Импортные ЛП	286	53	308	54	330	55	323	55

Источник: рассчитано по данным информационной базы IMS Health

Согласно данным IMS Health, российский фармацевтический рынок лекарственных препаратов для лечения ССЗ (совокупные аптечные продажи, госпитальные закупки и поставки по федеральным программам льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) вырос на 20 % в оптовых ценах (до 87,9 млрд. руб.) и в 6,5 раз по сравнению с 2012 годом. Позитивная динамика исследуемого сегмента российского фармацевтического рынка определялась увеличением аптечных коммерческих продаж (табл. 4). Структура рынка в разрезе отдельных сегментов в 2015 г. по сравнению с предыдущим годом изменилась в пользу аптечного сегмента, который составил 91% от всего рынка в стоимостном выражении. На долю льготного лекарственного обеспечения и госпитального рынка пришлось соответственно 3 и 6%. (табл. 4).

Таблица 4

ДИНАМИКА ПРОДАЖ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ В РАЗРЕЗЕ ОТДЕЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ, МЛН. РУБ.

Сектор	Годы							
	2012		2013		2014		2015	
	Объём продаж, млн. руб.	Доля сектора, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля сектора, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля сектора, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля сектора, %
Бюджетный (искл. ЛЛО)	4 523	8	4 394	6	5 614	7	5 367	6
ЛЛО	3 386	6	2 896	4	2 704	3	2 465	3
Розничный коммерческий рынок	50 975	87	60 610	89	70 621	89	80 098	91

Анализ данных в таблице 4 показывает, что увеличилась доля ЛП для ССЗ, приобретаемых населением за свой счёт с 2012 по 2015 гг. на 4 процентных пункта. С учётом падения реальных доходов населения в 2014-2015 гг., можно сделать вывод об ухудшении лекарственного обеспечения населения ЛП для лечения ССЗ.

Как видно из данных таблицы 5, доля отечественных ЛП в основном возрастала за счёт сектора государственных закупок. В период с 2012 по 2015 гг. она выросла с 29% до 37 %, то есть на 8 процентных пункта. Этот факт может объясняться вступлением с силу действия Постановления Правительства об ограничении госзакупок импортных ЛП («Третий лишний» [1]).

Таблица 5

ДИНАМИКА ПРОДАЖ ЛП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ В РАЗРЕЗЕ ОТДЕЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ (МЛРД. РУБ.)

Сектор	Годы											
	2012			2013			2014			2015		
	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*
Бюджетный (искл. ЛЛО)	1,2	26	3,3	1,1	24	3,3	1,7	30	3,9	2,0	37	3,4
ЛЛО	1,1	32	2,3	0,9	32	2,0	0,9	33	1,8	0,9	36	1,6
Розничный коммерческий рынок	11,2	22	39,8	13,0	22	47,6	15,1	22	55,5	18,7	23	61,4

* Примечание:

1 – Продажи отечественных ЛП, млрд. руб.

2 – Доля продаж отечественных ЛП в общем объёме продаж, %

3 – Продажи импортных ЛП, млрд. руб.

Источник: рассчитано по данным информационной базы IMS Health

Выводы

Таким образом, в период с 2012 по 2015 гг. наблюдался рост сегмента рынка ЛП для лечения ССЗ, при этом исследуемый сегмент рынка, несмотря на впервые произошедшее увеличение доли продаж отечественных лекарственных препаратов, по-прежнему остаётся импортозависимым. В анализируемый период произошло уменьшение долей госпитального сектора и сектора ЛЛО на 2 и 3 процентных пункта соответственно, что означает увеличение доли ЛП для ССЗ, приобретаемых населением за свой счёт с 2012 по 2015 гг. на 4 процентных пункта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.gks.ru (дата обращения 25.02.2017)

2. Постановление Правительства РФ от 30 ноября 2015 г. №1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд» [Электронный ресурс] // Информационно-правовой портал справочной правовой системы «Гарант». – Режим доступа: http://www.garant.ru (дата обращения 25.02.2017)

SUMMARY

MARKET RESEARCH OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Morozova E.A., 2nd year master student
St Peteburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St Petersburg, 197376, Russian Federation

Nowadays cardiovascular diseases (CVD) are the most important social and medical problems in Russia. CVD growth in Russia encourages the pharmaceutical market to increase sales volumes of CVD-oriented drugs. This article provides an analysis of structure and dynamics of domestic CVD-specialised pharmaceutical market.

Keywords: *pharmaceutical market, pharmaceutical marketing, CVD specialised pharmaceutical market, import dependance.*

REFERENCES

1. Federal state statistics service of the Russian Federation [Electronic resource] / access Mode: http://www.gks.ru (accessed 25.02.2017)

2. The Russian Federation Government decree of 30 November 2015 No. 1289, “restrictions and conditions of the tolerance originating from foreign countries of drugs included in the list of vital and essential medicinal products, for the purposes of procurement for state and municipal needs” [Electronic resource] // legal Information portal reference legal system “Garant”. – Mode of access: http://www.garant.ru (accessed 25.02.2017)

МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВЕКТОРОВ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Найденова А.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Колодязная В.А.,** канд. биол. наук, доц.,
Белозерова Н.С., руководитель лаборатории генной терапии, ЗАО «Биокад»
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anastasiya.naydenova@pharminnotech.com

Вектора на основе рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (rAAV) являются одними из перспективных кандидатов для вирусной генной терапии. В данном обзоре рассматриваются масштабируемые технологии для производства rAAV.

Ключевые слова: *генная терапия, аденоассоциированные векторы, культивирование, масштабирование биопроцессов.*

Генная терапия – одно из активно развивающихся направлений современной медицины, способ лечения заболеваний (наследственных, многофакторных, приобретенных (инфекционных), онкологических) путем введения в ткани или клетки больного чужеродной (отсутствующей у него) генетической информа-

ции (терапевтических генов) с целью направленного исправления анормальности или придания клеткам новых функций. Существует несколько систем доставки генетического материала в органы и клетки-мишени, одним из перспективных методов являются вирусные векторы. В настоящее время используются экспрессионные вектора, основанные на различных вирусах [1]: аденовирусные вектора, аденоассоциированные вирусные вектора, герпесвирусные вектора, ретровирусные вектора, лентивирусные вектора. Клинические испытания показали, что rAAV являются одними из наиболее многообещающих векторов для генотерапии.

Аденоассоциированный вирус (AAV) – непатогенный парвовирус человека, представляющий собой одноцепочечную ДНК размером 4,68 тысяч пар нуклеотидов. AAV нуждается в коинфекции хелперным вирусом для репликации [1]. Геном wtAAV (дикого типа) содержит три участка, которые кодируют белки репликации (Rep), белки капсида (Cap) и белок активации сборки, которые расположены между двумя инвертированными концевыми повторами (ITRs). В 1984 была опубликована работа по исследованию способности rAAV к экспрессии различных генов в клетках млекопитающих. Ранние методы получения rAAV основывались на транзиентной котрансфекции культуры клеток млекопитающих двумя видами плазмид: один вид плазмид содержал ген интереса (который был расположен между ITR), другой – последовательности Rep и Cap. Такая система нуждалась в использовании аденовируса. Позже были найдены участки аденовируса, благодаря которым происходит сборка AAV, их включили в третью плазмиду – хелперную (helper), что привело к возникновению метода тройной трансфекции [2]. Кроме этого, описывается применение трансфекции, основанной на использовании 4-х плазмид (последовательности Rep и Cap расположены в разных плазмидах).

Одна из технологий получения AAV предполагает использование клеточной линии HEK293 и трансфекции тремя плазмидами: плазмида rep/cap, плазмида, содержащая ген интереса и хелперная плазмида [3]. Однако такая технология имеет ограничения при масштабировании процесса. Во-первых, клеточная линия HEK293 является адгезивной культурой, поэтому необходима большая площадь для культивирования, во-вторых, для обеспечения оптимальных условий биосинтеза необходимо добавлять в питательную среду значительное количество сыворотки (например, FBS – бычья эмбриональная сыворотка). Решение данной проблемы – использование адаптированной к суспензии клеточной линии HEK293 с применением бессывороточных сред. Посредством данной технологии получены препараты для лечения амавроза Лебера (AAV2) и гемофилии B (AAV8), которые проходят сейчас 1 фазу клинических испытаний [2]. Процесс культивирования начинается со стадии выращивания культуры в качестве посевного материала, затем его передают на стадию биосинтеза, через 24 часа осуществляют трансфекцию клеток плазмидами. В качестве транфецирующего реагента используют различные соединения, например, фосфат кальция, PEI (полиэтиленимин) [5], lipofectamine 2000. Процесс биосинтеза может производиться в различных форматах: колбах (шейкер-инкубатор, объем до 500 мл), лабораторных биореакторах с мешалкой (рабочий объем до 3,0 литров) [5], волновых биореакторах (объем до 20 литров [4]). Также существуют другие конкурентоспособные технологии для получения rAAV [2, 3]. Например, одна из технологий основана на культивировании в бессывоторочной среде клеток насекомых (Sf9), инфицированных бакуловирусами. Процесс является линейно масштабируемым в объемах от 0,02 до 200 литров [6]. Данную технологию использует компания uniQure при производстве препарата Glybera [2]. Следующая технология предполагает использование клеток млекопитающих (sBHK) и инфекцию вирусами герпеса. Культивирование осуществляется в волновых биореакторах (рабочий объем 10 л). Препарат для лечения дефицита альфа-1-антитрипсина производится по данной технологии (проходит 2 фазу клинических испытаний) [2]. Существуют методы, основанные на *пакующих клеточных линиях* (встроены гены rep/cap, необходима трансфекция pAAV с геном интереса или, как альтернативный подход, инфекция рекомбинантного Ad/AAV hybrid helper vector, а также инфекция хелперным аденовирусом) и *продуцирующих клеточных линиях* (встроены гены rep/cap и геном rAAV, необходима инфекция хелперным аденовирусом), обычно получаемые из клеток HeLa [7]. Например, препарат Mydicar для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (на основе AAV1) производится пакующей клеточной линией HeLaS3, инфицированной E1-deleted Ad5/AAV hybrid helper и Ad5 (аденовирус 5-го серотипа) в масштабе 2000 литров [3].

Выводы

Каждая из рассмотренных технологий поучения rAAV имеет свои преимущества, однако, такой важный пункт, как масштабируемость процесса, решен только для некоторых систем. Основными проблемами является высокие затраты (например, применение плазмид для крупномасштабной трансфекции), продолжительность производства, качество векторного продукта (в частности, очистка от остаточных плазмид или вирусов, используемых при трансфекции или инфекции). Выбор оптимальной технологии крайне важен для успеха генной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Merten O.W., Al-Rubeai M. Viral vectors for gene therapy. Methods and Protocols. Humana Press, 2011. 457 p.

2. Ayuso E. Manufacturing of rAAV vectors: new technologies are welcome. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 2016; 3: 15049.

3. Clement N., Grieger J.C. Manufacturing of rAAV vectors for clinical trials. Mol. Ther. Methods Clin Dev. 2016; 3: 16002.

4. Grieger J.C., Soltys S.M., Samulski R.J. Production of rAAV vectors using suspension HEK293 cells and continuous harvest of vector from the culture media for GMP FIX and FLT1 clinical vector. Mol Ther. 2016; 24(2): 287-97.

5. Durocher Y. et al. Scalable serum-free production of rAAV type 2 by transfection of 293 suspension cells. J. Vir. Methods. 2007; 144: 32–40.

6. Kotin R. M. Large-scale rAAV production. Hum. Mol. Gen. 2011; (15)20: R2-R6.

7. Robert M.A., Chahal P.S. et al. Manufacturing of recombinant adeno-associated viruses using mammalian expression platforms. Biotechnol. J. 2017; 12: 1600193.

SUMMARY

SCALE-UP OF CULTIVATION PROCESS OF ADENO-ASSOCIATED VECTORS FOR GENE THERAPY

Naydenova A.S., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Recombinant Adeno-associated virus (rAAV) based vectors emerged as very promising candidates for viral gene therapy. In this review the scalable technologies for manufacturing AAV is considered.

Keywords*: gene therapy, adeno-associated viruses, upstream process, scale-up of bioprocess.*

REFERENCES

1. Merten O.W., Al-Rubeai M. Viral vectors for gene therapy. Methods and Protocols. Humana Press, 2011. 457 p.

2. Ayuso E. Manufacturing of rAAV vectors: new technologies are welcome. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 2016; 3: 15049.

3. Clement N., Grieger J.C. Manufacturing of rAAV vectors for clinical trials. Mol. Ther. Methods Clin Dev. 2016; 3: 16002.

4. Grieger J.C., Soltys S.M., Samulski R.J. Production of rAAV vectors using suspension HEK293 cells and continuous harvest of vector from the culture media for GMP FIX and FLT1 clinical vector. Mol Ther. 2016; 24(2): 287-97.

5. Durocher Y. et al. Scalable serum-free production of rAAV type 2 by transfection of 293 suspension cells. J. Vir. Methods. 2007; 144: 32–40.

6. Kotin R. M. Large-scale rAAV production. Hum. Mol. Gen. 2011; (15)20: R2-R6.

7. Robert M.A., Chahal P.S. et al. Manufacturing of recombinant adeno-associated viruses using mammalian expression platforms. Biotechnol. J. 2017; 12: 1600193.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭМБРИОНАЛНЫХ ВЕКТОРНЫХ ВАКЦИН НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ВИРУСОВ ГРИППА

Новикова Д.В., магистрант 1 года обучения
Руководитель**: Котова Н.В**., доцент, к.х.н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: novikovdar@gmail.com

Данная статья посвящена принципу действия вакцин, их составу и классификации. В статье рассматривается живая аттенуированная векторная вакцина на основе вируса гриппа, выделенная на куриных эмбрионах, и возможность оптимизации стоимости стабилизирующего состава этой вакцины. В рамках статьи рассматривается исследование, направленное на стабилизацию живой аттенуированной вакцины в целом, способ применения этих исследований для стабилизации конкретной вакцины, полученной на базе Научно-исследовательский институт гриппа и возможный способ оптимизации состава вакцины.

Ключевые слова: *живая вакцина, эмбриональная векторная вакцина, стабилизация вакцин, буферный раствор.*

Развитие молекулярной биологии привело к пониманию взаимодействия инфекций и иммунной системы макроогранизма. Это позволило осознать роль отдельных белков в механизме формирования иммунного ответа. Благодаря этому знанию и достижениям генной инженерии сейчас существует возможность создавать рекомбинантные, создаваемые благодаря включению генов, кодируюших основные антигены патогенных вирусов и бактерий в геном вируса-носителя, лишённого патогенности. В связи с этим существует проблема оптимизации технологии получения, а так же последующего хранения живых вакцин с целью сохранения жизнеспособности вируса в ней.

Вирус гриппа и вакцины, получаемые на его основе

Как показано на рисунке 1, вирион представляет собой нуклеиновую кислоту (в случае гриппа – РНК), которую окружает липопротеиновая мембрана, с включёнными в неё белками, которые исполняют роль антигенов вируса. [3]

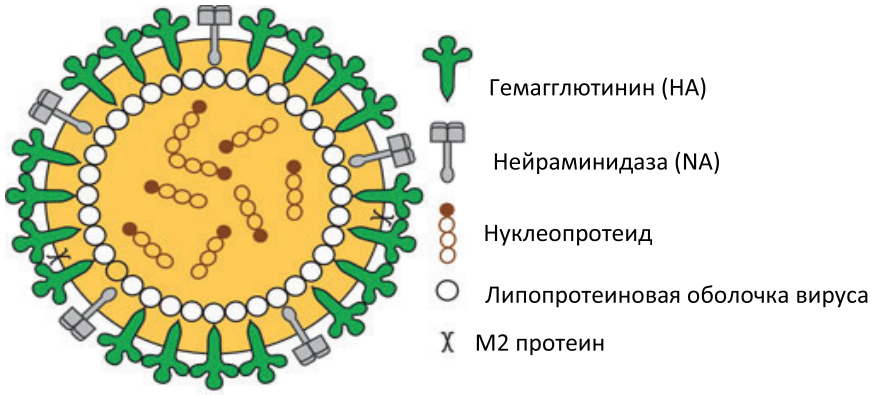


Рис. 1. Схема строения вируса гриппа.

На основе вируса гриппа разрабатывают как убитые вакцины, включающие в себя либо цельный инактивированный вирион, либо антигены, очищенные от побочных белков, так и живые аттенуированные вакцины, т.е. вакцины, частицы вируса в которой не потеряли жизнеспособность, но утратили свою вирулентность.[2] Среди различных форм вакцин именно живая аттенуированная стимулирует наиболее сильный иммунный ответ. Живая вакцина вызывает у привитого человека инфекцию, сходную с обычной, но не имеющую клинических проявлений. Ослабленный вирус циркулирует и размножается в организме,

увеличивая количество антигенов, вместе с этим вызывая всё более сильный иммунный ответ. [3,4] Поэтому именно живая аттенуированная вакцина считается наиболее эффективной.

На основе живой вакцины может быть получена рекомбинантная живая вакцина. Технология её получения заключается во включении в геном лишившегося вирулентности вируса генов другого возбудителя, что приводит к появлению у вирусной частицы соответствующих антигенов и способности вызывать специфический иммунитет по отношению к включённым в вирус чужеродным антигенам.[3,4] Таким образом, привитый человек получает иммунитет к вирулентному микроорганизму, с которым никогда не контактировал, что является одним из главных плюсов рекомбинантной вакцины, поскольку обеспечивает её высокую безопасность. Кроме того такая вакцина обладает основным плюсом всех живых вакцин – высокой иммуногенностью.

Кроме того живая аттенуированная вакцина как правило обладает относительно низкой стоимостью производства, а значит хорошо подходит для массовой вакцинации населения. Однако низкая стоимость изготовления в случае аттенуированных вакцин перекрывается высокой стоимостью хранения и транспортировки связанной с необходимость поддержания жизнеспособности вирионов. Эта проблема может быть решена двумя способами: с помощью лиофилизации готовой вакцины, в результате чего будет получен сохраняющий стабильность порошок, который может быть растворён непосредственно перед использованием, и путём стабилизации растворённой вакцины. Первый способ значительно увеличивает стоимость вакцины, именно по этой причине в данной статье будет подробнее рассмотрена стабилизация вакцины.

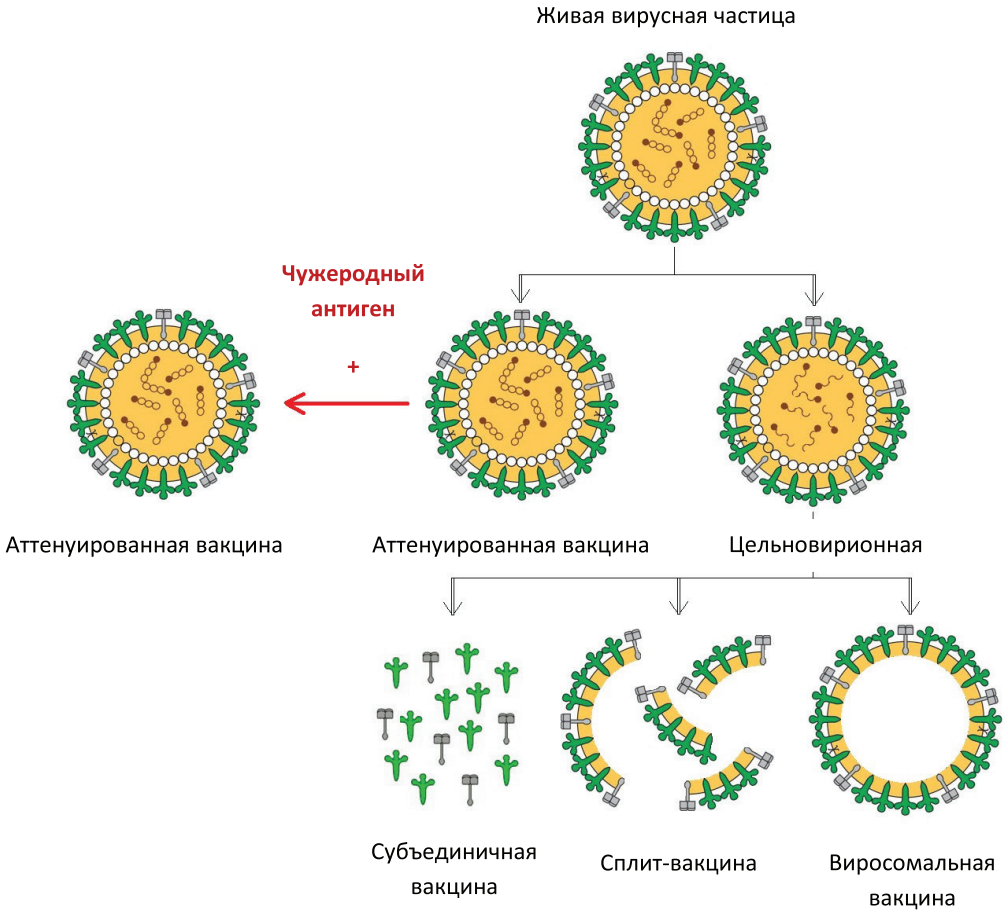


Рис. 2. Классификация вакцин.

Стабилизация вакцин

Стабильность вирусной частицы обеспечивается оптимизацией состава буферной среды. Среды, в которой находится вирус должна быть хорошо очищена от побочных веществ, кроме того в раствор, содер-

жащий компоненты вакцин необходимо включать добавки, которые будут способствовать её стабильности. В качестве таких веществ в литературе часто упоминаются аминокислоты, моно-, ди-, полисахариды, альбумин и многие другие.

В 2016 году группа учёных из США и Индии опубликовала работу по стабилизации гриппозной вакцины. Для исследования ими был использован грипп двух типов А и В в сахарозо-фосфатно-глутаматном буфере (SPG – sucrose phosphate glutamate buffer) при концентрации 2 x 107 log10TCID50 / мл.

В качестве стабилизаторов использовали:

1. сорбитол (sorbitol);
2. желатин (gelatin);
3. бычий сывороточный альбумин (BSA – bovine serum albumin);
4. аргинин (arginine);
5. глицин (glycine);
6. фосфат калия (K phosphate);
7. лактальбумин (lactalbumine);
8. гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC – hydroxypropyl methylcellulose);
9. поливинилпирролидон (PVP – polyvinylpyrrolidone);
10. рекомбинантный человеческий сывороточный альбумин (rHSA – recombinant human serum albumin);
11. человеческий сывороточный альбумин (HSA – human serum albumin);

а так же смеси этих компонентов в разных соотношениях.

В результате приведённого исследования было показано, что вакцина с добавлением SGA-буфера с 1% аргинина и 0,5% rHSA, показала крайне высокую стабильность.[5]

Однако человеческий альбумин, особенно рекомбинантный, обладает очень высокой стоимостью. Поскольку природа лактаальбумина и rHSA сходна, возникает возможность получения значительно более дешёвого варианта состава буфера с аналогичной способностью к стабилизации вакцины. Целью дальнейших исследований является оптимизация стоимости стабилизирующего раствора путём замены rHSA на лактальбумин. Поскольку природа данных веществ сходна, в результате можно

ЛИТЕРАТУРА

1. Живая (аттенуированная) вакцина // База знаний по биологии человека [Эл. ресурс]. – Реж. доступа: http://humbio.ru/humbio/infect_har/000dc1a8.htm (Дата обр.: 25.01.2017).

2. Мешкова, Р.Я. Руководство по иммунопрофилактике для врачей / Р.Я. Мешков; Смоленская государственная медицинская академия – Смоленск, 1998 – С. 133.

3. Киселёв, О.И. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: Эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. / О.И. Киселёв, И.Г. Маринич, А.А. Соминина; НИИГ РАМН – СПб, 2003 – С. 244.

4. Киселёв, О.И. Грипп: Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / О.И. Кисилёв, Л.М. Цыбалова, В.И. Покровский; Медицинское информационное агентство – Москва, 2012. – С. 491.

5. White, J. A. Development of a stable liquid formulation of live attenuated influenza vaccine / J. A. White, M. Estrada, E. A. Flood, K. Mahmood, R. Dhereb, D. Chena; Elsevier Journal – 2016.

SUMMARY

OPTIMIZATION TECHNOLOGY FOR PRODUCING EMBRYONIC VECTOR VACCINES BASED ON RECOMBINANT INFLUENZA VIRUS

Novikova D.V., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article describes the principle of vaccines, their composition and classification. The article considers the live attenuated vaccine vector based on the influenza virus isolated in chicken embryo, and the ability to optimize the cost of stabilizing the formulation of the vaccine. A study aimed at the stabilization of live attenuated vaccines

in general, how to use these studies to stabilize a particular vaccine, produced on the basis of the Research Institute of the flu and a possible way to optimize the vaccine formulation are considered in this article.

***Keywords**: live vaccine, vector vaccine, stabilization, buffer solution.*

REFERENCES

1. Live (attenuated) vaccine // Knowledge Base on human biology [El. resource]. – Mode. Acce.s: http://humbio.ru/humbio/infect_har/000dc1a8.htm (arr .: Date 25/01/2017);

2. Meshkov, R.J. Imunoprofilaktike Guide for Physicians / RJ bags; Smolensk State Medical Academy – Smolensk, 1998 – P. 133.

3. Kiselev, O.I. Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy. / O.I. Kiselev, I.G. Marinich, A.A. Sominina; NIIGA RAMS – St. Petersburg, 2003 – P. 244.

4. Kiselev, O.I. Influenza: Epidemiology, diagnosis, treatment, prevention / O.I. Kisilëv, L.M. Tsybalova, V.I. Pokrovsky; Medical News Agency – Moscow – 2012. – P. 491.

5. White, J. A. Development of a stable liquid formulation of live attenuated influenza vaccine / J. A. White, M. Estrada, E. A. Flood, K. Mahmood, R. Dhereb, D. Chena; Elsevier Journal – 2016.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И СОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ФЕРМЕНТОВ КЛАССА ГИДРОЛАЗ ИЗ МИКРОБНОГО И ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ

Пилипчук Ю.П., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Глазова Н.В.**, к.х.н., доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: yuliya.pilipchuk@pharminnotech.com

Были изучены физико-химические свойства α-амилазы из микробного и животного сырья. Показано, что препарат Termamly SC обладает преимуществами по термо- и pH стабильности, однако удельная активность α-амилазы ниже чем в препарате Панкреатин P1750. Изучен гельхроматографический состав препаратов панкреатин P1750 (Sigma, Pancreatin) и α-амилазы Termamly SC (Novozymes).

***Ключевые слова**: гидролазы, гельхроматограмма, панкреатин, α-амилаза, протеаза, липаза.*

Объекты и методы исследования

В работе в качестве источника α-амилазы животного происхождения использовали раствор субстанции панкреатина P1750 (Sigma, Pancreatin). Препарат панкреатина представляет собой комплекс гидролитических ферментов: α-амилазу, липазу и протеазу (так же может включать трипсин и рибонуклеазы), данный комплекс получают из поджелудочной железы свиней. Оптимальное значения pH для препарата панкреатина является pH=7. Характеристика ферментного препарата представлена в таблице 1.

В качестве источника микробной α-амилазы использовали препарат термостабильной α-амилазы Termamly SC (Novozymes). Данный препарат получен ферментацией микроорганизма Bacillus licheniformis, который отсутствует в конечном продукте. Эффективность продуцента и получаемого фермента были повышены с помощью современной биотехнологии. В данном продукте ферментативная активность обусловлена эндоамилазой, которая гидролизует (1,4)-α-D-гликозидные связи в полисахаридах. Характеристика ферментного препарата представлена в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ФИРМ

Препарат	pH	Температура
Termamly SC	Стабилен при 4-9, оптимум действия 7	Стабилен до 90^0C
Панкреатин P1750	Стабилен при 4-8, оптимум действия 7	Стабилен до 60^0C

В работе использовались следующие методы анализа: концентрацию общего белка в растворе определяли по методу Лоури [2]; амилолитическую активность – модифицированным методом Рухлядевой [4]; протеалитическую активность – методом Куница [1]; активность панкреатической липазы по модифицированному методу Shihabi и Bishop [3].

Для изучения компонентного состава ферментных препаратов гельхроматографическим методом, в качестве молекулярно-ситового сорбента был использован Sefadex марки G-120 (Sephadex G-120 Pharmacia Fine Chemicals AB Uppsala, Sweden).

Экспериментальная часть

Произвели сравнение удельных активностей (Ед/мг) α-амилаз раствора субстанции панкреатина Р1750 производства фирмы Sigma и раствора препарата термостабильной α-амилазы Termamly SC производства фирмы Novozymes. Для анализа использовали модифицированный метод Рухлядевой и метод определения общего белка по Лоури. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ УДЕЛЬНЫХ АКТИВНОСТЕЙ А-АМИЛАЗ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ФИРМ

Параметры сравнения:	Р1750	Termamly SC
Концентрация по белку, мг/мл	0.55	28.67
Удельная активность (Ед/мг)	676.4	247.6

Как видно из таблиц 1 и 2, препарат Termamly SC обладает преимуществами по термо- и pH стабильности, однако удельная активность α-амилазы ниже чем в препарате Панкреатин Р1750.

Произведен гельхроматографический анализ раствора панкреатина и раствора препарата α-амилазы на Sefadex G-120 (DxH=0.5x20 см), данные представлена на рисунках 1 и 2 соответственно.

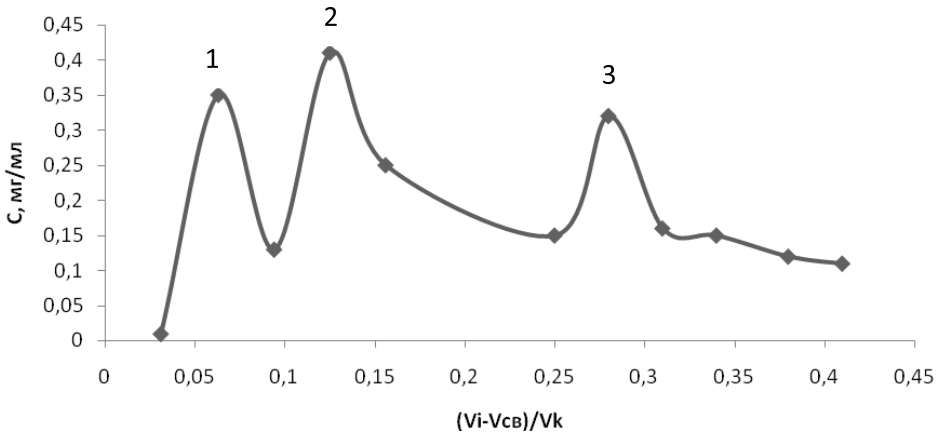


Рис. 1. Гельхроматографический анализ раствора панкреатина.

Как видно из рисунка 1, на гельхроматограмме раствора панкреатина присутствуют 3 выраженных пика. Для каждого из пиков (1,2 и 3) были найдены соответствующие значения (Vi-Vсв)/Vk, и по калибровочной кривой были определенны молекулярные массы веществ, входящих в состав панкреатина. Были получены следующие результаты : пик 1 соответствует значению молекулярной массы 48 кДа, пик 2 – 43 кДа, пик 3 – 26 кДа, что показывает, что панкреатин состоит из 3 ферментов: α-амилазы, протеазы и липазы. Пики 1,2 и 3 были проверены на наличие амилолитической, протеалитической и липолитической активностей. Было выявлено, что пик 1 обладает амилолитической активностью, пик 2 липолитической активностью и пик 3 протеолитической активностью.

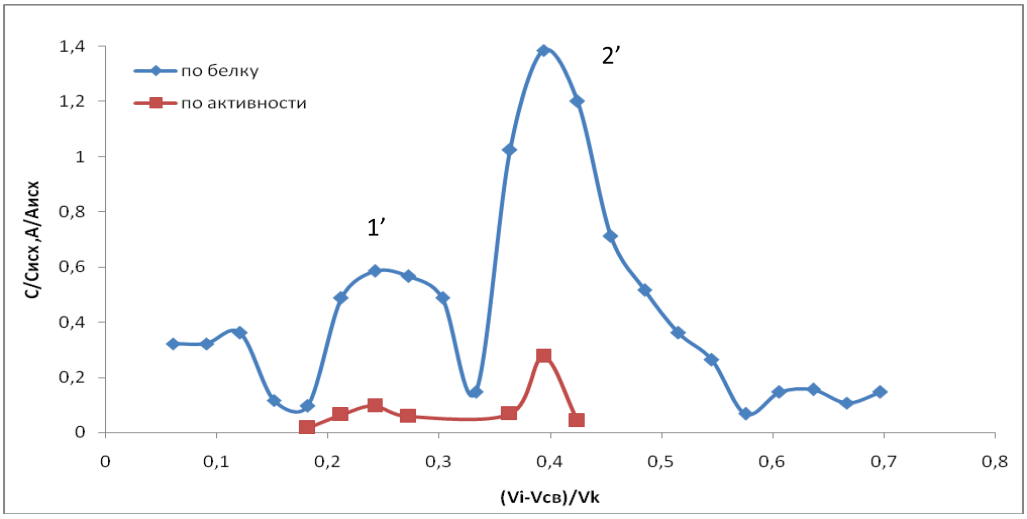


Рис. 2. Гельхроматографический анализ препарата Termamly SC.

Как видно из рисунка 2, на гельхроматограмме присутствуют 3 выраженных пика. Для каждого из пиков (1',2') были найдены соответствующие значения (Vi-Vсв)/Vk, и по калибровочной кривой были определенны молекулярные массы веществ. Пик 1' соответствует значению молекулярной массы 40 кДа, пик 2' – 20 кДа. Из рисунка 2 так же видно, что пики 1' и 2' обладают амилолитичиской активность, что свидетельствует о том, что в составе препарата содержатся α-амилазы различной молекулярной массы 40 и 20 кДа.

В дальнейшем планируется произвести очистку и концентрирование исследуемых гидролитических ферментов собрционно-хроматогфическим методом, сравнить кислотостойкость исследуемых ферментов из различного сырья.

Выводы

Были изучены физико-химические свойства α-амилазы из микробного и животного сырья. Показано, что препарат Termamly SC обладает преимуществами по термо- и pH стабильности, однако удельная активность α-амилазы ниже чем в препарате Панкреатин Р1750. Изучен гельхроматографический состав препаратов панкреатин Р1750 (Sigma, Pancreatin) и α-амилазы Termamly SC (Novozymes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kunitz, M. Crystalline soybean trypsin ingibitor./ J. Gen. Phisiol./ 1974. – P. 291-300.

2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание, том 1. – Москва, 2015. – 760.

3. Определение активности липазы (по Shihabi и Bishop). [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://neznaniya.net/medicina/ostryj-pankreatit/2326-opredelenie-aktivnosti-lipazy-po-shihabi-i-bishop.html (дата обращения: 17.02.2017).

4. Рухлядева, А.П. Методы определения активности гидролитических ферментов. / А.П. Рухлядева, Т.В. Полыгина. – Л.: Наука,1969. – 333.

SUMMARY

PHYSICO-CHEMICAL AND SORPTION PROPERTIES OF THE ENZYME CLASS OF HYDROLASES FROM MICROBIAL AND ANIMAL RAW MATERIALS

Pilipchuck Y.P., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Studied physico-chemical properties of α-amylase from microbial and animal raw materials. It is shown that the drug Termamly SC has advantages in thermo – and pH stability, but the specific activity of α-amylase are

lower than in the drug Pancreatin R1750. Studied the component composition of the preparations Pancreatin P1750 (Sigma, Pancreatin) and α-amylase Termamly SC (Novozymes).

Keywords: *hydrolase, helgramites, pancreatin, α-amylase, protease, lipase.*

REFERENCES

1. Kunitz, M. Crystalline soybean trypsin ingibitor./ J. Gen. Phisiol./ 1974. – P. 291-300.

2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition, volume 1. – Moscow, 2015. – 760.

3. Determination of the activity of lipase (Shihabi and Bishop). [Electronic resource] – Mode of access: http://neznaniya.net/medicina/ostryj-pankreatit/2326-opredelenie-aktivnosti-lipazy-po-shihabi-i-bishop.html (date accessed: 17.02.2017).

4. Rukhledev, A. P. Methods of determining the activity of hydrolytic enzymes. / A.P. Rukhledev, T.V. Palagina. – L.: Nauka, 1969. – With.333.

РАЗРАБОТКА ЭЛЕМЕНТОВ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ОТДЕЛА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Писарева М.Ю., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Топкова О.В.**, доцент кафедры биотехнологии СПХФА

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: pisareva-maria@yandex.ru

Разработана планировка помещений микробиологической лаборатории, проведено оснащение оборудованием по требованиям GLP/GMP. Подготовлены предложения по усовершенствованию и созданию новых микробиологических лабораторий в составе отдела контроля качества (ОКК) на фармацевтическом производстве. Разработана система документации для микробиологической лаборатории ОКК фармацевтического предприятия. Разработана система подготовки и обучения персонала на фармацевтическом производстве.

Ключевые слова: *стандарт качества, микробиологическая лаборатория, требования GLP/GMP, система обеспечения качества, «чистое» помещение, «чистая» зона, «заразное» помещение.*

В настоящее время современные биотехнологии играют значимую роль в активном развитии фармацевтической промышленности всей России. Фармацевтические компании по производству лекарственных препаратов работают по международным стандартам качества GMP [1] с использованием технологии чистых помещения [2]. На заводах устанавливают современное высокотехнологичное европейское оборудование, новейшие системы нагрева, вентиляции и подготовки воды. Отдел контроля качества является самостоятельным структурным подразделением фармацевтического предприятия, которое поддерживает надлежащее качество исходного сырья, контроль промежуточной продукции, контроль качества готовой продукции. Отдел контроля качества производит микробиологический мониторинг, а также подготовку и оформление документов для принятия Деклараций о соответствии готовой продукции [3]. Отдел контроля качества на предприятии занимается разработкой предложений по повышению качества выпускаемой продукции, а также по повышению требований к качеству потребляемых предприятием материальных ресурсов (сырья, материалов, полуфабрикатов, комплектующих изделий).

Экспериментальная часть

Одной из задач исследования являлась задача предложить оптимальный вариант планировки микробиологической лаборатории ОКК. На первом этапе мы определяли необходимый уровень биологической защиты, так как работы, связанные с микроорганизмами, являются потенциально опасными. Учитывая это, предлагается создание отрицательного давления в лабораторном помещении относительно других

зон. Для того, чтобы избежать заноса инфицированного воздуха извне, предпочтительным решением является создание буферной зоны с положительным давлением вне лабораторного помещения (например, подготовительная комната или коридор). Кроме того, в лабораторном помещении необходима установка ламинарных шкафов с вертикальным потоком воздуха II класса биобезопасности, с рециркуляцией 80 % воздуха и удалением 20 % наружу через фильтр и воздуховод для захвата потенциальных возбудителей из воздуха.

В ходе выполнения исследования также были изучены общие сведения обеспечения качества фармацевтического предприятия, проанализирована работа и функции микробиологической лаборатории в составе ОКК фармацевтического предприятия. Определены основные структурные элементы системы документации для микробиологической лаборатории ОКК на фармацевтическом предприятии. Изучена эффективность функционирования системы обучения и повышения квалификации персонала, разработана рабочая программа по первичному обучению персонала. Планировка помещений, а так же подбор оборудования микробиологической лаборатории проведены в соответствии с требованиями GMP/GLP и нормативных документов (НД).

Вывод

Предложенный ряд мероприятий по совершенствованию микробиологической лаборатории на предприятии поможет улучшить качество проводимых исследований, повысит производительность, уменьшить время проведения операций, положит начало выпуска высококачественных препаратов по требованиям GMP в отделе ОКК на фармацевтическом предприятии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Л.И. Внедрение Правил GMP / Л.И. Астафьева // Технология чистоты. – 2012. – №2. – 13-14.

2. Чистые помещения. Под ред. А.Е. Федотова. Второе издание, переработанное и дополненное. М., АСИНКОМ, 2013 г., 576 с., ил.

3. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 N 29938)

SUMMARY

DEVELOPMENT ELEMENTS OF QUALITY SYSTEM IN MICROBIOLOGY LABORATORY DEPARTMENT OF QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICAL COMPANIES

Pisareva M.U., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Designed a layout of the premises microbiology laboratory, equipping conducted by GLP / GMP requirements. Proposals for the improvement and development of new microbiological laboratories as part of the quality control department (QCD) in the pharmaceutical industry. A documentation system for microbiological laboratory QCD pharmaceutical company. Designed a system of training and education of personnel in the pharmaceutical industry.

Keywords: *standard quality, microbiological laboratory, GLP / GMP requirements, quality assurance system, a "clean" room, "clean" zone, "contagious" room.*

REFERENCES

1. Astafieva LI Implementation of GMP / LI Regulation Astafieva // purity technology. – 2012. – №2. – 13-14.

2. Clean rooms. Ed. AE Fedotov. Second edition, revised and enlarged. M. ASINKOM, 2013, 576 pp., Ill.

3. Order of the Industry and Trade Ministry of Russia from 14.06.2013 N 916 "On approval of the Rules of production and quality control organization Medicines" (Registered in the Ministry of Justice of Russia 10.09.2013 N 29938)

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРИБА FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER КАК ИСТОЧНИКА БАВ

Полосин М.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Басевич А.В.**, к.фарм.н., доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: guvachopa@gmail.com

Обоснована перспективность использования базидиомицета Flammulina velutipes (Curtis) Singer на основании обзора исследований его лечебных свойств. Исследования показали наличие в базидиомах фламмулины полисахаридов, протеинов, жиров, витаминов B1, B2, C, PP, аминокислот: аргинина, лизина, аспарагиновой кислоты, гистидина, аланина, глутаминовой кислоты, низкомолекулярного β-глюканпротеинового комплекса (EA6).

Ключевые слова: *Flammulina velutipes, базидиома фламмулины, полисахариды, протеины, аминокислоты.*

Последнее десятилетие получило широкое распространение использование биологически активных добавок (БАД) из лекарственных и пищевых базидиомицетов, особенно для предупреждения опухолеобразования и иммуномодулирующего эффекта. Большой интерес представляет применение БАД из культивируемого в КНР, Корейской республике и Японии в пищевых и лекарственных целях Фламмулины бархатистоножковой, называемой в России зимним опёнком или енокитаке в Восточной Азии.

В традиционной медицине фламмулина применялась в форме порошка сухих плодовых тел, водно-спиртовых настоек и водных отваров при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени и в качестве общеукрепляющего средства, при сильных простудах, воспалении легких [1]. Имея позднее плодоношение, базидиомы использовались довольно долго в свежем виде, как естественный антибиотик. В Сибири спиртовой настойкой фламмулины лечили рваные раны [2].

Пероральный прием порошка из высушенных плодовых тел зимнего опенка или водных извлечений из них оказывает заметное влияние на адаптацию организма к физическим нагрузкам, эффективен против утомления, может регулировать уровень обмена веществ в организме, способствовать биологическому синтезу полинуклеотидов и протеинов, помочь восстановлению пораженных клеток, задерживать старение клеток [3].

Существуют два направления исследований: анализ биомассы, полученной методами поверхностного и глубинного культивирования. Физико-химические исследования показали наличие в базидиомах фламмулины полисахаридов, протеинов, жиров, витаминов B1, B2, C, PP, аминокислот: аргинина, лизина, аспарагиновой кислоты, гистидина, аланина, глутаминовой кислоты. Восемь аминокислот, содержащихся во фламмулине являются незаменимыми. Базидиомы содержат фламмутоксин, представляющий собой гликопротеид (90% протеина и 10% сахаров). В аминокислотном составе гликопротеида найдены глутаминовая и аспарагиновая кислоты, аланин, лейцин и гликокол. Полисахаридный остаток представлен глюкозой, галактозой и маннозой. Он легко растворим в воде, но не органических растворителях [3]. Также выделен низкомолекулярный β-глюканпротеиновый комплекс (EA6). Мицелий содержит комплекс «профламин», содержащий 90% белка и 10% глюканов, обладающий противоопухолевым действием против меланомы B-16, рака легких Льюиса, аденомы 755 через активизацию иммунной системы [4, 5].

Грибы данного вида произрастают во многих регионах мира. Базидиомы и мицелий Flammulina velutipes являются восполнимым сырьем поверхностного и глубинного культивирования.

Многими авторами исследована противораковая и иммуномодулирующая активность компонентов зимнего опёнка, однако на фармацевтическом рынке Российской Федерации препараты на его основе представлены лишь несколькими наименованиями БАД производства КНР.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили измельченные и высушенные при 50 °С базидиомы фламмулины урожая 2016 года от ALP-KS TRADING CO, Республика Корея. Для изучения качественного аминокислот-

ного состава базидиом фламмулины были проведены классические цветные реакции. Были приготовлены 20%, 40%, 60% спирто-водные и водное извлечения из сырья. В результате качественных цветных реакций в извлечениях из базидиом фламмулины обнаружены α-аминокислоты по интенсивной фиолетовой окраске при проведении нингидриновой реакции и красному окрашиванию при проведении реакции с формальдегидом. Оранжевое окрашивание в реакции с азотной кислотой показало наличие α-аминокислот, содержащих ароматические радикалы (тирозин, триптофан, фенилаланин), окрашивание с красным оттенком при проведении биуретовой реакции говорит о наличии гистидина, серина, треонина и аспарагина. Проведение реакции Фоля показало наличие в извлечениях цистина и цистеина по выпадению серо-черного осадка. Интенсивность окраски извлечения, связанная с количественным содержанием аминокислот в извлечении, убывала в ряду водного, 20%, 40% и 60% спиртовых извлечений.

Вывод

Считаем, что проведенные исследования доказывают перспективность и целесообразность использования Flammulina velutipes в качестве источника биологически активных веществ для создания лекарственных средств, и необходимость его дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириллов Д.В. // Современная микология в России. 2012. Т. 3. С. 411.

2. Филлипова И. // Большая иллюстрированная энциклопедия. Лечебные грибы. Фунготерапия. 2013. С. 36.

3. Ли Юй, Тулигуэл, Бао Хайин и др. // Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных биотехнологиях. 2009. С. 53-56.

4. Mizuno T. // Int. J. Med. Mushrooms. 1999.V.1. P. 9-30.

5. Ikekawa T. // Food Rev. Int. 1995.V.11.P.203-206.

SUMMARY

PROSPECT OF USE
OF FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER MUSHROOM AS SOURCE OF BAS

Polosin M.M., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Prospect of use of Flammulina velutipes (Curtis) of Singer bazidiomicete has been proved on the basis of the review of researches of its medicinal properties. Researches have been showed existence of polysaccharides, proteins, fats, B1, B2, C, PP vitamins, amino acids: arginine, lysine, aspartic acid, histidine, alanine, glutamic acid, low-molecular β-glycoprotein complex (EA6) in the basidiome of Flammulina velutipes.

Keywords: *Flammulina velutipes, basidiome of Flammulina, polysaccharides, proteins, amino acids.*

REFERENCES

1. Kirillov D.V. // Modern mycology in Russia. 2012. V. 3. P. 411.

2. Fillipova I. // The big illustrated encyclopedia. Medicinal mushrooms. Fungotherapy. 2013. P. 36.

3. Li Yu, Tuliguel, Bao Haiying etc. // Medicinal mushrooms in traditional chinese medicine and modern biotechnologies. 2009. P. 53-56.

4. Mizuno T. // Int. J. Med. Mushrooms. 1999.V.1. P. 9-30.

5. Ikekawa T. // Food Rev. Int. 1995.V.11. P. 203-206.

АНТИМИКРОБНЫЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Попов Ю.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Русак А.В**., канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* y.a.popov1994@gmail.com

Анализ современного ассортимента офтальмологических антимикробных лекарственных препаратов, разработка оригинального состава инновационного антимикробного лекарственного препарата.

***Ключевые слова**: офтальмологические препараты, технология производства, антимикробные препараты.*

На данный момент офтальмологические заболевания становятся все более распространенными и часто приводят к необратимым последствиям. Одной из наиболее частых патологий глаза являются воспалительные процессы, вызванные инфекционными заболеваниями, среди которых наиболее часто встречаются конъюктивиты и блефариты. [1]

Инфекционно-воспалительные болезни глаз, в основном, лечат с помощью глазных лекарственных форм (ГЛФ) местного применения. С этой целью применяется несколько групп антибактериальных препаратов: аминогликозиды, сульфаниламиды, фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, противовирусные и антисептические препараты. В то же время наблюдается рост резистентности микроорганизмов к применяемым антимикробным препаратам. [1,2]

Сложность антимикробной терапии обуславливает необходимость разработки новых антибактериальных препаратов с улучшенными качествами.

В практической офтальмологии для лечения глазных заболеваний применяют инстилляцию растворов, закладывание в конъюнктивальный мешок мазей, глазных пленок, таблеток, инъекционное введение лекарственных веществ, а также с помощью контактных линз. Перечисленным путям введения офтальмологических лекарственных препаратов соответствует и многообразие лекарственных форм: твердых, жидких и мягких. [2]

В настоящее время отечественной фармацевтической промышленностью выпускается ограниченное количество наименований офтальмологических лекарственных препаратов. Сложность производства глазных препаратов заключается в обеспечении высоких требований готового продукта, основными из которых является стерильность и отсутствие механических включений.

Обеспечение отсутствия механических включений и стерильности глазных лекарственных препаратов (ГЛП) обеспечивается путем сведения к минимуму или устранения источников контаминации в производственных помещениях.

Так же на качество ГЛП влияют вспомогательные вещества, входящие в состав и их совместимость, поэтому главным вопросом работы стал подбор оптимального состава препарата.

В производстве жидких офтальмологических препаратов основную роль играет качество растворителя. В подавляющем большинстве случаев используется вода для инъекций, получаемая на сложных установках дистиляции или обратного осмоса. При использовании воды для инъекций в технологии ГЛП, в условиях, исключающих последующую стерилизацию лекарственных препаратов, вода для инъекций должна быть стерильной.

Вода для инъекций должна быть апирогенной и не должна содержать антимикробных консервантов или других добавок. Качество воды для инъекций регламентируется ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций». [3]

Так же для обеспечения более эффективного действия ГЛП в их состав вводятся вещества, повышающие вязкость раствора – пролонгаторы. Пролонгаторы для жидких глазных лекарственных форм – гидрофильные высокомолекулярные соединения. Для пролонгирования действия лекарственных веществ, применяемых в глазных каплях, в состав применяют производные целлюлозы, поливинол, полиглюкин и др. Эти вещества не раздражают слизистую оболочку глаза, в ряде случаев ускоряют эпителизацию эрозированной роговицы, а также совместимы со многими лекарственными веществами и консервантами. [2]

В глазных каплях должна быть обеспечена устойчивость лекарственных веществ. Тепловая стерилизация и длительное хранение глазных растворов в стеклянной таре ведут к разрушению многих лекарственных веществ (алкалоидов, анестетиков и др.) вследствие гидролиза, окисления и т. д. Для сохранения стабильности большинство растворов требуют определенного значения pH. Поэтому в качестве растворителя должен быть приготовлен буферный раствор с подходящим pH. [4]

Кроме того, глазные капли должны быть изотоничны слезной жидкости и соответствовать осмотическому давлению растворов натрия хлорида концентрации 0,9±0,2 %. В отдельных случаях допускается применение гипертонических или гипотонических растворов, о чем должно быть указано в частных фармакопейных статьях. Для изотонирования глазных капель применяют натрия хлорид, натрия сульфат, натрия нитрат, кислоту борную, глюкозу с учетом их совместимости с лекарственными веществами. [4]

В производстве мягких лекарственных форм, таких как мази и гели на качество продукта влияет основа, которая может собой представлять, как липофильное вещество или композицию веществ, так и гидрофильное. Основное требование к основам – стерильность, ввиду сложного осуществления финишной стерилизации готовой мази.

Важным фактором при приготовлении глазных мазей является достижение оптимальной степени дисперсности вводимых лекарственных веществ. Необходимую дисперсность веществ достигают путем предварительного растворения или тщательного растирания их с небольшим количеством жидкости, подходящей к основе. [4]

Углеводы, жиры, масла, жироподобные и особенно гидрофильные вещества являются хорошей средой не только для сохранения попавших в них микроорганизмов, но и для размножения некоторых из них. Поэтому при приготовлении глазных мазей так же, как и глазных капель, целесообразно добавление консервантов. [4]

Анализ литературных источников показывает, что наиболее перспективное направление исследований – глазные водные эмульсии и суспензии как наиболее востребованные на рынке ГЛП. Так же такие формы наиболее удобны в использовании при высокой биодоступности содержащихся в их составе активных веществ.

Выводы

Анализ литературных источников показывает, что наиболее перспективное направление исследований – глазные водные эмульсии и суспензии как наиболее востребованные на рынке ГЛП. Так же такие формы наиболее удобны в использовании при высокой биодоступности содержащихся в их составе активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств URL: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (дата обращения: 15.01.2017).

2. Офтальмология. Национальное руководство. Краткое издание / С.Э. Аветисов, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетова, В.В. Нероев, Х.П. Тахчиди. – ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 752 с.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации. Ч. 1. – Изд. XIII-е. – М, 2015. – 1469 с.

4. Глазные болезни. Основы офтальмологии: Учебник / Под ред. В. Г. Копаевой. – 2012. – 560 с.: ил.

SUMMARY

ANTIMICROBIAL OPHTHALMIC DRUGS

Popov Y.A., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Analysis of the current range of antimicrobial ophthalmic drugs, the development of the original formulation of innovative antimicrobial drug.

***Keywords*:** *ophthalmic preparations, production technology, anti-microbial drugs*

REFERENCES

1. State Register of Medicinal Products URL: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (reference date: 15.01.2017).

2. Ophthalmology. National leadership. Quick Edition / SE Avetisov, EA Egorov, LK Moshetova, VV Nero, JP Takhchidi, GEOTAR-Media, 2016 752 s.The State

3. Pharmacopoeia of the Russian Federation. Part 1. – Ed. XIII-th. – M., 2015. – 1469 p.

4. Eye diseases. Fundamentals of Ophthalmology: Textbook / Ed. VG Kopaeva. – 2012. – 560 p.: silt.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНАЗ ИЗ *CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM*

Попова Н.В., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Красильников И.В.**, докт. биол. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: vasia95_95@mail.ru

Прорывом в лечении рубцовых образований, например, контрактуры Дюпюитрена и болезни Пейрони, может стать применение коллагеназ *Clostridium histolyticum (C. histolyticum)*. В статье приведена общая характеристика клостридиальных коллагеназ. Рассмотрены методы для определения ферментной активности коллагеназы.

Ключевые слова: *ферментная активность, коллагеназа C.histolyticum.*

Ферментные препараты находят все большее применение в различных областях медицины: в хирургии, гинекологии, отоларингологии, офтальмологии, а также в дерматологии и косметологии.

Ферменты относятся к уникальным терапевтическим агентам, т.к. обладают предельно достижимой для фармакологических веществ специфичностью при физиологических значениях pH, температуре и минимально низких концентрациях. Продукты их деградации легко утилизируются тканевым метаболизмом, не перегружая дезинтоксикационные системы печени. Эти достоинства обеспечивают многочисленные применения ферментотерапии, включающей как грубоочищенные препараты для поверхностного и перорального применения, так и высокоочищенные ферменты для парентерального и внутривенного введения при самых разнообразных патологических состояниях [1].

К числу ферментов относится коллагеназа *C. histolyticum*, обладающая способностью гидролизовать в коллагене пептидные связи, образованные глицином и пролином, трудно поддающиеся гидролизу другими ферментными препаратами.

Коллагеназы подразделяются на две большие группы: коллагеназы позвоночных и микробные коллагеназы. Среди микробных коллагеназ известны коллагеназы *C. histolyticum*, *Achromobacter iophagus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptomyces lavandulae*. Из гепатопанкреаса камчатского краба *Paralithodes camtschatica*, микроскопического гриба *Entomophthora coronate*, личинки бычьего подкожного цепня *Hypoderma lineatum*, поджелудочной железы сома *Parasilurus asotus* были выделены коллагеназы, относящиеся к классу сериновых протеаз [1].

В 1931 и 1932 гг. M. Weinberg и A. Randin сообщили о способности фильтратов анаэробных *C. histolyticum* расщеплять пяточное сухожилие, однако данные результата не привлекли внимания широкого круга ученых [3].

Основные исследования по изучению свойств, способов культивирования продуцентов, особенностей очистки коллагеназы начались с 1950-х годов. Первый и долгое время единственный коммерческий препарат на основе коллагеназы для использования в медицинских исследованиях был разработан Worthington Biochemical Corporation в 1959 г [3].

За это время накопилось достаточно информации о свойствах и классификации клостридиальных пептидаз.

Контроль препаратов коллагеназы заключается в изучении и измерении коллагеназы на ферментную активность. Существует несколько методов контроля, но не каждый из них отвечает требования ГФ XIII [2]. Выбранный метод должен быть эффективным, не дорогим, нетрудоемким, удобным и простым в исполнении.

Известен способ определения активности коллагеназы путем инкубирования в течение 48 ч при 37 °С ряда разведений испытуемой пробы в изотоническом растворе хлорида натрия с проколлагеновой пленкой диаметром 2 мм, содержащей белок, в присутствии хлорида кальция с последующим выявлением максимального разведения пробы, обеспечивающего полный лизис пленки.

Этот способ нестандартный и неудобный для использования из-за трудоемкости предварительной процедуры приготовления проколлагеновой пленки из хвостов крыс. Его низкая точность обусловлена также шагом разведения испытуемой пробы.

Возможно также определение коллагеназной активности путем инкубирования анализируемой пробы с коллагеном и последующего учета реакции по концентрации оксипролина. Оксипролин определяется фотометрически с зеленым светофильтром (555 нм) [4].

Данный способ трудоемкий, дорогой и требует дефицитных реактивов при проведении операции аминокислотного анализа.

Наиболее близким к предлагаемому является способ определения активности коллагеназы в реакции расщепления коллагена, предусматривающий инкубирование коллагена, предварительно окрашенного конго красным, с испытуемой пробой в трис-буфере в присутствии хлорида кальция с последующим охлаждением (для остановки реакции), фильтрованием и фотометрированием продукта реакции [5].

Однако этот способ обладает низкой точностью. Установлено, что низкая точность прототипного способа обусловлена нестойкостью красителя (конго красного), который частично переходит в фотометрируемый раствор даже в отсутствии коллагеназы, тем самым искажая результат измерения.

В способе, предложенном Т.И. Замысловой и соавторами произведена замена красителя на активный оранжевый ЖТ. При этом в реакционную смесь дополнительно вносили хлорид натрия и устанавливали в ней допустимое соотношение ингредиентов [5].

Проблема данного метода состоит в том, что в настоящее время краситель активный оранжевый ЖТ довольно редко встречается. В связи с этим в концепции метода может быть предложен близкий по физико-химическим свойствам и структуре краситель оранжевый RO16.

Вывод

Из всех рассмотренных методов определения ферментативной активности коллагенолитических ферментов наиболее подходящим является метод основанный на расщеплении коллагена, окрашенного красителем RO16. Однако, этот метод требует стандартизации окрашенного коллагена, как субстрата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колпакова Е.Г. Получение очищенной коллагеназы Clostridium histilyticum и разработка мазей на ее основе. [Текст]: / Колпакова Елена Геннадьевна. – Пермь. 2001. – 149 с.

2. Государственная фармакопея XIII издание, вып. 1 [электронный ресурс] // Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3_html/HTML/ (дата обращения 15.02.2017)

3. Особенности биотехнологии клостридиальных коллагеназ перспективных ферментов медицинского назначения Конон А.Д., Петровский С.В., Шамбурова М.Ю., Уварова А.В., Козлова Ю.О., Григорьева М.В., Москвичев Б.В. [текст] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015 г. – 2016, №2 (56). – С. 45.

4. Исследование некоторых физико-химических свойств протеиназы Penicillium wortmannii [электронный ресурс]// Режим доступа: http://www.diplom-ref.ru/work061001.html (дата обращения 15.02.2017).

5. Пат. 2034029 Российская Федерация, МПК C12Q 1/34, C12N 9/50, C12N 9/52, C12N 9/64 Способ определения активности нейтральной коллагеназы [Текст] / Т.И. Замыслова, Л.В. Кухарева, Б.И. Фейгельман; заявитель и патентообладатель Ленинградский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток – № 4934907/13; заявл. 08.05.1991; опубл. 30.04.1995.

SUMMARY

METHODS FOR DETERMINATION OF DRUGS ON THE BASIS OF CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM COLLAGENASE

Popova N.V., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The breakthrough in the treatment of scar formation, such as Dupuytren's contracture and Peyronie's disease may be the use of collagenase *Clostridium histolyticum*. The article provides a general description of clostridial collagenase. And also choose the optimal and appropriate method for determining the enzymatic activity of collagenase.

Keywords: *enzyme activity, collagenase C. histolyticum.*

REFERENCES

1. EG Kolpakova Preparation of purified collagenase Clostridium histilyticum ointments and development on its basis. [Tekst] / Elena G. Kolpakov. – Perm. 2001. – 149 p.

2. State Pharmacopoeia XIII edition, vol. 1 [electronic resource] // Access: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3_html/HTML/ (reference date 15/02/2017)

3. Features of biotechnology clostridial collagenase enzymes promising medical destination Conon AD, Peter S., Shamburova MY, Uvarov AV, Kozlov JO, Grigorieva MV, BV Moskvichev, [tekst] // Medicine extreme situations. – 2015 – 2016, №2 (56). – S. 45.

4. A study of certain physical and chemical properties of proteinase Penicillium wortmannii [electronic resource] // Access: http://www.diplom-ref.ru/work061001.html (reference date 15/02/2017).

5. Pat. 2034029 Russian Federation, IPC C12Q 1/34, C12N 9/50, C12N 9/52, C12N 9/64 neutral method of determining the activity of collagenase [Tekst] / TI Zamislova, LV Kukhareva, BI Feigel'man; the applicant and the patentee Leningrad Research Institute of Vaccines and Serums – № 4934907/13; appl. 08/05/1991; publ. 04/30/1995.

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

Разуваева Е.М., магистрант 2 обучения
Руководитель: **Лин А.А.,** доктор фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: razuvaeva.ekaterina@pharminnotech.com

В результате данного исследования планируется провести анализ перспектив производства ряда противоопухолевых препаратов на территории ПАО «Фармасинтез – Норд» в ОЭЗ «Новоорловская» г. Санкт-Петербург. В настоящей статье представлен обзор рынка противоопухолевых препаратов в России в период с 2012 по 2015 гг., основанный на базе IMS Health и др. источниках.

Ключевые слова: *онкология, противоопухолевые препараты, фармацевтический рынок, импортозамещение.*

На сегодняшний день онкологические заболевание является одной из основных причин смертности на Земле. В России данное заболевание на протяжении последнего десятилетия неизменно занимает лидирующие места в структуре смертности населения [1].

Согласно данным IARC (Internerional Agency for Research on Cancer) в 2012 году Россия заняла 5-е место в мире по числу смертей онкологических больных [2].

По данным Росстата, количество смертей в том же 2012 году составило 290880 чел. Уровень смертности, скорректированный на стандартизированный возрастной состав населения, ASR(W),составил: 122,5 на 10000 населения [1].

В 2015 году число смертей вследствие рака составило 300232 человек, а средняя смертность составила 203 человека на 100000 населения [1].

Неутешительная тенденция обусловлена рядом причин:

1) Ограниченный доступ к онкопомощи у населения, проживающего вне крупных городов. Так, большинство специализированных центров располагается в Москве и Санкт-Петербурге, где проживает всего 12% населения.

2) Лишь 30% онкологических больных в России получают лучевую терапию в основном из-за отсутствия финансовых ресурсов, оборудования, персонала и надлежащей подготовки кадров.

3) Расходы на здравоохранение в России для неимущих являются очень низкими, что делает онкопомощь для многих больных недоступной.

4) Распространенность табакокурения и употребления алкоголя в стране.

5) Снижение доли госфинансирования здравоохранения с 73,9% в 1995 году до 59,7% в 2011, несмотря на увеличение расходов на здравоохранение с 113 до 807 долларов на человека в год. Таким образом, личные расходы пациентов в России увеличились.

6) Неравномерность онкологического скрининга в России. В настоящее время скрининг рекомендуется только для рака молочной железы и рака простаты. Так, меры в поддержку скрининга на рак шейки матки или на колоректальный рак отсутствуют [3].

Чаще всего причиной смертности от рака являются злокачественные опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,4%), желудка (11,5%), молочной железы (8,1%), ободочной (7,4%) и прямой кишки (5,7%) [4].

Российские мужчины в основном умирают от рака трахеи, бронхов, легкого (27,0% случаев), желудка (12,3%), мочевыделительной системы (7,1%), предстательной железы (6,8%), ободочной (5,8%) и прямой (5,3%) кишки [4].

В структуре смертности женщин превалируют злокачественные новообразования молочной железы (17,3%). На новообразования желудка приходится 10,5%, ободочной кишки – 9,3%, трахеи, бронхов, легкого – 6,4%, прямой кишки – 6,2%, поджелудочной железы – 5,8%, яичника – 5,6%, лимфатической и кроветворной ткани – 5,3%, тела и шейки матки – 4,8 и 4,7% соответственно [4].

По классификации Всемирного банка, Россия является развивающейся страной с высоким уровнем доходов, однако, продолжительность жизни не растет соответственно росту благосостояния страны, а на онкозаболевания приходится 15% всех смертей, что больше, чем в Европе и США [5].

Таким образом, высокая распространенность и социальная значимость онкологических заболеваний и борьбы с ней, а также прогресс науки обусловили приоритетность данного направления для мировой фарминдустрии. Инновационная стратегия крупнейших участников фармацевтического рынка способствует появлению принципиально новых методов лечения, способных кардинально изменить течение болезни, и одновременно обеспечивать активное развитие самого рынка.

Россия является привлекательным рынком для крупнейших фармацевтических компаний мира с точки зрения поставки противоопухолевых препаратов для снабжения ими регионов и медицинских учреждений.

Однако тот уровень государственного финансирования, который выделяется на сегодняшний день из бюджета, не позволяет обеспечить адекватный доступ всех нуждающихся к лечению. В пересчете на подушевой показатель, российская онкологическая служба финансируется в 9 раз меньше, чем в развитых странах Европы и США [6].

Растущая инфляция и падение рубля по отношению к доллару также сулят возможное сокращение фактических расходов на здравоохранение и новые сложности для обеспечения лекарственными препаратами население. Одним из путей решения данной проблемы является стратегия импортозамещения. Производство противоопухолевых лекарственных препаратов именно отечественными фармацевтическими компаниями поспособствует снижению финансовой нагрузки для государства за счёт снижения их стоимости на не менее чем 20%, а, следовательно, повысит доступность данных препаратов для онкобольных [6].

На рисунке 1 показано долевое соотношение закупок локальных/импортных противоопухолевых ЛП в период с 2012-2015 гг. в стоимостном выражении в государственном секторе российского фармрынка.

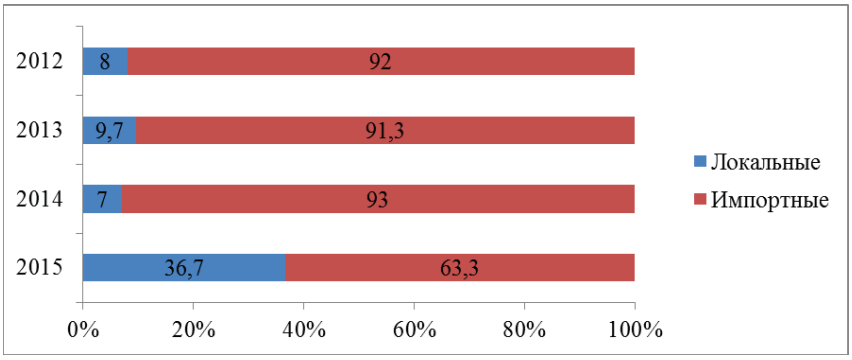


Рис. 1. Долевое соотношение закупок локальных/импортных противоопухолевых ЛП в период с 2012-2015 гг. в стоимостном выражении в государственном секторе российского фармрынка [7].

На рисунке 2 наглядно показано долевое соотношение закупок локальных/импортных противоопухолевых ЛП в период с 2012-2015 гг. в натуральном выражении в государственном секторе фармрынка.

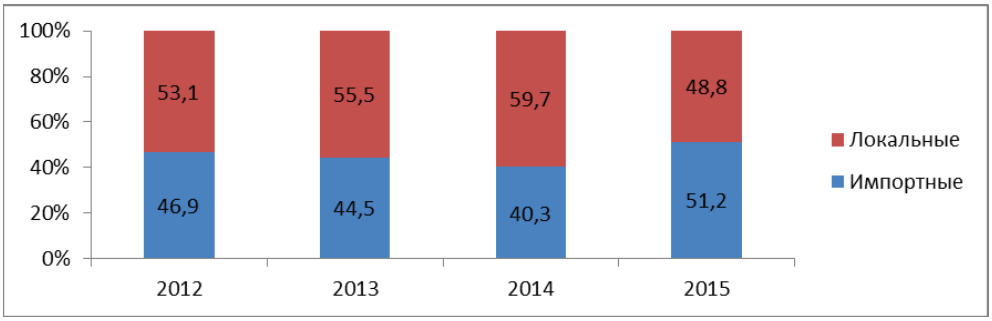


Рис. 2. Долевое соотношение закупок локальных/импортных противоопухолевых ЛП в период с 2012-2015 гг. в натуральном выражении в государственном секторе российского фармрынка [7].

Таким образом, можно сделать несколько выводов:

1) Наблюдается сокращение сегмента противоопухолевых препаратов в упаковках. Вероятно, это произошло за счет снижения розничных продаж и закупок для ЛПУ.

2) Произошло увеличение доли препаратов отечественного производства в стоимостном выражении. Многие российские компании в рамках государственной программы по импортозамещению выводят на рынок дженерики хорошо известных противоопухолевых препаратов импортного производства.

3) Однако Россия также остаётся малоконкурентноспособной страной с точки зрения развития медицинской и фармпромышленности и импортозависимой.

Практически весь топ-10 противоопухолевых препаратов представлен торговыми марками, реализуемыми главным образом по программе «7 нозологий»: препаратами Мабтера, Велкейд, Герцептин, Генфатиниб, Филахромин ФС, Гливек. В данной группе превалируют препараты зарубежного производства [8].

Ниже представлена таблица компаний-производителей, лидирующих по объёмам продаж в России в 2014 году. Стоит обратить внимание, что суммарная доля 2 российских компаний, вошедших в рейтинг, составляет немногим более 7% [7].

Таблица

ТОП-10 ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРЕПАРАТОВ АТХ-группы L01 «ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ» ПО ОБЪЁМАМ ПРОДАЖ В СТОИМОСТНОМ ВЫРАЖЕНИИ [7]

№	Компания	Объем продаж в млн руб. в 2014 г.	Доля продаж за 2014 г. в руб., %	Динамика продаж к прошлому году в руб., %
1	Roche	14 606	38,06	+15
2	Johnson & Johnson	6 149	16,02	+12

№	Компания	Объем продаж в млн руб. в 2014 г.	Доля продаж за 2014 г. в руб., %	Динамика продаж к прошлому году в руб., %
3	Laboratorio Tuteur	2 550	6,65	+88
4	ЗАО «Ф-Синтез»	1 985	5,17	+80
5	Sanofi	1 809	4,71	0
6	ОАО «Верофарм»	941	2,45	-11
7	Novartis	923	2,40	-76
8	Medac	782	2,04	+10
9	Merck Sharp & Dohme	623	1,62	-38
10	AstraZeneca	574	1,50	-6

Вывод

На основании проведенного обзора была выявлена актуальность вопроса импортозамещения противоопухолевых препаратов на территории России и заинтересованность отечественных фармацевтических компаний (не представленных в статье) в анализе перспектив данного направления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистки [Электронный ресурс]/ Режим доступа: http://www.gks.ru

2. Internerional Agency for Research on Cancer [Электронный ресурс]/ Режим доступа: http://www.who.int/ionizing_radiation/research/iarc/en/

3. Live journal, 2016: 8. Смертность от онкологии и проблемы медицины в мире от 21.08.2016 [Электронный ресурс]/ Режим доступа:http://worldofoncology.com/materialy/o-rake/statistika/smertnost-ot-raka-v-rossii/

4. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2013 году: заболеваемость и смертность / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: 2013. [Электронный ресурс]/ Режим доступа:http://www.oncology.ru/service/statistics/morbidity/2013.pdf.

5. European Journal of Cancer, 2013: 49. Заболеваемость и смертность от рака в Европе, оценка 40 стран в 2012 г. [Электронный ресурс]/ Режим доступа: http://eco.iarc.fr.

6. Фармацевтический вестник, 2016: 5. Игра в рулетку от 15.02.2016

7. База IMS Health 2014. Приложения от статьи [Электронный ресурс]/ Режим доступа:http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=63158

8. Ремедиум 2014: 10. Рынок онкологических препаратов: точки роста и перспективы развития. [Электронный ресурс]/ Режим доступа:http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=63158

SUMMARY

THE MARKET INVESTIGATION OF ANTICANCER DRUGS AND THE PROSPECTS OF ITS DEVELOPMENT

Razuvaeva E.M., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The result of this investigation, planned analysis of the prospects for the production of variety of anticancer drugs on the territory of "Pharmasyntez – Nord" in the SEZ "Novoorlovskaya" in Saint-Petersburg. This article presents a market overview of anticancer drugs in Russia in the period from 2012 to 2015, based on IMS Health and other sources.

Keywords: *Oncology/cancer, anticancer drugs, pharmaceutical market, import substitution.*

REFERENCES

1. Federal State Statistics Service [Electronic resource] / access mode: http://www.gks.ru

2. Internerional Agency for Research on Cancer [Electronic resource] / access mode: http://www.who.int/ionizing_radiation/research/iarc/en/

3. Live journal, 2016: 8. Mortality from cancer and the problems of medicine in the world from 21.08.2016 [Electronic resource] / access mode:http://worldofoncology.com/materialy/o-rake/statistika/smertnost-ot-raka-v-rossii/

4. Chissov V. I. Malignant neoplasms in Russia in 2013: morbidity and mortality / V. I. Chissov, V. V. starinsky, G. V. Petrova // Moscow: 2013. [Electronic resource]/ access mode: http: //www. Oncolody.EN/service/statistics/morbidity/2013. pdf.

5. European Journal of Cancer, 2013: 49. Morbidity and mortality from cancer in Europe, assessment of 40 countries in 2012 [Electronic resource] / access mode: http://eco.iarc.fr.

6. Pharmaceutical Bulletin, 2016: 5. Roulette Game article from 15.02.2016

7. Base IMS Health 2014. The application of article [Electronic resource] / access mode:http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=63158

8. Remedium magazine 2014: 10. The market of Oncology products: the point of growth and development prospects. [Electronic resource] / access mode:http://www.remedium.ru/state/detail.php?ID=63158

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЗВЕРОБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО

Рахимова Ш.Н., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Искандарова Ш.Ф.,** докт. фарм. наук, доц.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Ойбека, 45

E-mail: pharmi@ pharmi uz

Исследования статьи посвящены получению экстракта из травы зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum L.), а также определению количественного содержания в нем флавоноидов.

Ключевые слова: *сухой экстракт, зверобой продырявленный, спирт этиловый, биологическая активная добавка.*

Одним из важнейших способов решения проблемы несбалансированности питания является употребление достаточного количества биологически активных добавок (БАД). Для улучшения состояния здоровья, трудоспособности и увеличения продолжительности жизни необходимы обеспечение полноценным питанием со сбалансированным набором аминокислот, ликвидировать дефицит витаминов, минеральных веществ, микроэлементов, а также разработка и совершенствование технологии производства, обеспечивающей высокое качество пищевых продуктов [1].

На современном этапе БАД, содержащие различные природные биоактивные соединения, являются составной частью оптимального питания человека, они стали реальным и важнейшим элементом современной жизни [2].

Основным фармакологическим эффектом экстрактов зверобоя, используемым в современных БАД и лекарственных средствах, является антидепрессивный, обусловленный наличием в растении флороглюцинов, нафтодиантров и флавоноидов [3,4,5]. Фтороглуцинол гиперфорин способен неспецефически подавлять обратный захват серотонина, норадреналина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты. Некоторые из флавоноидов зверобоя способны подавлять обратный захват нейромедиаторов изолированными нервными окончаниями. Особое место среди соединений этой группы занимает аментофлавон, имеющий высокую аффиность к бензодиазепиновым рецепторам головного мозга, а также к дельтаопоидным рецепторам. Таким образом, препараты зверобоя проявляют антидепрессантное, мягкое седативное и транквилизирующее действие, улучшают настроение, нормализуют сон.

Исходя из приведенных данных по свойствам травы зверобоя продырявленного, целью наших исследований явилась разработка технологии биологически активной добавки на его основе.

Экспериментальная часть

Для получения водного экстракта 500 г чайных листьев кипятили в течение 1 часа в воде очищенной. Полученный водный экстракт отфильтровали, данный процесс повторялся дважды. Затем экстракты объединяли и сгущали в вакуум-выпарительном аппарате с последующей сушкой в распылительном аппарате.

Для получения спиртового экстракта 500 г чайных листьев проэкстрагировали 40, 60, и 70%-ным этиловым спиртом, методом непрерывной перколяции. Полученный экстракт упаривали в вакуум-циркуляционном аппарате, затем высушивали в распылительной сушке.

Так как флавоноиды обуславливают действие данного экстракта, мы посчитали целесообразным определить его количественное содержание.

Для этого 0,05 г порошка поместили в 50 мл колбу, добавили 25 мл 96 % этиловый спирт и нагрели на водяной бане. Затем раствор остудили и довели до метки 96% этиловым спиртом. К 0,5 мл полученного раствора добавили 1 мл 0,002 М уксусной кислоты. Количественное содержание флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом. Установлено, что флавоноиды в образце водного экстракта зверобоя продырявленного содержатся 2,7%, а в образце спиртового экстракта 5,20%.

Выводы

В результате проведённых исследований получен сухой экстракт из травы зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum L.), а также определено количественное содержание в нем флавоноидов. Установлено, что флавоноиды в образце водного экстракта зверобоя продырявленного содержатся 2,7%, а в образце спиртового экстракта 5,20%. По полученным результатам для дальнейших исследований – создания биологически активной добавки к пище – будет целесообразным использование спиртового экстракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В.И., Спасов А.А. Российская энциклопедия биологически активных добавок. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – С. 30-52.

2. Эллисон Сарубин. Популярные пищевые добавки.-Киев.: Олимпийская литература, 2005. – С. 437.

3. Дрозд Г.А., Лисчук Н.Г. Безопасное использование лекарственного растительного сырья // Разработка, исследование и маркетинг нового фармацевтического продукта: сборник статей – Пятигорск: Пятигорский ГФА, 2007. – Т. 62. – С. 467-468.

4. Тутельян В.А. Фитогенные пищевые добавки. Фенольные кислоты: распространенность, источники питания, биодоступность / В.А.Тутельян, Н.В.Лашнева // Пищевые проблемы. – 2008. – Т.77. – №1. – С. 4-19.

5. Темирбулатова А.М. Разработка состава, технологий и стандартов качества адаптогенных пищевых добавок с экстрактом родиолы розовой.: .Автореф. дис. ... доктор фармацевтических наук. Пятигорск. – 2007. – С. 12-14.

SUMMARY

TECHNOLOGY OF PRODUCING DRY EXTRACTS OF HYPERICUM PERFORATUM

Rakhimova Sh.N. 2nd year master student
Tashkent Pharmaceutical Institute,
100015, Uzbekistan, Tashkent, Oybek str., 45

Research of article is devoted to the obtaining an extract from the herb of Hypericum perforatum L as well as determining the quantitative content of flavonoids in it.

Keywords: *dry extract, hypericum perforatum, ethyl alcohol, biological active additive.*

REFERENCES

1. Petrov V.I., Spasov A.A. Russian encyclopedia of biological active supplements. M.: Geotar-Media,2007. – P. 30-52.

2. Ellison Sarubin. Popular food supplement. – Kiev.: Olympic literature 2005. – P. 437.

3. Drozd G.A., Lischuk N.G. Safe use of medicinal plant raw material // Development, study and marketing of new pharmaceutical product: collected articles – Pyatigorsk: Pyatigorsk GFA, 2007. – Vol. 62. – p. 467-468.

4. Tutelyan V.A. Phytogenic dietary supplements. Phenolic acids: prevalence, nutritional sources, bioavailability / V.A.Tutelyan, N.V.Lashneva // Nutritional issues. – 2008. – T.77. – №1. – p.4-19.

5. Temirbulatova A.M. Development of ingredients, technology and quality standards for adaptogenic dietary supplements with extract of Rhodiolarosa.: Autoref. of dis. … doctor of pharmaceutical science. Pyatigorsk 2007, Pyatigorsk state pharm. academy of Federal agency for health and Social development.

ПОДГОТОВКА И КВАЛИФИКАЦИЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ В ПРОИЗВОДСТВЕ БИОМАССЫ РАСТИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

Решеткина Д.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Каухова И.Е.,** доктор фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Darya.Reshetkina@pharminnotech.com

Рассмотрены требования к необходимости организации, подготовке и квалификации чистых помещений для производства биомассы растительных тканей в соответствии с Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств, утв. приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916.

Ключевые слова: *биомасса растительных тканей, чистые помещения, квалификация, приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916, ГОСТ ИСО 14644-1-2002.*

Без чистых помещений в настоящее время не обходятся многие отрасли. Чистые помещения основательно вошли в биотехнологию, в частности в фитобиотехнологию, где очень важно поддерживать асептические условия при работе с биомассой растительных тканей.

ГОСТ ИСО 14644-1-2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды» дает такое определение чистого помещения – «Чистое помещение (cleanroom) – помещение, в котором контролируется концентрация взвешенных в воздухе частиц, построенное и используемое так, чтобы свести к минимуму поступление, выделение и удержание частиц внутри помещения, и позволяющее, по мере необходимости, контролировать другие параметры, например, температура, влажность и давление».

Поступление частиц внутрь помещения сводится к минимуму путем фильтрации воздуха с использованием высокоэффективных фильтров (HEPA). Внутри помещения загрязнения генерируются за счет наличия работающего персонала (70-80%), технологического оборудования (15-20%) и строительных конструкций (5-10%).

Чистота воздуха является критическим условием в производстве биомассы растительных тканей, где необходимы чистые помещения и чистые зоны, требуется обеспечения перепадов давления, микробиологической чистоты воздуха для того, чтобы биомасса растительных тканей не содержала патогенных микроорганизмов и микроорганизмов, угнетающих ее рост и синтез БАВ (Биологически активные вещества).

Для биотехнологического производства, в частности фитобиотехнологического, «Правила надлежащей производственной практики» устанавливают**:**

1. классификацию чистых зон (clean zone), включая предельно допустимые концентрации частиц в воздухе;
2. значения скорости однонаправленного потока воздуха;
3. величины перепадов давления между чистыми помещениями с разными классами частоты (10-15 Па);
4. требования к контролю чистоты (мониторингу) и испытаниям чистых помещений;
5. предельно допустимые концентрации взвешенных частиц для разных зон;
6. требования к персоналу, помещениям, инженерным системам.

В соответствии с действующим руководством GMP, оснащенное состояние чистого помещения (at-rest) – состояние, в котором построенное и функционирующее чистое помещение укомплектовано оборудованием, которое полностью установлено, но технологический процесс не выполняется, а материалы, продукт и персонал отсутствует.

Эксплуатируемое состояние чистого помещения (operational) – состояние, в котором чистое помещения, функционирует установленным образом, с установленным технологическим оборудованием, с установленной численностью персонала, работающего в соответствии с документацией.

И в оснащенном, и в эксплуатируемом чистых помещениях производится измерение счетной концентрации частиц в воздухе с помощью оптических счетчиков аэрозольных частиц.

Важной характеристикой чистых помещений является класс чистого помещения. В таблице 1 представлена классификация чистых производственных зон согласно требованиям GMP. В отдельной графе представлен класс чистоты по ГОСТ ИСО 14644-1-2002.

Таблица 1

КЛАСС ЧИСТОТЫ ПО ВЗВЕШЕННЫМ В ВОЗДУХЕ ЧАСТИЦАМ

Зона	Максимальное допустимое число частиц в 1 м^3 воздуха, при размере частиц, равном или большем				Класс чистоты по ГОСТ ИСО 14664 – 1 – 2002			
	В оснащенном состоянии		В эксплуатируемом состоянии		В оснащенном состоянии		В эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3520	20	3520	20	5 ISO	4,8 ISO	5 ISO	4,8 ISO
B	3520	29	352000	2900	5 ISO	5 ISO	7 ISO	7 ISO
C	352000	2900	3520000	29000	7 ISO	7 ISO	8 ISO	8 ISO
D	3520000	29000	Не регламентируется	Не регламентируется	8 ISO	8 ISO	Не регламентируется	Не регламентируется

При изложенных требованиях следует проводить квалификацию чистых помещений и текущий мониторинг для подтверждения того, что чистые помещения соответствует заданным требованиям.

Квалификацию проводят для оборудования, помещений и инженерных систем. Квалификация чистых помещений – это процесс документального подтверждения соответствия чистого помещения заданному классу чистоты. Во время квалификации проводится контроль монтажа помещений, оборудования системы Вентиляции и Кондиционирования воздуха, фильтров и др., тестируется система вентиляции, эффективность системы фильтрации и способность чистых помещений поддерживать требуемые параметры.

Квалификация чистых помещений проводится в соответствии с требованиями GMP: «Производство лекарственных средств должно осуществляться в чистых помещениях, оборудованных соответствующими системами Вентиляции и Кондиционирования (HVAC)».

Квалификация чистых помещений проводится в четыре этапа:

1. Квалификация проекта (DQ – Design Qualification) – это процесс документального подтверждения того, что проект производства (инженерной системы, оборудования, помещения) соответствует заданию на проектирование (USR – User Requirements Specification) и требованиям GMP.

2. Квалификация монтажа (IQ – Installation Qualification) – является подтверждением того, что проект был осуществлен в соответствии с проектной документацией и что системы и оборудование были установлено в соответствии с инструкцией по монтажу или инструкцией производителя.

На данном этапе проводятся контроль документации, калибровки, идентификации, подключения к энергоносителям, монтажа и верификация материалов.

3. Квалификация функционирования (OQ – Operational Qualification) – оценка и документированное подтверждение соответствия работоспособности технологического и лабораторного оборудования, инженерных систем, оснащенных чистых помещений требованиям нормативно-технической документации.

Квалификация функционирования включает тестирование системы вентиляции, системы фильтрации, чистых помещений.

4. Квалификация эксплуатации (PQ – Performance Qualification) – документально оформленное подтверждение того, что помещения, системы и оборудование при совместном использовании работают эффективно и с воспроизводимыми показателями в соответствии с утвержденными требованиями и характеристиками процесса. На этом этапе определяется класс чистоты в эксплуатируемом состоянии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (утв. приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916)

2. ГОСТ ИСО 14644 – 1 – 2002 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды».

3. ISPE Good Practise Guide: Heating, Ventilation and Air Conditioning (HVAC) – ISPE, 2009; 288.

4. ГОСТ Р ЕН 12469 – 2010 «Биотехнология. Технические требования к микробиологическим боксам».

5. Бочагин Ф.С. Чистые помещения: лекция/ Ф.С. Бочагин. – М.: Кафедра радиохимии химического факультета МГУ им. Ломоносова, 2013.

SUMMARY

PREPARATION AND QUALIFICATION OF CLEANROOMS FOR PHYTO-BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTION

Reshetkina D.A., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical – Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

Requirements for organization, preparation and qualification of cleanrooms for phyto-biotechnology according to GMP rules.

Keywords: *phyto-biotechnology, clearooms, qualification, GMP rules, ISO 14644-1.*

REFERENCES

1. Good Manufacturing Practice for medicinal products GMP.

2. ISO 14644 – 1 – 2002 «Cleanrooms and associated controlled environments»

3. ISPE Good Practise Guide: Heating, Ventilation and Air Conditioning (HVAC) – ISPE, 2009; 288.

4. Biotechnology. Performance criteria for microbiological safety cabinets.

5. Bochagin F. S. Cleanrooms: lection materials/ F.S. Bochagin. – M.: Departments of radiochemistry of chemical faculty MSU, 2013.

МИШЕНИ ТАРГЕТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ

Руденко А.Э., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Ожигова М.Г.,** доц., к.фарм.н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: anna.rudenko@pharminnotech.com

Исследован механизм действия андрогенов в развитии андрогенетической алопеции. Рассмотрены биологически активные вещества лекарственных растений, применяемые в косметических средствах для терапии андрогенетической алопеции.

Ключевые слова: *андрогенетическая алопеция, тестостерон, дигидротестостерон, фитоэкстракты.*

В настоящее время актуальна проблема облысения или алопеции [1]. Наиболее распространённой разновидностью выпадения волос является андрогенетическая алопеция, так как приблизительно 95% лысеющих поставлен именно этот диагноз [1,2]. Андрогенетическая алопеция представляет собой заболевание, характеризующееся у мужчин наличием очагов облысения в лобной и теменной областях, а у женщин – разрежением волос в этих же областях, связанное с генетически обусловленным нарушением метаболизма андрогенов в коже волосистой части головы [3]. Причинами андрогенной алопеции являются: избыточное содержание мужского полового гормона дигидротестостерона (ДГТ), повышенная чувствительность волосяных фолликулов к ДГТ, а также повышенная активность фермента 5-α-редуктазы [2].

Основным мужским половым гормоном является тестостерон (ТН) [1]. ТН образуется в семенниках, а под действием фермента 5-α-редуктазы ТН переходит в активную форму – ДГТ [2,4]. Стоит отметить, что существуют две изоформы фермента 5-α-редуктазы: 5α-редуктаза 1-го типа находится преимущественно в коже, а именно в сальных железах и волосяных фолликулах, 5α-редуктаза 2-го типа локализуется в тканях предстательной железы и в небольшом количестве в коже [1]. ДГТ приводит к активации внутриклеточных рецепторов андрогенов, которые вызывают выработку специфических регуляторных факторов, ответственных за рост волос [4]. Процесс этот в итоге приводит к быстрому переходу волосяного фолликула в фазу катагена, которая является переходной между фазой анагена (активного роста) и фазой телогена (покоя или отдыха). В катагеновой стадии начинается атрофия волосяного сосочка, в результате чего клетки волосяной луковицы, лишенные питания, перестают делиться и подвергаются ороговению [4]. Таким образом, ДГТ вызывает в некоторых фолликулах сокращение фазы роста, поэтому они не достигают «зрелости» и начинают производить тонкий и слабый волос. В результате истончение и ослабление волос завершаются их прогрессирующим выпадением [2].

Для предотвращения пагубного воздействия ДГТ возможно использовать следующие механизмы блокировки этого гормона:

- избирательное воздействие на фермент 5-α-редуктазы;
- стимуляция выработки ароматазы, фермента, трансформирующего ДГТ обратно в ТН и эстрогены;
- оксигенация крови, так как образование ДГТ происходит в условиях дефицита кислорода;
- увеличение микроциркуляции крови, обеспечивающее пилотропное действие [1,2].

Биологически активные вещества лекарственных растений обладают этими свойствами и широко применяются в косметических средствах по всему миру [5]. Так экстракт, полученный из крапивы двудомной, обладает способностью блокировать образование ДГТ, ингибируя фермент 5-α-редуктазы [2]. Хлорофилл в листьях крапивы оказывает стимулирующее и тонизирующее действие, усиливает основной обмен веществ, а органические кислоты улучшают микроциркуляцию крови. Также улучшают микроциркуляцию экстракты перца стручкового, шиповника, брусники, каркаде и кофеин [5].

Для стимуляции роста волос при их выпадении стоит использовать комплексный подход – усиление микроциркуляции волосяного фолликула и стимуляцию роста фитоэстрагенами [5]. Синтетические эстрогены используют очень редко (ввиду множества побочных эффектов), поэтому применяют вещества природного происхождения с эстрогеноподобным действием (фитоэстрогены) [2].

Эстрогенной активностью обладают экстракты хмеля, женьшеня, клевера лугового, элеутерококка, сои культурной. Эстрогенная активность клевера, как сои и люцерны, связана с наличием флавона генистеина, а препаратов хмеля – с изопренилированными флаванонами, самым активным из которых является 8-изопренилнарингенин. Эстрогенная активность экстрактов женьшеня, элеутерококка, аралии связана, согласно некоторым исследованиям, с наличием тритерпеновых сапонинов. [5]

Обобщая вышесказанное можно сделать вывод о целесообразности использования в препаратах для терапии алопеции следующие биологически активные вещества, содержащиеся в лекарственном растительном сырье (ЛРС):

- фитостерины и флавоноиды, которые являются антиандрогенами растительного происхождения и стимуляторами роста волос, а также нормализуют функционирование сальных желез;

• алкалоиды, сапонины, эфирные масла и органические кислоты, отвечающие за улучшение микроциркуляции крови и обмен веществ [5].

Терапия алопеции основана на применении лекарственных препаратов для наружного и внутреннего применения. Их можно разделить на комплексные и комбинированные препараты. Комплексные препараты включают в себя сумму экстрактов из ЛРС и синтетические вещества, относящиеся к лекарствам. Примерами таких препаратов могут служить американский лосьон Spectral DNC-L (содержит миноксидил и экстракты хмеля, плюща и стручкового перца), лосьон NuGen HP (содержит прогестерон, экстракты алоэ и розмарина, масло авокадо). Комбинированные препараты представляют собой сумму экстрактов из разных видов ЛРС. Их торговые названия: «Лосьон 101» (японский лосьон, в состав которого входят 12 экстрактов), «Nutrifolica» (концентрированная смесь из 22 растений, в числе которых лотос, черный кунжут, мирт, лаванда, гибискус, клевер и женьшень) и таблетки Ринфолтил (включают в себя смесь сухих экстрактов плодов карликовой пальмы и листьев зеленого чая, витамин С).

Для разработки лекарственного средства, отвечающего прогрессивным формам лечения, целесообразно использовать многокомпонентные лекарственные препараты. Такие препараты сочетают использование антиандрогенов, как растительного, так и синтетического происхождения, ингибиторов радикалов кислорода и другие стимуляторы роста волос [5].

Таким образом, на основании анализа данных научной литературы и согласно теме научно-исследовательской работы, для включения в лекарственное средство для терапии андрогенетической алопеции нами предполагается получить:

• экстракт из листьев крапивы двудомной, содержащей фитостерины, флавоноиды и хлорофилл;

• экстракт хмеля, содержащий фитостерины, флавоноиды и органические кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Олисова, О.Ю. Андрогенная алопеция: патогенетические механизмы и подходы к лечению / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, Е.Ю. Вертиева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 3. – С. 53-57.

2. Марголина, А.А. Новая косметология. Том 2: в 2-х т. / А.А. Марголина, Е.И. Эрнандес; Издательский дом «Косметика и медицина» – Москва, 2005. – 424 с. – 2 т.

3. Самцов А.В. Патогенез андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы / А.В. Самцов, А.А. Божченко // РМЖ. – 2006. – № 15. – С. 1141.

4. Горячкина, В.Л. Физиология волосяных фолликулов/ В.Л. Горячкина, М.Ю. Иванова, Д.А. Цомартова и др.// Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015. – № 3 (18) – С. 51-54.

Фитокомпоненты в решении проблем волос и кожи головы [Электронный ресурс] / С.Б. Евсеева, Т.А. Олейникова. – Электрон. текстовые дан. – Пятигорск: филиал ВолгГМУ Минздрава России, 2015. – Режим доступа к журн.: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21774.

SUMMARY

OBJECTS OF TARGET INFLUENCE IN THE THERAPY OF ANDROGENIC ALOPECIA

Rudenko A.E., 1st year master
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The mechanism of action androgens in development of androgenetic alopecia is considered. Biologically active agents used in cosmetics to therapy of androgenetic alopecia are considered.

Keywords: *androgenic alopecia, testosterone, dihydrotestosterone, phytochemicals.*

REFERENCES

1. Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Vertieva E.Yu. Androgenic alopecia: pathogenetic mechanisms and therapeutic approaches. *Klinicheskaja medicina* [Clinical medicine], 2013, no.3, pp. 53-57. (in Russian).

2. Margolina A.A., Hernández E.I., *Novaja kosmetologija: Tom2* [New Cometology, Vol. 1]. Moscow, Izdatel'skij dom «Kosmetika i medicina», 2005.

3. Samcov A.V., Bozhchenko A.A. *Patogenez androgeneticheskoj alopecii: sovremennoe sostojanie problemy (obzor literatury). Klinicheskaja medicina* [Clinical medicine], 2006, no.15, p. 1141. (in Russian).

4. Goryachkina V.L., Ivanova M.Yu., Tsomartova D.A. Modern concepts on the histophysiology of hair follicles. *Medicina i zdavoohranenie* [Clinical medicine], 2015, V.18 I.3, pp. 51-54. (in Russian).

Evseeva S.B., Olejnikova T.A. Phytochemicals in composition for hair and scalpcare. *Scientific Journal: Modern Problems of Science and Education*, 2015, vol.2, no.2. Available at: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21774

МЕРЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ В ЦЕЛЯХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ЗАКУПОК ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННЫХ И МУНИЦИПАЛЬНЫХ НУЖД

Рыбников А.О., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Тимофеева С.В.**, канд. фарм.наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Anton.Rybnikov@pharminnotech.com

Проведено исследование нормативной правовой базы Российской Федерации методом изучения и обобщения законодательной базы федерального уровня в системе закупок для государственных и муниципальных нужд. Изучены системы предоставления преференций фармацевтическим производителям в рамках Постановления Правительства № 1289 и приказа Минэкономразвития России № 155.

Ключевые слова: *нормативная правовая база, меры поддержки для фармацевтических производителей, Постановление Правительства № 1289, приказ Минэкономразвития России № 155.*

В настоящее время основой для предоставления мер преференции являются Постановление Правительства от 30.11.2015 № 1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд», а так же приказ Минэкономразвития России от 25.03.2014 №155 «Об условиях допуска товаров, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

Приказ Минэкономразвития России от 25.03.2014 №155 устанавливает преференции фармацевтическим производителям при осуществлении закупок товаров для обеспечения государственных и муниципальных нужд в размере 15 процентов, однако анализ правоприменительной практики показывает слабое влияние приказа на осуществления закупок лекарственных средств. Сложившаяся практика закупок лекарственных препаратов довольно часто исключает возможность применения преференции. Зачастую, не смотря на требования 44 ФЗ, о том, что документация о закупке должна содержать указание на международное непатентованное название (МНН), техническое задание формируется под конкретный препарат иностранного происхождения. В свою очередь Постановление № 1289 устанавливает особые условия допуска для закупок иностранного препарата, так называемый «Третий лишний». Такая мера актуальна в рамках активной политики нашего государства по программе импортозамещения и развития отечественного производства. В первую очередь, это касается государственных и муниципальных закупок. Стоит отметить, что данная мера активно используется отечественными производителями. С недавнего времени. На данный момент Постановление №1289 может быть дополнено определенными нововведениями: трехступенчатой системой преференций. Мера предусматривает возможность получения фармацевтическими производителями 100 процент-

ной преференции на государственных и муниципальных закупках, однако есть условие, полный цикл производства препарата должен быть локализован на территории РФ. Данный инструмент поможет привлечь дополнительные инвестиционные средства, увеличить компетенции внутри страны в области синтеза субстанций, а так же позволит российской фармацевтической промышленности ориентироваться на экспортную модель производства.

Вывод

Увеличением мер преференций фармацевтической промышленности является необходимой мерой, поскольку это благотворно скажется на экономике страны в целом, трехступенчатая система преференций является основным инструментом для деятельности отечественной фармацевтической промышленности на ближайшее будущее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства от 30.11.2015 № 1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

2. Приказ Минэкономразвития России от 25.03.2014 №155 «Об условиях допуска товаров, происходящих из иностранных государств, для целей осуществления закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

3. Федеральный закон «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд» от 21.07.2005 № 94-ФЗ.

4. Федеральный закон «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» от 05.04.2013 № 44-ФЗ.

SUMMARY

MEASURES OF STATE SUPPORT FOR PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS FOR PURCHASING TO PROVIDE STATE AND MUNICIPAL NEEDS

Rybnikov A.O., Master. 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A study of the regulatory framework of the Russian Federation was carried out by studying and summarizing the federal-level legislative base in the procurement system for state and municipal needs. Systems for granting preferences to pharmaceutical manufacturers under the Government Decree № 1289 and Order № 155 of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation.

Keywords: *Regulatory framework, support measures for pharmaceutical manufacturers, Government Decree № 1289, Order № 155 of the Ministry of Economic Development of Russia.*

REFERENCES

1. Government Decree No. 1289 of 30.11.2015 “On the restrictions and conditions for admission of medicinal products originating from foreign countries included in the list of vital and essential medicinal products for procurement purposes to ensure state and municipal needs”.

2. Order of the Ministry of Economic Development of Russia from 25.03.2014 №155 “On the conditions for admission of goods originating from foreign countries for the purposes of procurement of goods, works, services to ensure state and municipal needs”.

3. The Federal Law “On the Placement of Orders for the Supply of Goods, the Performance of Works, and the Provision of Services for State and Municipal Needs” of 21.07.2005 № 94.

4. The federal law “On the contract system in the procurement of goods, works, services for the provision of state and municipal needs” of 05.04.2013 № 44.

ПОЛУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ МЕТОДОМ ПРЕПАРАТИВНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ НА ПОЛИМЕРНЫХ СОРБЕНТАХ

Рябинин Г.В., магистрант 2 года обучения
Руководители: **Суворов А.Н.**, докт. мед. наук, проф.; **Писарев О.А.**, канд. хим. наук, проф.
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29, Российская Федерация

***E-mail**:* georgij.ryabinin@mail.ru

Разработан способ выделения пептидных фракций из супернатанта пробиотических штаммов лактобацилл методом препаративной хроматографии на полимерных сорбентах. Изучено антимикробное действие супернатанта и полученных пептидных фракций в отношении выбранных индикаторных штаммов. Определена фракция, обладающая наибольшей ингибирующей способностью.

Ключевые слова: *антимикробные пептиды, пробиотические штаммы лактобацилл, препаративная хроматография, полимерные сорбенты.*

Развитие устойчивости патогенных бактерий к антимикробным препаратам, которые применяются в лечебной практике, является по данным Всемирной организации здравоохранения одной из важнейших проблем современной медицины. В связи с этим актуальной задачей является поиск альтернативных антибиотиков для лечения бактериальных инфекций. Известно, что представители рода *Lactobacillus* в процессе своей жизнедеятельности синтезируют ряд экзометаболитов, среди которых выделяют группу ингибиторов роста микроорганизмов. Такие антибиотические вещества белковой природы получили название бактериоцины. Для изучения антимикробного действия таких низкомолекулярных пептидных соединений, синтезируемых пробиотическими молочнокислыми бактериями, нами был выбран промышленный штамм *Lactobacillus plantarum* 8Р-А3, входящий в состав препарата «Лактобактерин» (НПО «Биомед», Россия). Известно, что этот бактериоциногенный штамм проявляет антагонистическую активность в отношении широкого круга микроорганизмов [1]. Анализ генома штамма *L. plantarum* 8Р-А3, проведенный в Институте экспериментальной медицины (ФГБНУ «ИЭМ»), показал наличие полного плантарицинового локуса размером примерно 20000 п.о., содержащего кодирующие последовательности двух бактериоцинов – плантарицинов EF и NC8 [2]. Для изучения свойств антимикробных пептидов необходимо разработать такой способ их выделения, при котором сохранялась бы нативная структура пептидов. В силу своей технологической гибкости наиболее широко применяемым методом выделения и очистки целевых микробных метаболитов в настоящее время становится препаративная хроматография. Данный метод основан, с одной стороны, на применении сорбентов, селективно сорбирующих целевое биологически активное вещество, с другой стороны – на использовании термодинамически и кинетически выгодных режимов динамической сорбции [3].

Цель настоящей работы – изучение антимикробного действия экзометаболитов пробиотических штаммов *Lactobacillus spp.* Для достижения указанной цели нами были поставлены следующие задачи: получить супернатант из культуральной жидкости штамма *L. plantarum* 8Р-А3; выделить из супернатанта пептидные фракции методом препаративной хроматографии на полимерных сорбентах; определить антимикробное действие супернатанта и полученных пептидных фракций в отношении выбранного индикаторного штамма по показателю оптической плотности; определить фракцию, обладающую наибольшей ингибирующей способностью.

Экспериментальная часть

В экспериментальных микробиологических исследованиях использовались штаммы *L. plantarum* 8Р-А3 («Лактобактерин» НПО «Биомед», Россия) и *Escherichia coli* АТСС 10798 из коллекции Отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ». Лактобациллы выращивали на среде МРС-1 («НИЦФ», Россия), энтеробактерии культивировали на среде LB (AMRESCO LLC, USA). Все бактериальные штаммы инкубировали в аэробных условиях при 37 °С в течение 24 часов.

Препаративную хроматографию пептидных фракций супернатанта штамма *L. plantarum* 8Р-А3 осуществляли при использовании полимерного сорбента на основе метакриловой кислоты и диме-

такрилата этиленгликоля, синтезированного в Институте Высокомолекулярных соединений РАН [3]. Перед процессом хроматографии через колонку пропускали раствор 0,5 н. соляной кислоты, чтобы перевести сорбент в Н-форму. Все целевые биологически активные вещества связывались сорбентом при сорбции из кислых значений pH. Десорбцию осуществляли в изократическом режиме, последовательно промывая колонку растворами 0,2 н. ацетата аммония с pH 4,5; 6; 7; 8 и 10. Элюирование каждым раствором проводили до получения на выходе из колонки раствора с pH, равным pH исходного элюента. Скорость потока подвижной фазы составляла 1 мл/мин. После десорбции pH всех фракций доводили до 7,0, чтобы исключить ингибирующее воздействие кислоты и щелочи на индикаторную культуру.

Для определения антимикробного действия полученных пептидных фракций в качестве индикаторной культуры нами был выбран штамм *E. coli* ATCC 10798. Тестирование проводили по следующей схеме. Индикаторную культуру выращивали *in vitro* на жидкой питательную среде LB, добавляя по 20% одной из пяти полученных пептидных фракций. В положительном контроле содержался супернатант, в отрицательном – «проскок» (супернатант, прошедший через колонку). После окончания процесса инкубации определяли мутность микробной взвеси путем измерения оптической плотности при λ=600 нм турбидиметрическим методом на приборе «BIO-RAD SmartSpec Plus» согласно ОФС 1.7.2.0008.15 «Определение концентрации микробных клеток». По оптическому эквиваленту концентрации содержащихся в пробах микробных клеток индикаторной культуры делали вывод о наличии и степени антимикробного действия пептидных фракций. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента с помощью программы Mathcad 14. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица

ОПТИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ СУСПЕНЗИИ КЛЕТОК *E.COLI* ПРИ РАЗЛИЧНОМ СОСТАВЕ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ

Питательная среда	OD_{600}
LB + 20% H_2O	1,335±0,004
LB + 20% «проскок»	1,653±0,003
LB + 20% супернатанта	0,014±0,003
LB + 20% фракции (элюент с pH 4,5)	1,489±0,002
LB + 20% фракции (элюент с pH 6)	1,425±0,004
LB + 20% фракции (элюент с pH 7)	0,692±0,003
LB + 20% фракции (элюент с pH 8)	0,067±0,002
LB + 20% фракции (элюент с pH 10)	0,883±0,002

Анализ данных, полученных в ходе проведенного нами эксперимента, показал, что все пять пептидных фракций супернатанта штамма *L. plantarum* 8P-A3, выделенных методом препаративной хроматографии, при добавлении их в питательную среду LB снижают оптическую плотность суспензии клеток индикаторной культуры *E.coli* ATCC 10798 по сравнению с контролем (LB + 20% «проскок»). Наименьшая оптическая плотность наблюдалась при добавлении в питательную среду фракции, полученной при элюировании раствором ацетата аммония с pH 8.

Выводы

Максимальной способностью ингибировать рост индикаторной культуры *E. coli* ATCC 10798 обладает пептидная фракция супернатанта пробиотического штамма *L. plantarum* 8P-A3, полученная при элюировании раствором ацетата аммония с pH 8. Можно сделать предположение, что данная фракция содержит антимикробные пептиды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко Е.И. Молочнокислые бактерии: индивидуальные особенности действия на патогенные микроорганизмы, макроорганизм и его микробиоту: Автореф. дис. …докт. мед. наук. – СПб., 2009. – 42 с.
2. Tsapieva A., Duplik N., Suvorov A. Structure of plantaricin locus of Lactobacillus plantarum 8P-A3. // Benef. Microbes. − 2011. − Vol. 2, 4. − P. 255-261.
3. Pisarev O.A. and Polyakova I.V. (Review) Regulation of sorption selectivity in preparative chromatography of biologically active substances on polymeric sorbents//Trends in chromatography. 2013. № 1. P. 2-45.

SUMMARY

METHOD OF OBTAINING ANTIMICROBIAL PEPTIDES BY PREPARATIVE CHROMATOGRAPHY ON POLYMERIC SORBENTS

Riabinin G.V., 2nd year master student
Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University;
29, Polytechnicheskaya St., St.Petersburg, 195251, Russian Federation

Method of obtaining peptide fractions from supernatant of probiotic lactobacilli strains by preparative chromatography on the polymeric sorbents is developed. Antimicrobial effect of the supernatant and the obtained peptide fractions against selected indicator strains is studied. Fraction with the highest inhibitory ability is identified.

Keywords: *antimicrobial peptides, probiotic lactobacilli strains, preparative chromatography, polymeric sorbents.*

REFERENCES

1. Ermolenko E.I. Lactic acid bacteria: individual features of action on pathogenic microorganisms, macroorganism and its microbiota: Abstract of doctor of medical science thesis. SPb., (2009) in Russian.
2. Tsapieva A., Duplik N., Suvorov A. Structure of plantaricin locus of *Lactobacillus plantarum* 8P-A3. // Benef. Microbes. − 2011. − Vol. 2, 4. − P. 255-261.
3. Pisarev O.A. and Polyakova I.V. (Review) Regulation of sorption selectivity in preparative chromatography of biologically active substances on polymeric sorbents//Trends in chromatography. 2013. № 1. P. 2-45.

ЕДИНЫЙ РЫНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАМКАХ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

Рябова О.Ю., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Тимофеева С.В.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Olga.Ryabova@pharminnotech.com

Проведен анализ факторов, которые позволят улучшить показатели качества и эффективности лекарственных препаратов после образования единого рынка лекарственных средств в рамках евразийского экономического союза.

Ключевые слова: *евразийский экономический союз, единый рынок, договор о ЕАЭС, евразийский экономическая комиссия, интеллектуальная собственность.*

29 мая 2014 года в Астане был подписан Договор о Евразийском экономическом союзе (далее Союз), открывший с 1 января 2015 года новую историческую веху экономической интеграции на постсоветском пространстве.

16 ноября на заседании Евразийского межправительственного совета члены Совета Евразийской экономической комиссии подписали пакет единых документов, необходимых для создания единого рынка лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС). Основная цель создаваемого рынка состоит в расширении возможностей для пациентов и производителей. Поможет улучшить показатели качества, эффективности и безопасности препаратов, а также снять барьеры на всех этапах жизненного цикла лекарств.

Формирование общего рынка лекарственных средств позволит достичь качественно нового уровня здравоохранения в интересах населения.

Создание единого рынка услуг осуществляется исходя из логики развития интеграции на евразийском пространстве, назревших потребностей бизнеса и в соответствии с Договором о ЕАЭС. Создание единого рынка услуг на этапе Союза способствует обеспечению свободы передвижения услуг на территории стран Союза, что отразится на уровне экономической интеграции стран-членов.

Вывод

Производители союзных стран получат единые нормы, разработанные с учетом наилучших мировых практик. Данная стратегия поможет отечественной продукции стать более успешной, конкурентоспособной на мировом рынке. Внутри Союза будут устранены излишние торговые барьеры, снизятся издержки производителей, возрастет конкуренция, что создаст предпосылки для сдерживания цен на лекарственные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Договор о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года. До- ступно на: https://docs.eaeunion.org/sites/storage0/Lists/Documents/ a089f4c6–02da-4461-b033–3f5d122e0020/e57db9f2–9589–4b26-be1eb1a43862c6ed_635375701449140007.pdf

2. Соглашение от 23.12.2014 «о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках евразийского экономического союза»

3. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

SUMMARY

UNIFIED MARKET FOR DRUGS IN THE EURASIAN ECONOMIC UNION

Ryabova O.U., Master. 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The analysis of factors that will improve the quality and effective of medicines after the formation of a single market of medicines within the framework of the Eurasian Economic Union is analyzed.

Keywords: *The Eurasian Economic Union, the single market, the agreement on the EEA, the Eurasian Economic Commission, intellectual property.*

REFERENCES

1. Treaty on the Eurasian Economic Union of May 29, 2014. Accessible at: https://docs.eaeunion.org/sites/storage0/Lists/Documents/ a089f4c6-02da 4461 b033-3f5d122e0020 / e57db9f2-9589-4b26 be1eb1a43862c6 ed_635375701449140007.pdf

2. Agreement dated December 23, 2014 “on unified principles and rules for the circulation of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union”

3. Federal Law of April 12, 2010 N 61-FZ “On the circulation of medicines”

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В США НА СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ ПРАВИЛ GMP

Рязанова В.П., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Varvara.Ryazanova@pharminnotech.com

Проведен обзор законодательной базы, а так же основных нормативно-правовых документов FDA, регулирующих процедуру инспектирования фармацевтических предприятий в США на соответствие требованиям правил GMP.

Ключевые слова: *нормативно-правовое регулирование инспектирования, инспектирование фармацевтических предприятий, FDA, требования правил GMP.*

Правила GMP (Good Manufacturing Practice) – правила надлежащей производственной практики – свод требований к производству лекарственных препаратов, медицинских устройств, изделий для проведения диагностики, пищевых добавок, продуктов питания, а так же активных фармацевтических субстанций. В Соединенных Штатах Америки впервые эти правила были введены в 1963 году, и по настоящее время они являются актуальными.

Надзор за соблюдением правил GMP, а так же безопасностью пищевых продуктов, добавок, лекарственных препаратов и пр. в США осуществляет федеральное агентство департамента здравоохранения и социальных служб США – FDA (Food and Drug Administration).

Законодательной базой деятельности FDA является Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметической продукции FD&C Act (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), который призван обеспечивать безопасность производства продуктов питания, лекарств, медицинского оборудования, косметики, табачных изделий. Так же закон определяет запрещенные действия и наказания, вопросы импорта и экспорта продукции и пр. [1]

Со временем в закон FD&C были внесены несколько поправок, с точки зрения производства лекарственных средств и продуктов питания основными являются [2]:

27 сентября 2007 года Президент США подписал закон о поправках в законе FD&C – закон о пищевых продуктах и лекарственных препаратах FDAAA (Food and Drug Administration Amendments Act of 2007). Этот закон сформирован как комплекс нескольких принятых ранее законов в области производства продуктов питания и лекарств, соответственно он предоставил больше полномочий для FDA. Кроме изменений в существующих законах, FDAAA включает в себя создание фонда Рейгана Юдолла для совершенствования оборота продуктов питания и лекарственных средств, ускорения внедрения инновационных лекарственных средств и повышения безопасности. Кроме этого, закон предусматривает проведение клинических испытаний, создание консультативного комитета, поощрение педиатрической службы и меры для увеличения безопасности продуктов питания и лекарственных средств. Поправки предусматривают улучшение обеспечения FDA ресурсами для информационной поддержки при разработке новых препаратов, в том числе для лечения детей.

9 июля 2012 года был принят закон о безопасности пищевых продуктов и лекарственных препаратов и инноваций FDASIA (Food and Drug Administration Safety and Innovation Act), который призван обеспечивать улучшение охраны здоровья населения за счет поощрения инновационной деятельности для ускорения доступа пациентов к эффективным и безопасным препаратам, повышения безопасности цепочки поставок лекарственных средств и пр.

Для реализации целей, закрепленных в нормативно-правовой базе для регулирования обращения лекарственных средств, необходима процедура тщательного контроля и расследования возможных отклонений – *инспектирование.*

В США документы, регулирующие проведение инспекций на фармацевтических предприятиях включают в себя:

1. Руководство по проведению проверок, принятое в 2016 году, которое регламентирует проведение всех инспекционных процедур. Документ имеет отдельные разделы, посвященные нормативно-правовому

обеспечению проверок, отбору проб, подготовкам и проведению инспекций, вопросам импорта продукции, а так же отзывам и непосредственно расследованию отклонений и нарушений, выявленных в ходе инспекции. [3]

2. Руководство по обеспечению соблюдения требований нормативных документов FDA [4], которое объясняет регулирование вопросов, связанных с законами или постановлениями FDA, проведением выездных инспекций и проверок соответствия персонала. Документ включает в себя главы, посвященные определенным темам: общие вопросы производства лекарственных препаратов (вопросы экспорта/импорта, мошенничества, инспектирования, лабораторных исследований и пр.); вопросы производства биопрепаратов, лекарственных средств, пищевых и косметических продуктов, ветеринарных препаратов, а так же медицинских приборов.

3. Руководство по обеспечению соблюдения требований FDA [5] предоставляет инструкции для персонала при проведении проверок на соответствие FD&C и другим законам FDA. В сфере контроля производства лекарственных препаратов есть инструкции по обеспечению соответствия лекарственных препаратов всем требованиям FDA, которые представляют собой комплекс отдельных документов, регламентирующих одобрение предстоящего аудита, непосредственно процессы инспектирования различных видов препаратов и т.д.

4. Руководство по проверкам систем качества принято в 1999 году. Данный документ предоставляет инструкции по проведению инспекций на соответствие изделий медицинского назначения в системе качества требованиям GMP. [6]

Вывод

При организации инспектирования на соблюдение требований правил GMP в России могут быть использованы принципы и подходы, содержащиеся в нормативно-правовой документации по инспектированию фармацевтических предприятий, разработанные FDA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/default.htm (дата обращения 30.01.16)

2. Selected Amendments to the FD&C Act [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/default.htm (дата обращения 10.02.17)

3. Investigations Operations Manual [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/iceci/inspections/iom/default.htm (дата обращения 1.02.16)

4. Manual of Compliance Policy Guides [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/default.htm (дата обращения 1.02.16)

5. Compliance Program Guidance Manual (CPGM) [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/default.htm (дата обращения 1.02.16)

6. Quality Systems [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074883.htm (дата обращения 1.02.16)

SUMMARY

NORMATIVE AND LEGAL REGULATION OF THE INSPECTION PROCEDURE OF PHARMACEUTICAL COMPANYS IN THE UNITED STATES OF AMERICA FOR COMPLIANCE WITH GMP RULES

Ryazanova V.P., 1st year master student
St. Peterburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Peterburg, 197376, Russian Federation

The review of the legislative framework and legal FDA documents governing the inspection process of pharmaceutical companies in the US for compliance with the requirements of GMP has been done.

Keywords: legal regulation of inspections, inspection of pharmaceutical companies, FDA, requirements of the GMP rules.

REFERENCES

1. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/default.htm (дата обращения 30.01.16)

2. Selected Amendments to the FD&C Act [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/default.htm (дата обращения 10.02.17)

3. Investigations Operations Manual [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/iceci/inspections/iom/default.htm (дата обращения 1.02.16)

4. Manual of Compliance Policy Guides [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/default.htm (дата обращения 1.02.16)

5. Compliance Program Guidance Manual (CPGM) [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/default.htm (дата обращения 1.02.16)

6. Quality Systems [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074883.htm (дата обращения 1.02.16)

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В КОРНЯХ ИМБИРЯ (*ZINGIBER OFFICINALE)*

Савицкий Н.И., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Легостева А.Б.,** канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: savizkiy.nikolay@pharminnotech.com

Проведен качественный и количественный анализ корней имбиря на содержание органических кислот. В результате проведенных экспериментов методом тонкослойной хроматографии идентифицированы следующие кислоты: аскорбиновая, лимонная, щавелевая, янтарная. Посредством титриметрического анализа определена сумма органических кислот – 1,51%, а также количество аскорбиновой кислоты – витамина С – 0,11%.

Ключевые слова: *качественный анализ, корни имбиря, количественный анализ, тонкослойная хроматография, органические кислоты, витамин С.*

Органические кислоты (ОК) необходимы для различных биологических процессов, так как они участвуют в различных фундаментальных реакциях в метаболизме и катаболизме растений и животных в качестве промежуточных или конечных продуктов, а также играют ключевую роль в цикле лимонной кислоты или цикле Кребса. Они обладают витаминными свойствами, оказывают желчегонное действие, нормализуют деятельность пищеварительной системы, регулируют выделение желчи и панкреатического сока, улучшают аппетит, обладают бактерицидными свойствами и снижают гнилостные процессы в организме [1]. Анализ литературных источников показывает, что для качественных хроматографических методов обнаружения и идентификации ОК превалирует тонкослойная хроматография (ТСХ), обладающая доступностью, наглядностью, информативностью и простотой проведения. Для количественного определения суммы ОК в лекарственном растительном сырье используют, в основном, метод алкалиметрии [2]. Определение аскорбиновой кислоты проводят в соответствии с ОФС.1.2.3.0017.15 «Методы количественного определения витаминов» [3].

Целью данной работы является установление качественного состава и количественного содержания ОК в ходе комплексного фитохимического исследования сырья – корней имбиря.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служат измельченные высушенные корни имбиря, выращенные и собранные на плантациях Китая в 2016 году. Сушку корней производили при температуре 40 °С до остаточной влажности не более 12%.

Прежде всего, исследован *качественный состав* ОК в корнях имбиря методом ТСХ в восходящем токе растворителей (ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография»). Статистическую обработку экспериментальных данных проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [3]. По данным научной литературы в исследованиях использована следующая система растворителей, позволяющая наиболее полно разделить и идентифицировать ОК – этилацетат:уксусная кислота ледяная:муравьиная кислота:вода (100:11:11:25). Время предварительного насыщения камеры – 60 минут. В качестве неподвижной фазы применялись пластины «Sorbfil». Рабочими стандартными образцами служат 0,4% водные растворы аскорбиновой, лимонной, щавелевой и янтарной кислот. Детектирование проводят 0,4% спиртовым раствором бромкрезолового зеленого. ОК проявляются на хроматограммах в виде желтых пятен на синем фоне (рис. 1, табл. 1).

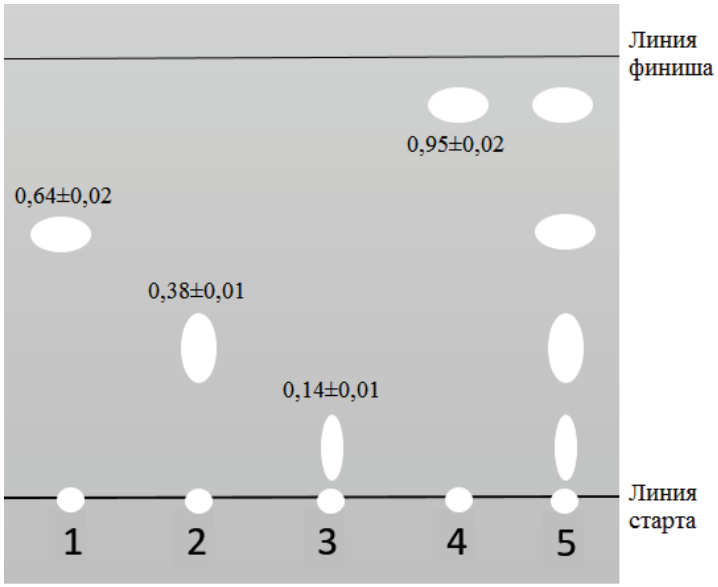


Рис. 1. Хроматограмма качественного анализа ОК:
1 – аскорбиновая кислота; 2 – лимонная кислота; 3 – щавелевая кислота;
4 – янтарная кислота; 5 – извлечение из корней имбиря.
Извлечения из исследуемого сырья наносят на стартовую линию (рис. 1) микрошприцом в количествах 10 мкл и 20 мкл для рабочих стандартных образцов. Время хроматографирования около 50 минут.
Пробег фронта растворителей – 8 см.

Таблица 1

ДАННЫЕ ОБНАРУЖЕНИЯ ОК МЕТОДОМ ТСХ

№ п/п	Органическая кислота	R_f
1	Аскорбиновая кислота	0,64±0,02
2	Лимонная кислота	0,38±0,01
3	Щавелевая кислота	0,14±0,01
4	Янтарная кислота	0,95±0,02

В результате качественного анализа идентифицировано четыре ОК.

Для проведения *количественного определения* ОК получают извлечение из корней имбиря по следующей методике: около 6,0 г (точная навеска) измельченных корней имбиря с размером частиц 2 мм помещают в колбу вместимостью 500 мл, заливают 200 мл воды и выдерживают в течении 2-х часов на кипящей

водяной бане, после чего охлаждают, фильтруют через 5 слоев марли, отжимая сырье, и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл. Доводят объем извлечения водой до метки и перемешивают (раствор А).

Определение суммы ОК: 10 мл раствора А помещают в колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл свежепрокипяченой воды, 0,5 мл 1% спиртового раствора фенолфталеина, 2 мл 0,1% раствора метиленового синего и титруют 0,1 М раствором натра едкого до появления лиловой окраски, не исчезающей после 40 секунд. Параллельно проводят контрольный опыт.

Далее определяют долю важнейшей ОК – аскорбиновой, известной так же, как витамин С.

Определение содержания аскорбиновой кислоты: 10 мл раствора А помещают в колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 10 мл 2 % раствора соляной кислоты, 100 мл воды очищенной и титруют свежеприготовленным 0,001 М раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия до появления слабо-розового окрашивания, не исчезающего после 40 секунд. Данные исследований количественного определения суммы ОК и витамина С приведены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ОК КОРНЕЙ ИМБИРЯ

№ п/п исследуемого извлечения	Сумма органических кислот, %	Количество аскорбиновой кислоты, %
1	1,51±0,12	0,11±0,10
2	1,48±0,10	0,12±0,11
3	1,53±0,14	0,11±0,10
Среднее	1,51±0,12	0,11±0,10

Выводы

В результате проведенных исследований предложена стандартизация корней имбиря по составу ОК методом тонкослойной хроматографии в восходящем токе растворителей, в ходе которой обнаружены следующие кислоты: аскорбиновая, лимонная, щавелевая, янтарная. Подобрана оптимальная система для идентификации и обнаружении ОК.

Разработаны методы количественного определения суммы ОК и аскорбиновой кислоты в корнях имбиря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gonzalez, M., & Gonzalez V. (2012). Organic acids. In: L. M. L. Nollet, F. Toldra, & CRC Press Taylor & Francis Group (Eds.), Food Analysis by HPLC (3rd ed.) (pp. 443-466).

2. Василенко Е.А., Мезенова Т.Д., Попова О.И., Дмитриев А.Б. Трава бурды плющевидной: определение аскорбиновой кислоты // Фармация. №1. 2013. С. 16-19.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации. Ч. 1. – Изд. XIII-е. – М, 2015. – 1469 с.

SUMMARY

QUALITATIVE RESEARCH AND QUANTITATIVE CONTENT OF ORGANIC ACIDS IN THE GINGER ROOT (ZINGIBER OFFICINALE)

Savitsky N.I., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The qualitative and quantitative analysis of the roots of ginger on the content of organic acids. As a result of the experiments conducted by thin layer chromatography identified following acids: ascorbic acid, citric acid, oxalic acid, succinic. By titrimetric analysis determined the amount of organic acids – 1,51%, and, in particular, the amount of ascorbic acid – vitamin C – 0,11%.

Keywords: *qualitative analysis, the ginger roots, quantitative analysis, thin layer chromatography, organic acids, vitamin C.*

REFERENCES

1. Gonzalez, M., & Gonzalez V. (2012). Organic acids. In: L. M. L. Nollet, F. Toldra, & CRC Press Taylor & Francis Group (Eds.), Food Analysis by HPLC (3rd ed.) (pp. 443-466).

2. Vasilenko E.A., Mezenova T.D., Popov O.I., Dmitriev A.B. Grass Burda hederacea: determination of ascorbic acid // Pharmacy. №1. 2013. pp 16-19.

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Part 1. – Ed. XIII – M., 2015. – 1469 p.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ТУБЕРКУЛИНА

Савченко Л.В., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Красильников И.В.** докт. биол. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: savchenko94.94@mail.ru

Туберкулез – одно из наиболее древних и распространённых инфекционных заболеваний. Многое время искали лекарство от туберкулеза и в 1890 г. был получен первый туберкулин. Проводят туберкулиновую пробу (манту) направленную на выявление наличия специфического иммунного ответа на введение туберкулина.

Ключевые слова: *туберкулез, туберкулин, туберкулинодиагностика.*

Туберкулез как заболевание, поражающее людей, известно с древних времен. «Фтизиологией» называл науку о туберкулезе Мортон – автор первой монографии об этом заболевании «Фтизиология, или трактат о чахотке» 1689 года. В 16 в. французский анатом Сильвий при описании поражений легкий у больных, умерших от чахотки, употребил слово «бугорок» (tuberculum). Однако лишь в начале 19 в. французский терапевт Лаэннек и немецкий терапевт Шенлейн ввели термин «туберкулез».

В 1882 г. произошло крупнейшее научное событие: немецкий бактериолог Роберт Кох открыл возбудителя туберкулеза, который был назван бациллой Коха (БК). Возбудителя туберкулеза Кох обнаружил при микроскопическом исследовании мокроты больного туберкулезом после предварительной окраски препарата везувином и метиленовым синим. В 1890 г. Кох впервые получил туберкулин, который он определил как «водно-глицериновую вытяжку туберкулезных культур».

Мероприятия по борьбе с туберкулезом требуют широкого применения туберкулина как диагностического препарата. Туберкулинодиагностика является главным методом определения инфицированности населения и отбора лиц, подлежащих противотуберкулезной вакцинации. Туберкулин используется также для изучения эффективности вакцинопрофилактики, для оценки форм и течения туберкулезного процесса, при экспериментальном исследовании поствакцинального состояния организма и иммуногенеза при туберкулезе.

К концу 50-х годов всеобщее признание в СССР получил сухой очищенный туберкулин, созданный М.А. Линниковой. Он является улучшенной модификацией зарубежного препарата PPD-Z (Purified Protein Derivative) Зейберт.

Для приготовления сухого очищенного туберкулина применяются штаммы туберкулезных микобактерий не только человеческого, но и бычьего типа. Для культивирования этих штаммов используется синтетическая среда Линниковой и Могилевского (с гликоколом). Для нужд ветеринарной практики был приготовлен сухой очищенный туберкулин птичьего типа.

В СССР национальный стандарт был приготовлен в «Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток» на основе сухого очищенного туберкулина. Три большие партии препарата были получены в виде гомогенной смеси порошков и подробно исследованы. Одну из них, показавшую наилучшие результаты по специфической активности, содержанию белка и другим показателям, было предложено считать национальным стандартом и назвать PPD-L.

Эквивалентность кожного аллергического ответа на международный стандарт PPD-S и национальный стандарт PPD-L при весовых соотношениях между ними, равных 1:3, т.е. единица активности национального стандарта PPD-L составила 0,00006 мг сухого вещества, а туберкулиновая единица национального стандарта PPD-S составила 0,00002 мг сухого вещества. Разница в составе сухого вещества, зависит от технологии производства.

Характеристика готовой продукции:

Аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении (очищенный туберкулин в стандартном разведении), раствор для внутрикожного введения предназначен для массовой туберкулинодиагностики:

1. Отбор контингента для ревакцинации БЦЖ, а также перед первичной вакцинацией детей в возрасте 2 месяцев и более.

2. Диагностика туберкулеза, в том числе для раннего выявления начальных и локальных форм туберкулеза у детей и подростков.

3. Определение инфицирования микобактериями туберкулеза.

Очищенный туберкулин в стандартном разведении представляет собой фильтрат смеси убитых нагреванием культур микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего видов, очищенный путем ультрафильтрации, осажденный трихлоруксусной кислотой, обработанный этиловым спиртом и эфиром для наркоза, растворенный в стабилизирующем растворителе.

Таблица

СОСТАВ 1-ОЙ ДОЗЫ (1 МЛ) ПРЕПАРАТА СОДЕРЖИТ:

№ п/п	Наименование сырья, реактивов
Активное вещество:	
1	Аллерген туберкулопротеин – 2 туберкулиновые единицы (ТЕ)
Вспомогательные вещества:	
2	Натрий гидрофосфатагептагидрат (натрий фосфорнокислый двухзамещенный 12-ти водный), ГОСТ 4172-76
3	Натрий хлорид (натрий хлористый), ГОСТ 4233-77
4	Калий дигидрофосфат (калий фосфорнокислый однозамещенный), ГОСТ 4198-75
5	Твин – 80 (стабилизатор) ФС 42 – 2540-88
6	Фенол 90 % раствор (консервант) ТУ 6-09-40-3245-90
7	Вода очищенная, ФС

Описание:

• бесцветная прозрачная жидкость;
• pH= 7,35 – 7,45;
• стерильный;
• нетоксичный;
• индекс специфической активности должен быть равен 1,00 ± 0,05

Смесь порошков туберкулина получают культивированием штаммов человеческого и бычьего микобактерий туберкулеза на различных питательных средах.

Вывод

Туберкулин является основным средством для раненого выявления туберкулеза и его предупреждения. Он помогает идентифицировать туберкулезную палочку в организме с помощью его реакции на препарат. Препарат применяется более 100 лет, и ни разу не поддавался изменением. При сравнении с другими методами диагностики, туберкулин показал максимальную чувствительность, что способствует его применение для массовой диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издание, вып.1. – М.: Медицина, 2015. – 956 с.
2. Перельман, М.И. Туберкулез/ М.И. Перельман, В.А. Корякин, Н.М. Протопопова. – Москва.: Медицина, 1990. – 5 с.
3. Прикладная иммунология: учеб.пособие для студ. вузов/ Г.И. Карпухин, Б.Г. Аветикян, А.С Зуев. – Ленинград, 1971. – 141 с.
4. Кошечкин, В.А. Туберкулез/ В.А. Кошечкин, З.А. Иванова. – Москва.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 245 с.
5. Мишин, В.Ю. Туберкулинодиагностика / В. Ю. Мишин. – Москва.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 130 с.

SUMMARY

MODERN CONDITION OF PRODUCTION OF TUBERCULIN

Savchenko L. V., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Tuberculosis – one of the most ancient and widespread infectious diseases. Many time looked for tuberculosis medicine and in 1890 the first tuberculin was received. Carry out the tuberkulinovy assay referred on identification of existence of a specific immune response on introduction of a tuberculin.

Keywords: *tuberculosis, tuberkulinodiagnosis.*

REFERENCES

1. State pharmacopeia XIII edition, issue 1. – M.: Medicine, 2015. – 956.
2. Perelman, M. I. Tuberkulez / M. I. Perelman, V. A. Koryakin, N. M. Protopopova. – Moscow.: Medicine, 1990. – 5.
3. Applied immunology: studies. a grant for student. higher education institutions / G.I. Karpukhin, B.G. Avetikyan, A.S Zuev. – Leningrad, 1971. – 141.
4. Koshechkin, VA. Tuberculosis/VA. Koshechkin, Z. A. Ivanova. – Moscow.: GEOTAR-media, 2007. – 245.
5. Mishin, V. Yu. Tuberkulinodiagnostika / V. Yu. Mishin. – Moscow.: GEOTAR-media, 2013. – 130.

ОЦЕНКА И АНАЛИЗ РИСКОВ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Садретдинова С.И., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sadretdinova.sabina@pharminnotech.com

В статье приведено описание и сравнение современных подходов к оценке риска банкротства для фармацевтических предприятий с целью выбора наиболее подходящего из них для нынешней экономической ситуации в стране.

Ключевые слова: *риск, банкротство, оценка и анализ рисков, фармацевтические предприятия, финансовые риски.*

В современных условиях любая хозяйственная деятельность находится под воздействием комплекса факторов риска, поэтому риск-менеджмент является одной из важнейших составляющих в системе управления на промышленном предприятии. Повышение эффективности управления невозможно без активного использования риск-менеджмента как составной части системы управления производством вне зависимости от его масштабов и специфики. Риски фармацевтических предприятий включают в себя риски, характерные для любого промышленного предприятия, и специфичные риски, связанные с особенностями

организации фармацевтического производства. Для любого фармацевтического предприятия наибольшее значение имеет управление рисками в сфере обеспечения качества, поскольку лекарственные средства относятся к социально значимой продукции. В то же время целью фармацевтических предприятий как хозяйствующих субъектов является получение прибыли в результате своей деятельности, которая находится под влиянием различных финансовых рисков. Финансовые риски оказывают существенное влияние на все направления деятельности фармацевтической предприятия и являются прямой угрозой банкротства компании, поскольку финансовые потери от процесса банкротства наиболее ощутимы [1,2,3].

Для оценки риска банкротства применяются различные модели рейтингового финансового анализа, в которых присутствуют факторы-признаки и индикаторы. К факторам-признакам относятся финансовые показатели, включенные в модель, которые отражают индивидуальные особенности последствия наступления риска. Факторы-признаки должны быть информативными и целостными, а также должны предусматривать возможность расчета на основании данных бухгалтерской отчетности. В рассматриваемых методах факторами-признаками являются финансовые коэффициенты, характеризующие ликвидность, финансовую устойчивость, рентабельность производства и предприятия в целом. Индикаторы представляют собой весовые коэффициенты при финансовых показателях в комплексной модели оценки риска. Индикаторы рассчитываются на основании статистических данных по действующим и обанкротившимся предприятиям, позволяя проранжировать по важности финансовые показатели.

В большинстве моделей оценки риска учитывается от двух до шести факторов, причем в настоящее время наиболее распространенными являются многофакторные модели, среди которых будут рассмотрены модели Лиса, Таффлера и Бивера.

В модели, разработанной Романом Лисом, в качестве учитываемых факторов-признаков риска выступают ликвидность, рентабельность и финансовая независимость компании, и она предполагает необходимость расчета рейтингового числа Z по следующей формуле:

$$Z = 0{,}063x_1 + 0{,}092x_2 + 0{,}057x_3 + 0{,}001x_4.$$

Таблица 1

ФАКТОРЫ-ПРИЗНАКИ, УЧИТЫВАЕМЫЕ В МОДЕЛИ ЛИСА

Фактор-признак	Методика расчета	Значение
x_1	$\frac{\text{оборотный капитал}}{\text{сумма активов}}$	доля оборотных средств в активах
x_2	$\frac{\text{прибыль от реализации}}{\text{сумма активов}}$	рентабельность активов по прибыли от реализации
x_3	$\frac{\text{нераспределенная прибыль}}{\text{сумма активов}}$	рентабельность активов по нераспределенной прибыли
x_4	$\frac{\text{собственный капитал}}{\text{заемный капитал}}$	коэффициент покрытия по собственному капиталу

Результаты расчета рейтингового числа Z интерпретируются таким образом, что если его значение превышает 0,037, то вероятность (риск) банкротства невелика, а при $Z < 0{,}037$ риск банкротства является достаточно высоким.

Модель, предложенная Ричардом Таффлером, учитывает влияние перспективных технологий на структуру финансовых показателей, и она также основана на использовании четырех факторов-признаков:

$$Z = 0{,}53x_1 + 0{,}13x_2 + 0{,}18x_3 + 0{,}16x_4.$$

Таблица 2

ФАКТОРЫ-ПРИЗНАКИ, УЧИТЫВАЕМЫЕ В МОДЕЛИ ТАФФЛЕРА

Фактор-признак	Методика расчета	Значение
x_1	$\frac{\text{прибыль от реализации}}{\text{краткосрочные обязательства}}$	краткосрочная платежеспособность

Фактор-признак	Методика расчета	Значение
x_2	$\frac{\text{оборотные активы}}{\text{сумма обязательств}}$	коэффициент покрытия
x_3	$\frac{\text{краткосрочные обязательства}}{\text{сумма активов}}$	доля обязательств
x_4	$\frac{\text{выручка от реализации}}{\text{сумма активов}}$	рентабельность активов

Дифференциация по уровням вероятности банкротства в данной модели такова: при Z > 0,3 – компания имеет невысокий риск банкротства, а при Z < 0,2 – вероятность банкротства достаточно высокая.

В модели, разработанной Уильямом Бивером, предполагается комплексная оценка риска, основанная на результатах расчета комплекса различных экономических показателей, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В МОДЕЛИ БИВЕРА

№	Показатель	Методика расчета	Значение показателей		
			1 группа	2 группа	3 группа
1	Коэффициент Бивера	$\frac{\text{чистая прибыль} + \text{амортизация}}{\text{заемный капитал}}$	0,40 -0,45	0,17	-0,15
2	Коэффициент текущей ликвидности	$\frac{\text{оборотный капитал}}{\text{текущие обязательсва}}$	≤3,2	≤2	≤1
3	Экономическая рентабельность	$\frac{\text{чистая прибыль}}{\text{сумма активов}} \cdot 100\%$	68	4	-22
4	Финансовый леверидж	$\frac{\text{заемный капитал}}{\text{баланс}} \cdot 100\%$	≤37	≤50	≤80
5	Коэффициент покрытия активов собственными средствами	$\frac{\text{собств. капитал} - \text{внеоб. активы}}{\text{сумма активов}}$	0,4	≤0,3	≈0,06

Шкала оценки риска в данной модели построена на сравнении фактических значений анализируемых показателей с рекомендуемыми. Рекомендуемые значения делятся на группы, из которых первая группа компаний относится к так называемым «благополучным», вторая группа может ожидать наступление банкротства в течение 5 ближайших лет с момента оценки, а третья группа находится в наиболее тяжелом положении за 1 год до банкротства.

Все рассмотренные модели могут применяться для оценки финансовых рисков в российских компаниях, но при этом необходимо учитывать специфические экономические условия нашей страны, которые существенно отличаются от таковых в европейских странах. При этом с учетом нестабильной внешне- и внутриэкономической ситуации период прогноза банкротства не должен превышать 1-2 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов, Г. Д. Управление рисками организации / Г. Д. Антонов, О. П. Иванова, В. М. Тумин. – М. : ИНФРА-М, 2015. – 152 с.

2. Ступаков, В. С. Риск-менеджмент / В. С. Ступаков, Г. С. Токаренко. – М. : Финансы и статистика, 2007. – 284 с.

3. Шапкин, А.С. Экономические и финансовые риски. Оценка, управление, портфель инвестиций / А. С. Шапкин, В. А. Шапкин. – М.: Дашков и Ко, 2012. – 544 с.

SUMMARY

RISKS ASSESSMENT AND ANALYSIS IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Sadretdinova S. I., 2nd year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov st., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

There are definition and comparison given for modern methods of bankruptcy risks assessment for pharmaceutical companies. The goal is to choose one that fits the economic circumstances in Russia.

Keywords: *risk, bankruptcy, risk assessment and analysis, pharmaceutical companies, financial risks.*

REFERENCES

1. Antonov, G. D. Company's risks management / G. D. Antonov, O. P. Ivanova, V. M. Tumin. – M.: INFRA-M, 2015. – 152 p.

2. Stupakov, V. S. Risk management/ V. S.Stupakov, G. S. Tokarenko. – M. : Finances and statistics, 2007. – 284 p.

3. Shapkin, A. S. Economic and finance risks. Assess, management, investment portfolio / A. S. Shapkin, V. A. Shapkin. – M.: Dashkov and Co, 2012. – 544 p.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИНОСТРАННЫМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ КОМПАНИЯМИ

Самойлова А.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Слепнев Д.М.**, канд.фарм.наук, доцент.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** Angelina.samoylova@pharminnotech.com

Представлена информация о локализации иностранными компаниями производства лекарственных средств в России. Раскрыты причины принятия решений о локализации производства ЛС в России. Показано, что локализация производства ЛС в России обеспечивает получение конкурентных преимуществ иностранным инвесторам.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, локализация производства лекарственных средств, импортозамещение.*

В России с 2009 г. запущено 28 новых фармацевтических производств, 8 из них приходится на иностранные фармацевтические компании [1]. Сведения локализации производства ЛС иностранными фармацевтическими компаниями приведены в таблице.

Таблица

ИНОСТРАННЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДСТВА, ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ РОССИИ С 1996 ПО 2016 ГГ.

№	Название компании	Страна	Место локализации в России	Год запуска	Способ локализации
1	Bayer	Германия	Московская область	2010	Новое строительство
2	Sanofi Aventis Восток	Франция	Орловская область	2016	Покупка «Биотон Восток»
3	Takeda/Nycomed	Япония	Ярославская область	2013	Новое строительство
4	AstraZeneka	Великобритания	Калужская область	2015	Новое строительство
5	Novo Nordisk	Дания	Калужская область	2015	Новое строительство

№	Название компании	Страна	Место локализации в России	Год запуска	Способ локализации
6	Novartis Нева	США	Г.Санкт-Петербург	2015	Новое строительство
7	Gedeon Richter	Венгрия	Московская область	1996	Новое строительство
8	STADA	Германия	Г.Нижний Новгород, г. Москва, г.Обнинск, Рязанская область	2005	Покупка «Нижфарм», «Хемофарм».
9	«КРКА-РУС» «КРКА-РУС»II	Словения	Московская область (г.Истра)	2003 2013	Новое строительство
10	Тева	Израиль	Ярославская область	2014	Новое строительство
11	Эббот	США	Белгородская область	Еще не запущено	Покупка Верафарм
12	«Берлин – Фарма»	Германия	Калужская область	2014	Новое строительство

Источник: составлено по сайтам представленных в таблице фармацевтических компаний.

Наиболее привлекательными площадками для организации производства, являются территории фармацевтических кластеров и свободные экономические зоны. Компании выбирают различные пути локализации, и выбор зависит от многих факторов: сложность технологий, объем предполагаемых продаж, наличие подходящих площадок. В процессе локализации компании используются следующие варианты организации производства ЛС на территории России. Это создание новых производств или покупка отечественных предприятий с их последующей реконструкцией. Примером первого варианта является производство компаний Такеда, Bayer, AstraZeneka , Novartis Нева, Gedeon Richter, «КРКА-РУС», Тева, «Берлин-Фарма». Примером второго варианта является покупка французской Sanofi Aventis 74% производителя инсулинов «Биотон Восток», покупка Stada компаний «Нижфарм» и «Хемофарм» или приобретение американской компанией Эббот за 495$ миллионов российский Верафарм. Не исключаем тот вариант, что некоторые иностранные фармацевтические компании считают более подходящими и эффективными партнерства с локальными производителями, чем долгая реализация собственного проекта. Так, например, компания Sanofi в 2015 году отказалась от своих планов построить завод в Ленинградской области, основываясь на своей внутренней стратегии и анализе рынка. Компания договорилась о выпуске своих вакцин на заводе «Нанолек» в Кировской области. [2]. А компания Bayer в начале июня 2015 года подписала соглашение о сотрудничестве с «Полисаном» из Санкт-Петербурга. Есть несколько основных причин, по которым международные производители ищут, и будут искать возможности локализации в России. Во-первых, одной из главных причин является желание участвовать в госзакупках, поскольку с 1 января 2016 г. в России действует «правило третьего лишнего» [3] , согласно которому импортный препарат не допускается к государственным торгам в случае наличия его двух и более аналогов, производимых локально. Это актуально для сегмента госзакупок, а интересы лидеров мировой фармацевтической отрасли сосредоточены во многом на рынках финансируемых государством, что характерно для нашей страны. Это лечение редких и дорогостоящих, а также социально-значимых заболеваний. А в скором времени Минпромторг России обещает еще и специальную программу поддержки локальных производителей субстанций. Во-вторых, привлекательность российского рынка, а локализация, по сути, является инструментом к его доступу. Это и повышенные шансы на включение в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов . В-третьих, возникает необходимость локализации препаратов с истекающим сроком патентной защиты. Данный процесс уже затронул ряд препаратов и компаний, имеющих лидирующие позиции в госпрограммах. Например, препараты Гливек компании Novartis. На подходе уже имеются качественные российские дженерики и биоаналоги ряда импортных препаратов в исполнении «Биокада», «Генериума» и некоторых других игроков. Таким образом, локализация производства в России фактически становится инструментом выживания компаний на рынках определенных терапевтических направлений. В-четвертых, потенциальная угроза введения в России принудитель-

ного лицензирования. Данная мера представляется наиболее угрожающей инвестиционному климату российского фармацевтического рынка. Скорее всего, правительство пойдет на этот шаг лишь частично, введя принудительное лицензирование для отдельных категорий препаратов (что, тем не менее, воспринимается отраслью с большой тревогой). Например, это может коснуться тех терапевтических направлений, эпидемиологическая обстановка в которых в последние годы ухудшается или является стабильно негативной при остающихся высокими ценах на препараты (напр., ВИЧ, гепатит С и т.п.). Тем не менее, уже самого наличия такого риска для международных фармацевтических производителей достаточно, чтобы упредить его локальным партнерством.

Вывод

Локализация иностранных фармацевтических производств ЛС в России, с одной стороны, является одним из направлений реализации программы «Фарма 2020», ориентированной на импортозамещение. С другой стороны, локализация производства ЛС на территории России обеспечивает иностранным фармацевтическим компаниям определенные конкурентные преимущества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новости GMP / Рост фармацевтической промышленности в России в 2016 году составил 20% [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://gmpnews.ru/2017/02/rost-farmacevticheskoj-promyshlennosti-v-rossii-v-2016-godu-sostavil-20/ (дата обращения 24.02.2017), свободный. – Яз.рус.

2. Ведомости / Sanofi отказалась от своих планов построить завод в Ленинградской области [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.vedomosti.ru/business/articles/2015/10/23/614008-sanofi-zavod (дата обращения 24.02.2017), свободный. – Яз.рус.

3. Консультант плюс / Постановление правительства РФ от 30.11.2015 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд». [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_189815/ (дата обращения 24.02.2017), свободный. – Яз.рус.

SUMMARY

LOCALIZATION OF MEDICINES BY FOREIGN PHARMACEUTICAL COMPANIES

Samojlova A.A. master the 1 year of study
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Information about the localization of foreign companies in the production of medicines in Russia. Reveals the reasons for the decision on the localization of production of medicines in Russia. It is shown that the localization of production of medicines in Russia provides competitive advantages to foreign investors.

Keywords: *pharmaceutical market, localization of production of medicines, import substitution.*

REFERENCES

1. GMP news / the growth of the pharmaceutical industry in Russia to 2016 amounted to 20% [Electronic resource] / Mode of access: medicines, import substitution. http://gmpnews.ru/2017/02/rost-farmacevticheskoj-promyshlennosti-v-rossii-v-2016-godu-sostavil-20/

2. Statements / Sanofi abandoned its plans to build pharmaceutical plant in the Leningrad region [Electronic resource] / Mode of access : http://www.vedomosti.ru/business/articles/2015/10/23/614008-sanofi-zavod (accessed 24.02.2017), free. – Lang.Rus

3. Consultant plus / Decree of the RF government dated 30.11.2015, “restrictions and conditions of the tolerance originating from foreign countries of drugs included in the EDL for the purposes of procurement for state and municipal needs”. [Electronic resource] / access Mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_189815/ (accessed 24.02.2017), free. – Lang.Rus.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ASP. ORYZAE ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Свиридова О.Я., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Котова Н.В**., доцент, кандидат химических наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: ol.swiridowa2013@yandex.ru

Проведен кинетико – динамический анализ процесса сорбции кислой протеазы Aspergillus oryzae на катионитах КУ – 23, С – 106, КБ – 2. Показано, что ультрафильтрационая очистка элюатов увеличивает удельную активность в 4,5 раза.

Ключевые слова: *кислая протеаза, амилаза, нативный раствор, сорбция, сорбент, ультрафильтрация.*

Введение

Более половины жителей нашей планеты страдают от расстройств пищеварительной системы. В России статистка заболеваемости увеличивается с каждым годом: девять из десяти жителей мегаполисов имеют болезненные изменения желудочно-кишечного тракта (жкт). В связи с тем, что развитию подобных патологий способствует множество факторов, сопряженных с ритмом жизни современного человека, лечение заболеваний жкт требует комплексного подхода [1].

Ферментные препараты – это группа фармакологических средств, способствующих улучшению процесса пищеварения. Ферментные препараты применяют при различных типах нарушения пищеварения, они быстро и эффективно устраняют боль и дискомфорт, хорошо переносятся, имеют минимум противопоказаний и побочных эффектов. В основе ферментных препаратов лежит комплекс энзимов – протеаза, амилаза, липаза [2].

Протеаза – ферменты для пищеварения, способствующие расщеплению белков и нормализирующие микрофлору желудочно-кишечного тракта.

Амилаза – служит для переработки углеводов, под ее воздействием они легко разрушаются и проникают в кровь

Липаза—водорастворимый фермент, который катализирует гидролиз нерастворимых эстеров-липидных субстратов, помогая переваривать, растворять и фракционировать жиры.

Основной промышленный продуцент протеаз и α- амилаз – плесневой гриб Aspergillus oryzae. Преимуществом грибов этого вида как продуцентов является отсутствие патогенных свойств, а также способность к размножению в различных условиях [3].

Культуральная жидкость, полученная в процессе ферментации, содержит большое количество белковых примесей, что обуславливает необходимость проведения процессов выделения и очистки. Кроме того, ферменты способны выполнять свои функции, находясь в определенной концентрации. Наиболее эффективными методами для достижения поставленных целей являются сорбция и ультрафильтрация.

Экспериментальная часть

Продуцентом исследуемых белков является плесневой гриб Aspergillus oryzae. Гриб выращивался на агаризованной питательной среде, содержащей глюкозу, крахмал, соевую муку, кукурузный экстракт, аммоний сернокислый, кальция карбонат. В качестве посевного материала была взята взвесь спор продуцента.

Объекты исследования – сорбенты: карбоксильный катионит КБ -2, макропористый сульфокатионит КУ-23, стиросорб фирмы «Пьюролайт» С-106 (карбоксильный катионит). [4]

Общая концентрация белка определялась методом Лоури, основанном на восстановлении фенильной группы тирозина фосфомолибденовой кислотой реактива Фолина, с образованием окрашенного в голубой цвет соединения, определяемого на спектрофотометре (при λ =750 нм).

Протеалитическую активность определяли модифицированным методом Ансона, с использованием в качестве субстрата бычьего гемоглобина (марки А). Оптическую плотность растворов определяли с помощью спектрофотометра (ПЭ- 5400ви).

Амилолитическую активность определяли методом, основанном на количественном определении прогидролизованного крахмала в результате его гидролиза ферментами амилолитического комплекса до декстринов различной молекулярной массы в стандартных условиях (температура 30 °С, значение pH 4,7 – для грибных альфа-амилаз, продолжительность гидролиза 10 мин) [5].

Компонентный анализ нативного раствора проводился на колонке, заполненной сефадексом фирмы «Sigma» марки G-75 методом элютивной хромотографии. По данным гельхромотографического анализа следует, что нативный раствор не однороден по белку (около 50% составляют белковые неактивные примеси).

Ранее были приведены исследования по подбору оптимальных условий проведения процесса сорбции на катионитах КУ-23, КБ-2, С-106 (pH=3,5; $c_{сорбента}$=2 мг/мл). Установлено, что максимальные значения емкости (m) и высокая избирательность сорбции (коэффициент распределения Kd) кислой протеазы Aspergillus oryzae получены на сорбентах КУ-23 и С-106, причем значения сопоставимы и составили m = 5800 Ед/г, 5600 Ед/г; Kd = 36,2 мл/г и 35,0 мл/г соответственно[7].

В связи с этим проведён кинетико – динамический анализ сорбции на данных сорбентах. Изучение процесса сорбции кислой протеазы проводили в динамических условиях на колонке d × H = (0,6 × 5) см. Сорбцию проводили с рабочими скоростями ω=0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8 мл/мин.

Таблица 1

ВЫХОДЫ КИСЛОЙ ПРОТЕАЗЫ НА СТАДИЯХ СОРБЦИИ, ДЕСОРБЦИИ НА КАТИОНИТАХ КУ-23 И С-106

Сорбент	Рабочая скорость ω, мл/мин	Выход на стадии сорбции, %	Выход на стадии десорбции, %
КУ-23	0,4	41	71
	0,5	43	53
	0,6	51	70
	0,7	38	62
	0,8	56	76
С-106	0.4	32	49
	0.5	40	49
	0,6	42	54
	0,7	40	46
	0,8	47	57

Показано, что наибольший выход целевого продукта на стадиях сорбции и десорбции получен на сульфокатионите КУ – 23 при значении рабочей скорости ω=0,8 мл/мин. и составил 56% и 76% соответственно.

Данный сорбент может быть использован в дальнейшем для выделения кислой протеазы из нативного раствора Aspergillus oryzae сорбционно – хроматографическим методом.

Для дополнительной очистки полученных элюатов протеазы от примесей, была проведена ультра-и диафильтрация. Очистка проводилась с использованием модуля с номинальным отсечением по молекулярной массе 30кДа. Процесс проводился на ультрафильтрационной установке тангенсального типа.

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ УДЕЛЬНЫЕ АКТИВНОСТИ КИСЛОЙ ПРОТЕАЗЫ НА СТАДИЯХ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ

Сорбент	Выход на стадии сорбции, %	Выход на стадии десорбции, %	Удельная активность кислой протеазы в нативном растворе, Ед/мг	Удельная активность кислой протеазы в элюате, Ед/мг	Удельная активность в концентрате, Ед/мг
КУ-23	56	76	0,115	0,21	0,97

Из таблицы видно, что на стадии выделения активность кислой протеазы увеличивается в 1,5 раза, удельная активность в концентрате увеличивается приблизительно в 4,5 раза, что говорит о возможности применения мембранных технологий для очистки элюатов от балластных примесей.

Выводы

1. Проведен анализ компонентного состава нативного раствора Aspergillus oryzae методом элютивной гель-хроматографии.
2. Подобраны оптимальные условия проведения процесса сорбции кислой протеазы из нативного раствора Aspergillus oryzae на катионитах КУ-23, С-106, КБ-2, изучены равновесные параметры сорбции кислой протеазы на данных сорбентах.
3. Проведен кинетико-динамический анализ процесса сорбции кислой протеазы на ионитах С-106 и КУ-23. Максимальный выход целевого продукта получен на сульфокатионите КУ-23, при проведении процесса сорбции с рабочей скоростью ω = 0,8 мл/мин.
4. Проведена ультра- и диафильтрация элюата кислой протеазы. Показано, что удельная активность концентрата увеличивается в 4,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сычева, О. В. Основы рационального питания / О. В. Сычева, Р. С. Омаров. – М-Берлин.: Изд-во «Директ-Медиа», 2014. – 78 с.
2. Грачева, И.М. Технология ферментных препаратов / И. М. Грачева. – М.: Изд-во. «Элеватор», 2010. – 601 с.
3. Яровенко, В. Л. Производство ферментных препаратов из грибов и бактерий / В. Л. Яровенко, К. А. Калунянц, Л. И. Голгер. – М.: Пищевая промышленность, 1969. – 444 с.
4. Лейкин, Ю.А. Физико-химические основы синтеза полимерных сорбентов: учебное пособие/ Ю.А. Лейкин. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. –413 с.
5. Османов, В. К. Методы выделения и очистки продуктов биотехнологических производств: учебно-методическое пособие / В.К. Османов. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. медицинской академии, 2014. – 29.
6. Ибрагимов, А. Н. Хроматографические методы отчистки белков: учебно-методическое пособие / А.Н. Ибрагимов, А.Г. Бикмуллин, Д. А. Сатаева и др. – Казань.: ФГАОУ ВПО КФУ, 2013. – 48 с.
7. Свиридова, О.Я. Выделение кислой протеазы из культуральной жидкости Aspergillus oryzaea сорбционным методом / О. Я. Свиридова, Н.В. Котова // Сборник мат-лов VI Всерос. науч. конференции студ. И аспирантов с междунар. Участием «Молодая фармация – потенциал будущего», 25-26 апреля 2016 г., Санкт – Петербург. – Спб.: Изд-во СПХФА. 2016; 292 – 295с.

SUMMARY

Sviridova O.Y., 1st year student of Magistracy
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Professor Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

It is carried out kinetiko – dynamic analysis of process of a sorption of a acid protease Aspergillus oryzae. It is shown, that ultrafiltrational purification of eluates raises a specific activity by 4, 5.

Keywords: *acid protease, amylase, a native solution, sorption, the sorbent, ultrafiltration.*

REFERENCES

1. Sycheva, O. V. Foundations of nutrition / O. V. Sycheva, R. S. Omarov. – Moscow – Berlin. Publishing house «Direct Media», 2014. – 78 p.
2. Gracheva, I. M. The technology of enzyme preparations / I. M. Gracheva. – M .: Publishing House “Elevator”, 2010. – 601 p.
3. Yarovenko, V. L. Production of enzyme preparations from fungi and bacteria / V. L. Yarovenko, K. A. Kalunyants, L. I. Golger – M .: Food Industry, 1969. – 444 p.

4. Leikin, Y. A. Physical and chemical bases of synthesis of polymeric sorbents: Textbook / Y. A. Leikin – M.: Binom. Laboratory knowledge, 2014- 413 p.

5. Osmanov, V. K. Methods of isolation and purification of the products of biotechnological industries: teaching manual / V. K. Osmanov. – N. Novgorod .: Publishing House of the Nizhny Novgorod State. Medical Academy, 2014.

6. Ibragimov, A. N. Chromatographic methods of cleaning up proteins: a teaching aid / A. N. Ibragimov, A. G. Bikmullin, D. A. Sataeva etc. – Kazan:.. FGAOU VPO CFI, 2013. – 48 p.

7. Sviridov, O. Y. Isolation of acid protease from the culture medium by Aspergillus oryzaea sorption / O.Y. Sviridov, N.V. Kotova // Collection-Mat fishing VI Proc. scientific. stud conference. And graduate students with Intern. Participation "Young Pharmacy – future potential", April 25-26, 2016, Saint-Petersburg. – St. Petersburg: Izd SPHFA. 2016; 292-295 p.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА НА ОСНОВЕ КРАСНОЙ БИОМАССЫ ЖЕНЬШЕНЯ PANAX GINSENG C. A. MEY

Селютина Ю.С., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Каухова И.Е.,** докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail**:* selyutina.yuliya@pharminnotech.com

Разработана технология и изучены физико – химические и технологические свойства сухого экстракта красной биомассы женьшеня, проведён качественный и количественный анализ, исследована гигроскопичность экстракта.

Ключевые слова: *сухой экстракт красной биомассы женьшеня, тонкослойная хроматография, количественное определение ГПК, гигроскопичность.*

На сегодняшний день природные сырьевые запасы редких лекарственных растений, таких как женьшень, истощены, плантационный способ выращивания нерентабелен и предусматривает использование гербицидов, инсектицидов, что отрицательно сказывается на качестве сырья. Использование культуры растительных клеток и тканей даёт возможность получения сырья вне зависимости от климатических и географических условий произрастания, что особенно важно при использовании в качестве сырья субтропических, тропических и исчезающих видов растений [1, 2]. Корень женьшеня настоящего (Panax ginseng C.A. Meyer) – многолетнее травянистое растение семейства аралиевых. В банке штаммов ценных и редких лекарственных растений СПХФА имеется коллекционный штамм корня женьшеня, полученный в 1965 году путем многократного селективного отбора клеток. Культивирование осуществляется на стандартной питательной среде в соответствии с паспортом штамма [2]. Функциональные свойства корня женьшеня связаны с наличием комплекса гликозидов – сапонинов, которые называют гензинозидами. Достаточно полно изучен химический состав различных видов женьшеня [3]. Традиционно в китайской народной медицине используют два вида сырья женьшеня: белый и красный корень. В последнее время появились данные о широком терапевтическом (антиканцерогенном, иммунотропном и др.) действии красного женьшеня. Показано, в частности, что минорные гликозиды красного женьшеня, обладая большей биодоступностью, оказывают в 7 раз более высокий антиоксидантный и антиканцерогенный эффекты. В экспериментах на животных красный женьшень увеличивал утилизацию кислорода митохондриями клеток мозга, печени и сердца [4].

Целью настоящего исследования являлась разработка технологии и стандартизация сухого экстракта на основе красной биомассы женьшеня.

Экспериментальная часть

Объектом исследований явилась красная биомасса женьшеня, полученная с помощью специальной термообработки. В качестве экстрагента выбрана вода очищенная, соотношение сырьё: экстрагент 1:30. Метод экстракции: мацерация с делением экстрагента на части. Процесс проводили в ультразвуковой бане

с частотой излучения 35 кГц, время экстракции 45 мин. Вытяжку упаривали под вакуумом, а затем сушили до получения сухого экстракта, остаточное влагосодержание менее 5 % [6]. Экстракт хорошо растворим в воде, плохо растворим в спирте этиловом, нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне.

Изучены технологические показатели экстракта: сыпучесть, насыпная плотность, остаточное влагосодержание, определена гигроскопичность экстракта.

Качественный анализ БАВ проводили методом тонкослойной хроматографии [6]. 0,1-0,3 мл водного раствора сухого экстракта наносили на пластины «Sorbfil». В качестве контроля использовали официальную настойку женьшеня корня. Хроматографирование проводили восходящим способом в системе растворителей: н-бутанол – кислота уксусная ледяная – вода (4:1:5). Хроматограммы проявляли 0,1% раствором нингидрина в этаноле с последующим нагреванием до 105-110° С в течение 10 минут. Количественное содержание гликопептидного комплекса (ГПК) проводили по оригинальной методике [5], водорастворимые полисахариды (ВРП) – по общепринятой методике с некоторыми модификациями [6].

Результаты и обсуждение

При разработке состава и технологии лекарственных форм на основе сухих экстрактов большое значение имеют их технологические и физико-химические свойства, такие как насыпная плотность, сыпучесть, остаточное влагосодержание (таблица 1).

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА НА ОСНОВЕ КРАСНОЙ БИОМАССЫ ЖЕНЬШЕНЯ

Образец	Форма и размер частиц	Насыпная плотность, г/см^3	Сыпучесть, г/с	Остаточное влагосодержание, %
Экстракт на основе красной биомассы женьшеня	Коричневые крупинки размером от 0,1 до 0,5 мм	0,315±0,038	5,90±0,34	1,78±0,15

Сухие экстракты из растительного сырья, как правило, очень гигроскопичны, что затрудняет их хранение и получение на их основе лекарственных препаратов. Были проведены исследования гигроскопичности полученного экстракта с использованием растворов натрия хлорида (влажность 75,5%) и воды (влажность 100%). Показано, что сухой экстракт является гигроскопичным. Разработанный сухой экстракт на основе красной биомассы женьшеня рекомендуется хранить при относительной влажности воздуха менее 70%.

Качественный анализ показал (рисунок 1), что в сухом экстракте красной биомассы женьшеня присутствуют углеводы (Rf 0,1 – 0,11), гликозиды тритерпеновых сапонинов (Rf 0,2-0,7).

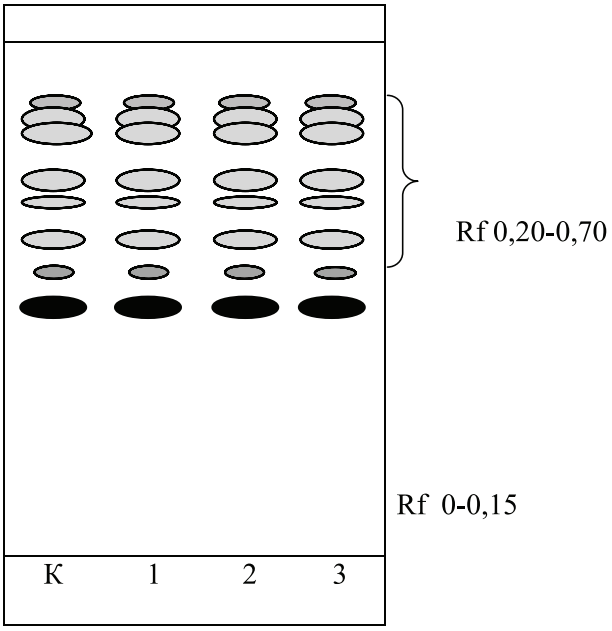


Рис. 1. Схема ТСХ водного раствора сухого экстракта красной биомассы женьшеня (1; 2; 3), настойки женьшеня корня (К). Система растворителей н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5).

По результатам хроматографического исследования можно сделать вывод, что в сухом экстракте красной биомассы женьшеня содержатся такие же БАВ, что и в настойке женьшеня корня.

В полученном сухом экстракте определено количественное содержание основных действующих веществ: гликопептидный комплекс (ГПК) не менее 0,620 ± 0,005%, водорастворимые полисахариды (ВРП) не менее 0,190±0,004%.

В таблице 2 приведены показатели качества сухого экстракта, полученного на основе водного извлечения красной биомассы женьшеня

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА КРАСНОЙ БИОМАССЫ ЖЕНЬШЕНЯ

Показатель	Метод контроля	Норма
Описание	Визуальный	коричневый блестящий порошок с приятным ореховым ароматом, горьковато-сладковатого вкуса
Подлинность	Метод ТСХ	Не менее 5 пятен
Количественное содержание ВРП, %	Гравиметрический	0,194±0,001
Количественное содержание ГПК, %	Спектрофотометрический	0,641±0,001

Таким образом, в результате проведенных исследований, разработана технология, проведён качественный, количественный анализ и предложены основные показатели качества сухого экстракта на основе красной биомассы женьшеня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова, О. Н. Совершенствование технологии культивирования штамма женьшеня, разработка капель для приема внутрь и буккальных пленок на его основе: автореф. дис. ... к. фарм. наук : 14.04.01 / Громова О. Н. – СПб. – 2011. – 20 с.

2. Роль банков лекарственных растений в биотехнологии и фармации / Л.И. Слепян, И.Е. Каухова, О.Н. Громова и др. // Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера». – 2012. – Т.4. – № 2. – С. 142-149.

3. Евдокимова О.В. Содержание гензинозидов культивируемого женьшеня и установление диапазонов функциональности его экстрактов // Техника и технология пищевых производств. 2011. №2 (21). С. 13-16.

4. Bespalov, V.G. Chemoprevention of Mmamary, Cervi and Nervous system Carcinogenesis in Animals using Cultured Panax ginseng Drugs and Preliminary Clinical Trials in Patients with Precancerous Lesions of the Tsophagus and Endometrium / Bespalov V.G., Alexandrov V.A., Limarenko A.U., Slepyan L.I. // Journal of Korean Medical Science.-2001. – V.16. – P. 42-52.

5. Кузьмина Н.С., Слепян Л.И., Марченко А.Л. Гликопептидный комплекс (ГПК) листьев Polyscias filicifolia (Moore ex Fournier) Bailey, корней и препаратов женьшеня Panax ginseng C.A. Mey и биомассы клеток этих растений. Растительные ресурсы. 2008. Т.44. Вып. 4. С. 155-164.

6. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII [Электронный ресурс]: – URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/. (02.02.2017).

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND STANDARDIZATION OF DRY EXTRACT BASED ON THE RED OF BIOMASS OF PANAX GINSENG C. A. MEY

Selyutina Y.S., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

The technology has developed and studied physical – chemical and technological properties of the biomass of the dry extract of red ginseng, conducted qualitative and quantitative analysis, studied hygroscopic extract.

Keywords: *biomass extract of red ginseng, thin layer chromatography, quantitative determination of GIC, hygroscopicity.*

REFERENCES

1. Gromova, O. N. Improvement of technology of cultivation of a strain of ginseng, the development of drops reception inside and buckling films based on it: author. dis. ... K farm. Sciences : 14.04.01 / Gromova O. N. – SPb. – 2011. – 20 c.

2. The banks‘ role of medicinal plants in biotechnology and pharmacy / L. I. slepyan, I. E. Kauhava, O. N. Gromov, etc. / / Interdisciplinary scientific and applied journal “Biosphere”. – 2012. – T. 4. – No. 2. – Pp. 142-149.

3. Evdokimova O. V. the Content of ginsenosides cultivated ginseng and establishment of the ranges of functionality it extracts // Equipment and technology of food production. 2011. No. 2 (21). URL: http://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-genzinozidov-kultiviruemogo-zhenshenya-i-ustanovlenie-diapazonov-funktsionalnosti-ego- ekstraktov (date accessed: 21.02.2017).

4. Bespalov, V.G. Chemoprevention of Mmamary, Cervi and Nervous system Carcinogenesis in Animals using Cultured Panax ginseng Drugs and Preliminary Clinical Trials in Patients with Precancerous Lesions of the Tsophagus and Endometrium / Bespalov V.G., Alexandrov V.A., Limarenko A.U., Slepyan L.I. // Journal of Korean Medical Science. – 2001. – V.16. – P. 42-52.

5. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII [Electronic resource]: – URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/. (02.02.2017).

6. Kuzmina N.. Slepyan, L. I., Marchenko A. L. Glycopeptide complex (GIC) leaves of Polyscias filicifolia (Moore ex Fournier) Bailey, roots and preparations of Panax ginseng C. A. Mey and biomass of cells of these plants. Plant resources. 2008. Vol. 44. Vol. 4. P. 155-164.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СВЕКЛОВИЧНОЙ МЕЛАССЫ

Сигарева Л.П., студ. 2 курса магистратуры

Руководитель: **Ананьева Е.П.,** канд. биол. наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Sigaryeva.Lidiya@pharminnotech.com

Нами было изучено воздействие СВЧ-излучения на микроорганизмы-контаминанты свекловичной мелассы для различных задаваемых режимов обработки. Проведено изучение химического состава мелассы до и после обработки.

Ключевые слова: *свекловичная меласса, СВЧ-излучение, микроорганизмы-контаминанты, бактерии, грибы, качество свекловичной мелассы.*

Введение

Меласса является ценным источником растворимых углеводов (в основном сахарозы) в питательных средах для промышленного культивирования дрожжей [1]. Свекловичную мелассу получают из сахарной свёклы – природного источника, поэтому для данного вида сырья характерна высокая контаминация различными почвенными микроорганизмами: бактериями, мицелиальными грибами и дрожжами. Избыточная контаминация мелассы приводит к ухудшению её качества и непригодности к использованию в качестве компонента питательных сред. Для решения данной проблемы нами был предложен способ обработки СВЧ-излучением, который ранее успешно применяли для деконтаминации других объектов фармацевтической промышленности [2].

Целью проведения данного эксперимента являлась установить возможность применения СВЧ-излучения для снижения численности микроорганизмов-контаминантов в свекловичной мелассе. Результаты, полученные в данном эксперименте, были обработаны статистически с применением критерия Стьюдента.

Экспериментальная часть

Объектом исследования послужил образец свекловичной мелассы с изначальным уровнем контаминации, указанной в таблице 1. Определение контаминации всех образцов до и после обработки проводили при помощи двуслойного агарового метода [3]. Микробиологические показатели контрольного образца мелассы (*табл. 1*) не соответствовали требованиям государственного стандарта [4].

Таблица 1

КОНТАМИНАЦИЯ МЕЛАССЫ ДО ОБРАБОТКИ

Наименование образца	Количество бактерий, КОЕ/мл	Количество дрожжей, КОЕ/мл	Количество мицелиальных грибов, КОЕ/мл
Контроль	$4{,}0\cdot10^4$	$2{,}4\cdot10^6$	$3{,}0\cdot10^2$

КОЕ – колониеобразующая единица

Для обработки из контрольного образца были отобраны 5 проб, массой 2,89 г каждая, помещены в стеклянные пробирки и пронумерованы. Для обработки использовали следующие рабочие параметры облучения: частота СВЧ-излучения – 2450 МГц, мощность излучения – 1 кВт, время нагрева от 5 до 9 с (интервал 1 с), остаточное давление внутри рабочей камеры – 300 мм рт. ст. Температуру фиксировали после окончания нагрева при помощи инфракрасного пирометра.

После проведения серии опытов, установили, что температура обработанных образцов растёт равномерно по всему объёму мелассы и зависит от времени нагрева: при времени нагрева 5 с температура образца составила 41 °С, 6 с – 47 °С, 7 с – 55 °С, 8 с – 60 °С, 9 с – 63 °С.

После обработки СВЧ-излучением провели изучение микробиологических показателей данных образцов мелассы. Результаты исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2

КОНТАМИНАЦИЯ МЕЛАССЫ ПОСЛЕ ОБРАБОТКИ

Наименование образца	Количество бактерий, КОЕ/мл	Количество дрожжей, КОЕ/мл	Количество мицелиальных грибов, КОЕ/мл
1	$1{,}3\cdot10^4$	$2{,}2\cdot10^6$	$3{,}1\cdot10^1$
2	$1{,}2\cdot10^4$	$1{,}3\cdot10^6$	0
3	$1{,}1\cdot10^3$	$5{,}5\cdot10^5$	0
4	$2{,}4\cdot10^2$	$2{,}4\cdot10^4$	0
5	$2{,}0\cdot10^1$	$2{,}0\cdot10^2$	0

СВЧ-излучение (*табл. 2*) оказывает губительное действие на микроорганизмы-контаминанты свекловичной мелассы при данных параметрах обработки. При увеличении нагрева происходит постепенное снижение численности микроорганизмов всех контролируемых групп. В конечном режиме обработки удалось снизить количество микроорганизмов до требований государственного стандарта [4].

После проведения микробиологического исследования контрольного и обработанных образцов изучили химические показатели свекловичной мелассы согласно требованиям государственного стандарта [4]. Результаты химического анализа отражены в таблице 3.

Таблица 3

ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СВЕКЛОВИЧНОЙ МЕЛАССЫ

Наименование образца	Массовая доля сухих веществ, %	Массовая доля сахарозы по прямой поляризации, %	Массовая доля редуцирующих сахаров, %
Контроль	30,1±0,1	52,4±0,1	2,08±0,01
1	29,5±0,1	52,2±0,1	2,07±0,01

Наименование образца	Массовая доля сухих веществ, %	Массовая доля сахарозы по прямой поляризации, %	Массовая доля редуцирующих сахаров, %
2	28,5±0,1	51,9±0,1	2,08±0,01
3	30,0±0,1	51,5±0,1	2,10±0,01
4	28,1±0,1	51,2±0,1	2,09±0,01
5	28,2±0,1	51,3±0,1	2,07±0,01

В результате установили (*табл. 3*), что СВЧ-излучение при данных режимах обработки не оказывает существенного влияния на исследованные химические показатели свекловичной мелассы.

Выводы

1. СВЧ-излучение возможно использовать для снижения численности микроорганизмов-контаминантов в свекловичной мелассе. Для обработки мелассы пригодны заданные параметры обработки: частота СВЧ-излучения – 2450 МГц, мощность излучения – 1 кВт, температура нагрева до 63 °С, остаточное давление внутри рабочей камеры – 300 мм рт. ст.

2. Химические показатели обработанных образцов мелассы остались в пределах показателей контрольного образца. СВЧ-излучение при заданных режимах обработки не оказывает влияния на содержание сухих веществ, сахарозы и редуцирующих сахаров в свекловичной мелассе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rinne J., Besser leben mit Melasse. Inhaltsstoffe und Anwendungsgebiete im Detail erklärt. Darmstadt.: Synergia Verlag, 2010; 120 S. (In German)

2. Сигарева, Л.П. Действие СВЧ-излучения на микроорганизмы-контаминанты лекарственного растительного сырья / Л.П. Сигарева, Е.П. Ананьева, М.Г. Ожигова, В.А. Иванов, Д.В. Миронов // Фармация. Научно-практический журнал. – 2016. – №6 (65). – С. 49-52. (In Russian)

3. XIII Государственная фармакопея Российской Федерации. – Т. 1. – [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. – Дата обращения: 28.12.2015. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#849/z – Загл. с экрана. (In Russian)

4. ГОСТ 30561-2013. Меласса свекловичная. Технические условия. М., 2014. 22 с. (Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации). (In Russian)

SUMMARY

THE RESEARCH OF EXPOSURE OF MICROWAVE RADIATION TO MICROBIOLOGICAL AND CHEMICAL PARAMETERS OF MOLASSES

Sigareva L.P., 2nd year master student
Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
h. 14, Lit. A, Professor Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

We have research the exposure of microwave radiation to the bacterias-contaminants of molasses for various fixed modes of handling. We have researched the chemical makeup of molasses before and after the handling.

Keywords: *molasses, microwave radiation, bacterias-contaminants, fungi, the quality of molasses.*

REFERENCES

1. Rinne J., Besser leben mit Melasse. Inhaltsstoffe und Anwendungsgebiete im Detail erklärt. Darmstadt.: Synergia Verlag, 2010; 120 S. (In German)

2. Ananyeva E.P., Sigareva L.P., Ozhigova M.G., Ivanov V.A., Mironov D.V. Microwave radiation effects on microbial contaminants in the raw materials of botanical origin. Pharmacy. The scientific-applied journal, 2016; №6 (65): 49-52 p. (In Russian)

3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIII ed., Vol. 1 [Electronic resource]. – Electronic data. – Date accessed: 28.12.2015. – Access: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#849/z – The title screen. (In Russian)

4. State Standard Specification 30561-2013. Molasses. Specifications. Moscow, Euro-Asian Council for Standardization, Metrology and Certification Publ., 2014. 22 p. (In Russian)

ПРОЕКТИРОВАНИЕ ЛАБОРАТОРИИ ПОДДЕРЖАНИЯ И ХРАНЕНИЯ ЧИСТОЙ КУЛЬТУРЫ (ЧК) ДРОЖЖЕЙ ДЛЯ ПРЕДПРИЯТИЙ МАЛОЙ МОЩНОСТИ

Синяпко Е.В., магистрант 2 курса

Руководитель: **Колодязная В.А.** зав. кафедрой биотехнологии, канд. биол. наук, доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail**:* Sinyapko.Elena@pharminnotech.com

В работе обоснована необходимость поддержания и хранения чистой культуры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (ЧКД), применяемой в качестве посевного материала в лабораторной стадии и для получения хлебопекарных дрожжей на производстве. В задачи выпускной квалификационной работы магистранта включено проектирование лаборатории для выращивания чистой культуры дрожжей для производства товарного дрожжевого молока.

Ключевые слова: *культура Saccharomyces cerevisiae, технологические схемы культивирования, малотоннажные производства, хлебопекарные дрожжи.*

Хлебопечение является одной из главных отраслей пищевой промышленности России. Малотоннажные производства хлебопекарных дрожжей способны удовлетворять потребности любых регионов нашей страны в закваскаx и являются альтернативой больших предприятий по производству прессованных и сухих дрожжей. В настоящее время на территории Российской Федерации работают более 30 предприятия, вырабатывающих дрожжевую продукцию. Порядка 70% дрожжей производится на предприятиях, принадлежащих иностранным компаниям. Необходимость в отечественных лабораториях поддержания и хранения чистых культур дрожжей (ЧКД) на сегодняшний день является актуальной.

На всех производствах в качестве посевного материала используются дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*. Дрожжи, необходимые для производства, могут быть получены при разведении чистой культуры (ЧК) дрожжей. ЧК – это культура, выведенная из одной клетки. Цель размножения чистой культуры – подготовить в стерильных условиях достаточное количество посевного материала физиологически активных дрожжей для производства.

Экспериментальная часть

Хлебопекарная промышленность относится к ведущим пищевым отраслям АПК (аграрно-промышленного комплекса) и выполняет задачу по выработке продукции первой необходимости.

АПК – крупнейший межотраслевой комплекс, объединяющий несколько отраслей экономики, направленных на производство и переработку сельскохозяйственного сырья и получения из него продукции, доводимой до конечного потребителя.

Данные 2011 года показывают, что в России было произведено 96 тысяч тонн хлебопекарных дрожжей. 84,7% от всего объема производства принадлежало следующим федеральным округам нашей страны: Центральный федеральный округ (44,7% от общероссийского объема готового продукта), Уральский федеральный округ (29,2% от выпуска хлебопекарных дрожжей), Приволжский федеральный округ (10,8% от выпущенной продукции на российской территории). Лидер продаж – компания Lesaffre, которой принадлежат дрожжевые заводы – Курганский, Узловской (Тульская обл.), Воронежский.

Дрожжи используются для приготовления различных видов выпечки, а поэтому являются необходимой статьей расходов любого хлебопекарного предприятия [4].

ГосНИИ хлебопекарной промышленности сообщает, что в стране наблюдается дефицит отечественных дрожжей и большинство производителей «сидит на импорте». Мнение пекарей выразил в своем интервью президент Российской гильдии пекарей и кондитеров Ю. Кацнельсон: «По сути, российский пекарь становится зависимым от зарубежного производителя. А ведь хлеб – стратегический, политически значимый продукт. Впрочем, мы надеемся, что в России появятся свои крупные производители дрожжей. Напомню, что основное сырье для производства дрожжей – это меласса, отходы от переработки сахарной свеклы, которые та же Lesaffre закупает у российских сахарных заводов» [4].

На протяжении нескольких лет объем рынка хлебопекарных дрожжей в России постепенно сокращался. Однако в 2012 году рынок вырос на целых 6% и составил 119,3 тыс. тонн. Рост объема рынка произошел, по большей части, за счет импортной продукции.

Именно приведенные данные говорят о необходимости поддержания и хранения отечественных штаммов культуры *S. cerevisiae*, а проектирование соответствующих лабораторий способствует и увеличение продукции хлебопечения, полученных на отечественных штаммах.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ДРОЖЖЕЙ И ДРОЖЖЕВОГО МОЛОКА

Показатель	**Дрожжи прессованные**	**Дрожжевое молоко**	**Дрожжи сухие**	
			высший сорт	**первый сорт**
Консистенция	Плотная, дрожжи должны легко ломаться, не мазаться	Жидкая суспензия	Гранулы, мелкие зерна, кусочки или крупа	
Цвет	Сероватый с желтоватым оттенком	Сероватый с желтым оттенком	Светло-желтый или светло-коричневый	
Запах и вкус: свойственные дрожжам, без запаха плесени и других посторонних запахов				
Влажность, %, не более	75	75	8,0	10,0
Подъем теста до 70 мм, мин, не более	70	75	70	90
Сохранность со дня выработки, мес., не менее	—	—	12	5
Концентрация дрожжей в 1 л в пересчете на дрожжи с влажностью 75 %, г, не менее	—	450	—	—

На многих хлебопекарных предприятиях, расположенных вблизи дрожжевых заводов, вместо прессованных дрожжей применяют дрожжевое молоко, в 1 л которого содержится 400-450 г дрожжей. Дрожжевое молоко – это водная суспензия дрожжевых клеток *S. cerevisiae*, полученная в результате размножения их в культуральной среде, сгущения на сепараторах и предназначенная для использования в хлебопекарном производстве. Качество дрожжевого молока контролируется по трем основным показателям: содержанию дрожжей в 1 л молока, кислотности и подъемной силе. Основные показатели качества дрожжей приведены в таблице 1.

При использовании дрожжевого молока интенсифицируется брожение полуфабрикатов на всех стадиях технологического процесса, что обеспечивает получение хлеба с большим удельным объемом и лучшей пористостью, чем в случае применения прессованных дрожжей. Более высокая бродильная активность дрожжевого молока по сравнению с эквивалентным количеством прессованных дрожжей обусловлена тем, что дрожжевые клетки в молоке

разъединены, а это обеспечивает большую поверхность их контакта с субстратом и, следовательно, способствует интенсификации биохимических процессов.

В работе в соответствии с заданной мощностью произведены необходимые материальные расчеты, выбрано основное оборудование для проектирования лаборатории поддержание и хранения штаммов дрожжей в активном состоянии. Предложен проект лаборатории с оптимальным размещением оборудования и приборов, а также наличием квалифицированного персонала.

Выводы

У малых пекарен перспектив больше, чем у крупных хлебозаводов. Они могут формировать любой уникальный ассортимент и менять технологии и рецептуры.

В настоящее время ЧКД для наших производств закупаются за рубежом. Но в России в целом ряде научных институтов в результате успехов в области биотехнологии накоплен опыт работы с культурами дрожжей и имеются коллекции различных штаммов, которые могут найти применение в бродильных производствах, что позволит сократить материальные затраты.

Наличие технологии выращивания ЧКД на наших предприятиях позволит исключить необходимость приобретения посевного материала за рубежом, повысить и качество готового продукта и культуру производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова С. В. Использование дрожжей в промышленности / С. В. Борисова, О. А. Решетник, З. Ш. Мингалеева. – Спб.: «Гиорд», 2008. – 215 с.

2. Качмазов, Г. С. Дрожжи бродильных производств. Практическое руководство. Учебное пособие / Г. С. Качмазов – Лань.: СПб. – 2012. – с. 224.

3. Меледина, Т.В. Физиологическое состояние дрожжей. Учебное пособие для магистрантов / Меледина Т.В., Давыденко С.Г. ─ СПб.: НИУ ИТМО ИХ и БТ, 2012. – 48 с.

4. Анализ рынка дрожжей пекарных в России: [Электронный ресурс]. URL:http://t-kudelina.livejournal.com/99201.html. (Дата обращения: 20.02.2017).

SUMMARY

DESIGNING OF LABORATORY OF MAINTENANCE AND STORAGE OF PURE CULTURE OF YEAST AT THE ENTITIES OF LOW POWER

Sinyapko E.V., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In work proves the need of maintenance and storage of the pure culture of *Saccharomyces cerevisiae* yeast applied as sowing material in a laboratory stage and to receiving baker's yeast on production. The objectives of the final qualifying work of an undergraduate including design of laboratory for cultivation of pure culture yeast for the production of marketable yeast milk.

Keywords: *culture of Saccharomyces cerevisiae, baker's yeast, technological schemes of cultivation, small-scale production*.

REFERENCES

1. Borisova S.V. The use of yeast in the industry./ Borisova S.V., Reshetnik O.A., Mingaleeva Z.S. – SPb "Giord", 2008, 215 p.

2. Kachmazov G.S. Yeast fermentation industries. The practical guide. Textbook Kachmazov G.S. Lan. 2012, 224 p.

3. Meledina T.V. The physiological state of the yeast. Textbook for the undergraduates/ Meledina T.V., Davydenko S.G. ─ SPb .: ITMO and BT, 2012. – 48 p.

4. Market research of yeast baking in Russia: [Electronic resource]. URL: http://t-kudelina.livejournal.com/99201.html. (Date of the address: 20.02.2017).

КУЛЬТУРА КЛЕТОК ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ КАК УНИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА, МОДЕЛЬ И ИНСТРУМЕНТ В БИОТЕХНОЛОГИИ

Скитченко Р.К., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Каухова И.Е.,** проф., зав. каф. ПТЛП
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: rost20151995@gmail.com

Проведен обзор литературы по теме статьи. Были рассмотрены некоторые особенности работы с растительными биотехнологическими объектами, а также потенциальные возможности и проблемы производства рекомбинантных белков на основе культур клеток высших растений.

Ключевые слова: *модель, растительные культуры, каллус, соматическая гибридизация, трансформация.*

К 2020 году население планеты вырастет до 8 млрд. человек и всех людей необходимо кормить и обеспечивать лекарственными препаратами. Фитобиотехнология решает проблему нехватки продовольствия в развитых странах мира, решает проблему перехода на альтернативные источники энергии и вносит огромный вклад в снабжение лекарственными средствами человечества.

Несмотря на имеющиеся научные и практические достижения в области получения новейших биотехнологических лекарственных средств, растительные культуры не создают никакой конкуренции бактериальным и животным аналогам. Это связано со сложностью работы с растительной клеткой. Культуры таких клеток сильно неоднородны и поэтому на производстве сложно автоматизировать и контролировать технологический процесс. Проблемы масштабирования и автоматизации являются следствием недостаточного количества исследований в данной области.

Необходимость финансирования таких исследований сегодня рассматривается с точки зрения научного сообщества. При получении рекомбинантных белков, применяя животные культуры выявлено, что они подвержены вирусной, онкогенной и прионной контаминации. Растительные культуры, напротив, лишены данных недостатков и могут рассматриваться как возможная альтернатива животным клеткам.

При необходимости сложных посттрансляционных модификаций и правильном фолдинге белка, следует отдать предпочтение эукариотическим системам экспрессии, так как продукт их деятельности наиболее соответствует эталонному человеческому.

При использование животных клеток приходится брать во внимание высокую цену питательных сред и сложный технологический процесс. Растительные культуры способны составить конкуренцию своей продуктивностью и экономичностью.

Среди множества задач фитобиотехнологии можно выделить основные: получение внутри-, межвидовых и межцарственных гибридов, получение трансгенных растений и штаммов на их основе, микроклональное размножение, получение гаплоидов и диплоидов, использование растительной клетки как модели.

Основной особенностью растительных культур является тотипотентность. Это способность недифференцированной клетки давать начало всем тканям и органам конкретного растения. Таким образом, биотехнолог способен вырастить из определённых клеток любой орган или ткань растения, или целое растение. Скопление недифференцированных растительных клеток называется каллусом.

Чтобы получить каллусовую культуру исследователь использует специальные вещества – фитогормоны. Такие вещества способны направлять развитие недифференцированной клетки по одному из возможных путей морфогенеза. Фитогормоны подразделяются на ауксины и цитокинины. Обе группы гормонов определяют пути дифференциации клетки в противоположных направлениях, и при некотором их соотношении из первичной растительной культуры начнёт образовываться каллус.

Главной целью биотехнологии является получение высокопроизводительных штаммов. Данную задачу можно решить с помощью клеточной и генной инженерии. К методам клеточной инженерии относится соматическая гибридизация.

Данный способ нацелен на получение стабильных гибридов, которые сочетают положительные качества нескольких видов. Осуществляется это с помощью слияния протопластов.

Результатом соматической гибридизации может стать полный гибрид в отличие от полового размножения (сливается как цитоплазматический, так и ядерный материал).

Данный способ позволил получить множество внутривидовых и межвидовых гибридов. Также проводились эксперименты по слиянию протопластов растительных и животных клеток. В ходе эксперимента соединяется только цитоплазматический материал клеток, а ядерный материал остаётся нетронутым. Известны стабильные цибриды животных с растительными клетками семейства паслёновых. Такие цибриды культивируются на обычных питательных средах для растительных культур, что в дальнейшем может сэкономить бюджет предприятия.

Методы генной инженерии позволяют точечно внедрять новые признаки в уже существующие штаммы. Чтобы привить требуемый признак нужной клетке, необходимо перенести рекомбинантную ДНК в геном клетки-хозяина. Этот процесс называется трансформацией.

Трансформация различается по наследуемости. Существует постоянная трансформация – когда прививаемое свойство передаётся по наследству, и временная – когда это же свойство не распространяется на потомство изначальной клетки. Существует несколько способов трансформации, но рассмотрим лишь бактериальную.

В основе бактериальной трансформации растительных клеток лежит использование фитопатогенных штаммов. Такие штаммы с помощью природных плазмид переносят свой генетический материал в геном клетки-хозяина. В упрощённом виде учёному остаётся лишь изменить структуру природной плазмиды, поменяв естественные для бактерии гены на гены, кодирующие синтез целевого белка.

Модифицированные любым способом растительные штаммы-продуценты используют для производства необходимых биологически активных веществ. Такие штаммы можно бесконечно выращивать в промышленных ферментаторах, обновляя питательную среду, но в некоторых случаях важно из клеточной культуры получить целое растение. Процесс восстановления из культуры клеток целого растения называется регенерацией или микроклональным размножением.

Данный процесс необходим в целях ускоренного размножения растений, которые либо увядают по различным причинам, либо находятся на грани исчезновения, либо период их развития в природной среде слишком долгий для нужд человека.

Для помощи селекционерам имеет смысл получать гаплоидные и диплоидные клетки. При работе с ними учёный имеет возможность наблюдать процесс мутации на уровне клетки и, искоренив отрицательных мутантов, можно получать высокопроизводительные линии, которые лишены летальных и сублетальных мутаций.

При решении фундаментальных задач или для изучения процессов на клеточном уровне имеет смысл культивировать одиночные клетки. Для этого при помощи микроманипуляторов или метода стандартных разведений получают единичные клетки и ферментируют их в специальных условиях. На основе данного метода устанавливают различия в метаболических процессах между отдельными клетками и клетками в ткани.

В связи с выше изложенным, можно сделать вывод о том, что потенциальные возможности растительных культур высших растений в дальнейшем позволят конкурировать им в современных научных направлениях биотехнологии с животными и микробными клетками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дейнеко Е.В., Трансгенные растения – продуценты рекомбинантных фармацевтически ценных белков, институт цитологии генетики СО РАН, Новосибирск, 2013;

2. Слепян Л.И., Каухова И.Е., Кириллова Н.В., Громова О.Н., Пивоварова Н.С. Штаммы лекарственных растений – модель инновационных фитобиотехнологий, Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, 2013.

SUMMARY

CELL CULTURES OF HIGER PLANTS AS UNIQUE SYSTEM, MODEL AND TOOL IN BIOTECHNOLOGY

Skitchenko R.K., 1st year master student,
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The literature review has been done on the article subject. The peculiarities of working with plant biotechnology objects, potentiality and problems of production of recombinant proteins are studied.

***Keywords*:** *model, plant cultures, plant callus, somatic hybridization, transformation.*

REFERENCES

1. Deineko E.V., Transgenic plants as bioreactors of recombinant pharmaceutical proteins, Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, 2013;

2. Slepyan L.I., Kauchova I.E., Kirillova N.V., Gromova O.N., Pivovarova N.S. The strains of medicinal plant tissuecultures as a model of innovative phytobiotechnology, The Saint- Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, 2013.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ БЕЛКА В ГРИППОЗНЫХ ВАКЦИНАХ

Соколова А.О., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Красильников И.В**., докт., биол. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* aleksandra.sokolova@pharninnotech.com

Проведена сравнительная оценка методов контроля белка в гриппозных вакцинах. Выбраны наиболее приемлемые методы для анализа белка.

Ключевые слова: *метод Лоури, метод Бредфорда, анализ белка, гриппозная вакцина.*

Количественный анализ белка в гриппозных вакцинах имеет важное значение для контроля качества. На данный момент существуют спектрофотометрические, азотометрические, колориметрические и спектрофлуориметрические методы. Рассмотрим наиболее распространенные из них.

Согласно Государственной фармакопеи XIII для количественного определения белка используют:

Спектрофотометрический метод. Основан на способности ароматических аминокислот (тирозина, триптофана и, в меньшей степени, фенилаланина), входящих в последовательность молекулы белка, поглощать ультрафиолетовый свет при длине волны около 280 нм.

Метод Лоури. Основан на двух химических реакциях. Первой реакцией является снижение ионов меди в щелочной среде, которые образуют комплексы с пептидными связями (реакция Биурета). Второй реакцией является снижение реагента Фолина комплексом медно-пептидной связи, которое впоследствии приводит к изменению цвета раствора на синий с поглощением 750 нм, обнаруживаемого с помощью спектрофотометра. Количество белка в образце может быть оценено с использованием стандартной кривой выбранного стандартного раствора белка, такого как БСА (Бычий сывороточный альбумин).

Метод Бредфорда. Основан на образовании комплекса между красителем Кумасси бриллиантовым синим G-250 и белками в растворе. Свободный краситель существует в четырех различных ионных формах. Более анионные формы связываются с белками и имеют оптическую плотность при 590 нм. Концентрация белка может быть оценена путем определения количества красителя в ионной форме и измерением оптической плотности раствора при 595 нм с использованием спектрофотометра. Краситель связывается главным образом с аргинином, триптофаном, тирозином, гистидином, фенилаланином белковых молекул.

Таблица

СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ БЕЛКА В ГРИППОЗНЫХ ВАКЦИНАХ

Наименование метода	Принцип действия	Оптическая плотность, нм	Кол-во белка в пробе, мкг/мл	Чувствительность, мкг/мл	Скорость ответа; помехи анализу	Преимущества	Недостатки
Спектрофотометрический	Поглощение остатков тирозина, триптофана и фенилаланина при 280 нм	280	50-2000	2-200	Моментальная; поглотители УФ	Небольшой объём образца, быстрота, низкая стоимость, неразрушающий	Несовместимость с детергентами, денатурирующими веществами высокая изменчивость
Лоури	Редукция меди белками, редукция Фолина вследствие образования медно-белкового комплекса	650-750	50-500	5-100	Медленный (40 мин); соли, тиоловые соединения, углеводы, липиды, неионные детергенты, органические растворители, комплексоны	Высокая чувствительность и точность	Несовместимость с детергентами и восстановителями, длительная процедура
Бредфорд	Образование комплекса между Кумасси бриллиантовым синим и белками	470-595	10-50	25-200	Быстрый (10 мин); остатки аргинина и лизина белка	Совместим с восстанавливаю-щими агентами, быстрота	Несовместимость с детергентами
С бицинхониновой кислотой	Редукция меди (Cu^{2+} до Cu^{1+}), БХК реакция с Cu^{1+}	562	10-1200	20-2000	Несколько часов; восстанавливающие вещества: сахара, аскорбиновая кислота, тиоловые соединения	Совместимость с детергентами, денатурирующими веществами, низкая изменчивость	Отсутствие совместимости или низкая совместимость с восстановителями
С биуретовым реактивом	Взаимодействие ионов меди с белком в щелочной среде с образованием окрашенного комплекса	540	500-5000	Низкая	Быстро (5 мин); ионы NH4 и пептиды	Не зависит от состава белка, невысокая погрешность	Завышенные результаты, низкая чувствительность
Кьедаля	Кислотно-щелочное титрование общего азота в образце	-	10000-20000	Низкая	Несколько часов; небелковый азот	Надежность	Трудоемкость, не отражает истинное количество белка
Определение по содержанию азота (метод Б)	Пиролиз, преобразование оксида азота, количественные расчеты	-	Не лимитировано	Высокая	Небелковый азот	надежность	Трудоемкость, не отражает истинное количество белка

Метод с бицинхониновой кислотой. Метод БХК основан на преобразовании Cu^{2+} в Cu^{1+} в щелочной среде. Это преобразование определяется как реакции Биурета. Эта реакция зависит от четырех аминокислотных остатков (цистеин, цистин, тирозин и триптофан), а также от пептидной структуры. БХК является конкретным хромогенным реагентом для Cu^{1+}, и во второй стадии реакции две молекулы БХК реагируют с одним ионом Cu^{1+}. Уменьшенное количество Cu^{2+} является функцией концентрации белка, что может быть определено спектрофотометрически по изменению цвета раствора образца в фиолетовый, с абсорбцией 562 нм.

Метод с биуретовым реактивом. Метод основан на взаимодействии ионов двухвалентной меди с пептидными связями молекулы белка в щелочной среде с образованием окрашенного комплекса, оптическая плотность которого измеряется при длине волны 540 нм. Этот метод показывает минимальные различия между равными количествами иммуноглобулиновых и альбуминовых белков.

Определение белка по содержанию азота. Определение белка по содержанию азота основано на том, что содержание азота в большинстве белков практически одинаково и может быть принято равным 16 %. По количеству найденного азота во взятой пробе рассчитывают содержание белка в лекарственном средстве, используя коэффициент пересчета азота на белок, равный 6,25.

Биуретовая реакция выявляет белки различной структуры, но дает завышенные результаты и обладает недостаточной аналитической чувствительностью. Метод Лоури обладает более высокой чувствительностью, но требует много времени. Метод Бредфорда обладает высокой чувствительностью, прост в исполнении, экономичен и удобен для определения белка в серийных препаратах. Азотометрические методы в свою очередь трудоемки, не зависят от структуры белка, но дают погрешность в результатах за счет небелковых компонентов.

Методы для определения белка в гриппозных вакцинах должны иметь линейную зависимость оптической плотности от содержания белка в пробе, а также наименьшую погрешность и минимальный разброс данных. Такими методами являются метод Лоури и метод Бредфорда. Наиболее специфичным из них является метод Лоури.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея XIII издания, вып. 1. М.: Медицина, 2015. 750-772 с.

2. Европейская фармакопея на русском языке. Восьмое издание. М.: ООО «Группа ремедиум», 2015.

3. Olson B, Markwell J. Assays for determination of protein concentration. Curr Protoc Protein Sci. 2007;0: Unit 3.4

4. Kruger N. The Bradford method for protein quantitation. Methods Mol Biol. 1994;32:9-15

SUMMARY

COMPARATIVE ASSESSMENT OF CONTROL METHODS OF PROTEIN IN INFLUENZA VACCINES

Sokolova A.O., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Comparative assessment of control methods of protein is carried out. The most acceptable methods for the analysis of protein in influenza vaccines are chosen.

Keywords: *method Lowry, method Bradford, analysis of protein, influenza vaccine.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 1, Moscow: Medicine, 2015. 750-772 S.

2. The European pharmacopeia in Russian. Eighth edition. M.: LLC Gruppa remedium, 2015.

3. Olson B, Markwell J. Assays for determination of protein concentration. Curr Protoc Protein Sci. 2007;0: Unit 3.4

4. Kruger N. The Bradford method for protein quantitation. Methods Mol Biol. 1994;32:9-15

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ГОРМОНОПОДОБНЫХ КСЕНОБИОТИКОВ

Соловьева А.Г., магистрант 1 года обучения
Руководители: **Яковлева Е.П.**, докт. биол. наук, проф.
Зайцева Т.Б., ст. н. с. НИЦЭБ РАН, канд. биол. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anastasiya.solovyeva@pharminnotech.com

Одно из ведущих мест среди гормоноподобных загрязнителей окружающей среды занимают алкилфенолы (АФ), в частности, нонилфенолы. В окружающую среду алкилфенолы попадают, в основном, со сточными водами промышленных предприятий и обнаруживаются во всех экосистемах – воздухе, воде, донных отложениях, почве. Традиционные физические и химические способы удаления алкилфенолов из сточных вод не решают проблему очистки загрязненных этими поллютантами осадков и почв. В связи с этим поиск альтернативных методов очистки объектов окружающей среды, загрязненных алкилфенолами, имеет чрезвычайную актуальность и значимость.

Ключевые слова: *гормоноподобные ксенобиотики, алкилфенолы, биодеструкция, микроорганизмы-деструкторы.*

Загрязнение окружающей среды гормоноподобными ксенобиотиками (ГПК) является одной из наиболее серьезных современных экологических проблем. Способность ГПК вмешиваться в репродуктивный процесс человека обусловлена их способностью связываться со специфическими рецепторами половых стероидов и маскироваться под естественные половые гормоны (тестостерон, эстрадиол). Одно из ведущих мест среди гормоноподобных загрязнителей окружающей среды занимают алкилфенолы (АФ), в частности, нонилфенолы.

Нонилфенолы (НФ) используются в производствах поверхностно-активных веществ – нонилфенолэтоксилатов (НФЭО), присадок к смазочным маслам, смол и других полимеров, пестицидов и пр. В окружающую среду нонилфенолы попадают в основном со сточными водами промышленных предприятий, а также в результате неполной трансформации НФЭО. Нонилфенолы обнаруживаются во всех экосистемах – воздухе, воде, донных отложениях, почве [Soares et al., 2008].

При попадании алкилфенолов в водоемы происходит их перенос в придонные горизонты и накопление в водных организмах, в т.ч. рыбе, моллюсках, взвешенном веществе и донных осадках. Вследствие высокой гидрофобности нонилфенолы аккумулируются водными и почвенными организмами и оказывают на них токсигенное действие.

В организм человека НФ попадают с продуктами питания и питьевой водой и могут оказывать токсическое, канцерогенное действие и, являясь гормоноподобными ксенобиотиками, оказывать негативное влияние на репродуктивный процесс [Uĝuz et al., 2009].

В силу этих причин нонилфенол и его прекурсор – нонилфенолэтоксилат включены в Список веществ, представляющих особую опасность для Балтийского моря (под номерами 6А и 7А, 6В и 7Б, соответственно), и Список приоритетных опасных веществ Водной Рамочной директивы ЕС. В отличие от Европы, во многих странах Азии и в России загрязненность окружающей среды нонилфенолами продолжает возрастать вследствие роста индустриализации и отсутствия законодательной базы, регламентирующей поступление этих ксенобиотиков в окружающую среду.

Традиционные физические и химические способы удаления алкилфенолов из сточных вод имеют ряд недостатков, либо из-за высокой их себестоимости, либо низкой эффективности удаления поллютантов [Yang et al., 2004]. Кроме того, они не решают проблему очистки от алкилфенолов загрязненных осадков и почв.

Преимущества биологических способов очистки загрязненных объектов окружающей среды (почв, водоемов) убедительно доказаны многочисленными примерами деструкции и утилизации различных ксенобиотиков [Singh et al., 2014]. Проблема же микробиологического разложения алкилфенолов в настоящее время разработана недостаточно. В связи с этим поиск альтернативных методов очистки объектов окружающей среды, загрязненных алкилфенолами, имеет чрезвычайную актуальность и значимость.

Несмотря на то, что способность к биодеградации алкилфенолов выявлена у микроорганизмов различных таксономических групп: бактерий [Corvini et al., 2006; Tuan et al., 2011], грибов [Cajthaml et al., 2009;

Kuzikova et al., 2016], микроводорослей [Zhou et al., 2013; Medvedeva et al., 2017], для создания экологически безопасной технологии биоремедиации объектов окружающей среды от алкилфенолов необходимо выделять новые активные штаммы-деструкторы, выявлять факторы, лимитирующие или стимулирующие данный процесс, изучать механизмы биотрансформации поллютантов.

Целью настоящей работы является выделение штаммов микроорганизмов – активных деструкторов нонилфенола и изучение возможности их применения для очистки водных объектов и почв, загрязненных данным ксенобиотиком.

Для реализации поставленной цели планируется выполнение следующих задач:

- провести скрининг микроорганизмов-деструкторов нонилфенола из образцов почв и донных осадков, загрязненных НФ;
- идентифицировать выделенные штаммы-деструкторы НФ по морфолого-культуральным и физиолого-биохимическим признакам;
- оценить влияние условий культивирования выделенных биодеструкторов на интенсивность деструкции НФ в жидкой среде;
- выявить возможность использования выделенных штаммов для биодеструкции исследуемого ксенобиотика в почвенных образцах.

В ходе выполнения экспериментальных работ будут использованы микробиологические, биохимические, спектрофотометрические и хроматографические методы исследований.

Полученные результаты по выделению активных штаммов микроорганизмов – деструкторов нонилфенола и изучению их деструктивных возможностей могут быть использованы при очистке природных экосистем от этого ксенобиотика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cajthaml T., Kresinova Z., Svobodova K., Moder, M. Biodegradation of endocrine-disrupting compounds and suppression of estrogenic activity by ligninolytic fungi. Chemosphere. 2009. 75. 745–750.

2. Corvini P.F.X., Meesters R.J.W., Schaffer A., Schroder H.F., Vinken R., Hollender J. Degradation of a nonylphenol single isomer by *Sphingomonas* sp. strain TTNP3 leads to a hydroxylation-induced migration product // Appl. Environ. Microbiol. 2004. 70. 6897–6900.

3. I. Kuzikova, V. Safronova, T. Zaytseva, N. Medvedeva. Fate and effects of nonylphenol in the filamentous fungus *Penicillium expansum* isolated from the bottom sediments of the Gulf of Finland // Journal of Marine Systems. Available online 11 June 2016. doi:10.1016/j.jmarsys.2016.06.003. In Press.

4. Medvedeva N., Zaytseva T., Kuzikova I. Cellular responses and bioremoval of nonylphenol by the bloom-forming cyanobacterium *Planktothrix agardhii* 1113// J. Mar. Syst. Available online 16 January 2017. doi:10.1016/j.jmarsys.2017.01.009. In Press.

5. Singh R., Singh P., Sharma R. Microorganism as a tool of bioremediation technology for cleaning environment: A review // Proceedings of the International Academy of Ecology and Environmental Sciences, 2014, 4(1). P.1-6.

6. Soares A., Guieysse B., Jefferson B., Cartmell E., Lester J.N. Nonylphenol in the environment: A critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters // Environ. International. 2008. 34. 1033–1049.

7. Zhou G. – J., Peng F. – Q., Yang B., Ying G. – G. Cellular responses and bioremoval of nonylphenol and octylphenol in the freshwater green microalgae *Scenedesmus obliquus* // Ecotox. And Env. Safety. 2013. V. 87. P. 10-16.

SUMMARY

MICROBIOLOGICAL DESTRUCTION OF ENDOCRINE DISRUPTING XENOBIOTICS

Solovieva A.G., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy: 14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Alkylphenols, in particular nonylphenol take one of the leading places among endocrine disrupting xenobiotics. The occurrence of alkylphenols in environment – in air, water, sediments, soil – is caused in the main by the

discharge of effluents from sewage treatment plants. Traditional physical and chemical methods for removing of alkylphenols from effluents from sewage treatment plants are unsuitable for cleaning of polluted sediments and soils. In this connection it is important to develope the alternative methods for cleaning polluted environmental objects from alkylphenols.

***Keywords**: estrogenic xenobiotics, alkylphenols, biodestruction, microorganisms-destructors.*

REFERENCES

1. Cajthaml T., Kresinova Z., Svobodova K., Moder, M. Biodegradation of endocrine-disrupting compounds and suppression of estrogenic activity by ligninolytic fungi. Chemosphere. 2009. 75. 745–750.

2. Corvini P.F.X., Meesters R.J.W., Schaffer A., Schroder H.F., Vinken R., Hollender J. Degradation of a nonylphenol single isomer by *Sphingomonas* sp. strain TTNP3 leads to a hydroxylation-induced migration product // Appl. Environ. Microbiol. 2004. 70. 6897–6900.

3. I. Kuzikova, V. Safronova, T. Zaytseva, N. Medvedeva. Fate and effects of nonylphenol in the filamentous fungus *Penicillium expansum* isolated from the bottom sediments of the Gulf of Finland // Journal of Marine Systems. Available online 11 June 2016. doi:10.1016/j.jmarsys.2016.06.003. In Press.

4. Medvedeva N., Zaytseva T., Kuzikova I. Cellular responses and bioremoval of nonylphenol by the bloom-forming cyanobacterium *Planktothrix agardhii* 1113// J. Mar. Syst. Available online 16 January 2017. doi:10.1016/j.jmarsys.2017.01.009. In Press.

5. Singh R., Singh P., Sharma R. Microorganism as a tool of bioremediation technology for cleaning environment: A review // Proceedings of the International Academy of Ecology and Environmental Sciences, 2014, 4(1). P.1-6.

6. Soares A., Guieysse B., Jefferson B., Cartmell E., Lester J.N. Nonylphenol in the environment: A critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters // Environ. International. 2008. 34. 1033-1049.

7. Zhou G. – J., Peng F. – Q., Yang B., Ying G. – G. Cellular responses and bioremoval of nonylphenol and octylphenol in the freshwater green microalgae *Scenedesmus obliquus* // Ecotox. And Env. Safety. 2013. V. 87. P. 10-16.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ПРЕПРООРЕКСИНА ГИПОТАЛАМУСА КРЫС В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА ПРИ ВВЕДЕНИИ ДЕФЕНСИНОВ

Спирина Н.В.*, магистрант 1 года обучения

Руководители: **Пугач В.А.** ** к.б.н., н.с., **Янкелевич И.А.** *,** к.б.н., доц.,

* Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

**ФГБНУ «ИЭМ», 197376, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, Российская Федерация

E-mail: spirinatata@gmail.com

Известно, что в реализацию реакций мозга на стрессорное воздействие вовлекаются нейропептиды орексины. В настоящее время появляется все больше экспериментальных данных, свидетельствующих об участии антимикробных пептидов дефенсинов в механизмах стресс-протекции. Настоящая работа посвящена изучению эффектов введения дефенсинов на уровень экспрессии гена-предшественника орексинов в условиях экспериментального холодового стресса.

***Ключевые слова:** препроорексин, дефенсины, антимикробные пептиды, стресс, гипоталамус.*

Нейропептиды орексин А и орексин В синтезируются из общего белка-предшественника – препроорексина. Орексин-содержащие нейроны располагаются в гипоталамусе, а наибольшее их количество локализовано в области латерального гипоталамического поля. Орексины участвуют в регуляции многих физиологических процессов, включая цикл сон/бодрствование, терморегуляцию, пищевое поведение, аддиктивное поведение, ответные реакции на стресс, болевое восприятие, функции репродуктивной, эндокринной, а также иммунной систем [5,6].

Антимикробные белки (лактоферрин, пероксидазы, лизоцим, серпроцидины) и пептиды (дефенсины, кателицидины) животных являются ведущими молекулярными факторами врожденного иммунитета. [4]

Дефенсины (англ. defensin, от англ. defense – защита) – группа коротких близкородственных полипептидов, богатых цистеином и аргинином, в их состав входит от 29 до 45 аминокислотных остатков, открытые во второй половине XX века в результате поиска эндогенных антимикробных соединений, обеспечивающих завершенность процесса фагоцитоза [4].

Существуют литературные данные, свидетельствующие о том, что антимикробные белки и пептиды обладают не только антибиотическими эффектами. В частности, дефенсины способны оказывать влияние на течение стресс-реакций [3,2]. Показано, что введение дефенсинов крысы снижает индуцированное стрессом повышение концентрации кортикостерона в крови крыс [1], а также отменяет стресс-индуцированную иммуносупрессию [3].

Стресс вызывает изменения в ряде физиологических процессов, в регуляцию которых могут вовлекаться орексины. Дефенсины, в свою очередь, способны выступать в качестве иммуномодуляторов и адаптогенов, применяемых с целью нивелирования проявлений стресс-реакций. В настоящее время остаются неизученными эффекты дефенсинов на интенсивность синтеза предшественника орексинов, что представляется актуальным, поскольку изменение уровня экспрессии гена препроорексина происходит при различных стрессорных воздействиях.

Цель работы: исследовать уровень экспрессия гена препроорексина гипоталамуса крыс в условиях холодового стресса при введении дефенсинов.

Экспериментальная часть

Дефенсины были выделены с помощью методов экстракции, сорбции и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Специфичность полученных продуктов подтверждена методом электрофореза в кислой буферной среде.

В качестве экспериментальной модели использовали комбинированное эмоционально-физиологическое стрессорное воздействие – плавание в холодной воде (2°-4°C) в течение 2-х минут. Исследование проводили на крысах, взрослых самцах породы Wistar, весом 180-200 гр. Очищенную фракцию дефенсинов и контрольное вещество (вода для инъекций) вводили животным внутрибрюшинно непосредственно перед моделированием холодового стресса. Животных выводили из эксперимента через 30 минут и 3 часа после стрессирующего воздействия. С целью исследования уровня экспрессии гена препроорексина осуществляли постановку количественной полимеразно-цепной реакции (qPCR). Для подготовки материала производили декапитацию животных, после чего извлекали гипоталамус. Далее его гомогенизировали и выделяли тотальную РНК с помощью набора «Aurum Total RNA Fatty and Fibrous Tissue Pack» («Bio-Rad») по приложенной инструкции. С полученной пробой ставили реакцию обратной транскрипции с целью получения кДНК, которая, в последующем, будет использована как матрица для постановки qPCR.

Выводы

Настоящая работа представляется актуальной, поскольку посвящена изучению механизмов взаимодействия нервной системы и системы врожденного иммунитета. Полученные методом qPCR результаты позволят судить, какое действие оказывает введение дефенсина на уровень экспрессии гена-предшественника орексинов в условиях экспериментального холодового стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кокряков В.Н., Алешина Г.М., Шамова О.В., Орлов Д.С., Андреева Ю.В. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета // Мед. акад. журн. – 2010. – Т. 10, №4. – С. 149-160.

2. Орлов Д.С. Эффекты действия дефенсинов при стрессе: автореф. дис. … канд. мед.наук:14.00.16 / Орлов Дмитрий Сергеевич. – СПб., 1998. – 20 с.

3. Шамова О.В. Влияние дефенсинов на некоторые иммунологические показатели при иммуносупрессии, вызванной холодовым стрессом // Материалы конференции «Актуальные проблемы патофизиологии экстремальных состояний». – СПб. – 1993. – с. 176.

4. Янкелевич И.А. Антимикробные белки и пептиды как эндогенные иммуномодуляторы при экспериментальном стрессе: автореф.дис. ... канд.биол. наук : 14.03.03, 03.01.04 / Янкелевич Ирина Алексеевна. – СПб. – 2014. – 19 с.

5. Grossberg A.J., Zhu X., Leinninger G.M., Levasseur P.R., Braun T.P., Myers M.G., Marks D.L. Inflammation-induced lethargy is mediated by suppression of orexin neuron activity // J Neurosci. – 2011. – Vol. 31. – P. 11376-11386.

6. Kukkonen J.P. Physiology of the orexinergic/hypocretinergic system: a revisit in 2012 // Am J Physiol Cell Physiol. – 2013. – Vol. 304. – P. 2-32.

SUMMARY

PREPROOREXIN GENE EXPRESSION IN RAT HYPOTHALAMIC CELLS AFTER DEFENSINS AND COLD STRESS APPLICATION

Spirina N.V. * 1st year master student

*** St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 197376, St. Petersburg, prof. Popov st., 14, Russian Federation**

**** Institute for Experimental Medicine, 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov str., 12., Russian Federation**

Orexins are known to be involved in realization of brain reactions to stress application. Some studies suggest that the antimicrobial peptides such as defensins participate in the mechanism of stress protection. The aim of the present work was to study defensin effects on the preproorexin gene expression (orexins precursor) after experimental cold stress.

Keywords: *preproorexin, defensins, antimicrobial peptides, stress, hypothalamus.*

REFERENCES

1. Kokryakov V.N., Aleshina G.M., Shamova O.V., Orlov D.S., Andreeva Yu.V. The modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of immunity // Med. Acad. Zh. – 2010. – V. 10, №4. – P. 149-160.

2. Orlov D.S. Defensins effects after stress application: Abstract. Dis. ... kand. med. Sciences: 14.00.16 / Orlov Dmitry Sergeyevich, SPb, – 1998. – 20 p.

3. Shamova O.V. The influence of defensins on some immunological parameters in immunosuppression caused by cold stress // «Actual problems of pathophysiology of Extreme States». Abstractbook. – SPb. – 1993. – p. 176.

4. Yankelevich I.A. Antimicrobial proteins and peptides as endogenous immunomodulators in experimental stress: Abstract. dis….kand.biol. Sciences: 14.03.03, 01.03.04 / Yankelevich Irina Alekseevna. – SPb., 2014. –19 p.

5. Grossberg A.J., Zhu X., Leinninger G.M., Levasseur P.R., Braun T.P., Myers M.G., Marks D.L. Inflammation-induced lethargy is mediated by suppression of orexin neuron activity // J Neurosci. – 2011. – Vol. 31. – P.11376-11386.

6. Kukkonen J.P. Physiology of the orexinergic/hypocretinergic system: a revisit in 2012 // Am J Physiol Cell Physiol. – 2013. – Vol. 304. – P. 2-32.

НАРУШЕНИЕ АНТИМОНОПОЛЬНОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В СЕКТОРЕ ГОСЗАКУПОК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Субаев М.А., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт–Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: maratiksubaev@yandex.com

В статье проанализирована выявленная Федеральной антимонопольной службой практика нарушения антимонопольного законодательства в сфере госзакупок лекарственных препаратов в результате картельных сговоров.

Ключевые слова: *лекарственные средства, фармацевтический рынок, государственные закупки, антимонопольное законодательство, картели.*

Начиная с 2010-х годов российский фармацевтический рынок и сфера закупок лекарственных средств для государственных нужд находятся в зоне особого внимания антимонопольных органов. Данная тенденция определяется необходимостью совершенствования регулирования фармацевтического рынка, защиты конкуренции, обеспечения конкурентных условий для развития отечественной фармацевтической промышленности, борьбы с коррупцией. В последние годы в связи с развитием экономического кризиса, нарастающим бюджетным дефицитом, необходимостью консолидации бюджета системы здравоохранения активность Федеральной антимонопольной службы (ФАС) России и ее территориальных органов в сфере защиты конкуренции на фармацевтическом рынке усилилась.

Одним из распространенных нарушений антимонопольного законодательства являются антиконкурентные соглашения (картели) и согласованные действия участников госзакупок. Вместе со злоупотреблением доминирующим положением они подпадают под определение монополистической деятельности.

В соответствии с пунктом 10 статьи 4 ФЗ «О защите конкуренции» №135-ФЗ [1], монополистическая деятельность – это злоупотребление хозяйствующим субъектом или группой лиц своим доминирующим положением, а также запрещенные антимонополистическим законодательством соглашения или согласованные действия. Согласно статье 11, признаются картелями и запрещаются соглашения между хозяйствующими субъектами, которые приводят или могут привести к: 1) установлению или поддержанию цен (тарифов), скидок, надбавок (доплат) и (или) наценок; 2) повышению, снижению или поддержанию цен на торгах; 3) разделу товарного рынка по территориальному принципу, объему продажи или покупки товаров, ассортименту реализуемых товаров либо составу продавцов или покупателей (заказчиков); 4) сокращению или прекращению производства товаров; 5) отказу от заключения договоров с определенными продавцами или покупателями (заказчиками). Статьей 11.1 запрещаются также согласованные действия (т.е. «молчаливые» сговоры), которые приводят к аналогичным последствиям.

Трудновыполнимой становится задача подтвердить картельный сговор. В процессе доказательства наличия соглашения ФАС исследует весь комплекс действий членов картеля до и после аукциона. Каждое отдельно взятое действие рассматривается по аспектам экономической обоснованности и целесообразности. Когда ФАС приходит к выводу, что все действия вместе показывают фиксацию высокой цены на торгах, то факт достижения картельного соглашения принимается как доказанный [2]. Для противодействия картельным сговорам ФАС возбуждает административные дела, выдает обязательные для исполнения предписания, назначает административные штрафы, а также передает материалы своих расследований в правоохранительные органы для возбуждения уголовных дела. Нередкой практикой становится обжалование компаниями решений ФАС в арбитражных судах. Однако суды, как правило, встают на сторону антимонопольного ведомства [2].

Раскрытые крупные картельных сговор приведены в Таблице 1. Так, например, в 2016 году ФАС России выявила наличие картельных соглашений при проведение аукционов на поставки лекарств и медицинских изделий в целом ряде регионов. ФАС возбудила масштабное дело о картельном сговоре компаний «ФАРМ СКД», «Новофарм», «Симбирск Фарм» и «Мединторг». В ходе разбирательства претензии к компаниям «Симбирск фарм» и «Мединторг» были сняты. Дело касается поставок лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний, ВИЧ, гепатитов В и С и др. ФАС признала компании «ФАРМ СКД» и «Новофарм» нарушившими пункт 2 части 1 статьи 11 ФЗ «О защите конкуренции» путем заключения и участия в соглашении между хозяйствующими субъектами-конкурентами, которое привело к поддержанию цен на 484 электронных аукционах. Совокупная сумма контрактов составила более 400 млн. руб.

Доказательства сговора ФАС обычно получает из разных источников, в том числе и изымая предварительную переписку между участниками торгов. По данным ФАС, картелями сегодня охвачено не менее 10% госзакупок в России, что составляет около 1 трлн руб. [3]. В 2016 году антимонопольные органы возбудили более 70 дел о нарушении ФЗ «О защите конкуренции».

Таблица 1

КРУПНЫЕ КАРТЕЛИ, ВЫЯВЛЕННЫЕ СИСТЕМЕ ГОСЗАКУПОК ЛЕКАРСТВ

Период времени, к которому относятся нарушения	Компании, которым выдвинуто обвинение	Характеристика торгов	Число торгов, на которых были выявлены нарушения	Сумма, на которую были произведены торги	Квалификация нарушений
2015-2016	АО «Компания «Интермедсервис», ООО «Сервис-Фарм», ООО «Компания Интермедсервис Фарма», а также ООО «Росмедкомплект», ООО «Эталон-Трейдинг», ООО «Маркет Фарм», ООО «ПИК»	Поставка медицинского оборудования и ЛС	700	1,5 млрд. руб.	Административное правонарушение. Переданы материалы для возбуждения уголовного дела
2016	ООО «БСС» и ООО «АМТ»	Поставки ЛС, в т.ч. инсулин, онкологические препараты	107	414 млн руб.	Административное правонарушение. Переданы материалы для возбуждения уголовного дела
2015-2016	ООО «ФАРМ СКД» и ОАО «НОВОФАРМ»	Поставки ЛС, медицинских изделий, средств дезинфекции	Около 500	Более 400 млн руб.	Административное правонарушение. Переданы материалы для возбуждения уголовного дела
2016	«Джодас Экспоим», ФК «Фармакоппола» и «Сатиком»	Поставки ЛС, медицинских изделий в 12 регионах	200	Более 200 млн. руб.	Административное правонарушение. Переданы материалы для возбуждения уголовного дела

Источник: Официальный сайт «Федеральная антимонопольная служба». Режим доступа: http://fas.gov.ru/

Вывод

Проведенный анализ показал, что картельные сговоры представляют собой серьезную проблему в сфере государственных закупок лекарственных препаратов. Противодействие картелям остается одной из приоритетных задач не только антимонопольных органов, но также и всех добросовестных участников фармацевтического рынка.

ЛИТЕРАТУРА

1. О защите конкуренции: Федеральный закон от 26.07.2006 № 135-ФЗ.

2. Крылатые картели / С. Рякин. // Фармацевтический вестник. — 2017. – №5. – Режим доступа: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/krylatye-karteli.html.

3. Андрей Тенишев: «Госзакупки лекарств в 2015-2016 годах – это катастрофа»/ И. Власова. //Российское агентство медицинской информации [Электронный ресурс] 31.03.2016. Режим доступа: http://riaami.ru/read/25226

SUMMARY

***DISTURBANCE OF ANTIMONOPOLY LEGISLATION IN THE STATE PURCHASES SECTOR OF THE PHARMACEUTICAL* MARKET**

Subaev M.A., 1st year master program student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In the paper there was analyzed a revealed by the Federal Antimonopoly Service practice to break antimonopoly legislation in the state purchases sphere for medicines as result of cartel agreements.

Keywords: *medicines, pharmaceutical market, state purchases, antimonopoly legislation, cartels.*

REFERENCES

1. O zashhite konkurencii: Federal'nyj zakon ot 26.07.2006 № 135-FZ.

2. Krylatye karteli / S. Rjakin. // Farmacevticheskij vestnik. – 2017. – №5. – Rezhim dostupa: http://www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/krylatye-karteli.html.

3. Andrej Tenishev: «Goszakupki lekarstv v 2015-2016 godah – jeto katastrofa»/ I. Vlasova. //Rossijskoe agentstvo medicinskoj informacii [Jelektronnyj resurs] 31.03.2016. Rezhim dostupa: http://riaami.ru/read/252264. Vlasova, I. Andrew Tenishev: "Public procurement of medicines in 2015-2016 – is a disaster." [Electronic resource]. / I. Vlasova. – Electron. Dan. – 03.31.2016. – Access mode: http://riaami.ru/read/25226.

РАЗРАБОТКА КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАКЦИЙ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОКСИАЛКИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С N-НУКЛЕОФИЛАМИ

Тарасова Т.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Фридман И.А.**, доктор тех. наук, с.н.с.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: tarasova.tatyana@pharminnotech.com

Разработана методика количественного определения числа свободных карбоксильных групп аминокарбоксиметил- и аминокарбоксиэтилальгиновой кислоты кондуктометрическим методом.

Ключевые слова: *кондуктометрия, кондуктометрическое титрование, аминокарбоксиалкилальгиновая кислота.*

Широкий спектр фармакологического действия, чистота от вредных для организма примесей, особые физические свойства делают сложные высокомолекулярные углеводы весьма перспективными для использования в медицине. В настоящее время они нашли применение в производстве активных лекарственных субстанций, вакцин, биологически активных добавок, готовых лекарственных форм, перевязочных материалов; используются для лечения, профилактики и диагностики множества заболеваний.

Альгиновая кислота и различные её производные занимает далеко не последнее место в производстве лекарственных препаратов. Это один из основных продуктов, получаемый промышленностью из морских водорослей. Благодаря широкому спектру фармакологического действия и особым физико-химическим свойствам альгиновая кислота представляет интерес для более подробного изучения её свойств с целью создания новых лекарственных препаратов, обладающих меньшим количеством побочных эффектов. В настоящее время исследования ведутся в основном в сфере изучения физических свойств данного полисахарида, в то время как химические свойства производных остаются в стороне.

На кафедре Химической технологии лекарственных веществ и витаминов Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии уже много лет подряд занимаются химической модификацией полисахаридов с целью создания полимерных лекарственных субстанций. Синтез и анализ получаемых продуктов сосуществуют неотделимо, поэтому важность и необходимость аттестации методик выполнения анализов трудно переоценить.

В связи с вышеизложенным целью работы является разработка методики количественного определения числа свободных карбоксильных групп аминокарбоксиметил- и аминокарбоксиэтилальгиновой кислоты кондуктометрическим методом.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили аминокарбоксиалкилпроизводные альгиновой кислоты. Предметом исследования является определение числа свободных карбоксильных групп аминокарбоксиметил- и аминокарбоксиэтилальгиновой кислоты кондуктометрическим методом.

Используемые в исследовании образцы аминокарбоксиалкилальгиновой кислоты охватывали весь диапазон значений числа свободных карбоксильных групп.

На результаты кондуктометрического титрования могут оказывать влияние такие факторы, как температура, природа веществ и присутствие посторонних примесей в титруемом растворе. Также перед началом работы с любой аналитической методикой следует провести калибровку аналитической посуды с целью определения и подтверждения действительного значения её объёма, что и было сделано в первую очередь.

Для проведения эксперимента была выбрана герметичная термостатированная ячейка. Перемешивание осуществлялось с помощью магнитной мешалки.

Берётся навеска натриевой соли аминокарбоксиалкилальгиновой кислоты (25-30 мг), растворяется в 100-200 мл дистиллированной воды. К раствору добавляется 1 мл титрованного раствора гидроксида натрия. Титруется кондуктометрически стандартизированным раствором соляной кислоты.

Было выяснено, что присутствие двуокиси углерода во время проведения эксперимента затрудняет математическую обработку кривой кондуктометрического титрования и влияет на точность его результатов. В связи с этим было принято решение проводить эксперимент в отсутствии углекислого газа путём установки щелочных ловушек в месте связи кондуктометрической ячейки с атмосферным воздухом, а также использование специально приготовленной дегазованной дистиллированной воды. Все стандартизированные растворы хранились без доступа двуокиси углерода.

Выводы

В ходе исследования была разработана методика количественного определения числа свободных карбоксильных групп аминокарбоксиметил- и аминокарбоксиэтилальгиновой кислоты кондуктометрическим методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев, А.П. Физическая и коллоидная химия / А.П. Беляев, В.И. Кучук, К.И. Евстахова, Н.А. Купина, Е.Е. Малахова // М.: ГЭОТАР-Медиа – 2008 – 704 с.

2. Тарадейко, Т.И. Алкилирование альгиновой кислоты акридамидом / Т.И. Тарадейко, Т.М. Седёлкина, Т.А. Тарасова, А.А. Иозеп // ЖОХ – 2016 – Т.86, №8.С.1345-1349

3. Серебренникова, Е.С. Реакции карбоксиметилальгиновой кислоты с некоторыми N-нуклеофилами / Е.С.Серебренникова, М.С.Мороз, А.И.Черёмушкин, А.А. Иозеп // Бутлеровские сообщения – 2012 – Т31, №7.С. 18-23.

4. Черемушкин, А.И. Азиды карбоксиметилальгиновой кислоты и их реакции с N-нуклеофилами / А.И. Черемушкин, А.А. Иозеп // ЖОХ – 2014 – Т.84, №12.С.1991-1996

SUMMARY

DEVELOPMENT PROJECT OF CONDUCTOMETRIC METHODICS RESEARCH OF REACTIONS OF DERIVATIVES CARBOXYALKILALGINIC ACID WITH N-NUCLEOPHILES

Tarasova T.A., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The methodic of the quantitative determination of the number of free carboxyl groups aminocarboxyalkilalginic acid was developed by the conductometric method.

Keywords: *conductometry, conductometric titration, aminocarboxyalkilalginic acid.*

REFERENCES

1. Belyaev, A. P. Physical and colloid chemistry / A. P. Belyaev, V. I. Kucuk, K. I. Astakhova, N..Bush, E. E. Malakhova // M.: GEOTAR-Media – 2008 – 704 s.

2. Taradayko, T. I. Alkylation of alginic acid with acrylamid / T. I. Taradayko, T. M. Sedelkin, T. A. Tarasova, A. A. Josep // Journal of General Chemistry – 2016 – Vol. 86, No. 8: 1345-1349.

3. Serebrennikova, E. S. Reaction carboxymethylalginic acid with some N-nucleophiles / E. S. Serebrennikova, M. S. Moroz, A. I., Cheremushkin, A. A. Josep // Butlerov communications – 2012 – T31 No. 7: 18-23.

4. Cheremushkin, I. A. Azides of carboxymethylalginic acid and their reactions with N-nucleophiles / A. I. Cheremushkin, A. A. Josep // Journal of General Chemistry – 2014 – Vol. 84, No. 12: 1991-1996.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПАНЦИРЕЙ И ИГЛ ЗЕЛЕНОГО МОРСКОГО ЕЖА *STRONGYLOCENTROTUS DROBACHIENSIS* БАРЕНЦЕВА МОРЯ

Терехина Я.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Пожарицкая О.Н.**, канд. фарм. наук
Санкт-Петербургский институт фармации,
188663, Ленинградская обл., г.п. Кузьмоловский, корп. 245, Российская Федерация

E-mail*:* terekhina.ya@doclinika.ru

Исследован химический элементный и минеральный состав панцирей и игл зеленого морского ежа *Strongylocentrotus drobachiensis* Баренцева моря. Исследовано влияние сезона улова на постоянство минерального состава панцирей и игл.

Ключевые слова: *зеленый морской еж, панцири и иглы, элементный состав, минеральный состав.*

Морские ежи – донные беспозвоночные, относятся к классу иглокожих – Echinoidea, в морях России распространены у побережья Мурмана, в Белом и Охотском морях в малых количествах. Высокая пищевая ценность данных гидробионтов является главным аспектом при использовании их в качестве сырья: в гонадах морских ежей содержится до 34,9% жиров и 19,2-20,3% белков. Известно, что при извлечении съедобной икры из морских ежей отходами переработки являются их панцирь и иглы, содержание карбоната кальция в которых варьируется по разным данным от 70 до 95%.

Целью данной работы является исследование постоянства минерального состава и описание макро- и микроэлементного состава панцирей и игл зеленого морского ежа для обоснования их дальнейшего использования в качестве сырья для выделения биоусвояемого кальция, а также оценка возможного влияния сезона улова на количественное содержание химических элементов и минеральной составляющей.

Объектом исследования данной работы являются панцири и иглы зеленого морского ежа *Strongylocentrotus drobachiensis* Баренцева моря, выловленного у побережья Мурмана летом 2015 и зимой 2016 года. Содержание общей золы и золы нерастворимой в хлористоводородной кислоте определяли методом озоления по методикам, описанным в ГФ XII (ОФС 42-0055-07) и ГФ XI (вып. 2), соответственно. Концентрацию макро- и микроэлементов в образцах определяли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой на атомно-эмиссионном спектрометре ICAP 61E Trace и методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой на масс-спектрометре Agilent 7500, соответственно.

Исследование минерального состава показало, что содержание общей золы в панцирях и иглах зеленого морского ежа, выловленного в разные сезоны примерно одинаково ($p<0,1$ – различия между содержанием минеральных веществ в панцире и иглах в зависимости от сезона статистически значимы): летом – 87,59±2,29% и 84,4±0,01%, зимой – 82,0±0,75% и 83,41±0,42%, соответственно. Значения содержания золы нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоте в панцирях и иглах: летом – 0,73% и 0,33%, зимой – 0,33% и 0,56%, соответственно для панцирей и игл. Результаты анализа элементного состава скелета зеленого морского ежа показали, что их основным компонентом является кальций и его содержание в иглах примерно одинаково с содержанием в панцире ($p <0,05$ – различия между содержанием элементов в панцире и иглах статистически значимы): содержание в иглах – 41,95±0,07%, в панцире – 39,35±0,21%. Также, ранее описанным методом, были измерены массовые доли макро- и микроэлементов: Be (<0,01 мг/кг) B, Al, P, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Mo, Ag (<0,05 мг/кг), Cd, I, Ba, Tl (<0,05 мг/кг), Pb, Bi (<0,05 мг/кг), Hg (<0,025 мг/кг). Содержание магния и серы оказалось выше в панцирях, чем в иглах: Mg – 1,58±0,01% и 0,92±0,02%, соответственно; S – 0,48±0,01% и 0,31±0,01%, соответственно. Содержание следующих макроэлементов приблизительно одинаково и приведено в иглах и панцирях соответственно: Na – 0,82±0,03% и 0,84±0,01%; P – 0,05±0,003% и 0,03±0,0004%; Sr – 0,16±0,002% и 0,21±0,001%.

Таким образом, впервые дано описание элементного состава и содержание минеральной составляющей панцирей и игл зеленого морского ежа *Strongylocentrotus drobachiensis* Баренцева моря. Нами установлено, что сезон улова не оказывает влияние на количественное содержание минеральных веществ в структурах скелета. На основе полученных данных сделан вывод о том, что панцири и иглы изучаемого вида морского ежа можно использовать в качестве источника сырья для выделения биоусвояемого кальция.

SUMMARY

THE CHEMICAL COMPOSITION OF SHELLS AND SPINES THE GREEN SEA URCHIN STRONGYLOCENTROTUS DROBACHIENSIS OF THE BARENTS SEA.

Terekhina Y.A., 2nd year master student
St. Peterburg Institute of Pharmacy;
245, settlement Kuzmolovskiy, Vsevolozhskiy district,
Leningradskiy region, 188663, Russian Federation

The chemical composition of shells and spines the green sea urchin *Strongylocentrotus drobachiensis* of the Barents Sea has been studied. The effect of the season of the catch on the constancy of the mineral composition of shells and spines has been studied.

Keywords*: green sea urchin, shells and spines, chemical composition, mineral composition.*

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ СОЗДАНИЯ ЖИДКОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ВОСТАНОВЛЕННОГО КОЭНЗИМА Q10

Терещенко М.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

В статье проведен анализ лекарственных форм на фармацевтическом рынке и рассмотрен вопрос целесообразности создания жидкой липосомальной лекарственной формы восстановленного коэнзима Q10.

Ключевые слова: *коэнзим Q10, убихинол, липосомы, биодоступность.*

Все процессы жизнедеятельности организма связаны с потреблением энергии, которая формируется в макроэргических связях молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Важнейшим элементом синтеза молекул АТФ является коэнзим Q10, который присутствует в организме в виде окисленной (Q, убихинон) и восстановленной (QH_2, убихинон) формы. (рис) [1]

При проведении клинических испытаний было доказано, что применение убихинола повышает уровень коэнзима Q10 в крови в несколько раз более эффективно, чем убихинон. [2] Следует отметить, что применение окисленной формы приводит к снижению активности ферментов I-III молекулярных комплексов митохондрий, которые обусловливают генные мутации и ингибируют действие ксенобиотиков. Данные процессы блокирует образование QH_2, что препятствует синтезу АТФ. Это приводит к истощению энергетического потенциала клеток организма. [3]

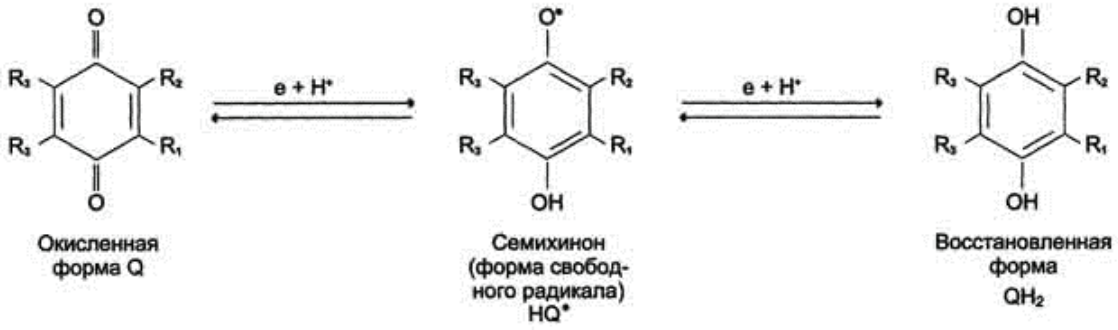


Рис. Формирование окисленной и восстановленной формы коэнзима Q10

Коэнзим Q10 может как синтезироваться организмом, так и, подобно витаминам, макро- и микроэлементам, поступать с пищей. Во многих продуктах Q10 содержится в небольших количествах, а синтез в организме начинает снижаться после 25 лет и может нарушаться при заболеваниях разного рода. [4] Следовательно, возникает вопрос необходимости повышения и поддержания количества Коэнзима Q10 в организме с помощью лекарственных средств (ЛС) и биологически активных добавок (БАД).

В настоящее время на фармацевтическом рынке в основном представлены ЛС с убихиноном. Данная тенденция объясняется сложностью создания лекарственной формы (ЛФ), которая способна обеспечить защиту убихинола от окислительных процессов, при этом поддерживать стабильность действующего вещества (ДВ) и иметь высокую эффективность терапевтического действия при высвобождении. Также следует учитывать, что убихинол является липофильным, как и убихинон.

Наиболее распространенной ЛФ Коэнзима Q10 является желатиновая капсула с липофильной внутренней средой. Эта ЛФ является наиболее предпочтительной по ряду причин: во-первых, коэнзим Q10 является липофильным компонентом и синергетический эффект достигается в комбинации с веществами данного рода (витамин Е и другие), во-вторых, такая форма является стабильной при хранении, в-третьих, удобство применения, в-четвертых, точность дозирования ДВ. Следует отметить недостатки данной ЛФ: низкая биодоступность, вследствие плохой растворимости в воде.

Таблица

НОМЕНКЛАТУРА ЛС и БАД С КОЭНЗИМОМ Q10

Лекарственная форма	ЛС/БАД	Название препарата	Производитель
Желатиновые капсулы	ЛС	«Коэнзим Q10 Доппельгерц» [5]	Квайссер Фирма, Германия
	БАД	Кофермент Q10 Кивач [6]	Артлайф, Россия
	БАД	Кофермент Q10 плюс [6]	Nature`s Sunshine Products, США
	БАД	Ново-Q10™ [6]	Novoclinica, США
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	ЛС	Витрум Бьюти Коэнзим Q10 [5]	Юнифарм Инк, США
Капли для приема внутрь	ЛС	Кудесан [5]	Аквион ЗАО, Россия
Таблетки жевательные	ЛС	Кудесан для детей [5]	ООО «Русфик», Россия
Раствор для внутримышечного введения	ЛС	Коэнзим компонитум [5]	Биологише Хайльмиттель Хеель БмбХ

В жидких ЛФ в виде капель для приготовления раствора убихинон находится в комплексе включения с циклодекстрином и его биодоступность ниже, чем из масляных растворов вследствие не полного высвобождения из матрицы.

В ЛФ жевательной таблетки присутствуют недостатки, связанные с применением дополнительных вспомогательных веществ для корректировки вкуса и запаха ЛС и неполным высвобождением ДВ. При этом обеспечено удобство применения не только для взрослых, но и детей.

В доступных нам источниках информации мы не обнаружили данных о присутствии на фармацевтическом рынке ЛС и БАД с восстановленным коэнзимом Q10 в жидкой липосомальной форме. Возможно, это связано с тем, что восстановленная форма коэнзима Q10 является жирорастворимым соединением, что ограничивает биодоступность при оральном применении. Однако, возможность создания ЛС в виде липосомального водного раствора позволит увеличить биодоступность за счет включения восстановленного коэнзима в липосому с липофильной основой, которая находится в водном растворе. Данная ЛФ будет обладать наибольшим сродством с организмом человека, что позволит увеличить биодоступность при оральном применении.

Стоит отметить, что использование инновационной наносистемы с коэнзимом Q10 в препарате «Валекор-Q10» способствует более быстрому всасыванию ДВ, и тем самым увеличивает биодоступность при пероральном применении . [7]

Выводы

Создание жидкой липосомальной ЛФ позволит увеличить эффективность проникновения ДВ в организм за счет сродства липосомы и клеток органов. Заключенная в липосому восстановленная форма коэнзима Q10, будет способствовать сохранению стабильности ДВ и его защите от окислительных процессов. Водорастворимая форма повысит биодоступность, терапевтический эффект и обеспечит удобство применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов Е.И. Коэнзим Q10 (убихинон) в клинической практике. Под ред. Л.П. Гринио. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006. – 120 с.: ил. ISBN 5-225-04058-6

2. Водорастворимый молекулярный комплекс включения восстановленной формы коэнзима Q10 в – циклодекстрине и способ его препаративного получения [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://bankpatentov.ru/node/569892 (дата обращения 21.02.2017).

3. Коэнзим Q10 и продление жизни [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://nippon-supplement.ru/products/koenzim-q10-yaponiya (дата обращения 15.02.2017).

4. Кравцова Е.А., Верченко Е.Г., Калинин Л.А., Березницкая В.В., Школьникова М.А. Применение Кудесана (Коэнзим Q10) в клиницеской практике – М.: Медпрактика-М, 2004; 28.

5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (дата обращения 15.02.2017).

6. Реестр лекарственных средств России [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/ (дата обращения 22.02.2017).

7. Карлина М.В., Экспериментальная фармакокинетика препарата «Валекор-Q10», О.Н. Пожарицкая, В.М. Косман, М.Н. Макарова, А.Н. Шиков, В.Г. Макаров, А.А. Забозлаев. – М., Фармация №8, 2012.

SUMMARY

LIPOSOMAL DRUG REPAIRING OF COENZYME Q10 FOR ORAL ADMINISTRATION IN AQUEOUS SOLUTION

Tereshchenko M.S., 1st year master student
St. Peterburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Peterburg, 197376, Russian Federation

In the article the analysis of dosage forms in the pharmaceutical market and considered the feasibility of establishing a liquid liposomal formulations of coenzyme Q10 restored.

Keywords: *coenzyme Q10, ubiquinol, liposomes, bioavailability, nano-preparations.*

REFERENCES

1. Sokolov E. I. Coenzyme Q10 (ubiquinone) in clinical practice. Under the editorship of Grinia. – M.: JSC "Publishing house "Medicine", 2006. – 120 p.: Il. ISBN 5-225-04058-6

2. Water-soluble molecular inclusion complex of the reduced form of coenzyme Q10 – cyclodextrin and a method for its preparation [Electronic resource] – Mode of access: http://bankpatentov.ru/node/569892 (accessed 21.02.2017).

3. Coenzyme Q10 and life extension [Electronic resource] – Mode of access: https://nippon-supplement.ru/products/koenzim-q10-yaponiya (accessed 15.02.2017).

4. Kravtsova E. A., Marchenko E. G., Kalinin A. L., Bereznitsky, V. V., shkol'nikova M. A. Application Qudesan (Coenzyme Q10) KLINICHESKOI practice – M.: Medpraktika-M, 2004; 28.

5. The state register of medicines [Electronic resource] – Mode of access: http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (accessed 15.02.2017).

6. Register of medicines of Russia [Electronic resource] – Mode of access: http://www.rlsnet.ru/ (accessed 22.02.2017).

7. Karlina M. V., Experimental pharmacokinetics of the drug "Valekor-Q10", O. N. Pozharitskaya, V. Kosman, M. N. Makarov, A. N. Shikov, V. G. Makarov, A. A. Zabozlaev. – M., Pharmacy, No. 8, 2012.

РАЗРАБОТКА ОСНОВЫ КРЕМ-БАЛЬЗАМА ДЛЯ КОМПЛЕКСА ПРОТИВОПЕРХОТНЫХ СРЕДСТВ

Трегубова А.С., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Вайнштейн В.А**, профессор, д.ф.н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Tregubova.Anna@pharminnotech.com

В результате разработки планируется создать лечебно-профилактический комплекс средств для ухода за осложненной перхотью себорейной кожей головы. Противоперхотное действие обеспечивается введением в составы биологически активных веществ синтетического и природного происхождения. В настоящей статье описаны исследования по разработке эмульсионной основы для противоперхотного крема-бальзама.

Ключевые слова: *перхоть, косметическая эмульсия, лечебно-косметические средства, термостабильность, органолептические свойства.*

Перхоть – заболевание, характеризуемое высокой частотой отслоения чешуйчатых частиц кожи в течение продолжительного периода времени. Причиной развития перхоти могут быть инфекции, стресс, пониженный иммунитет, аллергия, повышенное выделения жира сальными железами (себорея), или чувствительность к грибку Pityrosporum Ovale. Перхоть – широко распространенная проблема, поэтому разработка лечебно-косметических противоперхотных средств важна и целесообразна.

Лечебно-косметический комплекс для лечения и профилактики перхоти, будет состоять из крема-бальзама, содержащего более высокую концентрацию действующих веществ; шампуня, сочетающего антимикробное действие с очисткой кожи головы и волос; а также кондиционера, сочетающего антимикробное действие с оптимизацией состояния кожи и волос.

Эмульсия – самая распространенная основа для косметических средств. Это обусловлено свойствами эмульсии сочетать водную и масляную фазу, возможностью введения активных компонентов с разной растворимостью, а также органолептическими свойствами, такими как хорошая впитываемость, легкое распределение на коже, увлажняющая способность, смываемость.

В данной статье описана разработка основы для крема-бальзама против перхоти.

Таблица 1

ОПЫТНЫЕ СОСТАВЫ ЭМУЛЬСИЙ

Ингредиенты	Номера опытных составов							
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
Масло касторовое	15	15	15	20	20	20	20	20
Ланолин	5	-	5	5	7	7	3	5
Кремафор RH-40	4	2	2	4	6	4	4	4
Диэтаноламиды ЖК кокосового масла	3	3	3	3	3	3	3	-
Эмульсионный воск	4	4	4	4	4	4	6	8
Глицерин	5	5	5	5	5	5	5	5
Вода до 100 мл	64	71	66	59	55	57	59	58

Таблица 2

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ИНГРЕДИЕНТОВ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ ЭМУЛЬСИИ

Касторовое масло	На 90% состоит из эфира рицинолевой кислоты и глицерина. Благоприятно действует на трофику кожи волосистой кожи головы, укрепляет корни волос.
Ланолин	Эмульгатор II рода, обладает сродством к липидам эпидермиса.
Кремафор RH-40 (ПЭГ-40 – гидрогенизированное касторовое масло)	Неионогенный ПАВ, эмульгатор I рода. Стабилизатор эмульсий м/в.
Диэтаноламиды ЖК кокосового масла	Пережиривающее ПАВ, предотвращают излишнее обезжиривание волос.
Эмульсионный воск	Эмульгатор II рода, стабилизирует и регулирует консистенцию эмульсии.
Глицерин	Увлажняющая добавка
Вода очищенная	Основной растворитель

Методика приготовления эмульсий

В соответствии с таблицей 1 для приготовления сплава отвешивали в стеклянный стаканчик: масло, ланолин, кремафор, эмульсионный воск, диэтаноламиды. Компоненты расплавляли на водяной бане при

t = 75-80 °С и помещали с сушильный шкаф при t = 80 °С. Для приготовления водного раствора в флакон отвешивали глицерин и воду, нагревали на водяной бане до t = 75-80 °С.

К горячему сплаву приливали при перемешивании горячий водный раствор, интенсивно перемешивали до получения однородной эмульсии.

Для всех приготовленных эмульсий было проведено испытание на коллоидную и термостабильность, согласно ГОСТ 29188.3-91. Пробирки с эмульсиями помещали в термостат при 60 °С на 24 ч. После выдержки пробирки извлекали из шкафа, охлаждали до комнатной температуры и измеряли степень расслоения. Устойчивость эмульсии **α** в % определяли по формуле:

$$\alpha = \frac{V_{эм}}{V} \cdot 100\%,$$

где

Vэм – объем нерасслаившейся эмульсии

V – полный объем в пробирке

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ ЭМУЛЬСИЙ

Номер состава	1	2	3	4	5	6	7	8
Устойчивость эмульсии α, %	95	51	53	56	44	68	71	97

Таким образом, были выбраны 2 термостабильных состава. Далее проводились опыты по оптимизации выбранных составов. Изучалось влияние содержания эмульсионного воска (табл. 4) и вида масла (табл.5) на стабильность и органолептические свойства эмульсий.

Таблица 4

СОСТАВЫ ЭМУЛЬСИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ЭМУЛЬСИОННОГО ВОСКА НА СВОЙСТВА ЭМУЛЬСИЙ

Ингредиенты, в г.	**Номера опытных составов**			
	9	**10**	**11**	**12**
Масло касторовое	20	20	20	20
Ланолин	5	5	5	5
Кремафор RH-40	4	4	4	4
Эмульсионный воск	4	6	8	10
Глицерин	5	5	5	5
Вода до 100 мл	62	60	58	56
Экспертная оценка органолептических свойств, в баллах от 1 до 5	2	2	4	3

Оценка органолептических свойств данных композиций производилась методом экспертного анализа с помощью 5 экспертов.

5 – эмульсия стабильна, хорошо распределяется на коже, не оставляет ощущения липкости, хорошо смывается водой;

4 – эмульсия стабильна, хорошо распределяется на коже, оставляет легкое ощущение липкости, смывается водой;

3 – эмульсия незначительно расслаивается, слишком густая или слишком жидкая, недостаточно хорошо распределяется на коже, не оставляет ощущения липкости;

2 – эмульсия не стабильна, неоднородна, расслаивается в течение более 30 мин.

Как видно из таблицы, консистентные свойства эмульсий зависят в значительной степени от содержания эмульсионного воска, причем с увеличением его содержания повышается густота и вязкость, и

ухудшается ощущение распределения на коже. Эмульсия состава 3, содержащая 8% эмульсионного воска, обладает наиболее удовлетворительными свойствами, хорошо распределяется на коже и волосах, легко смывается водой и не оставляет ощущения липкости.

Таблица 5

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭМУЛЬСИЙ ОТ ВИДА МАСЛА И ЕГО КОЛИЧЕСТВА

Ингредиенты, в г.	Номера опытных составов		
	13	14	15
Масло соевое	20	10	-
Масло касторовое	-	10	20
Кремафор RH-40	4	4	4
Ланолин	5	5	5
Эмульсионный воск	8	8	8
Глицерин	5	5	5
Вода до 50 мл	58	58	58
Экспертная оценка органолептических свойств	3	5	4

Эмульсия состава **14**, сочетающая в себе 2 вида масла, обладает наиболее удовлетворительными органолептическими свойствами, хорошо распределяется на коже и волосах, легко смывается водой и не оставляет ощущения липкости.

Вывод: На основании проведенных исследований был выбран состав эмульсии – основы для противоперхотного крема-бальзама (табл. 6)

Таблица 6

СОСТАВ ВЫБРАННОЙ ОСНОВЫ ДЛЯ КРЕМ-БАЛЬЗАМА

Ингридиенты	Масса в г.
Масло соевое	10
Масло касторовое	10
Кремафор RH-40	4
Ланолин	5
Эмульсионный воск	8
Глицерин	5
Вода	58

ЛИТЕРАТУРА

1. Марголина А.А., Эрнандес Е.И. – Новая косметология. Том 1.

2. Кутц Г. Косметические кремы и эмульсии: состав, получение, методы испытаний. М: Косметика и медицина, 2004. – 267с.

3. ГОСТ 29188.3 – 91 Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий.

4. Фридман Р.А. Технология косметики. М: Пищевая промышленность, 1964.

SUMMARY

MEDICAL COSMETICS BASED ON AROMATIC ESSENTIAL OILS

Tregubova A.S., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

As a result, the development of plans to create a complex of therapeutic and preventive agents for the care of complicated dandruff seborrheic scalp. Antidandruff action provided by introducing into the compositions of biologically active substances of natural and synthetic origin. This article describes a study on the development of a basis for antidandruff emulsion cream-balm.

Keywords: *dandruff, cosmetic emulsion, medical and cosmetic products, thermal and colloid stability, organoleptic properties.*

РАЗРАБОТКА ГЕРПЕСНОЙ ВАКЦИНЫ С ИНТЕРФЕРОНОМ

Хорошун И.В., магистрант 1 года обучения
Руководители: **Колодязная В.А.**, зав. кафедрой биотехнологии, канд. биол. наук, доцент
Шитикова Г.С., руководитель НПК «Вирусные препараты», канд. мед. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: iness.horoshun@yandex.ru

Герпесвирусные инфекции (ГИ) входят в число наиболее распространенных и неконтролируемых инфекций человека. Вирусы герпеса могут длительно, без клинических проявлений, циркулировать в организме человека с нормальной иммунной системой, но у людей с нарушениями иммунитета вызывают тяжелые заболевания. Проблема герпетической инфекции на ближайшее будущее определяется как «глобальная проблема человечества», что обусловливает необходимость всестороннего изучения ГИ и разработки эффективных методов профилактики и лечения разнообразных форм этой инфекции.

Ключевые слова: *герпесвирусные инфекции, инактивированные вакцины, интерферон.*

Экспериментальная часть

Среди вирусных инфекций ГИ занимают одно из ведущих мест в силу повсеместного распространения, различных путей передачи этих вирусов, многообразия клинических проявлений заболевания, хронического латентного течения с периодическими рецидивами инфекции.

Возрастающий интерес к проблеме простого герпеса (ПГ) связан с крайне выраженным полиморфизмом заболевания – от ограниченных поражений кожи и слизистых оболочек до генерализованных форм с вовлечением в инфекционный процесс жизненно важных внутренних органов, а также развитием на фоне хронической персистенции вируса бесплодия, невынашивания плода, новообразований и т.д.

Таким образом, ГИ создает комплекс проблем медицинского, психологического и социального характера.

Пациенты с рецидивирующим течением ГИ нуждаются в комплексном системном подходе к терапии. Как правило, лечение проводится в четыре взаимосвязанных между собой этапа:

- лечение в острый период болезни (базовая химиотерапия);
- терапия в фазе ранней реконвалесценции (иммунобиологические средства, симптоматическое, общеукрепляющее лечение);
- собственно специфическая профилактика рецидивов ГИ;
- диспансерное наблюдение и реабилитация больных [1].

При применении вакцины улучшаются иммунологические показатели: увеличение содержания естественных киллеров (ЕК), увеличение функциональной активности лимфоцитов периферической крови в реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ), восстановление способности лейкоцитов синтезировать эндогенные интерфероны-α/β, которые обладают выраженной противовирусной активностью [1].

В разных странах мира для профилактики и лечения ГИ применяют живые, инактивированные (цельновирионные и субъединичные) и рекомбинантные вакцины.

В 1994 году на предприятии Санкт-Петербургского НИИ вакцин и сывороток освоено производство герпетической культуральной сухой инактивированной герпетической вакцины, которая выпускается по усовершенствованной технологии и имеет коммерческое название «Герповакс». Вакцину «Герповакс» готовят на основе репродуктивных и иммунологически компетентных штаммов ВПГ-1 (штамм УС) и ВПГ-2 (штамм ВН) антигенных типов, предоставленных профессором И.Ф. Баринским.

Субстратом для получения вакцины служит первичная культура клеток куриных фибробластов (ФЭК). Монослойную культуру ФЭК готовят методом трипсинизации 9-10 дневных куриных эмбрионов. Клетки выращивают в условиях роллерного или стационарного культивирования с применением отечественных питательных сред (гидролизата лактальбумина 0,5-0,25% на растворе Хенкса и сыворотки крови крупного рогатого скота).

Разработаны условия повышения репродуктивной активности вакцинных штаммов ВПГ на культуре клеток ФЭК, очистки вакцины и стабилизации полуфабрикатов. Инактивацию герпетической вакцины проводят формалином, который улетучивается в процессе лиофилизации.

Контроль стерильности, отсутствия посторонних контаминантов, безопасности, подлинности и специфической активности проводят в соответствии с утвержденной нормативной документацией. Специфический ответ, полученный на введение герпетической вакцины лабораторным животным, определяют в иммунных сыворотках от них по индексу нейтрализации ВПГ в реакции нейтрализации на культурах чувствительных клеток (ФЭК, МА-104 и другие). Индекс нейтрализации должен составлять не менее 1,5-2,0 lg $ТЦД_{50}$/0,1 мл.

Вакцина «Герповакс» очищена от балластных белков, не содержит человеческого альбумина, что обеспечивает снижение токсичности и аллергических потенций [3].

Терапевтическое действие культуральной инактивированной герпетической вакцины «Герповакс» было подтверждено в процессе выборочного наблюдения и комплексного лечения больных, страдавших различным формами рецидивирующей ГИ.

Интерферон-γ (ИФН-γ) является важнейшим противовоспалительным цитокином, продуцентом которого в организме человека являются различные клетки. Активирует эффекторные функции макрофагов, нейтрофилов, НК (NK-клеток), цитотоксических Т-лимфоцитов, вызывая гибель вирусов. Так же ИФН-γ блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку вирусных частиц, тем самым освобождая клетку от вирусов.

В ходе предстоящего исследования будут решаться такие задачи, как освоение методов культивирования клеточной культуры – субстрата производства вакцины, метода накопления и производства биомассы вирусов герпеса I и II («УС и ВН»), метода получения полуфабриката герпетической вакцины «Герповакс», методов контроля полуфабриката и исследования вакцины на животных. В конечном итоге будет произведен сравнительный анализ активности вакцины «Герповакс» с добавлением ИФН и без него.

Вывод

Проведение иммунологических исследований на лабораторных животных позволит изучить реакцию иммунного ответа при иммунизации вакциной «Герповакс» с применением интерферона и отследить ее эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека / В.А. Исаков, Е.И.Архипова, Д.В. Исаков – СПб.: СпецЛит, 2013. – 2-е изд., перераб. и доп. -670 с.

2. Баринский, И.Ф. Инактивированная вакцина против вирусов простого герпеса 1 и 2 типов как средство иммунокоррекции при хронической герпетической инфекции/ И.Ф. Баринский, А.А. Каспаров, А.А. Лазаренко – ЖМЭИ. – 1999. – №6. – 98-102 с.

3. Шитикова Г.С., Нынь И.В. Перспективы применения герпетической вакцины для лечения заболеваний, обусловленных вирусом простого герпеса // Terra Medica Nova. – 2007. – №6. – 14-17 с.

4. Ермоленко Д.К., Исаков В.А., Шишкин М.К. Перспективы вакцинации против простого герпеса // 3-я Всерос. междисциплинарная научно-практическая конф. «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия». – СПб., 3-4 июня 2010 г. – с. 40-42.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF A HERPES VACCINE WITH INTERFERON

Khoroshun I.V., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Herpesvirus infection (GI) are among the most common human infections and uncontrolled. Herpes viruses can be prolonged, without clinical manifestations, to circulate in the human body with a normal immune system, but in people with immune disorders cause severe disease. The problem of herpes infection in the near future is defined as "a global problem of humanity", which calls for a comprehensive study of the GI and the development of effective methods of prevention and treatment of various forms of this infection.

Keywords: *herpesvirus infections, inactivated vaccines, interferon.*

REFERENCES

1. Isakov, V.A. Herpesvirus infection human/ V.A. Isakov, E.I. Arhipova, D.V. Isakov – SPb .: SpetsLit, 2013 – 2 nd ed., Revised. and ext. -670.

2. Barinskaja, I.F. Inactivated vaccine against herpes simplex virus types 1 and 2 as a means of immunomodulation in chronic herpes infection / I.F. Barinskaja, A.A. Kasparov, A.A. Lazarenko – ZHMEI. – 1999. – №6. – 98-102.

3. Shitikova G.S., Nyn I.V. Prospects of herpes vaccine for the treatment of diseases caused by the herpes simplex virus // Terra Medica Nova. – 2007. – №6. – 14-17.

4. Ermolenko D.K., Isakov V.A., Shishkin M.K. Prospects for vaccination against herpes simplex // 3rd Proc. Interdisciplinary Scientific and Practical Conf. "Urogenital infections and reproductive health: clinical laboratory diagnostics and therapy." – SPb., 3-4 June 2010 with g. – 40-42.

ФУКОИДАН – ПЕРСПЕКТИВНОЕ СЫРЬЁ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТНОГО СРЕДСТВА

Цапалова О.Ю., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Шиков А.Н.** доктор фарм. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д 14, Российская Федерация

E-mail: tsapalovaolga@mail.ru

В статье рассмотрена структура фукоидана, приведены его биологические свойства, описана зависимость антикоагулянтного действия от строения.

Ключевые слова: *бурые водоросли, сульфатированные полисахариды, биологическая активность, антикоагулянтное действие.*

Водные просторы морей и океанов привлекают внимание учёных со всего Мира своим филогенетическим разнообразием. Одними из представителей подводного мира, которые находят широкое применение в области исследования состава и биологической активности входящих в них веществ, являются бурые водоросли – важнейший источник витаминов и биологически активных веществ, не встречающихся в растениях суши, кладовая широкого спектра микроэлементов. Основная роль в биологическом действии этих водорослей принадлежит полисахаридам ламинарану и фукоидану. [2]

Открытие фукоидана произошло в 1913 году. Первоначально открытое вещество получило название фукоидин. В последствии, согласно с правилами IUPAC (международным соглашением о названии углеводов), его переименовали в фукоидан. [3] За последние сто лет интерес к фукоидану растёт с каждым годом. Данное вещество стали использовать в наномедицине в таких областях как лечение раковых заболеваний, регенеративная медицина, а также в области сердечно-сосудистых заболеваний. Начиная с 2005 года отмечается непрерывный рост отчётов о фукоидане. Так, по данным из [4], в наномедицине отчёты о фукоидане к 2014 году занимали 7% от общего объёма работ. Разберём подробней, что представляет собой это соединение и почему к нему проявляют такой повышенный интерес.

Фукоиданы – структурные гетерополисахариды (молекулярная масса 100-800 кДа), растворимые в воде, основной компонент которых – остатки α-L-фукозы, этерифицированные серной кислотой. [2] Также присутствуют некоторые другие группы соединений, такие как галактоза, ксилоза, манноза и уроновая кислота.[5]

Структура выстроена преимущественно из α-1→2 и α-1→3 связанных молекул L-фукозы, сульфатированных в основном по С-4 и имеющих разветвление или сульфатную группу в положении С-3. Однако структурные особенности фукоиданов бурых водорослей остаются до сих пор мало изученными. Химические исследования фукоиданов, позволяя обнаружить в их молекулах отдельные структурные фрагменты, не дают точных сведений об их взаимном расположении. Кроме того, благодаря проведённым исследованиям установлено, что структуры фукоидана, синтезируемые различными группами морских водорослей, различны между собой. [6]

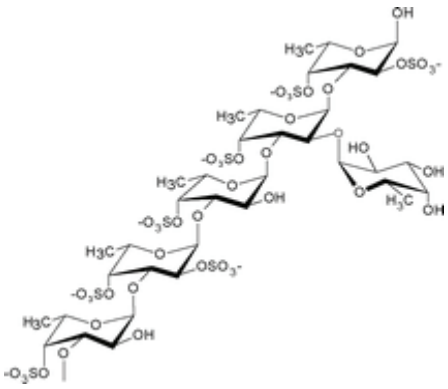
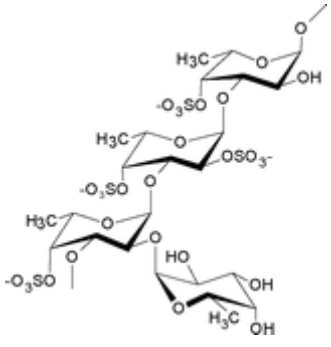
В таблице 1 приведены данные о структурах фукоидана, полученного из различных видов бурых морских водорослей: Chordariales, Laminariales, Ectocarpales и Fucales.

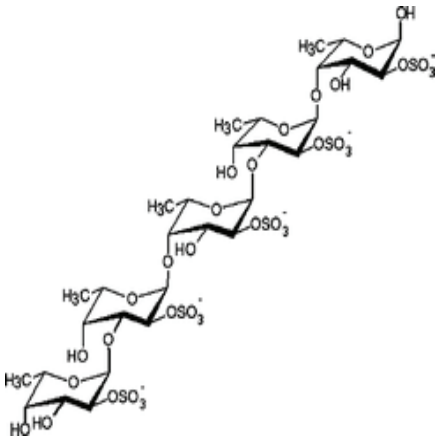
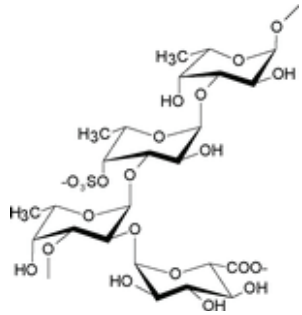
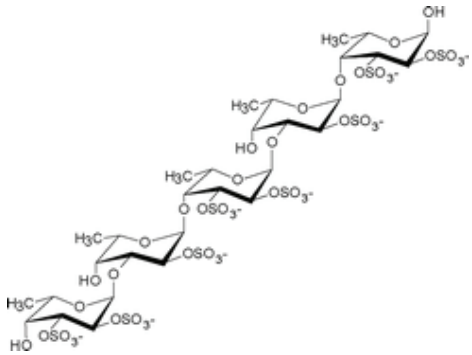
Наиболее изученный фукоидан добывают из водорослей Fucus vesiculosus, причём его количество не подвержено значительным изменениям под влиянием сезонных факторов. В настоящее время считается установленным, что фукоидан, выделяемый из этого вида водорослей, имеет следующую структуру (Усов, 2002):

[→3)- α- L-Fuc(2SO3)-(1→4)- α- L-Fuc(3,3diSO3)-1→]n [6]

Таблица 1

РАЗНОВИДНОСТИ СТРОЕНИЯ ФУКОИДАНА [7]

Вид морских водорослей	Порядок	Структурный элемент фукоидана	Описание
Chorda filum	Laminariales		Основа выстроена из α-1→3-связанных остатков фукозы с высокой степенью разветвлённости, в основном из α-1→2- связанных остатков. Сульфатная группа в положениях О4 (в основном) и О2. Некоторые α-1→3- связанные остатки фукозы ацетилированы в положении О2. (Chizhov et all., 1999)
Laminaria saccharina	Laminariales		В основном состоят из 4-сульфатированного α-1→3-связанных остатков α-L-фукозы, некоторые из которых дополнительно 2-сульфатированы или имеют 2-О- α-1-L-фукозный заместитель. (A. Cumashi et all., 2007)

Вид морских водорослей	Порядок	Структурный элемент фукоидана	Описание
Fucus serratus L	Fucales		Содержит основную цепь, построенную из чередующихся α-1→3- и α-1→4- связанных остатков фукозы, причём около половины из α-1→3- связанных остатков имеют в положении С4 заместитель α-L-Fucp-(1→4)- α-L-Fucp-(1→3)- α-L-Fucp-(1→(не показанно). Сульфатные группы замещены в основном в положении С2, иногда в С4. Некоторые конечные остатки фукозы могут оставаться несульфированными. (M.I. Bilan et all., 2006)
Cladosiphon okamuranus	Chordariales		Структура представляет собой линейную основу α-1→3- связанных остатков фукозы, половина из которых имеет сульфатную группу в положении С4. Часть остатков фукозы являются О-ацелированными и связываются с остатками фукозы, не замещёнными сульфатной группой, в положение С2.
Ascophyllum nodosum	Fucales		Основа из α-1→3- связанных остатков фукозы, также большая доля α-1→4- связанных остатков. Сульфатные группы главным образом в О2 положении, в меньшей степени – в О3 положении, и малое количество в положении О4. Проявляется антикоагулянтная активность, которая связана с 2-О-сульфат и 2,3-дисульфат.

Биологическая активность фукоиданов так же разнообразна, как и строение их структур. Фукоидан обладает антикоагулянтным, противовоспалительным, противоопухолевым, иммуномодулирующим свойствами, противовирусным действием. [9] Одним из самых перспективных является антикоагулянтное действие. Активность фукоиданов, препятствующая свёртываемости крови, была обнаружена в 1957 году. Считается, что дополнительное сульфатирование фукоиданов приводит к повышению антикоагулянтной активности тогда как десульфатирование полностью инактивирует полисахариды. Также ряд исследований показывает, что полисахариды, близкие по содержанию сульфата, но разные по происхождению, могут сильно различаться по биологическому действию. отсюда следует, что высокая степень сульфатирования является необходимым, но недостаточным структурным элементом, обеспечивающим антикоагулянтные свойства фукоиданов. [8]

Выводы

Из приведённого в статье материала можно сделать вывод, что на сегодняшний день фукоидан является перспективным сырьём для разработки инновационных лекарственных средств, обладающих антикоагулянтным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беседнова, Н.Н. Морские гидробионты – потенциальные источники лекарств / Беседнова Н.Н. // Здоровье. Медицинская Экология. Наука. – 2014. – №3 (57). – с. 4-10

2. Невзорова, В.А. Метаболический синдром: от факторов риска до сосудистых катастроф / А. М. Морозова, В. А. Невзорова .— Владивосток : Медицина ДВ, 2010 .— 160 с.

3. Поторко, И.Ю. Использование комбинированной растительной добавки на основе стевиозида и фукоидана в технологии хлебобулочных изделий / И.Ю. Потороко, А.В. Паймулина // Вестник ЮУрГУ. Пищевые и биотехнологии. – 2016. – т. 4, №1. – с. 95-102

4. Chollet, Lucas. Fucoidans in Nanomedicine [электронный ресурс] / Lucas Chollet, Pierre Saboural, Cédric Chauvierre, Jean-Noël Villemin, Didier Letourneur, Frédéric Chaubet – 2016. – Режим доступа: http://www.mdpi.com/1660-3397/14/8/145/htm#B58-marinedrugs-14-00145, свободный

5. Thuy Thi Thu Thanh. Structure of Fucoidan from Brown Seaweed Turbinaria ornata as Studied by Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESIMS) and Small Angle X-ray Scattering (SAXS) Techniques [электронный ресурс] / Thuy Thi Thu Thanh, Van Thi Thanh Tran, Yoshiaki Yuguchi, Ly Minh Bui, Tai Tien Nguyen – 2013. – Режим доступа: http://www.mdpi.com/1660-3397/11/7/2431/htm, свободный.

6. Матишов, Г.Г. Современные информационные и биологические технологии в освоении ресурсов шельфовых морей. / Г.Г. Матишов – Москва : Наука. – 2005. – с. 360

7. Marcel Tutor Ale. Fucoidans from brown seaweeds: an update on structures, extraction techniques and use of enzymes as tools for structural elucidation / Marcel Tutor Ale, Anne S. Meyer // The Royal Society of Chemistry. – 2013. – №3. – с. 8131-8141

8. Усов, А.И. Фукоиданы – сульфатированные полисахариды бурых водорослей. / А.И. Усов, М.И. Билан. // Успехи химии. – 2009. – №78 (8). – с. 846-857

9. Bo Li. Fucoidan: Structure and Bioactivity [электронный ресурс] / Bo Li *, Fei Lu, Xinjun Wei, Ruixiang Zhao // Molecules/ – №13 (8) – 2008. – с. 1671-1695 – Режим доступа: http://www.mdpi.com/1420-3049/13/8/1671/htm свободный.

SUMMARY

FUCOIDAN – A PROMISING RAW MATERIAL FOR TRANSDERMAL ANTICOAGULANT AGENTS

Tsapalova O.J. 1st year master student
Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
197376, 14, Prof. Popov St., St. Petersburg, Russian Federation

The article describes the structure of fucoidan, gives its biological properties, describes the dependence of the anticoagulant action of the structure.

Keywords: *brown seaweed, sulfated polysaccharides, biological activity, anticoagulant effect.*

REFERENCES

1. Besednova, NN Marine aquatic organisms – potential sources of drugs / Besednova NN // Health. Medical Ecology. The science. – 2014. – №3 (57). – S. 4-10

2. Nevzorova, VA Metabolic syndrome: from risk factors to vascular accidents / AM Morozov, VA Nevzorova .- Vladivostok: Far East Medicine, 2010. – 160 with.

3. Potorko, IY Using a combination of plant-based additives Stevioside and fucoidan in technology bakery / IY Potoroko, AV Paymulina // Vestnik of SUSU. Food and Biotechnology. – 2016 – 4 m, №1.. – from. 95-102

4. Chollet, Lucas. Fucoidans in Nanomedicine [electronic resource] / Lucas Chollet, Pierre Saboural, Cédric Chauvierre, Jean-Noël Villemin, Didier Letourneur, Frédéric Chaubet – 2016. – Access: http://www.mdpi.com/1660-3397/14/ 8/145 / htm # B58-marinedrugs-14-00145, free

5. Thuy Thi Thu Thanh. Structure of Fucoidan from Brown Seaweed Turbinaria ornata as Studied by Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESIMS) and Small Angle X-ray Scattering (SAXS) Techniques [electronic resource] / Thuy Thi Thu Thanh, Van Thi Thanh Tran, Yoshiaki Yuguchi, Ly Minh Bui , Tai Tien Nguyen – 2013. – access: http://www.mdpi.com/1660-3397/11/7/2431/htm, free.

6. Matishov, GG Modern information and biological technologies in the development of offshore resources of the seas. / GG Matishov – Moscow: Nauka. – 2005. – p. 360

7. Marcel Tutor Ale. Fucoidans from brown seaweeds: an update on structures, extraction techniques and use of enzymes as tools for structural elucidation / Marcel Tutor Ale, Anne S. Meyer // The Royal Society of Chemistry. – 2013. – №3. – C. 8131-8141

8. Usov AI Fucoidans – sulfated polysaccharides of brown algae. / AI Usov, MI Bilan. // Russian Chemical. – 2009. – №78 (8). – from. 846-857

9. Bo Li. Fucoidan: Structure and Bioactivity [electronic resource] / Bo Li *, Fei Lu, Xinjun Wei, Ruixiang Zhao // Molecules / – №13 (8) – 2008 – p. 1671-1695 – Access: http://www.mdpi.com/1420-3049/13/8/1671/htm free.

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ КОНФОРМАЦИОННОЙ И КОЛЛОИДНОЙ СТАБИЛЬНОСТИ БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ

Цукур А.А., магистрант 1 года обучения
Руководители: **Ломкова Е.А.**, химик-технолог I категории,
Шитикова В.О., химик-технолог I категории, отдел жидких лекарственных форм ЗАО «Биокад»,
Топкова О.В., доцент, к.б.н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* Alina.Zukur@pharminnotech.com, lomkova@anchem.pro

При разработке лекарственных средств на основе белков помимо достижения высокой биологической активности и низкой иммуногенности важной задачей является обеспечение их растворимости и стабильности, что оказывает влияние на эффективность и безопасность лекарственных препаратов.

Способность сохранять свои физико-химические и биологические свойства в процессе производства, хранения и транспортировки определяется химической структурой белка, а также его физической стабильностью, которая в свою очередь подразделяется на конформационную и коллоидную.

Конформация белка – это организация полипептидной цепи в пространстве. Различают три уровня конформации – вторичную, третичную и четвертичную структуру. Пространственная организация зависит от первичной структуры белка и от свойств окружающей среды. Принято считать, что в водной среде гидрофобные аминокислоты скрываются внутрь белковой глобулы, таким образом, снижая свободную энергию и обеспечивая лучшую растворимость молекулы. Процесс образования трехмерных структур называют фолдингом, обратный процесс принято называть анфолдингом, разворачиванием или денатурацией [1].

Одним из основных способов оценки конформационной стабильности белков является определение точки плавления (T_m). Анализ данного показателя возможен с использованием, например, метода Thermofluor. При этом к исследуемым образцам белка добавляют флуоресцентные красители, такие как 8-анилинонафтален-1-сульфоновую кислоту или Sypro Orange, которые изменяют интенсивность своей флуоресценции при взаимодействии с гидрофобными участками белка. При нагревании белок меняет свою конформацию, его глобула разворачивается, и гидрофобные участки становятся доступными для реакции с красителем, при этом флуориметр фиксирует резкое увеличение сигнала флуоресценции. Графическая иллюстрация определения точки плавления методом Thermofluor представлена на рисунке 1. T_m белка рассчитывают как медиану линейного участка графика зависимости интенсивности флуоресценции от температуры.

В настоящее время существуют высокочувствительные приборы, способные детектировать собственную флуоресценцию белков без использования дополнительных красителей. Примерами такого оборудования являются Prometheus (NanoTemper) и UNcle (Unchained Labs).

Конформационную стабильность также возможно оценивать по аффинности исследуемого образца с олигомерным шапероном GroEL, имеющим сродство с гидрофобными сайтами белков. Анализ аффинности проводят методом бислойной интерферометрии, который является количественным и позволяет опре-

делять содержание развернутых молекул белка в растворе до и после стрессирования, например, нагревания. Типичная сенсограмма бислойной интерферометрии при определении аффинности представлена на рисунке 2.

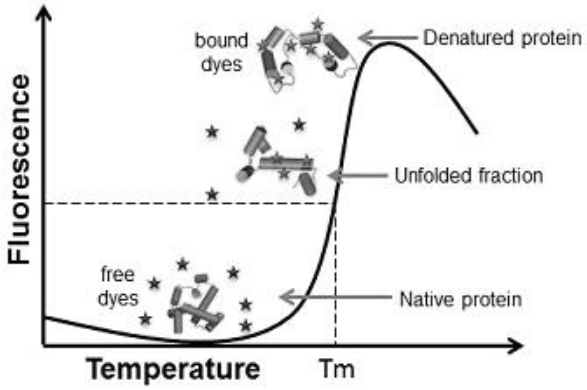


Рис. 1. Определение точки плавления белка (T_m) методом Thermofluor.

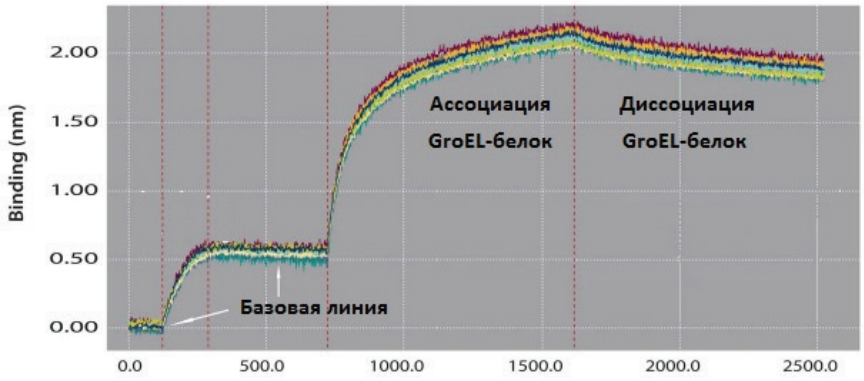


Рис. 2. Типичная сенсограмма ассоциации и диссоциации белка при определении аффинности.

Под коллоидной стабильностью понимают склонность белка к агрегации, иными словами, его способность сохранять растворимость в растворе. Способами оценки коллоидной стабильности являются различные физические воздействия, такие как, концентрирование (прямое концентрирование, ПЭГ-агрегация, криоконцентрирование/замораживание), перемешивание (шейк-тест) и термическое воздействие (определение точки агрегации, T_{ag}).

Точка агрегации – это критическая температура, при которой молекулы белка начинают образовывать высокомолекулярные частицы (агрегаты). Анализ проводят с использованием метода динамического светорассеяния, например, на приборе Zetasizer Nano ZSP (Malvern), который позволяет определять изменение размера частиц при постепенном нагревании в условиях постоянной детекции интенсивности рассеянного света. Пример такого графика можно увидеть на рисунке 3. Температура, при которой происходит резкое изменение вышеуказанных показателей, считается точкой агрегации образца.

Еще одним методом оценки коллоидной стабильности белков является шейк-тест – метод выявляет влияние интенсивного перемешивания на образование агрегатов. Данное исследование проводят на орбитально-качающем, вибрационном шейкере.

С помощью метода криоконцентрирования определяют влияние фазового перехода при замораживании и размораживании на склонность белка к агрегации. При заморозке раствор переходит в твердую фазу неравномерно, происходит перераспределение веществ в растворе и локальное концентрирование белка [2].

По результатам шейкирования и криоконцентрирования оценивают прирост специфических примесей белков, наличие которых и определяет коллоидную стабильность.

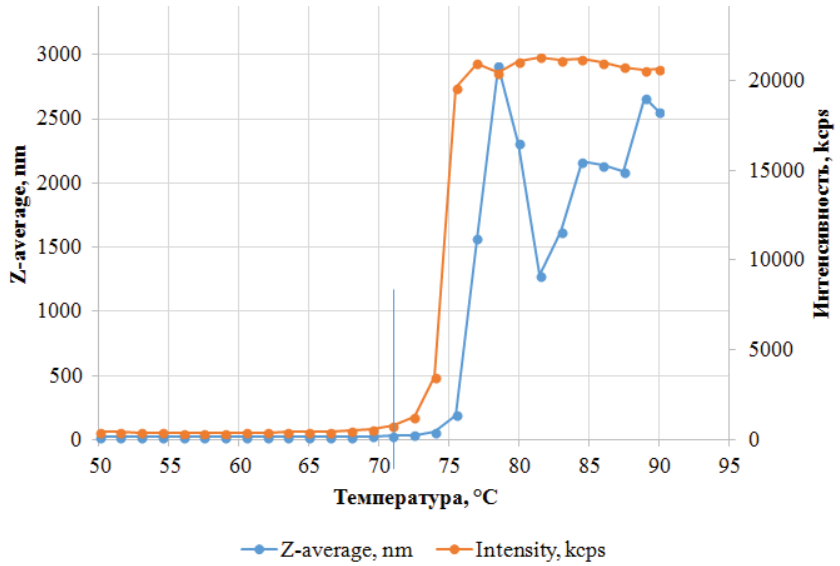


Рис. 3. Пример определения точки агрегации белка методом динамического светорассеяния.

Еще одним подходом изучения растворимости биологических молекул является прямое концентрирование и определение критической концентрации, при которой белок начинает образовывать видимые частицы. Проведение прямого концентрирования возможно фильтрацией через полупроницаемую мембрану с помощью перистальтического насоса, центрифугирования или продавливания сжатым газом. Наиболее продуктивным и безопасным методом концентрирования белковых молекул является ультрафильтрация.

Основным недостатком прямого концентрирования с точки зрения изучения растворимости является большой расход белка. Поэтому в качестве альтернативного метода для определения теоретической предельной растворимости белков в растворе возможно использование метода ПЭГ-агрегации. Данный метод базируется на эффекте замещенного объема при добавлении к раствору белка инертного полимера, например, полиэтиленгликоля (ПЭГ) в разных концентрациях и последующем определении концентрации ПЭГ, при которой белок переходит в осажденное состояние. По результатам эксперимента получают зависимость концентрации белка, оставшегося в растворенном состоянии, от концентрации ПЭГ. Пример такой зависимости представлен на рисунке 4. Метод ПЭГ-агрегации применяется для сравнительного изучения растворимости белков в различных условиях (состав и pH буферного раствора) и характеризуется низким расходом анализируемого образца [3].

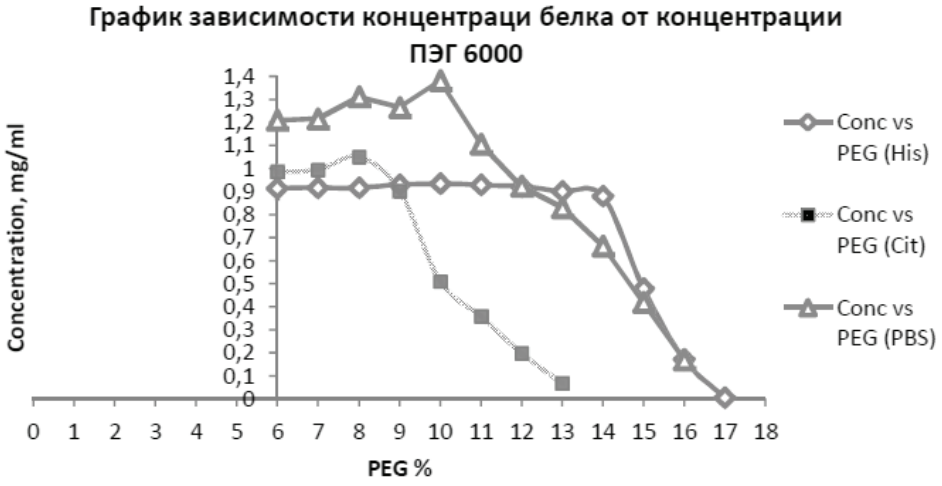


Рис. 4. Пример определения коллоидной стабильности методом ПЭГ-агрегации [3].

Выводы

Стабильность белковых молекул оказывает прямое влияние на эффективность и безопасность лекарственных препаратов на их основе. В зависимости от условий окружающей среды белки могут подвергаться различным конформационным и агрегационным изменениям, которые приводят к потере специфической активности препарата, вызывая неспецифический иммунный ответ и побочные эффекты. Поскольку эффективность лекарственного препарата и удобство его использования зачастую требуют разработки высококонцентрированных растворов белков, конформационная и коллоидная стабильность таких молекул являются критическими параметрами, требующими повышенного внимания. Настоящий обзор освещает основные методы оценки конформационной и коллоидной стабильности белков, используемые в фармацевтической разработке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radford, S. Protein folding: progress made and promises ahead // Thends Biochem Sci. – 2000. – 25(12). – P. 611-618.

2. Zhiqiang, An. Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic. – 2009. – C. 677-693.

3. Шитикова В.О. Применение метода определения растворимости белка в присутствии ПЭГ при разработке состава инновационных препаратов // Сборник материалов конференции «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 14-15 апреля 2014 г.» – СПб.: Изд-во СПХФА. – 2014. – С. 603.

SUMMARY

METHODS FOR ESTIMATION OF CONFORMATIONAL AND COLLOIDAL STAABILITY OF PROTEINS

Tsukur A.A., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy
St. Petersburg, Russian Federation

Stability of proteins is one of the major parameters, which influence on the efficiency and safety of biological dosage forms. The following review summarizes methods of estimation of proteins' physical stability, including conformational and colloidal types.

Keywords: *proteins, colloidal stability, conformational stability, thermofluor, dynamic light scattering, PEG-aggregation, direct concentration.*

REFERENCES

1. Radford, S. Protein folding: progress made and promises ahead // Thends Biochem Sci. – 2000. – 25(12). – P. 611-618.

2. Zhiqiang, An. Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic. – 2009. – P. 677-693.

3. Shitikova V.O. Application of determination of protein solubility by polyethylene glycol in the development of innovation formulations // Proceedings of the conference «Young Pharmacy – Potential of the Future», 14-15 April 2014» – St.Petersburg: St.Petersburg state chemical pharmaceutical academy. – 2014. – P. 603.

СТИМУЛИРОВАНИЕ ТРУДА НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МОТИВАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ ПЕРСОНАЛА

Цыкунова Н.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: belikoba32@mail.ru

Рассмотрена важная роль, которую выполняет стимулирование труда в системе управления персоналом любого предприятия, и его основные виды. Представлено описание мотивационных типов, на основа-

нии которых может быть предугадано поведение любого человека и его мотивация к труду. Установлены взаимосвязи между мотивационными типами и приемлемыми для них формами стимулирования труда, которые могут быть использованы для повышения эффективности управления персоналом.

Ключевые слова: *мотивация и стимулирование труда, материальное и нематериальное стимулирование, мотивационные типы персонала.*

Одной из важнейших составляющих в управлении персоналом является стимулирование трудовой деятельности работников. Разработка системы мотивации и стимулирования труда, позволяющей в наибольшей степени сопоставить интересы и потребности работника с интересами и стратегическими задачами организации, является одной из важнейших задач эффективного управления. Стимулирование труда как способ управления персоналом предполагает использование всего многообразия существующих форм и методов регулирования трудового поведения, что требует, в свою очередь, их систематизации. Все известные формы внешнего воздействия на поведение людей могут быть отнесены к материальному или нематериальному стимулированию [1,2].

В условиях рыночной экономики ведущую роль в повышении трудовой активности работников выполняет материальное стимулирование, которое может осуществляться в виде денежных и натуральных стимулов. Материально-денежное стимулирование представляет собой поощрение работников различными денежными выплатами по результатам их трудовой деятельности, к которым относятся заработная плата, премии, разные формы вознаграждений, доплаты и компенсации, бонусы. Основой материально-неденежного стимулирования выступает дополнительный социальный пакет, предоставляемый работникам в виде набора разнообразных льгот, которые могут быть связаны со здоровьем людей (дополнительное медицинское обслуживание, страхование жизни, выплаты в случае рождения ребенка, оплата питания, отдыха, спортивных занятий), с обеспечением их комфорта (оплата транспортных расходов, мобильной связи, предоставление служебного автомобиля, кредитов на покупку жилья и на личные нужды), с обучением (тренинги, курсы повышения квалификации, языковые курсы, частичная или полная оплата бизнес-образования), а также с проведением культурно-развлекательных мероприятий (корпоративные мероприятия, оплата посещения театров, концертов, выставок и пр.).

Формы нематериального стимулирования работников весьма разнообразны и включают моральное, организационное, трудовое стимулирование, а также принуждение, повышение по службе и привлечение к участию в управлении. Моральное стимулирование основано на удовлетворении социально-психологических потребностей сотрудников в общении, уважении, признании. Организационное стимулирование связано с обеспечением определенного уровня организации трудовой деятельности и включает взаимоотношения с руководством, коллегами и подчиненными и условия труда. Трудовое стимулирование представляет собой использование трудовых стимулов, связанных с содержанием и значимостью выполняемой работы. Принуждение основывается на механизме страха человека перед ухудшением удовлетворения уже удовлетворяющихся потребностей. Принуждение как форма стимулирования выражается в виде замечаний, выговоров, наказаний, штрафных санкций, понижения в должности, угрозах увольнения с работы. Повышение по службе является комплексной формой стимулирования, которая способствует получению более высокой заработной платы и интересной работы, а также обеспечивает признание заслуг и авторитета работника. Стимулы, основанные на привлечении работников к участию в управлении, обеспечивают удовлетворение потребности в определенном объеме власти.

Для грамотного управления персоналом необходимо применять сочетание различных форм стимулирования и варьировать ими в зависимости от имеющихся возможностей и индивидуальных особенностей работников. В связи с этим в управлении персоналом возникает важная задача, состоящая в выборе оптимальной в конкретных условиях формы стимулирования труда. Эта задача может быть решена на основе использования информации о мотивационном профиле персонала.

На основании многочисленных исследований, проведенных разными учеными, было установлено, что поведение любого работника и его мотивация к труду существенно зависят от того, к какому мотивационному типу он принадлежит. В настоящее время выделяют пять основных мотивационных типов – люмпенизированный, инструментальный, профессиональный, патриотический и хозяйский. К люмпенизированному типу относятся люди с очень слабой мотивацией к эффективной работе, обладающие не-

высокой квалификацией, не проявляющие активности в работе и стремящиеся к минимизации усилий. Для работников с инструментальным типом мотивации сама работа не представляет особого интереса, а рассматривается только как источник заработка и других благ, получаемых в качестве вознаграждения за труд. Такие работники будут работать с максимальной отдачей на любой работе только в том случае, если их труд будет справедливо и высоко оплачиваться. Работники профессионального типа в первую очередь ценят в работе ее содержание, возможность проявить свои лучшие умения и навыки и доказать себе и окружающим, что они могут справиться с самым трудным заданием, которое не каждому по силам. Работников с патриотическим типом мотивации главным образом интересует возможность участия в реализации общего, очень важного для организации дела. Им свойственна убежденность в своей нужности для организации, поэтому они готовы взять на себя дополнительную ответственность ради достижения результатов общего дела. Хозяйский тип мотивации выражается в добровольном принятии работником на себя полной ответственности за выполняемую работу. Работник с таким типом мотивации будет выполнять работу с максимальной отдачей, не настаивая на ее особой интересности или высокой оплате, не требуя ни дополнительных указаний, ни постоянного контроля.

Каждый из рассмотренных мотивационных типов «в чистом виде» встречается нечасто. Любой человек представляет собой сочетание всех или некоторых из мотивационных типов в определенной пропорции. Таким образом, каждый человек описывается мотивационным профилем, показывающим, в какой степени в нем присутствует каждый мотивационный тип [3]. В результате ряда проведенных исследований были установлены связи между чистыми мотивационными типами и приемлемыми для них формами стимулирования, которые представлены в таблице. Оказалось, что материальное стимулирование может использоваться для управления всеми людьми, но наиболее эффективным оно является для работников с инструментальным и люмпенизированным типом мотивации. Для людей с патриотическим типом мотивации базовым должно являться моральное стимулирование. Рекомендации для стимулирования людей, относящихся к профессиональному и хозяйскому типу мотивации, оказываются весьма схожими, поскольку для них базовыми являются организационные, трудовые и партисипативные стимулы, применимы материальные формы вознаграждения, но при этом категорически запрещено использование принуждения.

Таблица

СООТВЕТСТВИЕ МОТИВАЦИОННЫХ ТИПОВ РАБОТНИКОВ И ФОРМ СТИМУЛИРОВАНИЯ ТРУДА

Форма стимулирования	Мотивационный тип работника				
	Люмпенизированный	Инструментальный	Профессиональный	Патриотический	Хозяйский
Материально-денежное	Нейтральна*	Базовая*	Применима*	Нейтральна	Применима
Материально-неденежное	Базовая	Применима	Нейтральна	Применима	Нейтральна
Моральное	Нейтральна	Запрещена*	Применима	Базовая	Нейтральна
Организационное и трудовое	Запрещена	Нейтральна	Базовая	Нейтральна	Применима
Партисипативное	Запрещена	Нейтральна	Применима	Применима	Базовая
Принуждение	Базовая	Нейтральна	Запрещена	Применима	Запрещена

Описанная система принципов выбора оптимальной формы стимулирования, может быть использована на фармацевтических предприятиях с целью повышения эффективности трудовой деятельности персонала. Для этого с помощью разнообразных тестов необходимо определить, к какому мотивационному типу относятся работники, и на основе этого предложить для каждого из них наиболее подходящую форму стимулирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кибанов, А. Я. Мотивация и стимулирование трудовой деятельности : учебник / А. Я. Кибанов, И. А. Баткаева, Е. А. Митрофанова, М. В. Ловчева. – М.: ИНФРА-М, 2011.

2. Лобанова, Т. Н. Мотивация и стимулирование трудовой деятельности : учебник и практикум / Т. Н. Лобанова. – М. : Юрайт, 2015.

3. Как стимулировать сотрудников с разными типами мотивации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://hrtime.ru/aboutorder.php?oid=15084.

SUMMARY

STIMULATION OF LABOR BASED ON THE STUDY OF MOTIVATIONAL PROFILE OF THE PERSONNEL

Tsykunova N.S., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this article considers the important role played by the stimulation of work in the personnel management system of any enterprise, and its basic types. The description of motivational types, on the basis of which can be conjectured behavior of any man and his motivation to work. The relationship between the motivational types and acceptable to them, types of incentives that can be used to improve the efficiency of personnel management.

Keywords: *motivation and stimulation of labor, material and intangible incentives, motivational types of personnel.*

REFERENCES

1. Kibanov, A.Y. Motivation and stimulation of labor activity: the textbook / A.Y. Kibanov, I. A. Batkaeva, E.A. Mitrofanov, M.V. Lovcheva. – M: INFRA-M, 2011.

2. Lobanov, T.N. Motivation and stimulation of labor activity tutorial and workshop / T.N. Lobanov. – M.: Yurayt, 2015.

3. How to motivate employees with different types of motivation [electronic resource]. – Access mode: http://hrtime.ru/aboutorder.php?oid=15084.

ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ РАСТЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ИЗОФЛАВОНОИДЫ

Чапчаева Л.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* Lada.Chapchaeva@pharminnotech.com

Рассмотрено общее и фармакологическое действия изофлавоноидов на организм человека, возможность использования изофлавоноидов в косметической продукции.

Ключевые слова: *изофлавоноиды, натуральная косметика, красный клевер, фитоэстрогены.*

В настоящее время существует множество природных источников изофлавоноидов, благоприятный эффект которых очень схож. Растения, из которых извлекают данные компоненты: соя, красный клевер, люцерна, лен, солодка, красный виноград и хмель. [1]

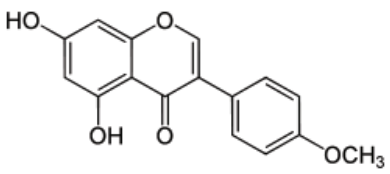
Потребление продуктов, содержащих изофлавоноиды, может препятствовать развитию рака молочной железы, рака простаты, симптомов менопаузы, ряда болезней сердца и остеопороза.

Химические структуры изофлавоноидов и эстрогена очень похожи. Из-за этого сходства в структуре, они могут препятствовать действию на организм собственного эстрогена, могут уменьшить или активировать активность эстрогена. Изофлавоны могут конкурировать с эстрогеном для одних и тех же участков рецепторов, тем самым снижая риски для здоровья в случае присутствия в организме избыточного эстрогена.

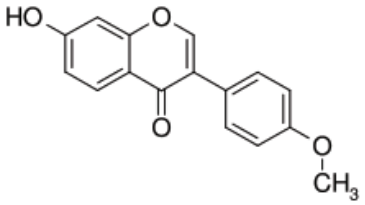
Если во время менопаузы естественный уровень в организме эстрогена падает, изофлавоны могут компенсировать это за счет связывания с тем же рецептором, тем самым, как результат, облегчать симптомы менопаузы.

Изофлавоны в большом количестве присутствуют в сое или соевых продуктах (соевая мука). Другим естественным источником изофлавонов является красный клевер. [2]

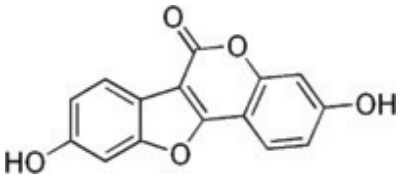
Красный клевер содержит изофлавоноиды из группы изофлавонов (биоханин-А и формононетин) и куместанов (куместрол).



биоханин-А



формононетин



куместрол

Рис. 1. Химические формулы фитоэстрогенов.

Изофлавоны сои не вызывают репродуктивных расстройств у человека, не обнаружено у них и иных побочных эффектов.

Есть данные, что изофлавоны, так же как и эстрогены, влияют на профиль липидов плазмы, снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также замедляют развитие остеопороза.

Все изофлавоны являются антиоксидантами, то есть могут нейтрализовать свободные радикалы. Помимо этого у фитоэстрогенов разных групп то и дело обнаруживаются новые эффекты, многие из которых ещё ждут объяснения. Например, некоторые исследователи отмечают, что ряд фитоэстрогенов способны замедлять рост злокачественных опухолей и уменьшать вероятность ракового перерождения клеток.

Большинство фитоэстрогенов действуют так же, как слабые антиандрогены, то есть уменьшают влияние мужских половых гормонов. Это делает их полезными при юношеской угревой болезни, когда избыток андрогенов чрезмерно стимулирует сальные железы, и при гормонозависимом облысении. Наиболее эффективны изофлавоны эквол и генистеин, а также продукт микробного метаболизма лигнанов в кишечнике – энтеролактон.

Есть ли польза от фитоэстрогенов в составе косметических средств?

В отличие от стероидных гормонов фитоэстрогены плохо всасываются через кожу, поэтому не стоит ждать каких-либо выраженных гормональных эффектов от фитоэстрогенов, нанесённых на кожу. Однако фитоэстрогены в косметике для проблемной кожи полезны как вещества, способные замедлить процессы старения кожи. Однако следует учесть, что для достижения данного эффекта требуется высокая концентрация изофлавонов в лечебно-косметическом средстве.

Пищевые добавки на основе фитоэстрогенов также могут принести пользу как препараты, оказывающие общее благотворное действие на организм женщины.

Красный клевер, как и соя, широко используется для предупреждения неприятных симптомов климактерического периода. Однако, в отличие от сои, клевер не является пищевым продуктом и относится к лекарственным растениям [3].

Стоит отметить, что полезные свойства изофлавоноидов, в том числе клевера красного, делают его популярным ингредиентом, который входит в бальзамы и мази для кожи. В результате применения косметических средств, содержащих фитоэстрогены, кожа разглаживается, выглядит моложе и здоровее.

Выводы

Представляется перспективным создание лечебно-косметического крема на основе извлечений из сои или клевера красного. Состав крема позволит рекомендовать его в качестве хорошего омолаживающего средства, эффективно противостоящего возрастным изменениям в зрелой коже, за счёт эстрогенных, ан-

тиоксидантных свойств, воздействия на влагоудерживающие и влагосберегающие системы кожи. Кроме того, экстракт клевера содержит другие полезные для кожи компоненты: жирные и фруктовые кислоты, витамины, минералы и микроэлементы. При этом следует учесть, что концентрация изофлавонов в составе крема должна быть высокой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Источники изофлавоноидов. [Электронный ресурс] / режим доступа на: http://www.isoflavones.info/isoflavones-sources.php (дата обращения 21.02.17)

2. Изофлавоны. [Электронный ресурс] / режим доступа на: http://www.isoflavones.info/ (дата обращения 21.02.17)

3. Марголина, А. Правда и вымысел о фитоэстрогенах / Наука и жизнь – №5. – 2008.

4. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. Cassidy A, Bingham S, Setchell KD. Am J Clin Nutr. 1994;60(3):333-40

5. Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. Hachul H, Brandao LC, D'Almeida V, Bittencourt LR, Baracat EC, Tufik S., Menopause. 2010.

SUMMARY

STUDY OF PROPERTIES OF MEDICAL COSMETICS BASED ON PLANTS CONTAINING ISOFLAVONES

Chapchaeva L.A, 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Considered overall, and the pharmacological action of isoflavones on the human body, the role of these substances in cosmetic products and their properties.

***Keywords**: isoflavonoids , natural cosmetics, red clover, phytoestrogens.*

REFERENCES

1. http://www.isoflavones.info/isoflavones-sources.php

2. http://www.isoflavones.info/

3. Margolina, A. Truth and fiction about phytoestrogens / Science and Life – №5. – 2008.

4. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. Cassidy A, Bingham S, Setchell KD. Am J Clin Nutr. 1994;60(3):333-40

5. Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. Hachul H, Brandao LC, D'Almeida V, Bittencourt LR, Baracat EC, Tufik S., Menopause. 2010.

ОРГАНИЗАЦИЯ УЧАСТКА ПРОИЗВОДСТВА ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ ЧЕРЕДЫ ТРЁХРАЗДЕЛЬНОЙ, ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО И РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО

Чачин Д.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Каухова И.Е.**, профессор, доктор фармацевтических наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* chachin.dmitriy@pharminnotech.com

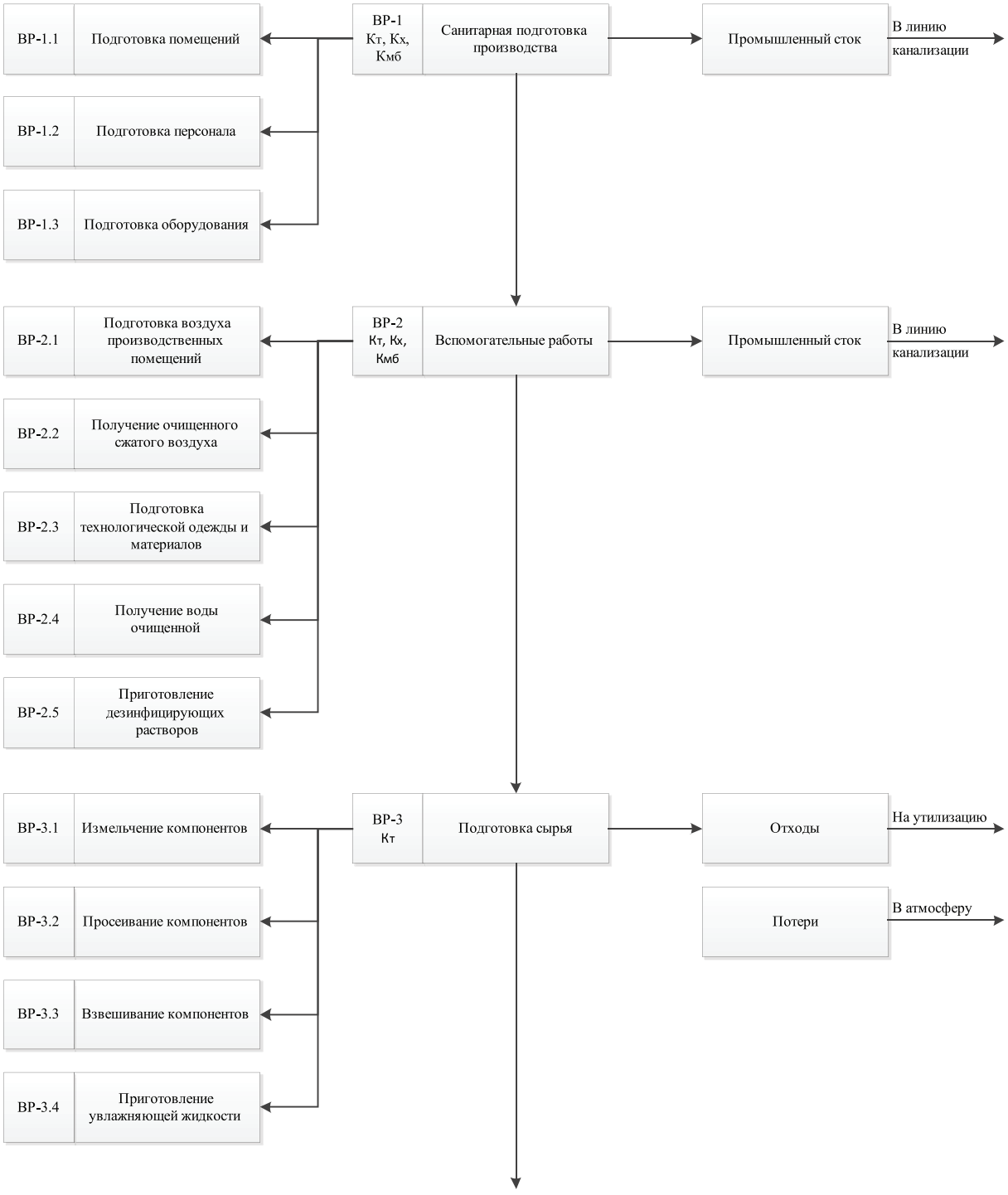
Сухой экстракт представляет композицию из экстрактов официнальных растений: череды трёхраздельной – обладает выраженными диуретическими и иммуномодулирующими свойстваи; золотарника канадского – применяется для создания урологических препаратов; репешка обыкновенного – обладает гастро- и гепатопротекторными свойствами. С точки зрения фармакологии в действии композиции ус-

матривается очевидное синергическое действие. Таким образом, представляется актуальной разработка технологии дозированных лекарственных препаратов на основе сухих экстрактов в виде гранул.

***Ключевые слова**: сухие экстракты, гранулы, технологический процесс, классы чистоты, стандартная операционная процедура (СОП), технологическая серия.*

Практическая часть

Производство гранул на основе сухих экстрактов череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного осуществляется в помещениях класса чистоты D согласно следующей технологическое схеме:



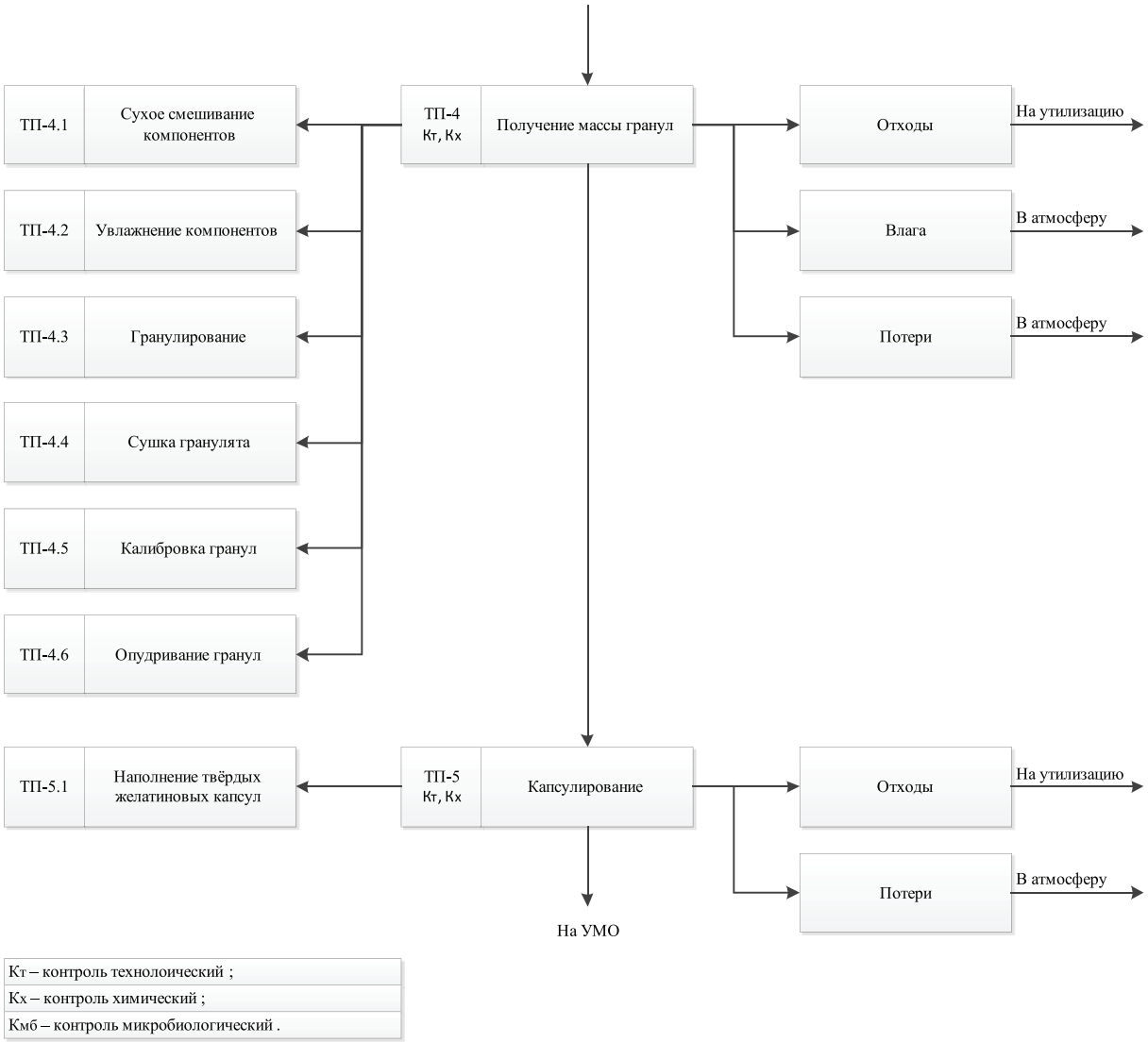


Рис. 1. Технологическая схема получения гранул сухого экстракта череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного.

Вспомогательные работы (ВР-1, ВР-2, ВР-3)

Подготовка помещений проводится в соответствии с Приказом №916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» [1]. Подготовка оборудования осуществляется согласно СОП. Перед такой подготовкой к каждой единице прикрепляется этикетка «Подготовлено к очистке» с указанием необходимых характеристик.

Визуальный контроль качества проведения ежесменной и генеральной уборки, очистки от предыдущей серии, после завершения технологического процесса и статус оборудования осуществляет сменный мастер с регистрацией проведённого контроля в «Журнале подготовки оборудования к работе».

Подготовка персонала к работе проводится в соответствии с Приказом №916 [2]. На производственном участке предусмотрено Помещение для подготовки персонала, спроектированное для обеспечения различных этапов переодевания для сведения к минимуму возможности загрязнения технологической одежды микроорганизмами и механическими частицами.

Для подготовки воздуха используется трёхступенчатая очистка в приточной вентиляции. Используется вода питьевая (ГОСТ Р 51232-98) и очищенная (ГФ XIII). Для её получения на производстве предусмотрена двухступенчатая система водоподготовки на основе обратного осмоса.

Сырьё и вспомогательные материалы поступают на участок через материальный тамбур-шлюз в Помещение хранения материалов.

Подготовку сырья осуществляют согласно СОП «Порядок подготовки и взвешивания компонентов смеси для капсулирования, смеси для фасовки в пакеты» в Помещении подготовки сырья. Измельчение и просеивание ведётся на мельнице и вибросите соответственно согласно инструкциями. При этом для каждого вида сырья используются отдельные ёмкости. Взвешивание сырья осуществляют на прецизионных и платформенных весах, расположенных в Весовой комнате. Также предусмотрено Помещение для хранения навесок.

Приготовление увлажняющей жидкости происходит в соответствующем помещении при использовании реактора. Взвешивание затрачиваемой воды проводят по тензодатчикам, встроенным в каждую из четырёх ножек ёмкости.

Технологический процесс (ТП-4)

Технологическая серия готовой продукции формируется из основного и вспомогательного сырья, имеющего один внутренний номер по наименованию.

Получение массы гранул.

Приготовление массы гранул проводят в соответствии с СОП «Порядок получения массы гранул методом влажной грануляции». Перед началом работы проверяют работу приточно-вытяжной вентиляции, а также техническое состояние и чистоту используемого оборудования.

Просеянные и взвешенные компоненты в Помещении грануляции сначала загружаются в высокоскоростной смеситель гранулятор для процесса влажной грануляции, а затем с помощью вакуумного погрузчика поступают в сушилку-гранулятор псевдоожиженного слоя для сушки. При этом предусмотрено техническое помещение для расположения CIP-мойки и подготовки воздуха для рассматриваемой сушилки-гранулятора. По окончании этапа сушки из ёмкости отбирают пробу неопудренного гранулята.

После сушки гранулята проводят процесс сухой грануляции на калибраторе и передают в Помещение опудривания.

Капсулирование

После опудривания ёмкость с готовой массой гранул передают в Помещение капсулирования с прикреплёнными этикетками «Полупродукт». В процессе производства осуществляется контроль показателей качества вспомогательных работ, технологического процесса и полупродукта.

Выводы

Таким образом производство гранул сухого экстракта череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного организовано в соответствии с требованиями «Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» к помещениям, оборудованию, персоналу и технологическому процессу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации Издание XIII.

2. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (утв. приказом Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916).

SUMMARY

ORGANIZATION THE PRODUCTION SITE OF GRANULES BASED ON DRY EXTRACTS OF BIDENS TRIPARTITA, SOLIDAGO CANADENSIS AND AGRIMONIA EUPATORIA

Chachin D.A.,2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The dry extract is a composition from extracts of officinal plants: Bidens tripartita – has a pronounced diuretic and immunomodulatory properties; Solidago canadensis – used to create a urological drug; Agrimonia eupatoria – has

gastro and hepatoprotective properties. Pharmacological action is seen in the compositions with apparent synergistic effect. Thus, it is urgent to develop technology-dose medicines based on dry extracts in the form of granule.

***Keywords**: dry extracts, granules, technology process, purity classes, standard operating procedure (SOP), technological series.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Moscow, 2015.

2. Rules of production and quality control of drugs (app. The order of the Industry and Trade Ministry of Russia from June 14, 2013 № 916).

АКТУАЛЬНОСТЬ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН

Ченцов А.С., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: Sorik2@mail.ru

В рамках статьи рассматриваются предпосылки развития отечественного производства вакцин в результате трансфера технологий и сотрудничества с зарубежными компаниями.

***Ключевые слова:** вакцины, трансфер технологий, импортозамещение, календарь прививок, иммунобиологическая промышленность.*

Целью исследования является изучение актуальности внедрения новых технологий в сфере производства вакцин путем трансфера (переноса).

Принятая в 2009 г. Стратегия «Фарма 2020» поставила цель перехода отечественной фармацевтической отрасли на инновационную модель развития. Первый инвестиционный этап реализации стратегии связан с созданием и модернизацией производственных мощностей и активным освоением внутреннего рынка в результате реализации стратегии импортозамещения. Второй этап наряду с расширением выпуска воспроизведенных препаратов и биоаналогов предполагает внедрение в отечественное производство инновационной продукции и наращивание экспортного потенциала.

Российская иммунобиологическая промышленность традиционно занимала сильные позиции на внутреннем рынке, что было связано в первую очередь с производством вакцин для государственной системы здравоохранения. Однако за постсоветские годы в связи с отсутствием инвестиций производственная база и номенклатура выпускаемой продукции перестали отвечать современным требованиям. Ситуация начала меняться только в последние годы в связи с реализацией стратегии «Фарма 2020» [1].

Основная часть вакцин в настоящее время закупается на средства федерального бюджета в рамках Национального календаря профилактических прививок (НКПП), который утвержден Приказом Миндрава России от 21 марта 2014 г. N 125н. В НКПП входят вакцины от повсеместно распространенных инфекций, а также опасных заболеваний с высоким уровнем летальности. Тем же приказом утвержден также Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Календари прививок постоянно пополняются за счет новых вакцин (за последние пять лет включены вакцины против гемофильной, пневмококковой инфекции, гепатита А). В 2019 г. предполагается ввести еще две вакцины – от ротавирусной инфекции и ветряной оспы, которые не производятся внутри страны [2].

В 2016 г. на финансирование НКПП из федерального бюджета было выделено 11 млрд. руб., в 2017-2019 гг., согласно принятому трехлетнему бюджету, финансирование сохранится на том же уровне. Не предполагается также увеличения финансирования закупок вакцин и из региональных бюджетов. В условиях сложной экономической ситуации производство вакцин отечественной промышленностью ста-

новится особенно актуальным и отвечает целям обеспечения национальной безопасности в сфере охраны здоровья населения страны.

Крупнейшими производителями вакцин в России в настоящее время являются ФГУП НПО «МИКРОГЕН», Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П.Чумакова РАН, ООО «НПО ПетроваксФарм», ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» ФМБА России. «МИКРОГЕН» производит 22 наименования вакцин и на 70% покрывает потребность в вакцинах в рамках НКПП. Несмотря на это, потенциал для импортозамещения в сфере производства вакцин остается значительным, а создание производства вакцин нового поколения отвечает цели инновационного развития отечественной иммунобиологической промышленности.

Большое значение для внедрения инноваций играет трансфер технологий и локализация производства современных зарубежных вакцин на производственных мощностях отечественных компаний. В настоящее время успешно реализуется проект поэтапного переноса выпуска вакцины Превенар компании «Пфайзер» на мощности «НПО ПетроваксФарм». Заключен также целый ряд других договоров о сотрудничестве зарубежных компаний с отечественными производителями вакцин. В частности, планируется перенос технологий китайской государственной компании China National Biotec Group Limited на базу ФГУП НПО «МИКРОГЕН». Новым биофармацевтическим предприятием ООО «ФОРТ», созданным благодаря государственным инвестиция, заключено соглашение по трансферу технологий и организации выпуска вакцин в Рязанской области с Serum Institute Of India.

Помимо реализации стратегии импортозамещения трансфер технологий играет также важную роль в выходе отечественных производителей вакцин на рынки других стран. В 2014 году президенты России и Никарагуа подписали соглашение о трансфере иммунобиологических технологий и создании совместного российско-никарагуанского предприятия по выпуску вакцин. Осенью 2016 года состоялось торжественное открытие нового завода. Данный проект открывает рынок Латинской Америки для сбыта отечественных иммунопрепаратов [3].

Трансфер (или перенос) технологий – это передача какого-либо этапа или полного цикла производства от обладателя технологий, которым является разработчик или производитель, к другому производителю. Согласно Руководству ВОЗ по трансферу технологий в фармацевтическом производстве [4], трансфер технологий представляет собой логическую процедуру, которая контролирует передачу процессов вместе со всей документацией и профессиональным опытом. Трансфер технологий может базироваться на лицензионных соглашениях или создании совместных предприятий и партнерств.

Выводы

Трансфер передовых технологий наряду с инвестициями в создание современной производственной базы позволяет российской иммунобиологической промышленности преодолеть отставание в области производства вакцин нового поколения, что отвечает целям обеспечения национальной безопасности в сфере охраны здоровья и развития отечественного производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Обзор рынка биотехнологий в России и оценка перспектив его развития/ Frost & Sullivan. M., 2014. С. 30-32. Режим доступа: https://www.rvc.ru/upload/iblock/e21/20141020_Russia_Biotechnology_Market_fin.pdf

2. Береговых В.В., Спицкий О.Р. Перенос технологий при создании лекарственного средства// Актульные вопросы фармацевтически: Вестник РАМН – 2013. – №12. Режим доступа: http://cyberleninka.ru/article/n/perenos-tehnologiy-pri-sozdanii-proizvodstva-lekarstvennogo-sredstva.

3. Управление рисками в фармацевтическом производстве / А.Хамид Моллах, Майк Лонг, Гарольд С. Бейсмен. 1-е изд.: Пер. с англ. – М.: ВИАЛЕК, 2014. – 472 с.

4. WHO Guidelines on Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 7. Режим доступа: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js18677en.

SUMMARY

AN URGENCY OF TECHNOLOGIES' TRANSFER FOR DEVELOPING DOMESTIC VACCINES PRODUCTION

Chencov A.S., 2nd year master program student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

In the paper there were considered prerequisites of developing domestic vaccines production as a result of technologies transfer and due to cooperation with foreign companies.

Keywords: *vaccine technology transfer, import substitution, vaccination schedule, immunobiological industry.*

REFERENCES

1. Obzor rynka biotehnologij v Rossii i ocenka perspektiv ego razvitija/ Frost & Sullivan. M., 2014. S. 30-32. Rezhim dostupa: https://www.rvc.ru/upload/iblock/e21/20141020_Russia_Biotechnology_Market_fin.pdf

2. Beregovyh V.V., Spickij O.R. Perenos tehnologij pri sozdanii lekarstvennogo sredstva// Aktul'nye voprosy farmacevticheski: Vestnik RAMN – 2013. – №12. Rezhim dostupa: http://cyberleninka.ru/article/n/perenos-tehnologiy-pri-sozdanii-proizvodstva-lekarstvennogo-sredstva.

3. Upravlenie riskami v farmacevticheskom proizvodstve / A.Hamid Mollah, Majk Long, Garol'd S. Bejsmen. 1-e izd.: Per. s angl. – M.: VIALEK, 2014. – 472 s.

4. WHO Guidelines on Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 7. Rezhim dostupa: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js18677en.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ РАМИПРИЛА И ЛЕРКАНИДИПИНА ИЗ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА В ВИДЕ ДВУХСЛОЙНОЙ ТАБЛЕТКИ

Шадрин А.А., аспирант 3 года обучения,
Крамаренко П.С., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Флисюк Е.В.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: aleksey.shadrin@pharminnotech.com
kramarenko.polina@pharminnotech.com

В данной работе для выбора необходимых условий при разработке технологии получения комбинированной лекарственной формы в зависимости от давления прессования были изучены свойства высвобождения лекарственных веществ (рамиприл и лерканидипин) из двухслойных таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Ключевые слова: *рамиприл, лерканидипин, двухслойные таблетки, давление прессования, растворение.*

Таблетки являются широко распространенными пероральными лекарственными формами, они имеют ряд преимуществ: точность дозирования, удобство применения, высокая производительность и др. Целью разработки и производства таблеток является доставка и высвобождение необходимого количества лекарственного вещества в нужном виде, за точный период времени, в определенном месте организма [1].

Основной задачей любой фармацевтической разработки является получение качественного, эффективного и безопасного препарата [2,3]. Для производства таблеток с оптимальными свойствами должно быть принято во внимание влияние на них условий производства. Изменения в технологическом процессе могут оказать воздействие на качество конечного продукта. На эффективность препарата может влиять изменение параметров процесса таблетирования: давление и скорость прессования. Оценка параметров получаемых таблеток является важным аспектом контроля качества, обеспечивающего производство таблеток с высокой биодоступностью [1].

Целью данной работы является изучение влияния давления прессования на свойства высвобождения комбинированного препарата в виде двухслойных таблеток, содержащих рамиприл и лерканидипин, покрытых пленочной оболочкой.

Экспериментальная часть

Объектом данного исследования является двухкомпонентный лекарственный препарат, представляющий собой двухслойную таблетку на основе двух активных фармацевтических субстанций: рамиприл и лерканидипин, покрытую пленочной оболочкой.

Рамиприл и лерканидипин – лекарственные вещества для лечения артериальной гипертензии, относящиеся к классу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция последнего поколения (или блокаторов кальциевых каналов) соответственно.

Фактически готовый продукт представляет собой две спрессованные вместе таблетки, покрытые пленочной оболочкой: в одном слое находится рамиприл, а в другом лерканидипин, каждый с собственными вспомогательными веществами [3]. Двухслойные таблетки-ядра получали при значениях давления прессования от 5 до 15 кН на лабораторном таблеточном прессе (CAMBCAVI C&C600B, Китай), снабженном манометром чтения до 100 кН. Некоторые технологические параметры (средние значения) таблеток-ядер представлены в таблице 1.

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР, ПОЛУЧЕННЫХ ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ

Давление прессования, кН	Масса таблетки, мг	Прочность на раздавливание, кгс	Распадаемость, с
5.5	203.3	9.3	552
6.3	202.4	10.1	607
7.7	201.3	10.7	633
9.9	200.0	11.1	670
12.4	201.2	11.5	703
15.0	201.3	11.8	712

Процесс нанесения пленочной оболочки проводился в коатере барабанного типа при условиях, одинаковых для всех опытных образцов. На полученных таблетках, покрытых пленочной оболочкой, анализировали влияние давления прессования на показатель качества «растворение».

Исследование высвобождения лекарственных веществ проводили на приборе «Лопастная мешалка» (Agilent Technologies, США) со скоростью вращения мешалки 50 об/мин, среда растворения – 0,3 % раствор полисорбата 80 в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, объемом 900 мл и с температурой (37 ± 0,5) °С. Точки отбора проб: 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин [4].

Таблица 2

КОЛИЧЕСТВО ВЫСВОБОДИВШЕГОСЯ РАМИПРИЛА ИЗ ТАБЛЕТОК С РАЗЛИЧНЫМ ДАВЛЕНИЕМ ПРЕССОВАНИЯ И ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ ПОДОБИЯ ПРОФИЛЕЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Время, мин	Тритаце®	Двухслойные таблетки, покрытые оболочкой					
		5,5 кН	6,3 кН	7,7 кН	9,9 кН	12,4 кН	15,0 кН
	Высвобождение, %						
5	98,75	94,6	93,9	92,4	93,5	93,3	93,1
10	99,3	98,1	97,8	96,5	98,0	97,8	97,6
15	99,53	98,7	98,6	98,4	98,7	98,9	98,9

Время, мин	Тритаце®	Двухслойные таблетки, покрытые оболочкой					
		5,5 кН	6,3 кН	7,7 кН	9,9 кН	12,4 кН	15,0 кН
	Высвобождение, %						
30	100,07	99,8	99,4	98,6	99,6	100,2	99,7
45	100,58	99,8	100,1	98,9	100,0	100,3	100,1
Коэффициент подобия (f2)		82,51	79,74	78,72	73,13	78,14	77,27

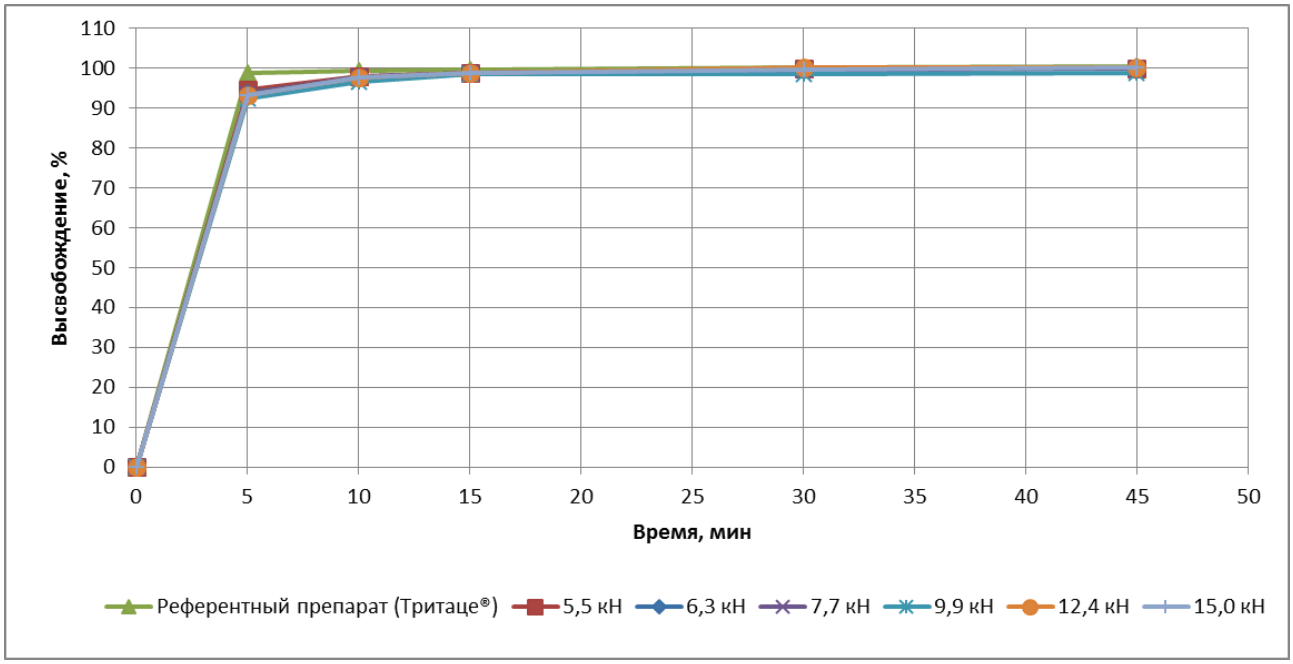


Рис. 1. Сравнение профилей высвобождения рамиприла из референтного препарата и двухслойных таблеток с различным давлением прессования.

В исследовании было обнаружено, что с повышением давления прессования среднее время высвобождения для рамиприла не изменяется (таблица 2), а профиль высвобождения из двухслойных таблеток практически идентичен профилю референтного препарата (рис. 1).

Таблица 3

КОЛИЧЕСТВО ВЫСВОБОДИВШЕГОСЯ ЛЕРКАНИДИПИНА ИЗ ТАБЛЕТОК С РАЗЛИЧНЫМ ДАВЛЕНИЕМ ПРЕССОВАНИЯ И ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ ПОДОБИЯ ПРОФИЛЕЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Время, мин	Занидип-Рекордати®	Двухслойные таблетки, покрытые оболочкой					
		5,5 кН	6,3 кН	7,7 кН	9,9 кН	12,4 кН	15,0 кН
	Высвобождение, %						
5	24,75	25,7	24,3	20,7	19,8	14,4	11,6
10	58,6	64,3	62,0	59,7	55,3	55,8	51,7
15	81,79	86,4	86,9	84,5	82,8	80,3	78,9
30	90,15	92,3	91,7	91,4	90,6	92,2	92,5
45	93,18	96,1	95,0	94,2	93,8	96,6	96,4
Коэффициент подобия (f2)		70,92	75,31	79,66	76,89	63,97	57,54

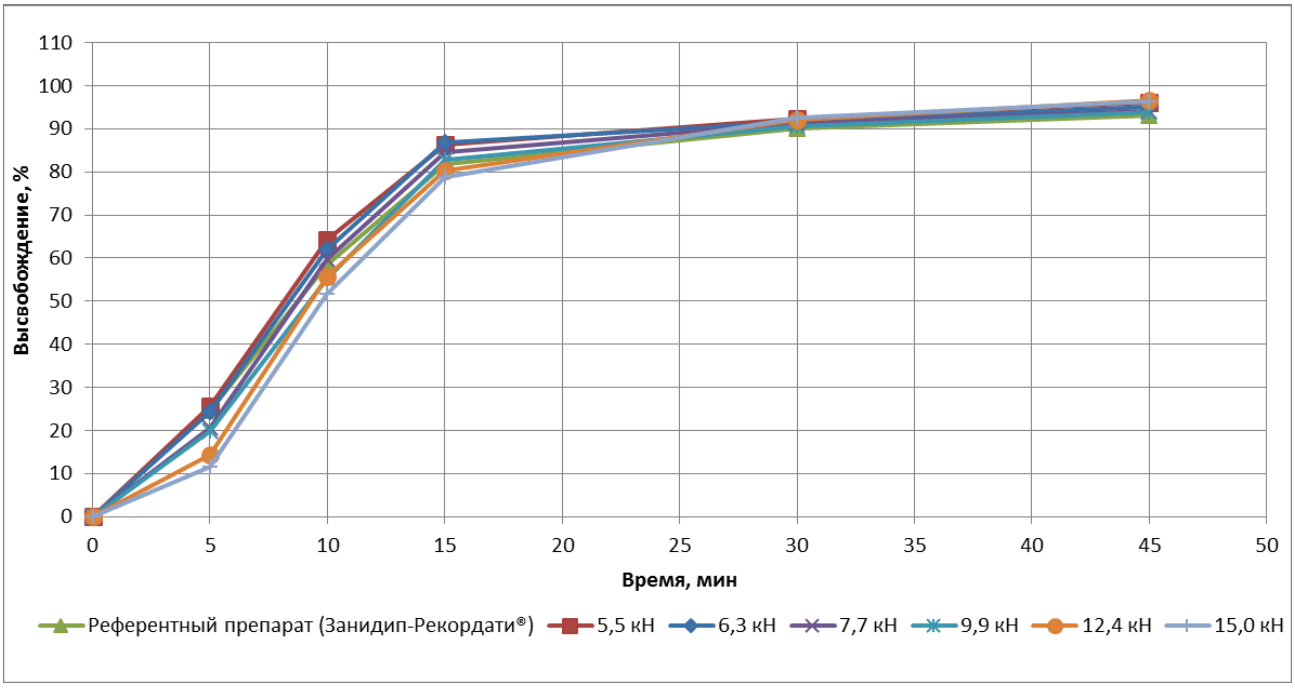


Рис. 2. Сравнение профилей высвобождения лерканидипина из референтного препарата и двухслойных таблеток с различным давлением прессования.

Для лерканидипина с увеличением давления прессования произошло изменение времени высвобождения только для первых двух временных точек (5 мин и 10 мин), однако для последующих временных точек изменение незначительное (таблица 3), что обусловлено увеличением времени распадаемости (таблица 1). Несмотря на это, профили высвобождения лерканидипина схожи (рис. 2), а значения коэффициента подобия для всех опытных образцов лежат в пределах от 50 до 100, что гарантирует сходство или эквивалентность данных профилей высвобождения [5].

Выводы

Увеличение давления прессования значительно не повлияло на свойства высвобождения активных фармацевтических ингредиентов из двухслойных таблеток, покрытых оболочкой. Таким образом, можно сделать вывод о том, что свойства лекарственных веществ и вспомогательных компонентов, входящих в состав препарата, имеют большее влияние на свойства высвобождения, чем давление прессования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adeleye, Olutayo A. Effect of compression pressure on mechanical and release properties of tramadol matrix tablets / Olutayo A. Adeleye, Mbang N. Femi-Oyewo, Michael A. Odeniyi // Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. – 2015. – Vol. 28, No. 2. – P. 120-125.

2. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH Q8. Vialek Knowledge book. – 2011. – С. 10-12.

3. Шадрин, А.А. Исследование химической совместимости двух субстанций в одной лекарственной форме в виде таблеток / А.А. Шадрин, Е.В. Флисюк, А.О. Карасавиди, Е.Н. Кириллова, П.С. Крамаренко, О.А. Терентьева // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Том 4, № 11. – С. 157-163.

4. Шадрин, А.А. Исследование кинетики растворения рамиприла и лерканидипина из комбинированного лекарственного препарата / А.А. Шадрин, Е.В. Флисюк, И.Е. Смехова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 3 (16). – С. 30-34.

5. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. – М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС. – 2014. – 344 с.

SUMMARY

RESEARCH OF RELEASE OF COMBINATION DRUG IN THE FORM OF BI-LAYER TABLETS CONTAINING RAMIPRIL AND LERCANIDIPINE

Shadrin A.A., 3th year postgraduate,
Kramarenko P.S., 2nd year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The release properties of active pharmaceutical ingredients (ramipril and lercanidipine) from bi-layer film coated tablets were studied according to changes of compression pressure. It was necessary to select optimal conditions in the development of combination dosage form.

Keywords: *ramipril, lercanidipine, bi-layer tablets, compression pressure, dissolution.*

REFERENCES

1. Adeleye, Olutayo A. Effect of compression pressure on mechanical and release properties of tramadol matrix tablets / Olutayo A. Adeleye, Mbang N. Femi-Oyewo, Michael A. Odeniyi // Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. – 2015. – Vol. 28, No. 2. – P. 120-125.

2. International Conference Harmonization ICH Q8. Vialek Knowledge book. – 2011. – P. 10-12.

3. Shadrin, A.A. The study on chemical compatibility of two pharmaceutical substances in one dosage form in tablet / A.A. Shadrin, E.V. Flisyuk, A.O. Karasavidi, E.N. Kirillova, P.S. Kramarenko, O.A. Terent'eva // Success of modern science an education. – 2016. – Volume 4, № 11. – P. 157-163.

4. Shadrin, A.A. Research of dissolution kinetics of ramipril and lercanidipine of drug combination / A.A. Shadrin, E.V. Flisyuk, I.E. Smekhova // Drug development and registration. – 2016. – № 3 (16). – P. 30-34.

5. Guideline for the Evaluation of Medicinal Products. Volume III. – Moscow: Polygraph-Plus. – 2014. – 344 p.

РАЗВИТИЕ ПРОИЗВОДСТВА ИНСУЛИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ

Шихов А.Е., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Слепнев Д.М.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: shihov941@mail.ru

В статье проанализировано текущее состояние рынка инсулиновых препаратов и перспективы развития спроса в России. Произведен анализ уровня локализации производства инсулина в нашей стране. Проанализированы возможные изменения в отрасли за счет вмешательства государства и выхода на рынок новых игроков.

Ключевые слова: *фармацевтика, биотехнология, фармацевтическая промышленность, инсулин, инсулиновые препараты.*

Россия входит в ТОП-10 стран с высокой заболеваемостью сахарным диабетом. Согласно данным Минздрава РФ на конец 2015 г. в нашей стране насчитывается 4 418 305 больных этим недугом (3 % населения РФ). По сравнению с 2014 г. число заболевших увеличилось на 5,6 %, а в период с 2013 по 2015 гг. – на 23 %. 10 % всех случаев приходится на инсулинозависимый диабет (диабет 1-го типа) [1]. Для стран с численностью населения, как в России, в целях обеспечения лекарственной безопасности ВОЗ рекомендует наличие собственного производства инсулинов. Россия находится на пути к решению данной задачи. Ключевым драйвером для развития производства инсулиновых препаратов, как и фармацевтической промышленности в целом, стала утвержденная в 2009 г. «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» и созданная на нее ее основе государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы».

По данным IMS Health, объем российского рынка инсулинов по итогам 2015 г. составил 17,5 млрд. рублей (без учета региональной льготы); среднегодовой темп роста (CAGR) за период 2013 – 2015 гг. оказался равен 11 % [2]. На конец 2015 года рейтинг компаний на рынке инсулинов в России в стоимостном выражении выглядел следующим образом (таблица).

Таблица

РЕЙТИНГ КОМПАНИЙ НА РЫНКЕ ИНСУЛИНОВ В СТОИМОСТНОМ ВЫРАЖЕНИИ НА КОНЕЦ 2015 ГОДА

Производитель	Доля стоимостного объема рынка инсулиновых препаратов, %
ООО «Ново Нордиск»	37,2
ЗАО «Санофи-Авентис Восток»	36,2
Eli Lilly	18,1
ОАО «Фармстандарт-Уфавита»	4,0
ООО «Завод Медсинтез»	2,4
ОАО «Герофарм-Био»	1,5
Bioton S.A.	0,5
Wockhardt	0,1
ООО «НПЦ «ИБХ РАН»	<0,01
Итого	100

Наибольшие доли российского рынка инсулинов занимают две иностранных компаний – ООО «Ново Нордиск» и ЗАО «Санофи-Авентис Восток». Обе компании имеют локализованное производство по первичной и вторичной упаковке инсулиновых препаратов (Калужская и Орловская обл. соответственно). На третьем месте компания Eli Lilly, которая не так давно подписала с российской компанией ЗАО «Р-Фарм» договор о локализации в России производства инсулинов последнего поколения, сроки запуска нового производства пока не известны. Производство инсулиновых препаратов по полному циклу в России налажено лишь у двух предприятий: ОАО «Герофарм-Био» (Московская обл., пос. Оболенск) и ООО «НПЦ «ИБХ РАН» (г. Москва). Их общая доля на рынке инсулинов России невелика и составляет примерно 1,5 %. В ближайшее время ожидается запуск цеха по производству субстанции инсулина российской компании ООО «Завод Медсинтез» (Свердловская обл.). Возможен выход на производство субстанции компанией ОАО «Фармстандарт-Уфавита» (г. Уфа). Кроме того, у ОАО «Герофарм-Био» полным ходом идет строительство нового завода на территории промышленной зоны «Пушкинская» (г. Санкт-Петербург), где планируется производить инсулины последнего поколения. Конкуренцию российским предприятиям может составить компания Wockhardt (Индия), которая в сентябре 2016 г. объявила о подписании соглашения с российской компанией «Фармэко» о создании проекта по совместному производству инсулинов в России на площадках «Фармэко» в Москве и Московской области.

При определении доли отечественных инсулиновых препаратов на рынке возникают трудности. В российских нормативных документах на данный момент нет четкого определения понятия «отечественный препарат». Из-за неопределенности требований к данному понятию (включает ли это обязательное производство препарата по полному циклу), становится неясным, что подразумевается под процессом импортозамещения инсулиновых препаратов в нашей стране. В данной статье к отечественным препаратам были отнесены все инсулиновые препараты, выпускающиеся на территории России, вне зависимости от того, были ли они произведены по полному циклу или нет.

Как видно на рисунке, доля отечественных препаратов внушительна, что было достигнуто главным образом за счет локализации производств иностранными компаниями. Однако, следует учитывать, что в большинстве случаев это производство включает только стадии приготовления растворов, упаковки (пер-

вичной, вторичной) и фасовки готовой продукции и не включает стадии производства субстанции. Таким образом, можно констатировать, что реальное импортозамещение инсулиновых препаратов в России еще далеко не достигнуто.

Рис. Доля отечественных инсулиновых препаратов на российском рынке инсулинов.

В настоящий момент в Правительстве РФ активно ведется обсуждение возможных мер по стимулированию производства субстанций в России. Специфической особенностью российского рынка инсулинов является то, что более 90 % закупок инсулиновых препаратов осуществляются за счет государственных бюджетов, как федерального, так и региональных. Таким образом, государство имеет непосредственное влияние на этот рынок. Согласно постановлению Правительства РФ № 1289 от 30.11.2015 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд», преференции при госзакупках предоставляются компаниям, продукция которых производится на территории государств – членов Евразийского экономического союза (вне зависимости от глубины локализации). В качестве одной из возможных мер по стимулированию производства субстанции предлагается внести изменения в вышеуказанное постановление и ввести трехступенчатую систему госзакупок (правило «второй лишний»), согласно которой приоритет при госзакупках будет предоставляться производителям, работающим по полному циклу (включая производство субстанций). Послужит ли введение трехступенчатой системы драйвером для развития всей отрасли, сказать сложно. На этот счет имеются разные мнения.

Выводы

Рынок производства инсулина в России в перспективе следующих 2-5 лет будет расти за счет двух основных драйверов. Последующее увеличение числа инсулинозависимых станет драйвером к экстенсивному увеличению объема производства на уже существующих мощностях. За счет сложившейся на российском рынке инсулина ситуации, близкой к монопсонии, где государство, нацеленное на импортозамещение, как ключевой покупатель имеет существенную власть, необходимость развития глубокой локализации производства на всех этапах у фармпроизводителей становится очевидной. Поэтому второй существенный драйвер развития производства инсулина – перенос стадий производства субстанции в Россию за счет модернизации существующих мощностей и строительства новых заводов полного цикла, в том числе новыми для России крупными иностранными фармпроизводителями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфографика по диабету [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/029/710/ (Дата обращения: 25.02.2017).

2. Российский рынок инсулина и его аналогов продолжит расти [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.remedium.ru/pda/news/detail.php?ID=70121 (Дата обращения: 25.02.2017).

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF INSULIN PREPARATIONS' PRODUCTION IN RUSSIA

Shikhov A.E. 1th year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Author studies the current state of the insulin market and prospects of the demand growth in Russia. The article shows the analysis of the localization level of insulin production. Author researches possible changes in the industry due to the governmental actions, as a key stakeholder, and due to the market entry of new players.

***Keywords*:** pharmaceutical, biotechnology, insulin, insulin preparations.

REFERENCES

1. Diabetes infographics [electronic resourse]. – Mode of access: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/029/710/ (reference date: 25.02.2017).

2. The russian insulin market continues to grow [electronic resourse]. – Mode of access: http://www.remedium.ru/pda/news/detail.php?ID=70121 (reference date: 25.02.2017).

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ БЕТУЛИНА

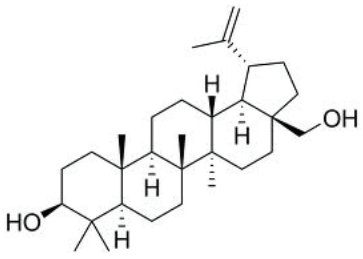
Щеткина Е.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Шиков А.Н.**, доктор фарм. наук
Санкт-Петербургская Химико-Фармацевтическая Академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

В настоящее время препараты природного происхождения становятся все более популярны, за счет их эффективности и широкого спектра фармакологического действия. В данной статье рассмотрены причины плохой растворимости, так же основные пути, позволяющие повысить биодоступность бетулина.

Ключевые слова: *бетулин, биологическая доступность, тритерпеновый спирт, механическая активация, мезопористые наночастицы кремнезема.*

Бетулин представляет собой биологически активное вещество, которое получают путем экстракции из коры березы (*betula pendula, betula alba*). [3] На сегодняшний день бетулин широко исследуется благодаря своей фармакологической активности. Бетулин обладает противовоспалительным, противовирусным, антибактериальным и другими свойствами.[12]



Однако существует ряд препятствий мешающих реализации бетулина в качестве лекарственного препарата. Основным из них является нерастворимость в воде и ограниченная растворимость в органических растворителях. Плохая растворимость осложняет разработку оральных лекарственных форм, т.к. плохая растворимость в желудочно-кишечном тракте затрудняет его всасывание.

Причины плохой растворимости

Бетулин – тритерпеноид лупанового ряда, имеет в строении одну двойную связь и две гидроксильных группы. Обе эти группы связаны с алкильными фрагментами и проявляют спиртовые свойства. За счет формы и размера частиц, бетулин не способен к растворению (рис. 1).

Способы повышения биодоступности

Биологическая доступность лекарственных средств-(синоним биодоступность лекарственных средств) определяется количеством действующего вещества, содержащегося во вводимом препарате, которое попадает в системный кровоток в неизмененном виде. [5-6]

Одним из способов увеличения биодоступности является использование вспомогательных веществ – носителей, а точнее механическая активация в их присутствие. В частности, происходит диспергирование и разупорядочение кристаллической структуры. Это способствует увеличению скорости растворения субстанции. [2-3]

В свою очередь носитель стабилизирует лекарственное вещество, путем взаимодействия компонентов с образованием водородных связей.

Чаще всего в качестве носителя выбирают водорастворимые полимеры или олигомеры природного и синтетического происхождения.

Полимеры выбирают из ряда аэросил, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон (ПВП) и др. [4]

Повышение растворимости обуславливается не только диспергированию бетулина, но и собилюзирующим действием носителей. В следствие чего образовываются межмолекулярные комплексы бетулина с носителем.

В случае взаимодействия бетулина с ПВП, вероятнее всего происходит образование водородных связей между ОН-группами бетулина и С=О-группами ПВП. [4]

Так же, возможно использование в качестве вспомогательного вещества: лактозу, манитол, глюкоза и фруктоза. В данном случае, приготавливают раствор биологически активного вещества в органическом растворителе и отдельно раствор вспомогательного вещества в воде. Смешивают раствор биологически активного вещества с необходимым количеством воды и отгоняют органический растворитель. После чего, добавляют раствор вспомогательного вещества и производят отгонку растворителя. Суспензию высушивают путем выпаривания в вакууме, лиофилизацией, вымораживанием или др. [11] Данный способ позволяет получить нанокомпозиции в виде порошка, в котором в качестве носителей выступают полигидроксилированные соединения, не имеющие реакционных групп для создания ковалентных связей, стабильных при хранении, обеспечивающих увеличение биодоступности, хорошо подходящих для перорального и ингаляционного применения, обеспечивающих повышение биологической доступности введенных в их состав активных соединений природного происхождения[11].

На сегодняшний день, существует перспективный метод повышения биодоступности с использованием мезопористых наночастиц кремнезема (МНК) [9]. МНК обладают достаточно высокой биосовместимостью, большой удельной поверхностью и упорядоченной системой пор, представляют существенный интерес с точки зрения создания своеобразных «умных» контейнеров для лекарственных средств, способных локально высвобождать свое содержимое под воздействием таких факторов, как изменение температуры, pH и т.д. [8].

Вывод

На сегодняшний день существует множество способов повышения биодоступности малорастворимых субстанций. Один из современных и малоизученных является введение бетулина в мезопористые наночастицы кремнезема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность// Химия в инт. Устойчивого развития. 2005. Т. 13,№ 1. С. 1-30.

2. Кислицин А.Н. экстрактивные вещества бересты: выделение, состав, свойства, применение//Химия древесины. 1994. №3. С. 3-28.

3. Толстиков Т.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А. Терпеноиды ряда Лупана – биологическая активность и фармакологические перспективы// Биоорганическая химия. 2006. Т. 32. С. 42-55.

4. Т.П. Шахтшнейдер, С.А. Кузнецова, М.А. Михайленко, Ю.Н. Маляр, В.В. Болдырев. Получение нетоксичных композитов бетулина с поливинилпирролидоном и полиэтиленгликолем// Journal of Siberian Federal University. Chemistry .1 .(2012), 52-60.

5. Тенцова А.Н. «Биодоступность и методы ее определения».//Фармация, 1989, № 2, С. 29.

6. Шохин И.Е., Раменская Г.В. Методы прогнозирования кишечной проницаемости лекарственных веществ с применением копьютерного моделирования// Научный журнал Биомедицина. №2. 2011. С. 35-40.

7. М.А. Михайленко, Т.П. Шахтинейдер, В.А. Дребущак, С.А. Кузнецова. Влияние механической обработки на свойства бетулина, диацетата бетулина и их смеси с водорастворимыми полимерами// Химия природных соединений. №2. 2011. 211-214.

8. М.М. Виноградова. Мезопористые наночастицы кремнезема: темплатный синтез и перспективы использования в качестве контейнеров для различных функциональных соединений// Физикохимия. 2013. С. 8-9.

9. Jixi Zhang, Jessica M Rosenholm. The viability of mesoporous silica nanoparticles for drug delivery// future Science Ltd. 2015.

10. Патент России RU 2184120 от 27.06.2002

11. Патент Россия RU 2410109

12. М. В. Карлина, О. Н. Пожарицкая, А. Н. шиков, В. Г. Макаров, С. Мирза, И. Мирошник, Р. Хилтунен. Биофармацевтическая оценка наносистем с бетулином для ингаляционного применения// Методы синтеза и технология производства лекарственных средств. 2010.

SUMMARY

WAYS TO IMPROVE THE BIOAVAILABILITY OF BETULIN

Shchetkina ES, 1st year master student
Saint-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy,
197376, St. Petersburg, ul. Prof. Popov, d. 14, Russian Federation

Currently, drugs of natural origin are becoming increasingly popular due to their effectiveness and wide spectrum of pharmacological action. This article discusses the causes of poor solubility, as the main ways that increase the bioavailability of betulin.

Keywords: *betulin, bioavailability, triterpene alcohol, mechanical activatio.*

REFERENCES

1. TOLSTIKOV G.A., Flekhter O.B., E.E. Shults, Baltina L.A. TOLSTIKOV A.G. Betulin and its derivatives. Chemistry and Biological Activity // Chemistry Int. Sustainable Development. 2005. Vol 13, № 1. S. 1-30.

2. A.N. Kislitsin extractives of birch bark: the selection, composition, properties, application // Chemical wood. 1994. №3. S. 3-28.

3. TOLSTIKOV T.G., Sorokina I.V., TOLSTIKOV G.A. Terpenoids number Lupana- biological activity and pharmacological perspectives // Bioorganic chemistry. 2006. T. 32. S. 42-55.

4. T.P. Shakhtshneider, S.A. Kuznetsova, M.A. Mikhailenko, Y.N. Painter, V.V Boldyrev. Production of non-toxic composite betulin with polyvinylpyrrolidone and polyethylene glycol // Journal of Siberian Federal University. Chemistry.1. 2012. 52-60.

5. A.N. Tentsova “Bioavailability and methods for determining the” // Pharmacy, 1989, № 2, P. 29.

6. Shokhin I.E., G.V Ramenskaya. prediction methods intestinal permeability of drugs with the use of Computer Simulation // Scientific Journal of Biomedicine. №2. 2011. pp 35-40.

7. M.A. Mikhailenko, E.T.C. Shahtineyder, V.A. Drebushchak, S.A. Kuznetsova. Effect on machining properties of betulin diacetate betulin and their mixtures with water soluble polymers // Chemistry of Natural Compounds. №2. 2011. 211-214.

8. M.M. Vinogradov. Mesoporous silica nanoparticles: Template Synthesis and prospects for the use as containers for various functional compounds // Physical chemistry. 2013. pp 8-9.

9. Jixi Zhang, Jessica M Rosenholm. The viability of mesoporous silica nanoparticles for drug delivery // future Science Ltd. 2015.

10. Russian Patent RU 2184120 of 27.06.2002

11. Patent Russia RU 2.410.109

12. M.V. Carlin, O. N.Pozharitskaya, A.N. Shikov, V. G. Makarov, S. Mirza and I. Miroshnikov ,R. Hiltunen. Biopharmaceutical evaluation of nanosystems with betulin for inhalation application // Methods of Synthesis and technology of drugs. 2010.

МАРКИРОВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК СРЕДСТВО ЗАЩИТЫ ОТ ПРОНИКНОВЕНИЯ НА РЫНОК ФАЛЬСИФИКАТА

Юдилевич И.И., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Куцына С.Б.**, канд. экон. наук

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия.

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

E-mail: igor.yudilevich@pharminnotech.com

Рассмотрена проблема фальсификации лекарственных препаратов и меры, направленные на противодействие проникновения фальсификата на российский рынок.

Ключевые слова: *маркировка, фальсификат, лекарственные препараты, фармацевтический рынок.*

Одним из приоритетов национальной фармацевтической промышленности является приоритет качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. В настоящее время нет ни одной страны полностью свободной от фальсификационных лекарственных средств, так как качество подделок возросло настолько, что их иногда невозможно отличить от оригинальных средств.

По оценкам различных источников на российском рынке количество фальсифицированных лекарственных препаратов составляет от 3 до 18%, а на мировом в целом находится от 1 до 10% фальсификата [1].

Основным способом борьбы с проникновением фальсификата на рынок является особая маркировка упаковки. Многие компании пытались защититься от подделывания их продукции с помощью различных рисунков, наклеек на своих упаковках препаратов. Но обычно этих мер хватало только на пару месяцев, прежде чем производители фальсификатов начинали делать такую же упаковку.

Директорат Европейской комиссии по здравоохранению и оценки рисков начал действовать в 2011 году выпустив Директиву 2011/62/EU для защиты цепочки поставок от фальсифицированной медицинской продукции. В Директиве описываются меры призванные предотвратить попадание фальсификатов в легальную закупочную сеть. Директива вводит использование QR-кода на упаковке лекарственных препаратов. Эти коды содержат серийный номер, номер продукта, номер партии и срок использования и позволяют отследить препарат от производителя до покупателя. Обязательной она станет с 2018 – 2019 годов. В США программа сериализации на федеральном уровне работает с 2015 года, но только на уровне серий, а на уровень отслеживания пачек выйдет с конца 2017 года[1].

В России решили пойти по такому же пути и так же ввести особую маркировку с помощью новых штрих-кодов. В течение 2017 г. в стране будет проведен эксперимент по маркировке контрольными (идентификационными) знаками и мониторингу за оборотом отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения. Данный проект полностью финансируется за счет средств федерального бюджета и осуществляется в 6 регионах РФ. Цель внедрения маркировки – это борьба с незаконным производством, ввозом и оборотом лекарственных препаратов. Цель эксперимента – доказать эффективность функционирования данной системы защиты лекарственных средств от фальсификата. Одним из условий, обеспечивающих реализацию проекта, является введение в эксплуатацию Федеральная государственная информационная система Мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя (ФГИС МДЛП), полностью интегрированную с ведомственными информационными

системами ключевых участников проекта маркировки. В рамках ФГИС МДЛП должен быть организован мониторинг сроков годности лекарственных препаратов, находящихся в обращении [2].

Программа эксперимента включает также предоставление информационных сервисов неограниченному кругу и проведение разносторонней рекламной компании в СМИ, популяризирующей возможность такой проверки.

Эксперимент не даст положительного результата без взаимодействия всех участников проекта и смежных ведомств. Так, например, Росздравнадзор проводит мониторинг зарубежных регуляторных решений, связанных с безопасностью лекарств по всему миру и оперативно информирует о них Минздрав РФ. По информации регуляторных агентств в США и Великобритании количество сообщений ежегодно направляемых в регуляторные органы указанных стран составляет 72 и 40 сообщений на 100 тыс. населения, соответственно. В России данный показатель установлен на уровне 9 сообщений на 100 тыс. населения [3]. Также необходимо обеспечить содействие надзорным и правоохранительным органам власти в проведении экспертизы фальсифицированных и некачественных лекарственных средств путем эффективного функционирования соответствующих организационных структур.

Изначально этот проект по маркировке лекарств планировалось запустить на препаратах, входящих в программу «7 нозологий», при этом все издержки государство брало на себя. Однако, сумма получилась слишком большой, поэтому было решено участие в пилотном проекте сделать добровольным как для производителей, так и для аптечных сетей, переложив все издержки на участников рынка. В итоге все затраты на приобретение необходимого оборудования для нанесения и считывания маркировки будут включены в цены препаратов[4]. Конечно, производители и аптеки могут этого не делать, но есть огромные сомнения, что они захотят остаться в таком «минусе». Также государство будет отслеживать рост цен на препараты, чтобы понять связан ли рост цен с затратами на штрих-коды или же причина кроется в недобросовестности предпринимателей, которые пытаются использовать маркировку как повод извлечь дополнительную прибыль. По оценкам различных экспертов ожидается рост цен в пределах от 1 до 20%.

Проблемными моментами в реализации данного эксперимента на наш взгляд являются: снижающаяся покупательная способность потребителей, высокий потенциал роста будущих расходов на оборудование и программное обеспечение участников программы; сильная региональная локализация российского фармацевтического рынка; крайне низкая осведомленность населения в вопросах безопасности лекарственных средств; персонифицированный доступ в АИС-Росздравнадзора и др. Большая часть потребителей лекарственных средств пока психологически инертна и не подготовлена к тому, чтобы стать активными участниками системы обратной связи с регуляторными органами и самим сообщать о проблемах при применении лекарственных средств.

Вывод

Результаты эксперимента по использованию маркировки как средства защиты от фальсификата позволят обеспечить как проверку на практике его идей и мероприятий, так и возможность принятия управленческих решений по выбору лучшей модели поведения его участников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forbes [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.forbes.ru/biznes/339175-obyazatelnaya-markirovka-lekarstv-kakogo-stoit-ozhidat-effekta (Дата обращения 16.02.2017г.).

2. Паспорт приоритетного проекта «Внедрение автоматизированной системы мониторинга движение лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя для защиты населения от фальсифицированных лекарственных препаратов и оперативного выведения из оборота контрафактных и недоброкачественных препаратов» (утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам) // протокол от 25 октября 2016 г. №9.

3. Журнал «Клиническая фармация» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://clinical-pharmacia.ru/digest/farmakonadzor/5510-rost-chisla-soobscheniy-o-nezhelatelnyh-reakciyah-pri-primenenii-lekarstv-roszdravnadzor-obyasnyaet-razvitiem-farmakonadzora.html (Дата обращения 12.02.2017г.).

4. VADEMECUM [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.vademec.ru/news/2017/02/10/proizvoditeli-ne-mogut-zakupit-oborudovanie-dlya-markirovki-preparatov/ (Дата обращения 12.02.2017г.).

SUMMARY

MARKING OF MEDICINES AS A WAY OF PROTECTING FROM COUNTERFEIT APPEARING ON THE MARKET

Yudilevich I.I., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The problem of the medicines' falsification and the operations aimed at counteraction to the appearing of counterfeit on the Russian market.

Keywords: *marking, counterfeit, medicines, pharmaceutical market.*

REFERENCES

1. Forbes [Electronic recource].– Access mode: http://www.forbes.ru/biznes/339175-obyazatelnaya-markirovka-lekarstv-kakogo-stoit-ozhidat-effekta (The date of reference 16.02.2017).

2. Passport of of the priority project "The implementation of an automated system of the medicines' transference from the manufacturers to the final customer to protect the population from the medicines counterfeit and the immediate withdrawal of defective products from the market" (approved by the Presidium of the Presidentional Council of The Russian Federation on strategic development and priority projects) protocol from October 25 , 2016 # 9.

3. The journal "Clinical Pharmacy" [Electronic resource].– Access mode: http://clinical-pharmacia.ru/digest/farmakonadzor/5510-rost-chisla-soobscheniy-o-nezhelatelnyh-reakciyah-pri-primenenii-lekarstv-roszdravnadzor-obyasnyaet-razvitiem-farmakonadzora.html (The date of reference 12.02.2017).

4. VADEMECUM [Electronic resource]. – Access mode: http://www.vademec.ru/news/2017/02/10/proizvoditeli-ne-mogut-zakupit-oborudovanie-dlya-markirovki-preparatov/ (The date of reference 12.02.2017).

ПОДБОР УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ И ОСАЖДЕНИЯ КОМПЛЕКСА ПЕПТИДОВ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРС

Яштубаева А.Д., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Глазова Н.В**., канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* anastasiya.yashtubaeva@pharminnotech.com

Проведен патентный поиск материалов, связанных с получением комплекса пептидов предстательной железы крупного рогатого скота (КРС). Предложены изменения в условиях проведения экстракции пептидов простаты. Изучен компонентный состав экстракта простаты КРС.

Ключевые слова: *пептиды простаты, органопрепараты, экстракция, гель-электрофорез.*

Концепция терапии, основанная на применении пептидных биорегуляторов при различных заболеваниях, была предложена и обоснована в ходе 30-ти летнего исследования, которое было осуществлено на базе Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) и Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологи. Вячеслав Морозов и Владимир Хавинсон были первыми, кто изолировал пептидные биорегуляторы многоклеточных систем из гипоталамуса, эпифиза и стенок сосудов в 1971 году [1]. Эти вещества были названы *цитомедины.*

Термином цитомедины принято обозначать низкомолекулярные пептиды пара- или аутокринной природы, выполняющие функцию трансспецифичных внутри- и межклеточных мессенджеров. Лекарственные препараты – пептидные биорегуляторы класса цитомединов – восстанавливают нарушенные, в результате патологического процесса или старения, функции тех органов или тканей, которые служат исходным материалом для их получения. Особенности технологии выделения этих пептидов нивелируют

их молекулярную видоспецифичность, в результате чего полученные препараты лишаются антигенных свойств и ассоциированных с ними побочных эффектов.

Технология получения цитомединов включает экстракцию уксусной кислотой полипептидных фракций из тканей КРС и свиней, их осаждение и последующую многоступенчатую очистку. Целью данной работы является подбор условий экстракции и осаждения высокомолекулярных белковых примесей (ВМБП) для улучшения технологии получения комплекса пептидов простаты КРС.

Экспериментальная часть

Объектом исследования является экстракт предстательной железы КРС, который получают из простат быков и половозрелых бычков.

В качестве основы для разработки технологии получения высокоочищенного комплекса пептидов простаты была использована технология, описанная в патенте РФ № 2579313 [2].

Для определения концентрации белка в экстрактах был применен метод определения белка по Бредфорду с использованием водного красителя Кумасси [3]. При построении калибровочных графиков использовались 7 стандартов белков с различными концентрациями.

Для изучения компонентного состава экстрактов был использован электрофорез белков в полиакриламидом геле в присутствии додецилсульфата натрия по Лэммли с концентрацией геля 15 % [4]. При этом использовались растворы Леммли, содержащие и не содержащие дитиотреитол (DTT) в качестве восстанавливающего агента, так как было показано наличие в составе экстракта белков, состоящих из нескольких субъединиц. Все пробы были предварительно разведены водой, разведения для каждой пробы подбирались экспериментально.

Получение экстракта, описанное в патенте РФ № 2579313, включает в себя:

- измельчение замороженной предстательной железы КРС;
- экстракцию 3% раствором уксусной кислоты с хлористым цинком с pH 3,3-3,8 в течение 42-45 часов при периодическом перемешивании измельченной ткани и температуре +15-20°С;
- осаждение балластных белков ацетоном в отношении от 2,0 до 2,5 л на 1 кг измельченной ткани;
- удаление балластных белков и жмыха сепарированием;

На первом этапе исследования было проведено параллельное получение двух экстрактов простаты – с использованием ацетона для предварительного осаждения примесей (технология патента) и без использования ацетона. Предварительно было сделано предположение, что небольшое количество ацетона, добавляемое в экстракционную смесь перед центрифугированием, необходимо для отделения вместе со жмыхом ВМБП. Однако, как это видно на рисунке 1, экстракты содержат одинаковые по молекулярным массам белковые фракции и различаются лишь по количеству примесей, создающих мутность самого экстракта и затемнение на дорожке электрофореграммы.

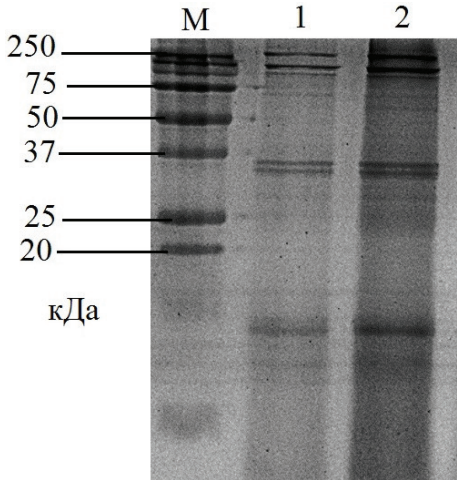


Рис. 1. Электрофореграмма образцов: М – маркеры, 1 – экстракт с ацетоном, 2 – экстракт без ацетона.

Мутность экстрактов, а так же их неприятные органолептические свойства могли стать следствием воздействия тканевых протеаз, которые при данной температуре и pH экстракции активно расщепляли

белки в экстрактах. Поэтому, на следующем этапе исследования получение экстракта было проведено при пониженной температуре +8 ^{O}C, при этом ацетон на данной стадии не использовался.

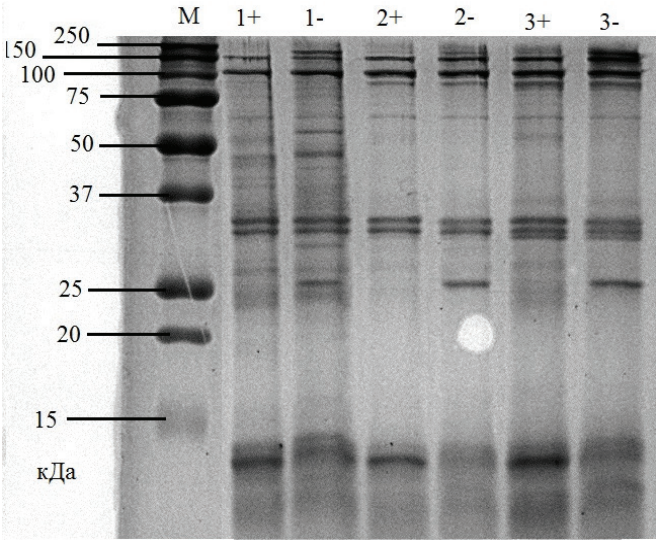


Рис. 2. Электрофореграмма: 1 – экстракт, полученный при пониженной температуре без ацетона; 2 – экстракт с ацетоном; 3 – экстракт без ацетона. Для всех проб «+» – с использованием DTT; «-» – без использования DTT.

Как видно на рисунке 2, экстракт, полученный при пониженной температуре, отличается компонентным составом от экстрактов, полученных ранее. Также, экстракт отличался меньшей мутностью, что указывает на необходимость снижения температуры на данной стадии.

Выводы

В ходе исследования была обоснована необходимость изменения температуры проведения экстракции в сторону ее понижения, а так же подбор другого способа осаждения высокомолекулярных белков вместо использования ацетона на стадии экстракции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ryzhak, G.A. Safety of Natural Peptide Bioregulators. / G.A. Ryzhak – St. Petersburg: IKF Foliant, 2002. – 20 p.

2. Способ получения средства для восстановления функции предстательной железы // Патент России № 2579313. 2016. Бюл. №10 / Сальникова С.А., Бубнова О.В., Макаев И.У. и др.

3. Instruction Manual, Quick Start™ Bradford Protein Assay [Электронный ресурс] // сайт компании Bio-Rad Laboratories Ltd. – Режим доступа: http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/4110065A.pdf/ (дата обращения: 18.11.2016).

4. A Guide to Polyacrylamide Gel Electrophoresis and Detection [Электронный ресурс] // сайт компании Bio-Rad Laboratories Ltd. – Режим доступа: http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/Bulletin_6040.pdf (дата обращения: 18.11.2016).

SUMMARY

SELECTION OF THE EXTRACTION AND PRECIPITATION CONDITIONS OF COMPLEX PEPTIDES OF THE PROSTATE GLAND OF CATTLE

Yashtubaeva A.A., 1st year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Spend a patent search-related materials to produce a complex of peptides of the prostate gland of cattle. Proposed changes in the conditions of the extraction of the prostate peptides. Studied component composition of cattle prostate extract.

Keywords: *prostate peptides, organopreparations, extraction, gel-electrophoresis.*

REFERENCES

1. Ryzhak, G.A. Safety of Natural Peptide Bioregulators. / G.A. Ryzhak – St. Petersburg: IKF Foliant, 2002. – 20 p.

2. A method for producing a remedy to restore the function of the prostate // Patent of Russia № 2579313. 2016. Bull. №10 / Salnikova SA, Bubnova OV, Makaev IU and etc.

3. Instruction Manual, Quick Start™ Bradford Protein Assay [Electronic resource] // The site of the company Bio-Rad Laboratories Ltd. – Available at: http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/4110065A.pdf/ (date accessed: 18.11.2016).

4. A Guide to Polyacrylamide Gel Electrophoresis and Detection [Electronic resource] // The site of the company Bio-Rad Laboratories Ltd. – Available at: http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/Bulletin_6040.pdf (date accessed: 18.11.2016).

СЕКЦИЯ 5. ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА НА ОСНОВЕ КОРНЕЙ МОРИНДЫ ЦИТРУСОЛИСТНОЙ

Агбади Р.К., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Каухова И.Е.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** raymond.agbadi@pharminnotech.com

Подобраны условия экстрагирования корней моринды цитрусолистной. Разработана технология сухого экстракта корней моринды цитрусолистной и определены показатели качества.

***Ключевые слова**: условия экстрагирования, сухой экстракт, моринда цитрусолистная, показатели качества.*

Morinda citrifolia (более известна как нони) тропическое растение из семейства мареновых, произрастает в Полинезии, Малайзии, Австралии, Индии и Юго-Восточной Азии [1,2]. Практически все части растения на протяжении тысячелетий использовались в народной медицине. Наиболее полезные части растений Morinda citrifolia – корни, плоды, листья и Morinda officinalis – корни. [1,2]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что в корнях моринды цитрусолистной, заготовленной на территории Ганы, содержится наибольшее количество действующих веществ [3].

Целью настоящего исследования явилась разработка технологии сухого экстракта из корней моринды цитрусолистной для дальнейшей разработки лекарственных средств на его основе.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили высушенные корни растения моринды цитрусолистной, собранные на территории страны Ганы. Предварительные исследование влияния природы экстрагента на выход экстрактивных веществ из сырья показали, что большее количество экстрактивных веществ из корней извлекается 70% спиртом.

С целью определения оптимального режима экстракции корней моринды цитрусолистной нами исследовано влияние таких основных технологических факторов, как продолжительность настаивания, гидромодуль. Метод экстракции мацерация. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ГИДРОМОДУЛЯ И ВРЕМЕНИ НА ПРОЦЕСС ЭКСТРАКЦИИ КОРНЕЙ МОРИНДЫ ЦИТРУСОЛИСТНОЙ

Гидромодуль	Время экстракции, мин				
	20	30	60	90	120
1:10	10,44±0,53	10,59±0,43	11,53±0,52	12,13±0,37	12,48±0,34
1:20	14,46±0,32	15,53±0,50	16,51±0,46	17,07±0,16	17,46±0,32
1:30	16,63±0,55	17,20±0,15	19,25±0,41	20,67±0,63	21,05±0,63
1:40	17,2± 0,16	18,11±0,25	19,93±0,45	21,49±0,49	21,97±0,53
1:50	17,73±0,45	18,69±0,48	20,16±0,41	21,86±0,52	22,64±0,29

Исследования показали, что выход экстрактивных веществ прямо пропорционален времени экстрагирования. Однако после 60 минут экстракции переход экстрактивных веществ в экстрагент незначителен,

не более 2,04 %. С повышением гидромодуля до 1:40 и 1:50 экстрактивность увеличилась не более чем на 9,63 %,при этом использование соотношение сырья к экстрагенту 1:30 обеспечивает высокий выход экстрактивных веществ.

На основании полученных результатов были определены следующие условия экстрагирования: экстрагент 70% этиловый спирт, соотношение сырья к экстрагенту 16:30, время экстракции 60 мин.

В подобранных условиях экстрагирования корней моринды цитрусолистной по типовой схеме были наработаны серии сухого экстракта.

На основании проведенного комплекса исследований в соответствии с требованиями и методами анализа ГФ XIII изд. [4] были определены основные показатели качества, представленные в таблице 2.

Таблица 2

СПЕЦИФИКАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ МОРИНДЫ ЦИТРУСОЛИСТНОЙ

Тесты	Методы	Нормативные требования	Экспериментальные значения
Описание	Визуально	Порошок темно-коричневого цвета, со специфическим запахом	Порошок темно-коричневого цвета, со специфическим запахом
Подлинность флавоноидов	ТСХ	Не менее двух пятен с Rf 0,47-0,93, соответствующие флавоноидами	Не менее двух пятен с Rf 0,47-0,93, соответствующие флавоноидами
Количественное определение флавоноидов, %	Спектрофотометрический	Не менее 12	12,7 ± 0,3
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ XIII	Не более 5,0	1,8 ± 0,5
Тяжелые металлы, %	ГФ XIII	Не более 0,01	0,004 ± 0,0005
Упаковка	Соответствует	По 5 г в герметичную полимерную тару	По 5 г в герметичную полимерную тару
Хранение	Соответствует	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С

Выводы

На основании полученных результатов были определены следующие условия экстрагирования корней моринды цитрусолистной: экстрагент 70% этиловый спирт, соотношение сырья к экстрагенту 1630, время экстракции 60мин.

В подобранных условиях экстрагирования корней моринды цитрусолистной были наработаны серии сухого экстракта и проведена его стандартизация.

ЛИТЕРАТУРА

1.Wei G.J., Huang T.C., Huang A.S., Ho C.T. Flavor compounds on Noni fruit (*Morinda citrifolia*) juice // Dtsch. Lebensmitt. Rundsch. 2006; 102. P. 58-61.

2. Singh D. R. *Morinda citrifolia* L. (Noni): A review of the scientific validation for its nutritional and therapeutic properties // Journal of Diabetes and Endocrinology. 2012; Vol. 3 (6), P. 77-91.

3. Sorokin V.V., Kaukhova I.E., Agbadi R.K Explosive Boiling Technology as the Intensification Process of Extraction of Medicinal Plants // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии». – 2015 г. – Т. 13. – С. 18.

4. Государственная фармакопея XIII издания. – М.: Медицина, 2015. – 908 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF DRY EXTRACT TECHNOLOGY BASED ON THE ROOT OF MORINDA CITRUSOLISTIC

This paper focuses on the conditions chosen for the extraction of the roots of *Morinda citrifolia*. It further explains the technologies developed, of dry extracts with the roots of *Morinda citrifolia*, and identified key quality indicators.

Keywords: *conditions of extraction, dry extracts, morinda citrifolia, quality indicators.*

REFERENCES

1.Wei G.J., Huang T.C., Huang A.S., Ho C.T. Flavor compounds on Noni fruit (*Morinda citrifolia*) juice. // Dtsch. Lebensmitt. Rundsch. 2006; 102. P. 58-61.

2. Singh D. R. *Morinda citrifolia* L. (Noni): A review of the scientific validation for its nutritional and therapeutic properties// Journal of Diabetes and Endocrinology. 2012; Vol. 3 (6), P. 77-91.

3. Sorokin V.V., Kaukhova I.E., Agbadi R.K Explosive Boiling Technology as the Intensification Process of Extraction of Medicinal Plants// Reviews of Clinical Pharmacology and Medicinal Therapy». – 2015. – T. 13 P. 18.

4. Russian State Pharmacopeia XIII edition. M.: Medicine, 2015. – 908 p.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ДЛЯ ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Алексеева В.А., магистрант 2 года обучения

Руководитель: **Смехова И.Е**., докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail*:** valentine-alekseeva-93@mail.ru

Суппозитории – сложная лекарственная форма, состоящая из лекарственных веществ, которые определяют лечебные свойства, и вспомогательных веществ (суппозиторной основы), обеспечивающих суппозиториям надлежащий объем, необходимую концентрацию лекарственных веществ, нужные физико-химические свойства. Суппозитории получают с применением последовательно выполняемых технологических операций. Процесс обработки в целом называется технологическим процессом. В работе рассмотрены разработка состава и технология получения двухкомпонентных суппозиториев и показатели качества суппозиториев.

Ключевые слова: *духкомнонентные суппозитории, показатели качества, суппозитрные основы.*

В настоящее время большой интерес представляют комбинированный состав суппозиторий. В состав могут входить различные вспомогательные вещества или использование несколько действующих компонентов.

Суппозитории – сложная лекарственная форма, состоящая из лекарственных веществ, которые определяют лечебные свойства, и вспомогательных веществ (суппозиторной основы), обеспечивающих суппозиториям надлежащий объем, необходимую концентрацию лекарственных веществ, нужные физико-химические свойства

В промышленном производстве суппозиториев используется широкий ассортимент основ и специальное оборудование. В технологии суппозиториев очень важным являются следующие факторы: степень дисперсности лекарственных веществ, способ введения лекарственных веществ в основу, время, скорость и порядок смешивания компонентов, температурный режим и другие параметры. Они влияют на консистенцию, реологические свойства, однородность, стабильность при хранении. В фармацевтическом производстве приходится приготавливать комбинированные суппозитории, содержащие компоненты, растворимые и не растворимые в основе или в воде. В зависимости от сложности от сложности рецептуры суп-

позиториев и физико-химических свойств, входящих в их состав, рассматриваются различные варианты технологических схем производства.

Подготовка исходных материалов включает подготовку лекарственного вещества и основы. Субстанции, не растворимые в основе, должны быть представлены частицами заданного размера. Липофильные или жировые абсорбционные основы расплавляются, при необходимости фильтруются. Композиционные жировые основы получаются сплавлением компонентов с последующим фильтрованием. Гидрофильные основы: полиэтиленовую основу готовят сплавлением ПЭО разной молекулярной массы. К вспомогательным веществам относят различные классы веществ, общим для которых является обеспечение определенных технологических функций при изготовлении лекарственного препарата. Одним из требований к составу лекарственного препарата является функциональная обоснованность применения вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества, предназначенные для изготовления суппозиториев, классифицируются в зависимости от происхождения и назначения. В зависимости от назначения вспомогательные вещества, используемые в производстве суппозиториев подразделяются на следующие группы: основы-носители, вещества повышающие температуру плавления и вязкость, гидрофобные растворители, вода и гидрофильные растворители, эмульгаторы типа масло/вода и вода/масло, вещества, облегчающие диспергирование и другие. Множество имеющихся сегодня на рынке вспомогательных веществ, применяемых в технологии суппозиториев, можно оценить в связи с их практическим использованием и в плане стандартизации, то есть наличия детальной спецификации (данные об ингредиентах, их основе, физико-химических свойствах, стабильности и так далее).

Регламентируются следующие показатели качества суппозиториев:

• Внешний вид – суппозитории должны иметь определенную одинаковую форму и размер; обладать твердостью, обеспечивающие удобство применения;

• Однородность суппозиторной массы. Определяется визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений; допускается наличие воздушного стержня.

• Температура плавления суппозиториев на липофильной основе не должна превышать 37 ^{o}C.

• Время полной деформации не должно превышать 15 минут.

• Время растворения суппозиториев не должнв превышать 1 часа.

• Однородность дозирования. Целью испытания на однородность дозирования является контроль равномерности распределения действующего вещества по отдельно взятым единицам дозированной лекарственной формы.

Экспериментальная часть

Объектами исследования являются суппозитории двухкомпонентного состава. Рассматривается описание суппозиториев, однородность массы, однородность дозирования, подлинность, количественное содержание, температура плавления, время полной деформации, распадаемость и растворение.

Выводы

В ходе работы был рассмотрен состав двухкомпонентных суппозиториев с использованием различных основ. Были проведены исследования согласно нормативным характеристикам суппозиториев: описание суппозиториев, однородность массы, однородность дозирования, подлинность, количественное содержание, температура плавления, время полной деформации, распадаемость и растворение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтическая разработка. Концепции и практические рекомендации. – М, 2015, 471 с.

2. Фармацевтическая технология суппозиторий – М, 2015, 554 с.

3. Кондратьева, И.А., Смехова, И.Е. Требования фармакопей к ректальным суппозиториям. – 2012. – С. 54-56.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF TWO-COMPONENT COMPOSITION FOR SUPPOSITORY

Alekseeva V.A., 2st year Master's degree student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

Suppositories are complicated dosage form consisting of drugs, curative properties are determined, and auxiliaries (suppository base), providing an appropriate amount of suppositories, the desired concentration of drug, the desired physical and chemical properties. Suppositories are prepared by using the process steps performed sequentially. The treatment process as a whole is called a process. The paper discusses the development of composition and technology of production of binary suppositories and quality indicators suppositories.

Keywords: *two-component composition for suppositories, quality indicators, suppositories base.*

REFERENCES

1. Pharmaceutical Development. Concepts and practical advice. – M., 2015, 471 p.
2. The pharmaceutical suppository technology – M, 2015, 554 p.
3. Kondratyev, I.A., Smekhova I.E. Pharmacopoeia requirements for rectal suppositories. 2012; P. 54-56.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Алиева Е.А., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Буракова М.А.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** elena.alieva@pharminnotech.com

Заболевания печени занимают ведущее место среди болезней органов пищеварения. Сложившаяся ситуация требует все более частого назначения гепатопротекторов.

Данная статья содержит информацию о механизмах действия, а также возможностях применения основных гепатопротекторов, которые представлены на российском рынке.

Ключевые слова: *гепатопротекторы, классификация, гепатопротекторный эффект.*

Патогенетические механизмы повреждения печени весьма многообразны, однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом, а в дальнейшем и развитием фиброза. По данным эпидемиологического исследования DIREG L 01903, в России от неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) страдают 27% взрослого населения страны [2].

В анатомо-терапевтической классификации Всемирной организации здравоохранения отсутствует объединение лекарственных препаратов под общим названием «гепатопротекторы». Тем не менее, существует достаточно широкий спектр лекарственных средств, называемых «гепатопротекторами». Принципиальное направление действия препаратов данной группы, при учете отсутствия прямого воздействия на этиологию заболевания, является влияние на патогенетические механизмы, лежащие в основе заболевания печени, и замедление прогрессирования заболеваний.

Группа гепатопротекторов в России включает более 80 лекарственных средств.

Ниже приводится классификация, представленная С.В. Оковитым (2012), согласно которой все гепатопротективные препараты делятся на пять основных групп [5].

1. Препараты растительного происхождения:
1.1. Препараты расторопши.
1.2. Препараты других растений (артишок, семена тыквы).
2. Препараты животного происхождения.

3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).
4. Препараты с преимущественно детоксицирующим действием:
4.1. Препараты прямого действия;
4.2. Препараты непрямого действия:
4.2.1. Уменьшающие образование эндогенных токсикантов;
4.2.2. Активирующие образование эндогенных детоксикантов;
4.2.3. Ускоряющие метаболизм токсикантов.
5. Препараты разных групп.

Далее рассмотрены основные представители группы гепатопротекторов и предполагаемые механизмы их действия [3,4,5].

1. ***Препараты растительного происхождения. Препараты на основе силимарина***

Силимарин – общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Из них наибольшей активностью обладает силибинин.

Установлено, что *мембраностабилизирующее действие*силимарина обусловливается его конкурирующим взаимодействием с рецепторами к соответствующим токсинам на мембране гепатоцитов. Силимарин оказывает *метаболитические и клеточнорегулирующие эффекты*, регулируя проницаемость клеточной мембраны. Кроме того, силимарин препятствует проникновению в клетку некоторых гепатотоксических веществ.

2. ***Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)***

Применение эссенциальных фосфолипидов в качестве источника структурных элементов клеточных мембран подтверждено в многочисленных исследованиях.

Эссенциальные фосфолипиды являются мощными *антиоксидантами*, улавливают свободные радикалы, защищая от их действия здоровые клетки печени, и одновременно восстанавливают поврежденные. *Мембраностабилизирующее* и гепатопротекторное действие достигается путем непосредственного встраивания молекул эссенциальных фосфолипидов в структуру поврежденных биологических мембран гепатоцитов, замещая эндогенные фосфолипиды.

3. ***Препараты на основе урсодезоксихолевой кислоты***

В результате действия на желудочно-кишечную циркуляцию желчных кислот уменьшается содержание гидрофобных (потенциально токсичных) кислот, разрушающих клеточную мембрану, тем самым оказывая *цитопротективное действие.* За счет уменьшения всасывания холестерина в кишечнике и других биохимических эффектов оказывает гипохолестеринемическое действие.

Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и ингибированием выброса противовоспалительных цитокинов. Достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом и алкогольным стеатогепатитом.

4. ***Препапаты аминокислот***

Препараты преимущественно детоксицирующего действия.

Адеметионин – природное вещество, производное аденозинтрифосворной кислоты и L – метионина, которое синтезируется в печени.

Адеметионин участвует в синтезе глутатиона (природного антиоксиданта) чем обеспечен его *антиоксидантный эффект*.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об *ускорениирегенерации* печеночной ткани и замедлении развития фиброза.

Другая аминокислота L-орнитин-L-аспартат применяется при печеночно-клеточной недостаточности различного генеза, сопровождающиеся гипераммониемией. Способствует нормализации кислотно-основного состояния организма, выработке инсулина и соматотропного гормона. Собственно гепатопротекторное действие препарата (снижение выраженности цитолиза, улучшение участия гепатоцита в пигментном обмене, нормализация белковосинтетической функции печени) уступает по выраженности *детоксицирующему эффекту*.

Таблица

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГЕПАТОПРОТЕВТОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОЛОГИИ

Патология печени	Эссенциальные фосфолипиды	Адеметионин	Силимарин	УДХК
Острые и хронические вирусные гепатиты	+	–	–	+
Лекарственное токсическое поражение печени	+	+	+	+
Алкогольная болезнь печени	+	+	+	+
Неалкогольный стеатогепатит	+	+	+	+
Холестаз у беременных	–	+	–	–
Аутоиммунный гепатит	+	–	+	+
Первичный билиарныйцироз	–	–	–	+
Холангит	–	+	–	+
Муковисцидоз печени	–	–	–	+

В ряде случаев целесообразно сочетанное применение гепатопротекторов из разных групп. Выбирая гепатопротекторы с различными механизмами действия можно воздействовать на разные звенья патогенеза заболевания. Примером может служить комбинированный препарат Фосфоглив, в состав которого входит два компонента: описанные ранее эссенциальные фосфолипиды и глицирризиновая кислота (обладает *противовоспалительным действием*, а гепатопротекторное действие оказывает благодаря *антиоксидантной* и *мембраностабилизирующей активности*).

Отечественными учеными была разработана субстанция 4,4’-(пропандиамидо) дибензоат натрия – производноемалоновой кислоты. По результатам доклинических исследований субстанция обладает *антистеатозной*и *гипохолестеринемической активность*, а также низкой токсичностью.

Механизм действия 4,4’-(пропандиамидо)дибензоата натрия предположительно реализуется за счёт функционального антагонизма с сукцинатами и потенциальной блокады протеин-тирозин фосфатазы (PTP) 1B. Также конкурентно препятствует избыточномусукцинилированию регуляторных белков, наблюдающемуся при широком спектре метаболических заболеваний (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, жировая болезнь печени), уменьшая повреждающее действие сукцината. Сочетание антисукцинатной и анти-PTP активностей у 4,4’-(пропандиамидо)дибензоата натрия делает его перспективным в качестве средства с антистеатозной активностью.

Несмотря на имеющиеся в клинической практике гепатопротекторные препараты, разработка нового эффективного лекарственного препарата, которое позволило бы расширить действующий арсенал препаратов с данным видом терапевтического действия, является актуальной на сегодняшний день.

ЛИТЕРАТУРА

1. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium /D. Schuppan [et al]. // J. Hepatol. – 2000. – № 30. – P. 1099- 1104.

2. Драпкина, О.М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREGL01903) / О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин// Рос. Журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014.−Т.24, № 4 – с. 32-38

3. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека. –2007. – №13 (147). – С. 14-18.

4. Новиков В.Е., Климкин Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клинической фармакологии лекарственной терапии. – 2005. – Т. 4, №1. – С. 2-20.

5. Оковитый С.В, Гепатотропные средства: современное состояние проблемы./ Оковитый С.В., Суханов Д.С., Романцов М.Г. // Терапевтический архив. – 2012. – № 2. – с. 62-68.

SUMMARY

HEPATOPROTECTORS IN CLINICAL PRACTICE

Alieva, E. A., ASP. 1 year of study

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;

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

The liverpathologies take one of the leading places among the diseases of the digestive system. In this regard hepatoprotectors are required more frequent using.

This articleis aboutaction mechanisms and possibilities of application leading hepatoprotectors, which are presented on the Russian market.

Keywords*: hepatoprotectors, classification of hepatoprotectors, hepatoprotective effect.*

REFERENCES

1. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium / D. Schuppan [et al]. // J. Hepatol. – 2000. – № 30. – P. 1099-1104.

2. Drapkina, O. M. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease Russia (Results of open multicenter prospective study DIREG L 01903) / O. M. Drapkina, V. T. Ivashkin// ROS. Sib. Of gastroenterology, gepatol, koloproktol. – 2014. – Vol. 24, No. 4. pp. 32-38.

3. Nikitin I. G. Medications: myths and real opportunities // Farmateka. – 2007. – №13 (147). – P. 14-18.

4. Novikov V. Y., Klimkin E. I. Pharmacology of hepatoprotectors // Reviews on clinical pharmacology of drug therapy. – 2005. – Vol. 4, No. 1. – P. 2-20.

5. Okovity C., Hepatotropic means: current state of the problem./ Okovity S. V., Sukhanov D. S., Romantsov M. G.// Therapeutic archive – 2012. – No. 2. – p. 62-68.

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ЭКСТРАКЦИИ НА ВЫХОД ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ТРАВЫ КАСАТИКА МОЛОЧНО-БЕЛОГО

Ароян М.В., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Каухова И.Е.,** докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail*:** mariya.aroyan@pharminnotech.com

Рассмотрено влияние способа экстракции на выход флавоноидов из травы касатика молочно-белого на примере дробной мацерации и экстракции с воздействием ультразвука.

Ключевые слова: *ультразвук, мацерация, флавоноиды, касатик молочно-белый.*

Фитотерапия была и остается важной частью комплексной терапии различных заболеваний. Относительная низкая частота побочных явлений и возможность длительного приема растительных препаратов способствует расширению сырьевой базы лекарственных растений. Перспективным объектом для разработки фитопрепаратов является касатик молочно-белый, обладающий, благодаря разнообразному фитохимическому составу, широким спектром фармакологических свойств [1,2].

Целью настоящего исследования являлось изучение изменения выхода флавоноидов при ультразвуковой (УЗ) экстракции из травы касатика молочно-белого, произрастающего на территории Забайкалья.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служило воздушно-сухое сырье (трава) касатика молочно-белого, собранное в июле 2015 года в Забайкалье, с. Орловское. В качестве экстрагента использовали 40% спирт этиловый.

Ультразвуковая экстракция сырья проводилась на установке с рабочей частотой 35 кГц при температуре 50 °С. Обработку начинали с 3 минут, максимальное время воздействия составляло 25 минут. Для установления влияния УЗ на биологически активные соединения в извлечениях проводили качественный анализ методом тонкослойной хроматографии.

Количественное определение флавоноидов в полученных извлечениях проводили методом дифференциальной спектрофотометрии [1,2]. Результаты эксперимента представлены в таблице.

Таблица

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА УЗ ЭКСТРАКЦИИ НА КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ЭКСТРАКТЕ

Время воздействия УЗ в мин.	Содержание флавоноидов в пересчете на эмбинин, %
3	1,1±0,5
5	1,8±0,4
7	2,8±0,5
10	3,2±0,5
15	2,8±0,5
20	1,9 ±0,4
25	0,9±0,5

Выводы

Максимальное содержание флавоноидов достигается в интервале от 7 до 15 минут воздействия ультразвука. Результаты хроматографирования в системе бутанол : уксусная кислота : вода 4:1:2 и 15% кислоте уксусной показали, что под воздействием ультразвука деструкции соединений не происходит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ланина Н.Е. Разработка технологии настойки из травы касатика молочно-белого и ее стандартизация [Текст]: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук (15.00.01)/ Ланина Наталья Евгеньевна; С.-Петерб. гос. хим.-фармацевт. акад. – Санкт-Петербург, 2003. – 23 с.

2. Пряхина Н.И. Фитохимическое изучение Касатика молочно-белого IrislacteaPall. [Текст]: автореф. дис. на соиск. степ. канд. фармац. Наук (14.04.02)/ Пряхина Нина Ивановна; ЛХФА. – Л, 1984. – 24 с.

SUMMARY

INFLUENCE METHOD OF EXTRACTING FLAVONOIDS FROM EXIT GRASS IRIS LACTEA

Aroyan M.V., pg. 1 year of study
Saint-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy;
14,Prof. PopovSt., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The effect of extraction method on the yield of flavonoids from herb iris milky white on an example of fractional maceration and extraction with sonication.

Keywords: *ultrasound, maceration, flavonoids, iris milky white.*

REFERENCES

1. Lanina N.E. Development of technology infusion of herbs iris milky-white and its standardization [Text]: Author. Dis. on soisk. scientists. step. cand. Pharm. Sciences (15.00.01) / Lanina Natalia E.; St. Petersburg. state. Chem-pharmacist. Acad. – St. Petersburg, 2003. – 23 p.

2. Pryakhina N.I. Phytochemical study of the iris milky white Iris lactea Pall. [Text]: Author. Dis. on soisk. step. cand. Pharmacy. Sciences (14.04.02) / Pryakhina Nina; LHFA. – JI, 1984. – 24 p.

РАЗРАБОТКА ТЕХНИЧЕСКОГО ЗАДАНИЯ НА УСТАНОВКУ ЛИОФИЛЬНОЙ СУШКИ С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ

Багаев И.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук., доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: ivan.bagaev@pharminnotech.com

Продемонстрированы подходы к разработке технического задания на установку лиофильной сушки с учетом анализа рисков.

Ключевые слова: *лиофильная сушилка, сублимационная сушка, спецификация требований пользователя, анализ рисков.*

В настоящий момент постоянно идет поиск новых методов, которые позволяют осуществлять процесс стабилизации гидролитически неустойчивых и термолабильных лекарственных веществ. Одним из таких методов является технология лиофильной (сублимационной) сушки, которая в последнее десятилетие очень активно развивается, так как количество препаратов, полученных данным способом, постоянно возрастает. Причиной тому служит высокое качество, стабильность и длительный срок хранения получаемых продуктов и незаменимость сублимационной сушки, прежде всего, в фармацевтической и биотехнологической промышленностях для высушивания термолабильных и гидролитически неустойчивых, окисляющихся и дорогостоящих лекарственных веществ биологического происхождения, например, плазмы крови, вакцин, сывороток, также для различного типа антител (моноклональных антител, поликлональных антитела, аутоантител), для интерферонов с различными типами клеток-продуцентов и для других различных веществ таких, как витамины, гормоны, антибиотики и др. [1]. Также данный вид сушки применяется не только для изготовления готовых лекарственных форм, но и для получения субстанций.

Основным достоинством и отличительной особенностью сублимационного обезвоживания является то, что данный процесс протекает при отрицательной температуре и глубоком вакууме [2]. Сам же процесс начинают с того, что высушиваемый продукт проходит предварительную стадию замораживания, затем при помощи подачи теплоагента и понижении давления происходит удаление влаги за счет сублимации – фазового перехода из твердого состояния в парообразное, минуя жидкое. Заключительным этапом в проведении сублимационной сушки является удаление связанной влаги за счёт создания глубокого вакуума.

Однако наряду с достоинствами лиофильных сушилок существуют и недостатки, которые заключаются в том, что их аппаратурное оформление является сложным и дорогостоящим. А сам процесс сушки является длительным, его осуществление очень трудоемко и требует больших затрат электроэнергии.

В настоящее время на рынке фармацевтического оборудования производителей промышленных лиофильных сушилок можно представить следующие ведущие фирмы как Tofflon (Китай), GEA (Германия), Optima pharma (Германия), Lyomac (Китай), Zirbus (Германия), Telstar (Испания). Все эти производители гарантируют качество, вариативность и оснащенность своей продукции, которая соответствует всем правилам GEP и GMP.

Для того, чтобы приобрести лиофильную сушилку необходимо знать перечень необходимых опций (производительность, наличие различных датчиков и т.д.) и параметров, например, встраиваемость в помещения, габариты, автоматическая загрузка/выгрузка, изоляторное исполнение и др., которые лягут в основу технического задания (ТЗ) или User Requirement Specification (URS) – спецификация требований пользователя, которое используется для определения требований и ожиданий пользователя конечного про-

дукта. Под конечным продуктом подразумеваются как сами лиофильные сушилки, так и встраивание их в непрерывные линии по производству готовых лекарственных форм, а также программное обеспечение, которым должна быть укомплектована система в рамках реализуемого проекта.

Спецификация требований пользователя (URS) служит отправной точкой для выполнения квалификации проекта, когда документально подтверждается, что предложенный проект лиофильной сушилки является пригодным для применения по назначению и соответствует требованиям GMP. Это означает, что завершающим этапом фазы проектирования является проверка на предмет полного соответствия всем требованиям URS и спецификаций, полученных от поставщика. Все требования URS должны быть прослеживаемыми в функциональной спецификации (FDS) и детальных спецификациях проекта (DDS) и быть подобраны с учетом анализа рисков. [3] После того, как лиофильная сушилка сконструирована, то ее установку, функционирование и эксплуатационные параметры валидируют путем квалификации монтажа (IQ), квалификации функционирования (OQ) и квалификации эксплуатации (PQ) согласно стандартным операционным процедурам (СОП) [3]. После того как все эти стадии пройдены, проводят заводские приемочные испытания лиофильных сушилок на заводе изготовителя (FAT). А после доставки оборудования заказчику, проводят испытания на производственной площадке пользователя (SAT).

Таким образом, основная задача ТЗ – формализовать требования заказчика (пользователя) по назначению и характеристикам к создаваемому (в специальном, индивидуальном исполнении) или покупаемому (если это серийное оборудование) технологическому оборудованию. Создание данного документа является ключевой стадией, ведь именно в нем заложены основные элементы качества продукции, которые способствуют снижению рисков. И именно соблюдение этих нормативных требований в дальнейшем дает экономический эффект, а в конечном счете и быстрый запуск производства продукции без существенных проблем. Поэтому заказчикам оборудования необходимо быть предельно ответственными при составлении ТЗ (URS) и понимать, какие опции, размеры и производительность машины необходимы для изготовления лекарственной продукции и оценивать это с учетом возможных рисков.

В ходе работы будут представлены подходы к разработке технического задание на установку лиофильной сушки с учетом анализа рисков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Технологии фармацевтического производства. Сублимационная сушка. – URL: http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/sublimatsionnaya-sushka.html.

2. Журнал «Фармацевтическая отрасль», декабрь № 6 (47) – 2014. – 62 с.

3. Журнал «Фармацевтические технологии и упаковка» № 2 – 2009. – 23 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF USER REQUIREMENT SPECIFICATION ON THE INSTALLATION FREEZE DRYER, INCLUDING ANALYSIS OF RISKS

Bagaev I.A., 4th year graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

Showcased approaches to the development of user requirement specification on the installation freeze dryer, including analysis of risks.

Keywords: *freeze dryers, freeze-drying, the specification of user requirements, risk analysis.*

REFERENCES

1. Pharmaceutical Production Technology. Freeze-drying. [Internet access URL http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/sublimatsionnaya-sushka.html].

2. The Magazine “Pharmaceutical industry”, December number 6 (47) – 2014 – 62.

3. The magazine “Pharmaceutical Technologies and Packaging» № 2 – 2009 – 23.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ПОЛИЭКСТРАКТА ИЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО СБОРА

Баймухаметов И.Р., студ. 4 курса
Руководитель: **Кудашкина Н.В.,** докт. фарм. наук, проф.
Башкирский государственный медицинский университет
450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3, Российская Федерация

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

Проведены исследования по выбору оптимальных условий получения полиэкстракта на основе гепатопротекторного сбора. Выбраны экстрагенты и соотношение фаз экстракции: вода очищенная – 1:14, этиловый спирт 40% – 1:18 и этиловый спирт 70% – 1:14.

Ключевые слова: *гепатопротекторный сбор, полиэкстракт, условия экстрагирования, соотношение фаз.*

В настоящее время актуальным является разработка рациональных лекарственных форм на основе лекарственного растительного сырья, что позволило бы улучшить способ применения, увеличить точность дозирования и срок годности применяемого препарата. Экстракты яляются одной из таких лекарственных форм [2]. В основе производства полифракционных экстрактов (полиэкстрактов) лежит представление, что обычно галеновые препараты не могут содержать все биологически активные вещества лекарственного растения, поскольку один экстрагент не способен извлечь весь комплекс биологически активных веществ. Если же растительное сырье последовательно обрабатывать разными экстрагентами, то объединенные фракции будут содержать комплекс соединений, близкий химическому составу растительного сырья в целом.

Цель исследований – разработка оптимальных условий получения полиэкстракта из растительного сбора.

Экспериментальная часть

Объектом исследования стал растительный сбор, разработанный в качестве гепатопротекторного средства на кафедре фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии БГМУ.

Для выявления оптимальных условий экстракции использовали методику ГФ XIII, ст. «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» (метод 1) и определяли лучшие по экстрактивным возможностям экстрагенты и соотношение фаз [1]. Температурный режим экстракции (водяная баня, электроподогрев) определялся видом экстрагента. В качестве экстрагента использовали следующие растворители: воду очищенную, спирт этиловый в различных концентрациях с водой.

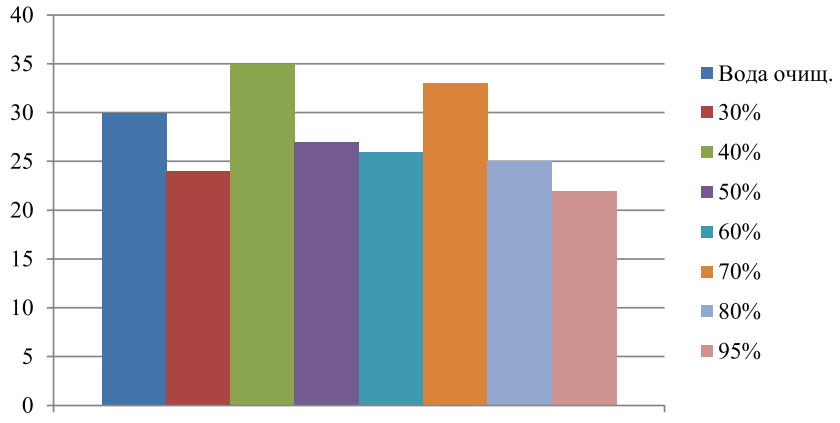


Рис. Выход экстрактивных веществ из сбора при использовании различных растворителей.

При исследовании экстракционной активности растворителей оказалось, что максимальное извлечение суммы экстрактивных веществ достигается при использовании в качестве экстрагента – спирта этилового 40%, спирта этилового 70% и воды очищенной (рисунок).

Далее с выбранными растворителями исследовали влияние соотношения фаз на выход биологически активных веществ. Оценку эффективности экстракции проводили также по содержанию экстрактивных веществ (таблица).

Таблица

ВЛИЯНИЕ СООТНОШЕНИЯ ФАЗ НА ВЫХОД ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (n=5)

Тип соотношения	Результаты опытов		
	Вода очищенная	Спирт этиловый 40%	Спирт этиловый 70%
1:10	29,2±1,5%	28,3±1,3%	22,6±1,2%
1:12	30,3±1,6%	30,9±1,5%	28,1±1,3%
1:14	35,6±1,6%	31,1±1,6%	40,1±1,9%
1:16	31,6±1,7%	35,5±1,6%	38,6±1,4%
1:18	26,9±1,4%	44,4±2,5%	37,6±1,4%
1:20	32,1±1,6%	33,8±1,7%	37,9±1,2%

На основании проведенных исследований установлено, что наибольший выход суммы экстрактивных веществ из сбора наблюдался при использовании в качестве растворителя воды очищенной при соотношении сырья и экстрагента 1:14 (35,6±1,6%), спирта этилового 40% в соотношении 1:18 (44,4±2,5%) и спирта этилового 70% при соотношении 1:14 (40,1±1,9%).

Вывод

Таким образом, определены оптимальные условия получения полиэкстракта из сбора методом дробной мацерации с использованием в качестве экстрагентов воды очищенной в соотношении 1:14, спирта этилового 40% – 1:18, спирта этилового 70% – 1:14, которые положены в основу разработки технологической схемы получения полиэкстракта из гепатопротекторного сбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания [Электронный ресурс]. – М. : Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2015. – Ч. 2. – 1004 с. – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml

2. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств, том 2, Харьков, 2002, 104 с.

SUMMARY

STUDIES ON THE DEVELOPMENT OF PREEXTRACTED OF HEPATOPROTECTIVE COLLECTION

Baymukhametov I.R., 4th year student
Bashkir state medical University
3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation

The study on the selection of the optimal conditions for obtaining preextracted on the basis of the hepatoprotective collection. The selected extractant and phase ratio extraction: purified water – 1:14, ethyl alcohol 40% – 1:18 and ethyl alcohol 70% – 1:14.

Keywords: *hepatoprotective collection, polistrant, conditions of extraction, the phase ratio.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition [Electronic resource]. – M. : Scientific center of expertise of medical application products, 2015. – Part 2. – 1004 p. – Mode of access: http://www.femb.ru/feml.

2. Chueshov V. I. Industrial technology of drugs, Vol. 2, Kharkov, 2002, 104 p.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СУХОЙ МИКСТУРЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Буткина А.И., маг. 2 года обучения, Пелюшкевич А.В., асп. 2 года обучения
Руководители: **Синева Т.Д.,** канд. фарм. наук., доц.;
Алексеева Г.М., канд. хим. наук, доц.; **Караваева А.В.**, канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** a.butkina@mail.ru

По разработанным методикам проведено качественное и количественное определение ингредиентов сухой микстуры нейропротекторного действия для детей младшего возраста. Технологические испытания сухой микстуры сделаны по параметрам, регламентированным ГФ XIII для порошков для приготовления раствора.

***Ключевые слова**: порошок для приготовления раствора, валерианы лекарственной экстракт сухой, педиатрия.*

Психоэмоциональный статус детей в возрасте от 1 года до 3 лет характеризуется нестабильностью и повышенной возбудимостью. «Болезнь роста» исчезает по достижении указанного возраста, но иногда, требует назначения лекарственных препаратов, так как может впоследствии трансформироваться в неврозы. В качестве мягких седативных средств детям младшего возраста назначают, в частности, препараты валерианы, в том числе микстуру состава: раствор глюкозы, бромид натрия, магния сульфат и настойка валерианы. Препараты валерианы уменьшают рефлекторную возбудимость ЦНС и усиливают тормозные процессы в нейронах структур головного мозга [1].

Ранее нами проведены исследования по замене жидкой лекарственной формы на ее сухой вариант. Фасовка и упаковка сухой микстуры позволили увеличить срок годности лекарственного препарата и повысить точность его дозирования в домашних условиях. Дозированные порошки упакованы в термосвариваемые пакеты из материала комбинированного пленочного с полиэтиленовым покрытием.

Сухая микстура в виде дозированных порошков предназначена для приготовления раствора для приема внутрь. Раствор получают непосредственно перед применением путем растворения в воде. В условиях домашнего применения растворителем служит кипяченая охлажденная питьевая вода.

Цель данной работы: произвести технологический контроль качества сухой микстуры указанного состава в соответствии с требованиями действующей нормативной документации.

Экспериментальная часть

В ходе экспериментальных исследований проводили качественное и количественное определения ингредиентов (табл. 1 и табл. 2), а также испытания технологических параметров сухой микстуры (табл. 3 и табл. 4).

Таблица 1

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ИНГРЕДИЕНТОВ СУХОЙ МИКСТУРЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Ингредиент	Метод количественного анализа
Валерианы лекарственной экстракт сухой	высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (табл.2)
Натрия бромид	прямая аргентометрия (метод Мора)
Магния сульфат	комплексометрическое титрование
Глюкоза	рефрактометрия

Установлено, что фармакологический эффект сухого экстракта валерианы лекарственной обуславливает содержание в нем сесквитерпеновых кислот [2]. Поэтому методом ВЭЖХ проводили количественное определение содержания суммы сесквитерпеновых кислот (ацетоксивалереновой и валереновой) [3]. Параметры ВЭЖХ для количественного определения разработаны нами и указаны в табл. 2.

Таблица 2

ПАРАМЕТРЫ ВЭЖХ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ СЕСКВИТЕРПЕНГВЫХ КИСЛОТ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ В СОСТАВЕ СУХОЙ МИКСТУРЫ

Вариант ВЭЖХ	обращено-фазовая хроматография		
Колонка	75×2,0 мм, сорбент силикагель ProntoSil-120-5-C18 AQ, 5 мкм		
Подвижная фаза	**А** – 5,0 г/л раствор фосфорной кислоты, концентрированной в воде (pH=2,4) **Б** – ацетонитрил		
Способ элюирования	градиентный режим		
	Время	***Б, об.%***	***А, об.%***
	0-1	47	53
	1-4	47→50	53→50
	5-9	50→60	50→40
	9-12	60→100	40→0
	12-17	100→47	0→53
Скорость потока	0,2 мл/мин		
Детектор	Спектрофотометрический		
Длина волны	220 нм		

Технологические испытания сухой микстуры проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0010.15 «Порошки» [4]. Показатели качества сухой микстуры до фасовки указаны в табл. 3.

Таблица 3

ТЕХНОЛОГИЧЕКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУХОЙ МИКСТУРЫ ДО ФАСОВКИ

Фракционный состав, %					**Сыпучесть, г/с; Угол естественного откоса, градус**	**Насыпная плотность, г/см^3**
Диаметр отверстий сит, мм						
1	**0,5**	**0,25**	**0,1**	**≤0,1**		
-	2,75±0,52	27,43±0,34	50,98±1,43	18,84±2,29	9,31±0,09; 33±1	0,89±0,01

Величина угла естественного откоса свидетельствует о том, что сухая микстура в виде ангро обладает хорошей сыпучестью. По показателям насыпной (объемной) плотности она относится к порошкам средней тяжести.

Показатели качества сухой микстуры после фасовки в индивидуальную упаковку указанны в табл. 4. Так как лекарственный препарат предназначен для детей младшего возраста, дополнительно контролировали микробиологическую чистоту.

Таблица 4

ИСПЫТАНИЯ СУХОЙ МИКСТУРЫ ПОСЛЕ ФАСОВКИ В ИНДИВИДУАЛЬНУЮ УПАКОВКУ

Показатели качества		**Результат определения**
Описание	Сухая микстура	мелкий кристаллический порошок белого цвета с бежевым оттенком, при растворении образует раствор
	Раствор для приема внутрь	прозрачная жидкость светлого зеленовато-желтого цвета со слабым запахом валерианы и сладковатым вкусом
Растворимость		легко растворим
pH полученного водного раствора		5,5 ± 0,1

Показатели качества	Результат определения
Отклонение от средней массы, %	± 1,3
Микробиологическая чистота	количество аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов, при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus*, в 1 г порошка составило менее 10

Выводы

1. В ходе экспериментальных исследований проведено качественное и количественное определения ингредиентов сухой микстуры по разработанным нами методикам.

2. Проведены технологические испытания сухой микстуры по параметрам, регламентированным ГФ XIII для порошков для приготовления раствора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Студеникин, В.М. Беспокойный ребенок / В.М. Студеникин // Лечащий врач. – 2002. – № 9. – С. 10-12.

2. Рождественский, Д.А. Обзор клинической фармакологии седативных средств / Д.А. Рождественский // Лечебное дело. – 2015. – № 1. – С. 13-21.

3. Chemical Fingerprinting of Valeriana Species: Simultaneous Determination of Valerenic Acids, Flavonoids, and Phenylpropanoids Using Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection / A. Navarrete, B. Avula, Y.W.Choi, I.A Khan // Journal of AOAC International. – 2013. – № 89. – P. 8-15.

4. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII изд., Том 2 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/# .

SUMMARY

PROCESS QUALITY CONTROL OF NEUROPROTECTIVE POWDER FOR SOLUTION FOR ORAL ADMINISTRATION FOR CHILDREN

Butkina A.I., 2nd year master,
Pelushkevich A.V., 2nd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

By developed techniques qualitative and quantitative determination of the ingredients of the neuroprotective powder for solution for oral administration for younger children has been conducted. Technological tests of the powder for solution for oral administration have been done according to the parameters regulated State Pharmacopoeia of the XIII edition.

Keywords: *powder for solution, dry extract of the valerian, pediatrics.*

REFERENCES

1. Studenikin V.M. Restless child. // Lechaschiy vrach. – 2002; Vol. 09: 10-12.

2. Rozhdestvensky D.A. The review of clinical pharmacology of the sedatives. // Lechebnoye delo. – 2015; Vol. 01: 13-21.

3. Navarrete A., Avula B., Choi Y.W., Khan I.A. Chemical Fingerprinting of Valeriana Species: Simultaneous Determination of Valerenic Acids, Flavonoids, and Phenylpropanoids Using Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection: Journal of AOAC International. 2013; 89: 8-15.

4. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 2 [Electronic resource]. – Access mode: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/#

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИТНЫХ ГЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ И КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ

Волкова А.Т., студ. 6 курса
Руководитель: **Волков А.А.**, канд. хим. наук, доцент
Нижегородская государственная медицинская академия
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, Российская Федерация

***E-mail*:** alla1234505@mail.ru

В ходе работы были получены полимерные комплексы с модифицированным меглюмином акридонацетатом и подобраны полимерные носители фармацевтической композиции для создания комбинированных композитных гелей, используемых для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов.

Ключевые слова: *композитные гели, меглюмин акридонацетат, келоидные рубцы, гипертрофические рубцы.*

Образование рубцов вследствие хирургических вмешательств происходит достаточно часто. Распространённость гипертрофических и келоидных рубцов кожи в общей популяции довольно высока и составляет от 4,5 до 16% в разных регионах мира. На сегодняшний день информация о точных причинах возникновения гипертрофических и келоидных рубцов ограничена, а вопросы фармакотерапии этой патологии пока решены далеко не полностью.

Существующие профилактические и терапевтические стратегии включают: компрессионную терапию, покрытие силиконовым гелем, СВЧ-терапию с последующей криодетрукцией, фонофорез кортикостероидными препаратами, мезотерапию, хирургическое и лазерное удаление.

Целью настоящей работы является создание эффективного композитного средства для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов.

Для достижения поставленной цели предусмотрено решение следующих задач: синтез различных комплексов меглюмина акридонацетата; исследование биологической доступности меглюмина акридонацетата в различных полимерных системах; подбор оптимального состава фармацевтической композиции в виде геля с микроэмульсией; разработка лабораторного способа получения геля; проведение фармакологических исследований.

Предпосылки для формирования рубца возникают на второй и третьей стадиях раневого процесса (фазах грануляции и ремоделирования). Поэтому обязательным фактором предотвращения образования рубцов является ускоренная, эффективная эпителизация.

Исходя из специфики течения раневого процесса, состава лекарственных препаратов, применяемых на третьей стадии раневого процесса, значимой для профилактики образования рубца, можно предполагать, что способствовать профилактике образования рубца будут мази комплексного состава, обладающие противовоспалительным, антиоксидантным, иммуностимулирующим, ранозаживляющим действием. Обобщая данные о средствах, применяемых для лечения и профилактики рубцов, а также о средствах репаративного действия, в качестве основных компонентов для разработки противорубцовых гелей выбраны следующие вещества: индуктор интерферона – модифицированный меглюмина акридонацетат; анаболическое средство – глицин; противовоспалительное средство – глицирам и стимулятор репарации – экстракт кедра и дексопантенол.

В качестве разрабатываемой лекарственной формы был выбран комбинированный гель, что обусловлено преимуществами данной формы: эффективное комбинированное действие препарата, хорошие увлажняющие свойства в комбинации с защитным и питательным эффектом, удобство применения всеми возрастными группами, быстрота терапевтического действия за счет применения пенетрирующих агентов, высокий уровень абсорбции и высокая биологическая доступность.

На данном этапе исследования получены различные полимерные комплексы с меглюмином акридонацетатом, подобраны полимерные носители фармацевтической композиции для создания комбинированных композитных гелей, используемых для профилактики и лечения гипертрофических и келоидных рубцов. Идёт подготовка документации для патентования полимерных комплексов, произведен поиск и лабораторные эксперименты по поиску подходящего состава геля. На текущий момент вся собственность представлена в виде ноу-хау, и охраняется в режиме коммерческой тайны.

SUMMARY

COMPOSITE GELS BASED ON THE MODIFIED MEGLUMINE ACRIDONACETATES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF HYPERTROPHIC AND KELOID SCARS

Volkova A.T., 6th year student
Nizhny Novgorod State Medical Academy
603005, Nizhny Novgorod, Minina and Pozharsky sq, 10/1A

During the work it was obtained the polymer complexes with meglumine acridonacetates and selected polymer carriers, pharmaceutical compositions to create the combined composite gels used for the prevention and treatment of hypertrophic and keloid scars.

Keywords: *composite gels, meglumin acridonacetates, keloid scars, hypertrophic scars.*

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СОСТАВА МАЗИ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЦВЕТКОВ КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ CALENDULA OFFICINALIS L.

Высоцкая А.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anastasiya.vysozkaya@pharminnotech.com

Обоснована актуальность использования извлечений из цветков календулы лекарственной в составе мягкой лекарственной формы, предназначенной для ухода за сухой кожей.

Ключевые слова: *календула лекарственная, биологически активные вещества, экстрагент, флавоноиды.*

В ряду пандемий хронических заболеваний особое место занял сахарный диабет, он является одним из самых опасных заболеваний в плане появления осложнений. Первым признаком, которых является появление кожного зуда, когда капилляры забиваются избытком сахара в крови, микротрещин и раздражения. В качестве местного лечения кожных покровов применяют мази и крема, содержащие натуральные компоненты.

Для разработки состава мягкой лекарственной формы в качестве источника биологически активных веществ (БАВ) природного происхождения была выбрана календула лекарственная. Лечебные свойства этого растения обусловлены следующими биологически активными соединениями: каротиноиды, стерины, тритерпеноиды, проявляющие противовоспалительный эффект цветков; гликозиды, снижающие уровень холестерина, в том числе и флавоноиды, позволяющие предотвращать склеротические поражения, эфирные масла, эффективно подавляющие развитие микроорганизмов [1, 4]. Благодаря способности накапливать большое число разнообразных классов биологически активных веществ календула во всем мире признана как лекарственное растение. Средства на основе извлечений из цветков календулы оказывают антисептическое, бактерицидное, противовоспалительное, регенерирующее, ранозаживляющее, мягчительное и солнцезащитное действие на кожное воспаление [2].

Поэтому, использование извлечений из цветков календулы в качестве источника БАВ является перспективным для разработки лекарственного средства на его основе.

Целью настоящей работы является разработка технологии и состава мази на основе экстракта цветков календулы лекарственной Calendula officinalis L.

На первом этапе исследований был проведён выбор экстрагента. В качестве экстрагента изучали спирто-водные смеси этилового спирта различной концентрации: 60%, 70%, 80%, 90%. Сырьё экстрагировали методом ультразвуковой экстракции в соотношении 1:10 в течение 10 минут. Полученные извлечения оценивали качественно методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) восходящим методом (см. рис. 1) и количественно по сумме извлечённых БАВ в пересчёте на сухой остаток. В результате эксперимента были получены данные, приведенные на рис. 1.

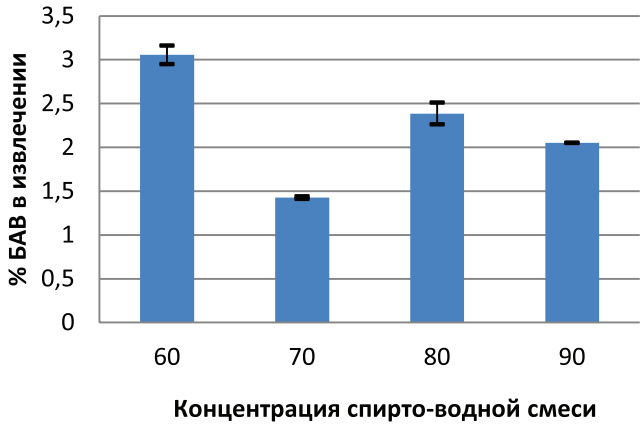


Рис. 1. Зависимость содержание БАВ в извлечении в пересчёте на сухой остаток от концентрации экстрагента.

Количество флавоноидов в извлечении исследовали методом восходящей хроматографии на пластинах марки Sorbfil в системе бутанол: уксусная кислота: вода 4:1:5 (БУВ) (рис. 2).

№	Спиртовая вытяжка 60%	Спиртовая вытяжка 70%	Спиртовая вытяжка 80%	Спиртовая вытяжка 90%	РСО рутин	Rf
Финиш						1
1						0,70
2						0,66
3						0,57
4						0,50
5						0,41
Старт						0

Рис. 2. Результаты анализа спртоводных извлечений из цветков календулы методом ТСХ в системе БУВ (4:1:5) на пластинках Sorbfil.

По данным результатов ТСХ, представленных на рис. 2, видно, что на хроматограмме выделенной суммы флавоноидов отмечается наличие 5 пятен, имеющих жёлто-зелёное окрашивание в УФ-свете, которые приобретают желто-коричневую окраску после обработки парами аммиака, что может свидетельствовать о наличии флавонол-3-гликозидов, флавонов или их гликозидов (Rf=0,41, Rf=0,50). При этом по величине Rf и характеру флюоресценции пятна №3 соответствуют аналогичным показателям РСО рутина [3].

Вывод

На основании результатов, приведённых на рисунках 1 и 2, можно сделать вывод о том, что наибольшие выход суммы БАВ в пересчёте на сухой остаток и качественные характеристики флавоноидов наблюдаются в извлечении, полученном 60% спирто-водным экстрагентом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исмагилов Р.Р., Костылев Д.А. Календула. – Уфа: БГАУ, 2000. – 102 с.
2. Каротиноиды лепестков цветков календулы / В.И. Дейнека, И.А. Гостищев, М.Ю. Третьяков, И. В. Индина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. – 2011. – Т.15, № 9-2 (104). – С. 277-285.
3. Лобанова И. Ю., Турецкова В. Ф. Выделение и изучение состава флавоноидов листьев осины обыкновенной // Химия растительного сырья. – 2011. – №2. – С. 117-122.
4. Muley B.P., Khadabadi S.S., Banarase N.B. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of Calendula officinalis Linn (Asteraceae): A Review // Tropical J. Pharm. Res. – 2009. – Vol.8. – pp. 455-465.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND CONSIST OF OINTMENT ON THE BASIS OF AN EXTRACT OF CALENDULA OFFICINALIS L.

Vysotskaia A.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

The urgency of use of calendula flowers extract in the composition of soft dosage form, designed for dry skin care.

Keywords: *calendula officinalis, biologically active substances, extractant, flavonoids.*

REFERENCES

1. Ismagilov R.R., Kostylev D.A. Calendula. – Ufa: BSAU, 2000. – p. 102. (in Russian).
2. Carotenoids of Calendula flowers petals / V.I. Deineka I. A. Gostyshchev, M.Yu. Tretjakov, I.V. Indina // Scientific statements of Belgorod National Research University. Series: Natural sciences / – 2011. – Vol.15, i. 9-2 (104). – pp. 277-285. (in Russian).
3. Lobanov IY, Turetskova V.F. Isolation and study of the composition of flavonoids in aspen leaves // Russian journal of bioorganic chemistry. – 2011. – no.2. – P. 117-122. (in Russian).
4. Muley B.P., Khadabadi S.S., Banarase N.B. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of Calendula officinalis Linn (Asteraceae): A Review // Tropical J. Pharm. Res. – 2009. – Vol.8. – pp. 455-465.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ КОРЫ ИВЫ БЕЛОЙ МЕТОДОМ «ВЗРЫВНОГО КИПЕНИЯ»

Галеева Ж.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Сорокин В.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** zhanna.galeyeva@gmail.com

Оптимизирован процесс экстракции коры ивы белой методом «взрывного кипения». Показана адекватность полученной математической модели процесса. Определены оптимальные технологические параметры экстракции, позволяющие извлечь биологически активные вещества с высоким выходом.

Ключевые слова: *кора ивы белой, экстракция, оптимизация процесса, математическая модель.*

Лекарственное растительное сырьё является одним из источников получения лекарственных средств. Расширение ассортимента лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья и повышение интереса к фитотерапии в целом связано с доступностью, отсутствием токсичности, низкой частотой побочных эффектов растительного сырья [1].

Подбор оптимальных параметров процесса извлечения активных компонентов из сырья проводился нами в программе Minitab. Планирование эксперимента (DOE) представляет собой метод одновременного исследования влияния нескольких величин на зависимую величину. Эксперимент состоит из серии тестов, в каждом из которых намеренно изменяются независимые величины, или факторы, и собираются данные. Приложение позволяет найти оптимальные параметры, которые дают максимальные результаты. После того как будет проведен эксперимент и введены результаты, в программе Minitab можно интерпретировать результаты с помощью различных графических инструментов [2]. В данной работе использовались следующие типы графических инструментов:

- нормальный вероятностный график;
- диаграммы Парето;
- контурный/поверхностный график.

Экспериментальная часть

В качестве независимых параметров были выбраны: концентрация спирта, температура и время экстракции. В программе Minitab был построен план эксперимента – 8 опытов с различными сочетаниями параметров (рис. 1.).

Worksheet 1 ***

↓	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
	StdOrder	RunOrder	CenterPt	Blocks	Концентрация спирта	Температура	Время экстракции
1	5	1	1	1	65	70	60
2	2	2	1	1	90	70	30
3	3	3	1	1	65	90	30
4	8	4	1	1	90	90	60
5	7	5	1	1	65	90	60
6	6	6	1	1	90	70	60
7	4	7	1	1	90	90	30
8	1	8	1	1	65	70	30

Рис. 1. План эксперимента.

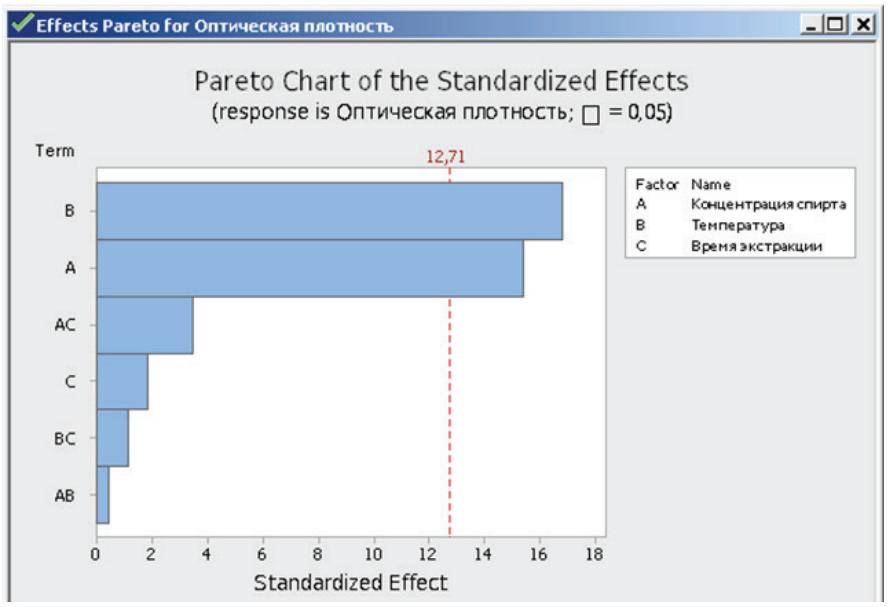


Рис. 2. Диаграмма Парето.

Опыты по экстракции активных веществ из сырья проводились методом «взрывного кипения» на экспериментальной лабораторной установке. В ходе работы были получены 8 вытяжек из коры ивы белой, в которых определяли содержание флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии. Оптическую плотность стандартного образца и раствора сравнения измеряли на спектрофотометре SHIMADZU UVmini-1240

в диапазоне длин волн 200-500 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Наибольшая оптическая плотность наблюдалась при длине волны 405 нм. Значения оптической плотности были использованы для построения нормального вероятностного графика и диаграммы Парето (рис. 2.). На основании данных можно сделать вывод, что такие параметры как температура экстракции и концентрация спирта в исследуемых пределах влияют на выход активных веществ из сырья больше, чем время экстракции. На рис. 3. изображены контурные графики, где максимальное значение оптической плотности имеет определенный цвет. По этой области определяются оптимальные параметры процесса экстракции: концентрация спирта, температура и время экстракции.

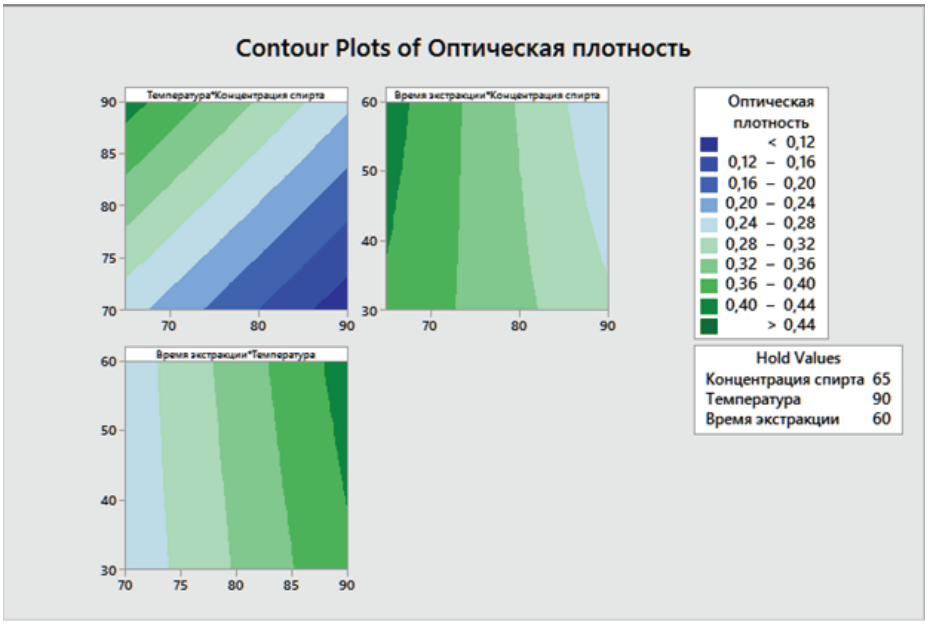


Рис. 3. Контурный график зависимости оптической плотности извлечения от концентрации спирта, температуры и времени экстракции.

Вывод

Был установлен оптимальный режим процесса экстракции методом «взрывного кипения» коры ивы белой: концентрация спирта – 65%, температура – 90 °С, время экстракции – 40 мин. Исходя из полученных параметров экстракции был наработан сухой экстракт коры ивы белой, предназначенный для последующего его введения состав твердых лекарственных форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитрук. – Н.: Новосибирск, 1990. – 327 с.

2. Newton I. Over 110 practical recipes to explore the vast array of statistics in Minitab 17 / Isaac Newton. – UK: Packt Publishing Ltd, 2014. – 321.

3. Государственная фармакопея Российской федерации Том 2. – М.: Москва, 2015. – 1004 с.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF PROCESS EXTRACTION OF WHITE WILLOW BARK BY THE «EXPLOSIVE BOILING»

Galeeva Z.V., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Optimization of process extraction white willow bark by the “explosive boiling”. Shows the adequacy of this process and providing the mathematical model. Defined the optimal technological parameters of extraction, allowing to increase the yield of biologically active substances.

Keywords: *white willow bark, extraction, optimization of process, mathematical model.*

REFERENCES

1. Georgievski, V.P. Biologically active substances of drug plants / V.P. Georgievski, N.F. Komissarenko, S.E. Dmitruk. – N.: Novosibirsk, 1990. – 327.

2. Newton I. Over 110 practical recipes to explore the vast array of statistics in Minitab 17 / Isaac Newton. – UK: Packt Publishing Ltd, 2014. – 321.

3. State Pharmacopoeia of the XI edition, Vol. 2. – M.: Moscow, 2015. – 1004.

ВЫБОР МАЗЕВОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ОБЛЕПИХОВОГО МАСЛА С УЧЕТОМ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Гирфанов И.Ф., асп. 1 года обучения

Руководитель: **Шикова Ю.В.,** д. фарм. н., доцент.

ФГБОУ ВО Башкирский Государственный Медицинский Университет,

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

***E-mail*:** iscander.ghirfanov@mail.ru

Разработан состав и технология получения нового лекарственного средства для оториноларингологической практики на основе облепихового масла и тиосульфата натрия в виде лекарственной формы – назальная мазь.

Ключевые слова: *облепиховое масло, тиосульфат натрия, ринит, синусит.*

Заболевания ЛОР-органов, являясь одними из наиболее распространенных среди населения всех возрастных групп, относятся к приоритетным проблемам современного здравоохранения. Лечение этих больных представляет большие трудности, так как процент рецидивирования ЛОР-заболеваний и перехода их в хронические формы не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к росту. В структуре амбулаторно-поликлинической помощи 15% составляют пациенты с ЛОР-патологией. В структуре причин всех обращений в поликлинику оториноларингологические заболевания занимают 5-е место. При этом большинство (94%) обратившихся – лица трудоспособного возраста, т.е. та часть населения, на плечах которой лежат развитие и поддержание государства [1, 2].

Для лечения и профилактики в условиях плохой экологической обстановки в мегаполисах можно рекомендовать к применению комплексного препарата в виде назальной мази на основе облепихового масла и тиосульфата натрия. Он способствует не только улучшению состояния слизистых оболочек носа, за счет полиненасыщенных жирных кислот входящих в состав облепихового масла (олеиновой, линолевой, пальмитиновой, пальмитолеиновой, стеариновой), но также и комплексом витаминов повышающих местный иммунитет.

Экспериментальная часть

Материалы и методы исследования. При разработке лекарственной формы использовались основы для мазей, соответствующие нормативной документации. В качестве вспомогательных веществ использованы: вода очищенная, эмульгатор-Т2, лутрол F-68, кремофор RH-40, хитозан, вазелин. В качестве основных действующих веществ использовались масло облепиховое и натрия тиосульфат.

Методы исследования. В качестве основных методов исследования для лекарственной формы были: идентификацию действующих компонентов препарата и фармацевтическую доступность проводили методом тонкослойной хроматографии с использованием пластин марки «Silufol», реологические показатели мази определялись с помощью ротационного вискозиметра РВ-8М.

Результаты исследования. Фармацевтическую доступность различных составов назальной мази определяли путем нанесения на хроматографическую пластинку марки «Silufol UV 254» капилляром на линию старта наносили 0,05 мл предварительно расплавленной композиции или извлечения из нее и 0,05 мл

раствора сравнения. Пластины помещали в хроматографическую камеру, насыщенную парами растворителя. Время выдерживания пластинок в камере было одинаковым для всех исследуемых образцах. По истечении времени хроматограмму извлекали и высушивали в течение 30 минут. Пятна идентифицировали, помещая пластинку в йодную камеру на время от трех до пяти минут. Появившиеся пятна обводили карандашом и измеряли расстояние от линии «старта» до центра пятна. Степень высвобождения действующих веществ определяли по разнице пробега пятен исследуемых лекарственных форм.

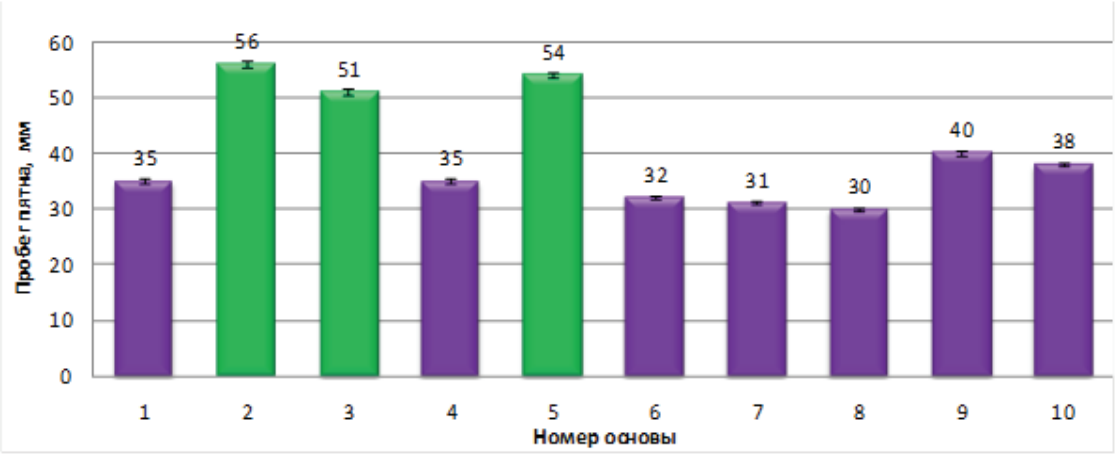


Рис. 1. Динамика высвобождения масла облепихового по сумме каротиноидов из мазевых основ.

Как видно из рисунка 1, максимальные показатели фармацевтической доступности активных компонентов из мазевых основ отмечены у составов № 2, 3, 5 в состав которых входят хитозан, лутрол, кремофор, эмульгатор Т-2, вазелин. Кроме того, важно отметить, что при увеличении соотношений количества поверхностно активных компонентов, таких как хитозан, лутрол и кремофор, в разрабатываемых основах к вазелину способствует лучшему высвобождению действующих веществ из лекарственной формы [3]. Данное обстоятельство предположительно связано с тем, что масло облепихи в сочетании с тиосульфатом натрия, связанные с эмульгаторами, находятся в упорядоченной структуре хитозан (основа № 2, 5). В свою очередь хитозан за счет своей большей молекулярной массы способен в зависимости от его количества регулировать высвобождение лекарственных компонентов.

Структурно-механические параметры назальной мази определяют основные ее технологические и фармакологические характеристики, такие как способность равномерно распределяться по поверхности слизистой носа, а также возможность использования определенного тароупаковочного материала и условий хранения.

Определение реологических характеристик проводили на ротационном вискозиметре РВ-8М по методике. Измерения проводили при температуре 34°С. С целью определения степени намазываемости мази при ее назальной апликации, а также выбора тароупаковочного материала были изучены реологические параметры лекарственной формы при малых и больших скоростях сдвига от 0,3 до 134,1 $с^{-1}$. Исследование проводилось для состава с найлучшими показателями высвобождения действующих веществ – вазелин – 20,0; Эмульгатор Т2 – 10,0; Лутрол F-68 – 10,0; Кремофор RH-40 – 8,0; Хитозан – 2,0; Облепиховое масло – 10,0; Тиосульфат натрия – 10,0; Вода очищенная – До 100,0.

Таблица 1

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАЗАЛЬНОЙ МАЗИ С ОБЛЕПИХОВЫМ МАСЛОМ И ТИОСУЛЬФАТОМ НАТРИЯ

При возрастании предельного напряжения сдвига			При убывании предельного напряжения сдвига		
τ	η	D	τ	η	D
14,745	48,658	0,303	294,904	2,198	134,169
36,863	41,824	0,881	258,041	3,827	67,426

При возрастании предельного напряжения сдвига			При убывании предельного напряжения сдвига		
τ	η	D	τ	η	D
73,726	19,590	3,763	221,178	6,515	33,949
110,589	12,392	8,924	184,315	8,064	22,576
147,452	6,355	23,202	147,452	10,592	13,921
184,315	5,376	34,284	110,589	12,392	8,924
221,178	3,257	67,907	73,726	23,508	3,136
258,041	3,827	67,426	36,863	41,004	0,889
294,904	2,198	134,169	14,745	158,54	0,093

Примечание: τ – предельное напряжение сдвига, Па;
η – эффективная вязкость, Па*с;
D – скорость сдвига, $с^{-1}$

В соответствии с таблицей 1, вязкость системы при увеличении скорости сдвига постепенно уменьшается, при этом градиент снижения показателя вязкости при малых значениях скорости деформации больше, чем при более высоких. Последнее предположительно связано с низким уровнем межмолекулярного взаимодействия системы. Полученные данные показали, что мазь с облепиховым маслом и тиосульфатом натрия относится к неньютоновским жидкостям с псевдопластическим типом течения.

Выводы

Найден оптимальный состав назальной мази с облепиховым маслом и тиосульфатом натрия, установлены реологические показатели лекарственной формы с наилучшими показателями высвобождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарубин С.С.Заболевания верхних дыхательных путей и уха у детей, посещающих детские дошкольные учреждения г. Архангельска: распространенность и пути профилактики.// Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2007. – 150 с.

2. Мизатова Н.Н. Профессиональные респираторные заболевания: эпидемиологический анализ причин гиподиагностики на примере республики Татарстан. // Практическая медицина. – 2010. – №1(40). – С. 58-62.

3. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств/ Шикова Ю.В. [и др.]//Фармация. – 2011. – №6 – С. 39-42.

SUMMARY

THE CHOICE OF OPTIMAL COMPOSITION BASED ON THE RELEASE OF SEA BUCKTHORN OIL AND TAKING INTO ACCOUNT THE STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES

Ghirfanov I.F. 1st year postgraduate student
Bashkirian state medical university;
3, Lenina st., Ufa, 450008, Russian Federation

A composition and technology of production of a new medicament for ENT practices based on sea buckthorn oil and sodium thiosulfate as a formulation – nasal ointment.

Keywords: *sea buckthorn oil, sodium thiosulfate, rhinitis, sinusit.*

REFERENCES

1. Zarubin S.S. Diseases upper respiratory tract and ear infections in children attending day care centers of Arkhangelsk: prevalence and ways of prevention .// Thesis for scientific degree of candidate of medical sciences. – 2007. – 150 p.

2. Mizatova N.N. Occupational respiratory diseases: epidemiological analysis of the reasons for underdiagnosis the example of the Republic of Tatarstan. // Practical Medicine. – 2010. – №1 (40). – P. 58-62.

3. Modern excipients in the manufacture of drugs / U.V. Shikova [Et al.] // Pharmacy. – 2011. – №6 – P. 39-42.

ВЫБОР ОБЪЕКТОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Гунченко В.И., студ. 4 курса

Руководитель: **Астахова Т.В.,** канд. фарм. наук, ст. преп.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** sgunchenko27@yandex.ru

В результате анализа пяти противодиабетических сборов осуществлен выбор четырех растительных объектов с целью разработки технологии комплексного средства для лечения диабета второго типа.

Ключевые слова: *противодиабетическое средство, сахароснижающий эффект, лекарственное растительное сырье, сборы.*

Сахарный диабет – это хроническое заболевание, которое развивается вследствие недостаточности гормона поджелудочной железы инсулина, необходимого для того, чтобы доносить до клеток организма глюкозу. При нехватке инсулина или нечувствительности к нему тканей организма уровень глюкозы в крови повышается (гипергликемия).

Существует две разновидности заболевания: диабет первого типа – состояние, при котором по какой-либо причине гибнут β-клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин; диабет второго типа, когда поджелудочная железа вырабатывает инсулин, но клетки организма не могут правильно на него реагировать, поскольку их чувствительность к инсулину снижена. При диабете второго типа глюкоза не может проникнуть в ткани, накапливается в крови и со временем может привести к гибели клеток вырабатывающих инсулин [4].

При диабете первого типа больным необходимы инъекции инсулина. Что же касается диабета второго типа, на современном рынке существует большое количество эффективных пероральных сахароснижающих препаратов: сиофор, манинил, амарил, баетта и другие. Лечение рекомендуется проводить комплексно, используя наряду с синтетическими препаратами биологически активные добавки (БАДы) к пище. Эти БАДы представлены прежде всего сборами из растительного сырья (фитосборы, чаи, травяные чаи), используемыми в виде приготовленных в домашних условиях настоев и отваров. Применение БАДов позволяет уменьшить дозы синтетических препаратов, а значит снизить и характерные для них побочные эффекты.

Однако, сборы имеют ряд существенных недостатков: трудность в подборе оптимальной дозы, и то, что некоторые полезные компоненты растительного сырья не растворяются в воде, а прочие балластные вещества, наоборот, оказываются в вытяжке, и слишком большой объем жидкости для разового приема. Избежать этих недостатков можно, предложив больному комплекс активных компонентов, выделенных из нескольких видов растительного сырья с помощью экстрагентов, в которых максимально растворяются действующие и минимально балластные вещества, в виде суммы сухих экстрактов.

С целью разработки состава и технологии такого комплекса сухих экстрактов, мы проанализировали пять противодиабетических сборов, пользующихся спросом на современном рынке и содержащих доступные виды лекарственного растительного сырья.

Состав и особенности фармакологического действия этих сборов [4] представлены в таблице.

Сахароснижающее действие отдельных компонентов сборов, представленных в таблице, обусловлено различными механизмами [3], рассмотренными ниже:

− Стимулирование регенерации β-клеток поджелудочной железы: галеги трава, лопуха корни, черники побеги (листья).

− Выведение глюкозы почками: зверобоя трава, хвоща полевого трава.

− Образование при гидролизе инулина фруктозы, усваиваемой по независимому от инулина механизму: одуванчика корни, цикория корни, девясила корневища с корнями, ореха грецкого листья, ежевики листья.

− Предупреждение действия на инулин пептидаз, угнетение глюконеогенеза: фасоли плодов створки, галеги трава.

− Активация взаимодействия инсулина с рецептором: шалфея лекарственного листья.

Таблица

СОСТАВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ СБОРОВ

Название	Состав	Фармакологический эффект
Сбор №5 «Противодиабетический»	Смородины листья, черники побеги и листья, галеги трава, лопуха корни, одуванчика корни, крапивы листья, цикория корни, девясила корни, шиповника плоды.	Регулирует обмен веществ, улучшает углеводный и жировой обмен, стимулирует моторику желудка и кишечника, помогает контролировать вес.
Арфазетин	Черники побеги, фасоли обыкновенной створки плодов, аралии маньчжурской корни, шиповника плоды, хвоща полевого трава, зверобоя трава и ромашки аптечной цветки.	Оказывает гипогликемическое действие.
Травяной сбор «Противодиабетический»	Ежевики листья, галеги трава, кизила листья, ореха грецкого листья, крапивы листья, бузины цветки, шиповника плоды, мяты перечной листья, фасоли створки.	Гипогликемическое действие, кровоочистительное, мочегонное и стимулирующее нервную систему.
Диабетический Чай № 23	Черники обыкновенной листья, фасоли плодов створки, ежевики листья, оливы европейской листья, шалфея лекарственного листья.	Наряду с сахаросниающим эффектом, выводит избыток жидкости, укрепляет сосуды.
Фитосбор «Диабетэкс»	Манжетки трава, аронии черноплодной плоды, черники побеги, крапивы двудомной листья, черники плоды, цикория корни, коричного дерева кора, галеги лекарственной трава.	Наряду с противодиабетическим эффектом, отмечено вяжущее и мочегонное действие.

Помимо компонентов, оказывающих гипогликемический эффект, сбор «Арфазетин» содержит растительное сырье, обусловливающее адаптогенное действие: аралии маньчжурской корни, а три сбора включают в себя витаминное сырье: аронии черноплодной плоды, крапивы двудомной листья, смородины листья, шиповника плоды.

В результате проведенного анализа для дальнейшей работы выбрали следующие виды растительного сырья:

1. Черники побеги [5] – гипогликимический эффект связан содержанием в них миртиллина; кроме того, в сырье имеются значительные количества дубильных веществ (вяжущее действие), и аскорбиновой кислоты (витаминное).

2. Девясила корневища с корнями [2] – содержит инулина до 40%, что существенно больше, чем цикория корни и одуванчика корни.

В качестве компонента, снижающего уровень сахара за счет улучшения контакта инсулина с рецепторами рационально вместо шалфея травы (Диабетический чай №20) использовать горца птичьего траву [2], поскольку для него также характерны активизация иммунных процессов и диуретическое действие. Наконец, для того, чтобы стимулировать выведение глюкозы почками, было решено вместо хвоща полевого травы и зверобоя травы («Арфазетин») использовать березы листья [1].

После того, как в опытах на животных будет доказано сахароснижающее действие каждого из выбранных нами видов растительного сырья, можно будет приступить к разработке технологии и методов анализа противодиабетического средства для комплексного лечения диабета второго типа.

Выводы

1. В результате анализа пяти противодиабетических сборов были установлены особенности фармакологического эффекта каждого из компонентов сборов.

2. На основании проведенной работы осуществлен выбор четырех видов растительного сырья с целью разработки технологии противодиабетического средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ, XIII издания, том III, М., 2015. – 1294 с.
2. Государственная фармакопея, XI издания, вып. 2, М.: Медицина, 1990. – 385 с.
3. Лесиовская Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии, Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 592 с.
4. Раков А. Л. Диабет не болезнь, а образ жизни. Новая аптека, 2006. – С. 17-18.
5. Рязанова Т.К. Фармакогностическое исследование плодов и побегов черники обыкновенной, автореф. канд. дисс., Самара, 2014. – 25 с.

SUMMARY

SELECTION OF OBJECTS FOR DEVELOPMENT OF CONTENTS AND TECHNOLOGY OF AN ANTIDIABETIC MEDICATION OF VEGETABLE ORIGIN

Gunchenko V.I., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The analysis of five antidiabetic takings resulted in a selection of four green objects aimed to develop a multipurpose medication technology for type II diabetes treatment.

Keywords: *antidiabetic agent, hypoglycemic effect, medicinal herbs, fees.*

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition, volume III, M., 2015, – 1294 p. (In Russian)
2. State Pharmacopoeia, XI edition, vol. 2, M .: Medicine, 1990. – 385 p. (In Russian)
3. Lesiovskaya E.E. Pharmacotherapy with the basics of herbal medicine, Moscow: GEOTAR-MED, 2003. – 592 p.
4. Rakov A.L. Diabetes is not a disease but a way of life. New Pharmacy 2006. – Pp.17-18.
5. Ryazanov T.K. Farmakognostichesky research fruits and bilberry shoots, author's, Samara, 2014. – 25 p.

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА ИЗ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Дружининская О.В., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Смехова И.Е.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** oxana.druzhininskaya@pharminnotech.com

Изучены профили высвобождения аторвастатина из таблеток, покрытых оболочкой, в различных средах – фармакопейные среды, буферные растворы, среды с поверхностно-активными веществами (ПАВ).

Ключевые слова: *аторвастатин, тест «Растворение», биорелевантные среды растворения, биовейвер.*

Более 30 лет тест «Растворение» является одним из важнейших инструментов в области контроля качества лекарственных средств (ЛС). В настоящее время новым направлением применения данного теста стало его использование с целью оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС (процедура «биовейвер») [1]. Испытание проводится с использованием модельных сред (буферных растворов).

В то же время, по данным литературы для некоторых ЛС применение классических фармакопейных буферных растворов не отражает с достаточной степенью достоверности поведения лекарственного препарата (ЛП) в условиях in vivo [2]. Для решения данной проблемы были разработаны так называемые биорелевантные среды растворения (biorelevant media), позволяющие моделировать поведение ЛС, их растворение и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, прогнозировать влияние состава вспомогательных веществ, эффектов пищи и других факторов на растворимость и биодоступность препаратов для внутреннего применения. Ввиду высокой стоимости данных сред предложено использование сред растворения, содержащих ПАВ [3]. По данным ряда исследований, биорелевантные среды растворения не пригодны для фармакопейных тестов, т. к. могут вызвать затруднения при количественном определении АФС [4].

Одной из задач, поставленных в рамках диссертационной работы «Оценка эквивалентности препаратов группы статинов по тесту «Растворение» в средах, моделирующих физиологические условия», является подбор оптимальных условий изучения высвобождения активной фармацевтической субстанции (АФС) в условиях in vitro для препаратов аторвастатина.

Аторвастатин – гиполипидемическое средство, ингибитор 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент-А-редуктазы, ключевого фермента, участвующего в синтезе холестерина. На российском фармацевтическом рынке аторвастатин достаточно широко представлен воспроизведенными препаратами. Оригинальным препаратом является Липримар®, производства Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия.

В настоящее время терапия статинами рассматривается как долговременная стратегия первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца) и тяжелых ишемических исходов (смерть, инсульт, инфаркт) при хорошей переносимости и высокой безопасности этих средств [5].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие аторвастатин кальция, эквивалентный 10, 20 и 40 мг аторвастатина (оригинальный ЛП – Липримар®, производства Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия).

Исследование проводили на приборе LABINDIA DS8000, аппарат – лопастная мешалка; скорость вращения – 50 об/мин.

Растворение проводили согласно ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». В качестве сред растворения использовали: воду очищенную, раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М, ацетатный буферный раствор (pH=4,5), фосфатный буферный раствор (pH=6,8), среда, содержащая 0,001 и 0,002% Твин-80; натрия лаурилсульфат 0,01, 0,02, 0,04, 0,08, 0,16, 0,23%). Объем среды – 900 мл. Температура среды 37± 0,5°С. Отбор проб проводили через 15, 30, 45 и 60 минут.

Количество перешедшего в среду растворения аторвастатина определяли спектрофотометрически на спектрофотометре «СФ-2000» при длине волны 244 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующие среды.

По результатам работы были изучены профили высвобождения аторвастатина в различных средах растворения. Установлено, что с наибольшей скоростью аторвастатин высвобождался в средах, содержащих ПАВ, воде очищенной и в фосфатном буферном растворе, наименьшее высвобождение аторвастатина наблюдалось в растворе кислоты хлористоводородной.

Выводы

В ходе работы были получены данные о профилях растворения таблеток аторвастатина в различных средах. Применение сред, содержащих Твин-80 (0,001-0,002%); натрия лаурилсульфат (0,01-0,23%), может быть обосновано при изучении высвобождения аторвастатина из воспроизведенных лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Раменская, Г.В. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) / Г.В. Раменская, И.Е. Шохин // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Том 43, №9. – С. 30-34.

2. Волкова, Е.А. Биорелевантные среды в тесте «Растворение» / Е.А. Волкова // Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. Под ред. Шохина И.Е. – М. Изд-во Перо, 2015. – С. 160-168.

3. Волкова, Е.А. Биорелевантные среды растворения – современный инструмент для моделирования процессов растворения и всасывания лекарственных средств / Е.А. Волкова, И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко // Биомедицина. – 2011. – №3. – С. 133-140.

4. Смехова, И.Е. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) / И.Е. Смехова, Ю.М. Перова, И.А. Кондратьева, А.Н. Родыгина, Н.Н. Турецкова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – №1. – С. 50-61.

5. Лебедева, М.В. Применение статинов в практике терапевта / М.В. Лебедева, О.В. Сусалева, Н.В. Мальцева, И.Л. Степанова // Лечащий врач. – 2013. – № 7. – С. 71-74.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE OPTIMAL CONDITIONS FOR RELEASE ATORVASTATIN IN GENERIC DRUGS

Druzhininskaya O.V., 3th year graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Atorvastatin release profiles of coated tablets investigated in various media – pharmacopoeial media, buffers, media with surfactants (surfactant).

Keywords: *atorvastatin, dissolution test, biorelevant dissolution media, biowaiver.*

REFERENCES

1. Ramenskaya, G.V. Modern approaches to quality evaluation of generic drugs for their registration (a review) / G.V. Ramenskaya, I.E. Shohin // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2009; 43 (№9): 30-34.

2. Volkova, E.A. Biorelevant medium in the Dissolution test / E.A. Volkova // Dissolution test in the development and registration of medicines. Scientific-practical guide for the pharmaceutical industry. Ed. Shohin I.E. – 2015. – P. 160-168.

3. Volkova, E.A. Biorelevant dissolution media – modern tool for modelling of drugs dissolution and absorbtion / E.A. Volkova, I.E. Shohin, G.V. Ramenskaya, A.U. Savchenko // Biomedicine. – 2011; №3: 133-140.

4. Smekhova, I.E. Dissolution test and modern approaches to the assessment of drug equivalence (review) / I.E. Smekhova, Y.M. Perova, I.A. Kondratieva, A.N. Rodygina, N.N. Turetskova // Drug Development & Registration. – 2013; №1: 50-61.

5. Lebedeva, M.V. The use of statins in the practice of the therapist / M.V. Lebedeva, O.V. Susaleva, N.V. Maltseva, I.L. Stepanova // Lechaschi Vrach Journal. – 2013; № 7: 71-74.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССА ГРАНУЛИРОВАНИЯ В АППАРАТЕ С ВЫСОКИМ УСИЛИЕМ СДВИГА

Евстигнеева К.С., студ. 3 курса; Хренова П.П., студ. 3 курса
Руководитель: **Маркова А.В.**, канд. техн. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: ksenofonteli@gmail.com

Рассматриваются способы гранулирования в аппарате с высоким усилием сдвига: влажный, сухой, в расплаве. Подробно описан механизм влажного гранулирования, анализируются параметры, влияющие на качество гранул.

Ключевые слова: *гранулирование, гранулятор с высоким усилием сдвига (high shear), сухая грануляция, влажная грануляция, грануляция в расплаве.*

Процесс гранулирования является неотъемлемым процессом в производстве твердых лекарственных форм. На современном фармацевтическом рынке в России и за рубежом в настоящее время представлено большое количество применяемого для проведения этого процесса оборудования, которое постоянно совершенствуется и модернизируется, отвечая последним требованиям фармацевтической индустрии. Можно выделить несколько основных типов грануляторов: без механического перемешивания (псевдоожиженного слоя) и с механическим перемешиванием: с низким усилием сдвига (low shear) и высоким усилием сдвига (high shear).

Высокое усилие сдвига или высокое касательное напряжение в гранулируемой среде достигается использованием высокоскоростных мешалок специальной конструкции, и приводит к уплотнению обрабатываемого материала.

Большинство грануляторов высокого усилия сдвига состоят из смесительной емкости, 3-х лопастной мешалки и чоппера (измельчителя). Форма емкости может быть цилиндрической или конической. Ориентация смесительной камеры может быть вертикальной или горизонтальной. Вертикальные грануляторы могут быть с нижним и с верхним приводом. Смесительная емкость может быть с нагревом или охлаждением содержимого путем циркуляции горячей или холодной жидкости или пара через рубашку. Мешалка используется для смешивания сухого порошка и распределения грануляционной жидкости. Назначение чоперра – измельчить влажную массу для образования гранул.

Параметрами процесса, влияющими на грануляцию и физические свойства полученных гранул, являются: загрузка смесителя гранулятора, скорость мешалки (от 100 до 500 оборотов в минуту), способ добавления раствора для грануляции, скорость добавления раствора для грануляции, скорость чоппера (от 1000 до 3000 оборотов в минуту), время смешения влажной массы.

В настоящее время в аппаратах данного типа гранулирование можно осуществлять тремя способами: сухим, в расплаве и влажным.

Процесс сухого гранулирования состоит из двух этапов: влажной агломерацией порошковой смеси с последующей адсорбцией влаги. При таком процессе отпадает необходимость в стадии сушки.

При грануляции горячего расплава в аппарате с высоким усилием сдвига использует связующее вещество. Как правило, связующее вещество вблизи точки плавления (от 30°С до 100°С) начинает плавится или становится липким. Липкие связующие агломераты порошковой смеси при охлаждении образуют твердую гранулированную массу. В этом методе для связывания частиц не требуются растворители (вода или органические соединения).

Влажной грануляции подвергают порошки, имеющие плохую сыпучесть и недостаточную способность к сцеплению между частицами. В обоих случаях в массу добавляют связующие растворы, улучшающие сцепление между частицами. Процесс влажной грануляции в аппарате с высоким усилием сдвига имеет некоторые преимущества. К ним относятся:

- короткое время обработки;
- использование меньшего объема связующего раствора;
- гранулирование материалов, содержащих гидрофильные полимеры, что не достижимо в грануляции с низким уровнем сдвига;
- высокая плотность гранул и производство менее хрупких (прочных) гранул;
- однородное распределение гранул частиц по размерам;
- снижение пыли, тем самым сводя к минимуму воздействие её на работников.

Несмотря на перечисленные выше преимущества, процесс не застрахован от следующих проблем: производство менее прессуемых гранул, по сравнению с процессами грануляции с низким усилием сдвига; узкий диапазон условий эксплуатации.

Процесс собственно влажного гранулирования с высоким усилием сдвига можно разделить на следующие стадии: смешивание компонентов, добавление связующего раствора, увлажнение, образование, уплотнение и рост гранул, истирание и разрыв.

Цель увлажнения заключается в равномерном распределении связующей жидкости в порошке. Зарождение гранул происходит в периоде первоначального контакта между порошком и связующей жидкостью. Связую-

щие вещества, используемые в процессе влажного гранулирования это водорастворимые полимеры, такие как желатин, PVP, HPMC и сахара: глюкоза, сахароза и сорбит. Свободная жидкость на поверхности агломератов, обеспечивает необходимую прочность скрепления и пластичности агломерата. Степень насыщения жидкостью гранул имеет решающее влияние на устойчивость процесса грануляции и свойства полученных гранул.

Рост гранул происходит по одному из двух механизмов: сращивание или наслаивание. При сращивании агломераты образуются в результате столкновения или соединения деформируемых ядер или гранул, при условии, что агломераты могут выдерживать сдвиговые напряжения, создаваемые мешалкой. Наслаивание происходит, когда мелкие частицы прилипают к более крупным частицам или гранулам, покрытым связующим веществом.

Слияние зависит от целого ряда факторов, включающих механические свойства гранул и наличия связующего на поверхности гранул. Во время перемешивания гранулы постепенно упрочняются, что улучшает их механические свойства. Упрочнение происходит при действии на частицы внешних сжимающих или сдвиговых усилий.

Процесс уплотнения агломератов относится к стадии роста, происходит в процессе столкновения частиц между собой и со стенками гранулятора. После уплотнения агломераты увеличиваются и рост гранул продолжается путем слияния. Укрепление является причиной уменьшения пористости гранул и вынуждает жидкость выталкиваться на поверхность частиц. После столкновения возможно несколько исходов: объединение частиц; истирание и разрыв частиц.

Истирание возникает, когда отдельные или небольшие группы частиц отрываются от агломерата.

Разрыв гранул определяется их динамической прочностью к усилию сдвига в грануляторе. Если воздействие усилия сдвига больше, чем прочность гранул, происходит их разрыв, иначе разрыв не происходит. В последнем случае рост гранул является более статичным, т.е. обмен первичных частиц между гранулами минимален.

Таким образом, существует баланс между ростом агломерата и разрывом гранул.

Выводы

Для обеспечения необходимого баланса между ростом и распадом агломератов требуется установить соотношение между увлажнением гранул и сдвиговым усилием, создаваемым работой мешалок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dilip M. Parikh., Martin Mogavero. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology – London, New York, Singapore: Taylor & Francis Group, 2005. P. 191-228.

2. Смесители-грануляторы с высоким усилием сдвига в производстве твердых лекарственных форм, разработке и масштабировании [Электронный ресурс]: статья/ В. Могилюк// журнал «Фармацевтическая отрасль». – 2015 – апрель № 2 (49) – С. 30-33 http://promoboz.com/uploads/articles/195.pdf

3. Сухая и влажная грануляция. Применяемое оборудование [Электронный ресурс]: статья / под ред. «МБ» // журнал «Фармацевтические технологии и упаковка». – 2013 – № 5 – С. 48-50 http://www.medbusiness.ru/Images/FTU_5-2013_48-49.pdf

SUMMARY

FEATURES OF GRANULATION IN A HIGH-SHEAR GRANULATOR

Evstigneeva K.S., 3th year student
Khrenova P.P., 3th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article describes the ways of granulations in a high-shear granulator: wet, dry, hot-melt. The mechanism of wet granulation was considered in detail, the parameters of the process, which affect the quality of the granules, were reviewed and analyzed.

Keywords: *granulation, high-shear granulator, dry granulation, wet granulation, hot-melt granulation.*

REFERENCES

1. Dilip M. Parikh., Martin Mogavero. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology – London, New York, Singapore: Taylor & Francis Group, 2005. P. 191-228.

2. High-Shear mixer-granulators in the manufacture of solid dosage forms, the design and scale [Electronic resource]: article / V. Mogilyuk // "The Pharmaceutical industry" magazine. – 2015 – April № 2 (49) – P. 30-33 http://promoboz.com/uploads/articles/195.pdf

3. Dry and wet granulation. Using equipment [Electronic resource]: article / edited by «MB» // "The Pharmaceutical Technologies and Packaging" magazine. – 2013 – № 5 – P. 48-50 http://www.medbusiness.ru/Images/FTU_5-2013_48-49.pdf

ВЛИЯНИЕ НАГРЕВА НА ВЫХОД ФЛАВОНОИДОВ ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ЭКСТРАГИРОВАНИИ ЦВЕТКОВ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ

Загорулько Е.Ю., асп. 3 года обучения

Руководитель: **Ожигова М.Г.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** elena.zagorulko@pharminnotech.com

Исследовано влияние нагревания на процесс ультразвукового экстрагирования флавоноидов из цветков ромашки аптечной *Chamomillae recutita flores*.

Ключевые слова: *флавоноиды, цветки ромашки аптечной, ультразвуковое экстрагирование.*

Одной из групп биологически активных веществ (БАВ) цветков ромашки аптечной являются флавоноиды [1]. Согласно Государственной Фармакопеей XIII издания, их содержание в этом ЛРС должно составлять не менее 1,2% [2].

Известно, что применение ультразвуковой обработки позволяет интенсифицировать процесс экстрагирования и повысить выход действующих веществ, что описано для разных групп БАВ [3].

Цель работы является изучение температурного воздействия на выход суммы флавоноидов при ультразвуковом экстрагировании цветков ромашки аптечной.

Экспериментальная часть

Для анализа использовали лекарственное растительное сырье (ЛРС), приобретенное через аптечную сеть, – цветки ромашки аптечной торговой марки «Красногорсклексредства» (серия 030616). Исследование проводили для фракции с размером частиц сырья 1,0-2,0 мм. Сумму флавоноидов определяли по методике дифференциальной спектрофотомерии после проведения реакции комплексообразования с алюминия хлоридом, рекомендованной Государственной Фармакопеей XIII издания [2]. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в цветках ромашки аптечной данной серии составило 1,74±0,06%.

Ультразвуковую обработку проводили в ультразвуковой ванне «Сапфир» ТТЦ (РМД) 9,5 л, рабочая частота 35 кГц, мощность 90%, время обработки – 15 мин. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 55 %, соотношение сырье – экстрагент 1:20. Способ экстрагирования – двухступенчатая мацерация.

Исследовали температурное влияние в диапазоне 20-60 °С. Точную навеску сырья (1,0 г) помещали в химический стакан объемом 50 мл и добавляли 20 мл экстрагента. Стакан помещали в корзину из нержавеющей стали, которую устанавливали в ультразвуковой ванне с водой очищенной, предварительно нагретой до заданной температуры. После окончания процесса извлечения сливали, сырье отжимали и помещали в химический стакан, добавляли 20 мл экстрагента и повторяли процесс. Излечения получали при температуре 20, 30, 40, 50, 60 ± 2°С.

В извлечениях определяли содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и рассчитывали выход флавоноидов от содержания в ЛРС. Результаты представлены в таблице.

Таблица

ВЫХОД СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ

Ступень экстракции	Температура, °С				
	20	30	40	50	60
I	42,34±4,63	48,77±4,66	58,49±3,39	67,21±3,28	70,37±3,96
II	16,04±2,27	17,94±2,33	26,33±2,34	27,44±1,13	28,42±1,34

Графики зависимостей выхода флавоноидов в извлечения от температуры для двух ступеней экстракции, а также линии тренда, описывающие процессы, представлены на рисунке.

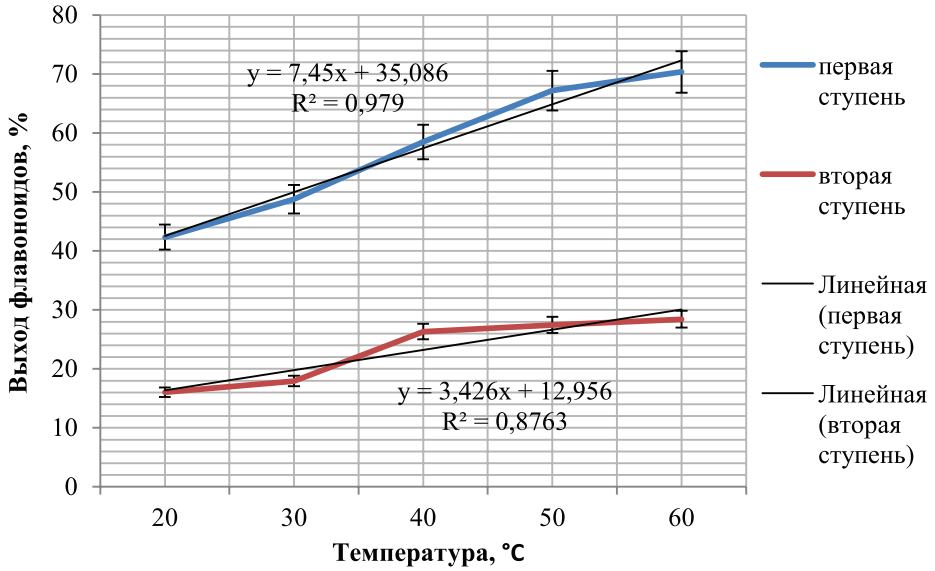


Рис. Зависимость содержания флавоноидов в извлечениях, полученных при ультразвуковом экстрагировании цветков ромашки аптечной, от температуры процесса.

На основании анализа данных, представленных в таблице, установлено, что при нагревании выход флавоноидов в извлечение увеличивается. При этом наиболее значимым является повышение температуры до 50 °С на первой ступени экстракции и до 40 °С на второй. Дальнейшее повышение температуры не оказывает существенного влияния на выход флавоноидов.

Вывод

Применение нагрева при ультразвуковом экстрагировании цветков ромашки аптечной увеличивает выход флавоноидов в извлечение. При этом наибольшего значения содержание флавоноидов достигает при нагревании до 50 °С на первой ступени экстракции и до 40 °С на второй. Найденное значение параметров экстрагирования предполагается использовать для наработки опытной партии экстракта цветков ромашки аптечной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chamomile. Industrial Profiles: Ed. By Rolf Franke and Heinz Schilcher, 2005; 279 p.

2. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание. Том 3. – М., 2015. – 1004 с. – URL: http:// 193.232.7.120 /feml/ clinical_ref /pharmacopoeia _2/HTML/# (дата обращения – 24.01.2017).

3. Natural Product Extraction. Principles and Applications: Edited by Mauricio A. Rostagno, Juliana M. Prado // RSC Green Chemistry No. 21. – Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2013; 500 p.

SUMMARY

INFLUENCE OF TEMPERATURE ON THE FLAVONOIDS CONTENT IN ULTRASONIC EXTRACTION FROM CHAMOMILE FLOWERS

Zagorulko E. Y., 3th year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation

The effect of temperature influence on the process of ultrasound extraction of flavonoids from chamomile flowers was studied.

Keywords: *flavonoids, chamomile flowers, ultrasound extraction.*

REFERENCES

1. Chamomile. Industrial Profiles: Ed. By Rolf Franke and Heinz Schilcher, 2005; 279 p.

2. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 3, Moscow, 2015. 1004 p. – URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/# (date accessed – 24.01.2017) (in Russian).

3. Natural Product Extraction. Principles and Applications: Edited by Mauricio A. Rostagno, Juliana M. Prado // RSC Green Chemistry No. 21. – Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2013; 500 p.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РИСКОВ НА ЭТАПЕ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИИ ПРЕПАРАТА В ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

Зайцев С.А., соискатель 3 года обучения
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** Zajtsev@biocad.ru

В настоящей работе описан новый подход для предварительного анализа рисков на этапе трансфера технологии. Он позволяет идентифицировать потенциальные опасности снижения качества лекарственного препарата при масштабировании и переносе технологии, разработать схему технологического процесса, учитывающую особенности продукта и возможности принимающей стороны, выявить потенциальные риски при изменении схемы технологического процесса разработанного продукта в условиях производственной площадки, определить необходимость дополнительных превентивных мер.

Ключевые слова: *предварительный анализ рисков, трансфер технологии, диаграмма анализа причин и последствий, идентификация опасностей.*

В ходе фармацевтической разработки лекарственного препарата не всегда удается учесть возможности технологии к масштабированию и трансферу, спрогнозировать и учесть связанные с этими процессами риски для качества конечного продукта.

Часто решение о производственной площадке, где будет осуществляться промышленный выпуск препарата, принимается уже после разработки продукта. При этом разработанная технология может не учитывать технические и другие особенности принимающей стороны. Поэтому на данном этапе жизненного цикла продукта важным является правильная идентификация опасностей и анализ возможных рисков снижения качества лекарственного препарата.

Целью данной работы является описание нового подхода для идентификации опасностей и предварительного анализа рисков на этапе трансфера технологии препарата в твердой лекарственной форме.

Большое разнообразие фармацевтических процессов не позволяет унифицировать опасности для препаратов во всех лекарственных формах. Риски, влияющие на качество и безопасность одного продукта, не обязательно будут актуальны для другого. Например, риски, сопровождающие производство парентеральных препаратов, для которых требуется обеспечение стерильности, будут отличаться от

рисков, связанных с получением твердых лекарственных форм для перорального применения, стерильность которых не имеет критического значения для безопасности пациента. Аналогичным образом могут отличаться риски, связанные с производством разных препаратов в одной лекарственной форме. Это связано с различиями отдельных стадий (операций) технологического процесса [1]. Например, применение различных промежуточных стадий (операций) производственного процесса для получения препарата в твердой лекарственной форме: грануляция, компактирование, экструзия, сухое смешение и т.д. Универсальность подхода для предварительного анализа рисков при трансфере технологии заключается в том, что он может применяться для любых стадий технологического процесса и препарата в любой лекарственной форме. В данной работе рассмотрен подход применительно к твердой лекарственной форме.

Для предварительного анализа рисков при трансфере технологии собирается исходная информация о разработанном продукте, процессе и принимающей технологию производственной площадке. Минимальная исходная информация о продукте и производстве представлена в таблице.

Таблица

ИСХОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о продукте	Информация о производстве
Наименование нормативных документов и критериев качества для продукта.	Планы производственных помещений (а также складов) с указанием всех потоков производства, расположение шлюзов, пункты санитарной обработки, отчеты о квалификации.
Наименование основного сырья, вспомогательных веществ и материалов, упаковки, их происхождение, а также указание нормативных документов и критериев качества, по которым они выпускаются.	Техническая оснащенность производства, информация об оборудовании (наименование, производительность, конструктивные особенности (руководства и СОПы), сертификаты на материалы рабочих поверхностей, перечень всех датчиков, их чувствительность и измерительные диапазоны, поверка и калибровка основных контрольно-измерительных элементов, отчеты о квалификации, техническое обслуживание, периодичность).
Требования безопасности и признаки идентификации продукта.	Контрольные точки, контролируемые параметры и их диапазоны для типовой схемы технологического процесса, периодичность и объем контроля (схемы производственного контроля).
Условия хранения и сроки годности, в том числе, указание информации о стабильности продукта и совместимости основного компонента со вспомогательными веществами.	Система вентиляции, подготовка технологического воздуха, вакуума и воды соответствующего качества.
Описание технологического процесса (отчет о фармацевтической разработке) и потенциальные критические точки производства.	Обеспечение чистоты оборудования и производственных помещений (а также складов): очистка оборудования и инвентаря, инструкции по уборке, дезинфекции помещений, гигиене персонала. Мониторинг производственной среды и складов.
Любые особенности, выявленные при разработке продукта, история изменений и отклонений.	Микроклимат производственных помещений и складов, соответствующий мониторинг.
И др.	Петли возврата, доработки, переработки продукта. Обезвреживание отходов.
	И др.

Для проведения объективной оценки информация, представленная в таблице, структурируется с учетом научных данных, результатов исследований, зафиксированных изменений и отклонений, результатов изучения стабильности и совместимости компонентов препарата друг с другом и с упаковочными материалами.

На следующем этапе составляется схема технологического процесса, которая может быть реализована на производственной площадке с учетом обобщенной информации о продукте и технологическом процессе. Проводится идентификация рисков, связанных с каждой стадией процесса, способные

оказывать влияние на качество продукта, сопоставляется схема получения разработанного продукта с обобщенной схемой технологического процесса для размещения на производственной площадке, изучаются потенциальные опасности при масштабировании, вынужденной замене оборудования и/или промежуточных стадий технологического процесса. Для идентификации может использоваться ряд инструментов: матрицы [2], диаграмма анализа причин и последствий, предварительный анализ опасностей и др. [3].

По результатам предварительного анализа рисков определяется тактика минимизации рисков с целью оценки ее достаточности и необходимость внедрения дополнительных превентивных мер. Выявляется недостающая информация и, при необходимости, планируется ее получение. В последствии эта информация используется для выбора приоритетов при изучении рисков.

Настоящий подход позволяет идентифицировать потенциальные опасности снижения качества лекарственного препарата при масштабировании и переносе технологии, разработать схему технологического процесса, учитывающую особенности продукта и возможности принимающей стороны, выявить потенциальные риски при изменении схемы технологического процесса разработанного продукта в условиях производственной площадки, определить необходимость дополнительных превентивных мер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Risk management applications in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing / Ed. by A. Hamid Mollah, Mike Long, Harold S. Baseman. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2013. 416 p.

2. The Quality Toolbox / Ed. by Nancy R. Tague. – Milwaukee: ASD Quality Press. 2005. 560 p.

3. International Conference on Harmonisation (ICH). November 2005. Quality Risk Management. Q9. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf (дата обращения 11.01.2017).

SUMMARY

PRELIMINARY RISK ANALYSIS AT THE STAGE OF TECHNOLOGY TRANSFER OF DRUG IN A SOLID DOSAGE FORM

Zaitsev S.A., 3th year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

There is a new approach for preliminary risk analysis at the stage of technology transfer in this paper. It allows you to identify potential hazards decrease the quality of the drug when scaling and transfer of technology, to develop a process flow diagram that takes into account features of the product and the CMO opportunities, identify potential risks when changing the process flow diagram of developed product in a production area, to determine the need for additional preventive measures.

Keywords: *preliminary risk analysis, technology transfer, the chart analysis of causes and consequences, hazards identification.*

REFERENCES

1. Risk management applications in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing / Ed. by A. Hamid Mollah, Mike Long, Harold S. Baseman. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2013. 416 p.

2. The Quality Toolbox / Ed. by Nancy R. Tague. – Milwaukee: ASD Quality Press. 2005. 560 p.

3. International Conference on Harmonisation (ICH). November 2005. Quality Risk Management. Q9. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf (date of use: 11.01.2017).

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ТРАВЫ ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО (*LYCOPUS EUROPAEUS L.*).

Зверева В.И., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Семкина О.А.,** канд. фарм. наук.
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)
117216, Москва, ул. Грина, д.7, стр.1, Российская Федерация

***E-mail*:** valentinca1988@mail.ru

В статье представлена актуальность разработки жидкой лекарственной формы (ЛФ) для перорального применения (настойки), получаемой из травы зюзника европейского.

Ключевые слова: *зюзник европейский, трава, настойка, сухой экстракт, капсулы.*

Одной из наиболее распространенных на сегодняшний день групп заболеваний являются заболевания, связанные с нарушением функций щитовидной железы. Перечень зарегистрированных лекарственных средств (ЛС) данной фармакотерапевтической группы за последние годы сократился, в то время, как количество средств, применяемых при данных нарушениях в народной медицине с каждым годом все больше расширяется [4].

Целью данного исследования является изучение необходимости разработки жидких лекарственных препаратов, содержащих зюзника европейского траву, а также структурирование информации об успехах разработки интересующих лекарственных средств на базе ФГБНУ ВИЛАР.

Материалы исследования: настойка зюзника европейского травы.

Методы исследования: маркетинговое исследование, изучение потребительских предпочтений, изучение литературных данных.

Трава зюзника европейского широко применяется на территории Российской Федерации (РФ) в народной медицине и является незаменимым средством для лечения заболеваний, сопровождающихся интоксикацией, высокой температурой, нарушением работы щитовидной железы, болью и дискомфортом в желудке, отеками; с успехом применяется для лечения неврозов и расстройств нервной системы, а также при кровотечениях [4]. Однако информация о данном лекарственном растении (ЛР) отсутствует в Фармакопее РФ, более того, отсутствует какая-либо информация по применению данного ЛР в официнальной медицине.

Анализ научных публикаций в Европе и США показывает на постоянный рост интереса к данному растению и неслучайно данное ЛР включено в Гомеопатическую Фармакопею Германии и имеет широкую известность в США благодаря своим возможностям нормализовать функции щитовидной железы [1]. В Германии данное растение применяется в большинстве своем в гомеопатии, на фармацевтическом рынке данной страны представлены как монопрепараты зюзника европейского (Cefavale (Cefak KG., Германия), Prothyrysat (Johannes Burger Ysatfabrik, Германия); Thyreo-Loges N (Dr. Loges Co. GmbH., Германия); Thyreogutt Mono (Dr. Willmar Schwabe, Германия)), так и комбинированные препараты: Muttellon Tropfen (Klein, Германия) (с валерианой и пустырником)). Следует обратить внимание на то, что большинство выпускаемых лекарственных препаратов на основе зюзника европейского – жидкие лекарственные формы.

Проведенное маркетинговое исследование фармацевтического рынка лекарственных препаратов РФ, применяемых при нарушении функций щитовидной железы, показало отсутствие лекарственных препаратов растительного происхождения в рассматриваемой фармакотерапевтической группе [6]. Поэтому в настоящее время весьма актуальной является проблема разработки и производства фитопрепарата нормализующего функции щитовидной железы.

На основании изучения предпочтения потребителей при выборе препаратов, влияющих на функции щитовидной железы, выделен сегмент потребителей и составлен портрет потребителя, а также показано, что потребители данной фармакотерапевтической группы ЛС предпочли бы принимать препарат растительного происхождения в виде твердых лекарственных форм (таблеток или капсул), а также в форме жидкого лекарственного препарата (ЛП) (настойка, капли) [2].

В настоящее время сотрудниками ФГБНУ ВИЛАР проведено изучение зюзника европейского с ботанической точки зрения, получены данные о химическом составе, условиях культивирования данного

растения; получен сухой экстракт и водно-спиртовое извлечение из травы зюзника европейского, изучено их влияние на уровень тиреоидных гормонов в условиях гипо – и гипертиреоза, а также оценен тиреотропный эффект зюзника европейского травы экстракта сухого в условиях сочетанного применения с тиреостатиками [1, 5]. Отличительной особенностью сухого экстракта зюзника европейского, полученного в ФГБНУ ВИЛАР является его доказанная возможность применяться как при гипертиреозе, так и при гипотиреозе. Разработана лекарственная форма – твердые желатиновые капсулы, содержащие зюзника европейского травы экстракт сухой; разработана и проведена валидация методики количественного определения действующих веществ, как в самом экстракте, так и в капсулах, содержащих данный экстракт [3]. Проводится изучение жидкой ЛФ для перорального применения на основе зюзника европейского.

Говоря о настойках, хотелось бы подчеркнуть, что настойки являются старейшей ЛФ, введенной в медицинскую практику Парацельсом (1495–1541), не утратившей своего значения до настоящего времени. Среди преимуществ данной ЛФ: физиологичность для организма человека, простота получения и хранения. Недостатками настоек является невозможность их применения в детском возрасте и беременным.

В заключении необходимо подчеркнуть, что зюзника европейского трава является перспективным ЛРС для получения лекарственных препаратов, нормализующих функции щитовидной железы. В ФГБНУ ВИЛАР проведено разностороннее изучение травы зюзника европейского, разработана твердая лекарственная форма для перорального применения. В ближайшее время планируется разработка и изучение такой актуальной ЛФ как настойка зюзника европейского.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазова, А.С. Изучение тиреотропных свойств зюзника европейского (Lýcopus europaéus L): дис. канд. биол. наук: 14.00.25: защищена 24.04.2008/Айвазова Аревик Степановна. – Москва, 2008. – 120 с.

2. Зверева, В.И. Изучение фармацевтического рынка препаратов тиреотропного действия с целью разработки пероральной лекарственной формы/ В.И. Зверева, Е.И. Грибкова, О.А. Семкина, Ю.М. Тертичная, Е.А. Назарова, Н.Б. Фадеев//Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химиии. – М., 2014. – №12. – С. 45-46.

3. Зверева В.И. К вопросу разработки капсул, содержащих зюзника европейского (*Lycopus europaeus L.*) травы экстракт сухой/ В.И. Зверева, О.А. Семкина, М.А. Джавахян // Молодые ученые и фармация XXI века. – место издания ФГБНУ ВИЛАР. – М., 2015. – С. 278-281.

4. Кьосев, П.А. Полный справочник лекарственных растений / П.А. Кьосев. – М.:ЭКСМО, 2005. – 992 с.

5. Пат. № 2574028 C1 Российская Федерация, МПК A 61 K, A 61 P, B 01 D. Способ получения экстракта сухого очищенного из травы зюзника европейского, обладающего тиреотропным действием [Текст]/ Савина А.А., Сокольска Т.А., Сидельников Н.И. [и др.].; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР). – № 2574028 C1; заявл.12.12.14; опубл.27.01.16, Бюл.№3. – 7 с.

6. Государственный Реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx, Дата обращения: 20.02.2017 г.

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF LIQUID DRUGS FOR ORAL ADMINISTRATION OBTAINED FROM LYCOPUS EUROPAEUS L. HERB

Zvereva V.I., 3th year post-graduate student
Federal State Scientific Institution
All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR FGBNU)
7, building 1, St., Green, Moscow, 117216, Russian Federation

The study of the viability and justification of the relevance of the development of a liquid dosage form for oral administration (infusion) received from Lycopus europaeus herb.

Keywords: *Lycopus europaeus, herb, tincture, dry extract, capsules.*

REFERENCES

1. Aivazova, A. S. Study of thyroid-stimulating properties of Lycopus europaeus (Lýcopus europaéus L) Diss. Cand. Biol. Sciences: 14.00.25: protected 24.04.2008/Aivazova Arevik Stepanovna. – Moscow, 2008. – 120 p.

2. Zvereva, V. I. Study of the pharmaceutical market of preparations of thyroid stimulating actions aimed at the development of oral dosage form/ V. I. Zvereva, E. I. Gribkova, A. O. Semkin, Yu. M. Tertychny, E. A. Nazarova, N. B. Fadeev//Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – M., 2014. – No. 12. – P. 45-46.

3. Zvereva V. I. To the question of development of a capsule containing the Lycopus europaeus (Lycopus europaeus L.) herb dry extract/ V. I. Zvereva, O. A. Semkina, M. A., gavagan // Young scientists and pharmacy of the XXI century. – the place of publication of GNU VILAR. – M., 2015. – P. 278-281.

4. Kyosev, P. A. Complete Handbook of medicinal plants/ P. A. Kosev. – M.:EKSMO, 2005.-992 p.

5. Pat. No. 2574028 C1 Russian Federation, IPC A 61 K A 61 P, 01 D. Method of producing dry purified extract of the herb Lycopus europaeus, with thyroid-stimulating action [Text]/ A. A. Savina, T. Аю Sokolska, K. N. Sidelnocov [and others].; applicant and patentee of the Federal State Scientific Institution "All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR FGBNU). – No. 2574028 C1; Appl.12.12.14; publ.27.01.16, bul.№3. – 7 p.

6. The state Register of medicines [Electronic resource] http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx date of access: 20.02.2017.

ДИЗАЙН ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЛИ КИСЛОРОДА ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ГАЗО-ВОЗДУШНЫХ СМЕСЕЙ

Кассу Е.М., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Еникеева Р.А.,** канд. фарм. наук, доц.
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

***E-mail*:** yelena.kassou@gmail.com

Приведен сравнительный анализ методик определения доли кислорода, перспективных для его детектирования при изготовлении газо-воздушных смесей и дальнейшего введения в фармакопейную практику. Сделан был вывод о целесообразности применения электрохимического метода. Выявлены валидационные характеристики методики.

Ключевые слова: *изготовление газо-воздушных смесей, определение доли кислорода, кислородные газоанализаторы, датчики кислорода.*

В медицинской практике широко применяются газообразные лекарственные формы, которые представляют собой газо-воздушные смеси. Фармакологический профиль газовых смесей может быть различен, однако объединяет их то, что вводиться они пациенту ингаляционно в тяжелом состоянии и в состоянии средней степени тяжести. Готовая газо-воздушная смесь применяется формируется в наркозно-дыхательном аппарате, путем смешения активной фармацевтической субстанции (кислород, азот, закись азота, ксенон, изофлуран, севофлуран и др.) и летучих вспомогательных веществ. При этом контроль качества подаваемой газо-воздушной смеси является актуальной задачей, а количественное определение доли кислорода в потоке газо-воздушной смеси – основной ее составляющей. Для решения этой задачи на сегодняшний день промышленностью предложен целый ряд современной технический решений. Однако, типичными областями применения датчиков кислорода являются такие направления как безопасность труда, анализ выхлопных и дымовых газов, анализ кислорода в технологических газах, измерение примеси кислорода в инертных газах, а также измерение объёмной доли кислорода кислородных станций и установок. Разнообразие областей применения предопределяет вариабельность принципов работы кислородных датчиков: электрохимический, термохимический, полупроводниковый, инфракрасный, фотоколориметрические, ионизационный, хроматографический, лазерный или парамагнитный. Однако, контроль качества лекарственного средства, в том числе газо-воздушной смеси, предполагает применение лишь фармакопейных

методик, прошедших валидацию. Нами был проведен сравнительный анализ методик определения кислорода, перспективных для детектирования кислорода при изготовлении газо-воздушных смесей и дальнейшего введения в фармакопейную практику (таблица).

Таблица

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВНЫХ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В ГАЗО-ВОЗДУШНЫХ СМЕСЯХ

Наименование метода	Диапазон измерения доли кислорода, погрешность	Краткая характеристика методики, основные преимущества и недостатки
Метод лазерной спектроскопии	от 100 ppm до 100%, относительная погрешность ±2%	Молекулы кислорода поглощают определенные длины волн электромагнитного излучения (760нм). При этом лазерный луч дважды пересекает поток измеряемого газа, что удваивает длину оптического пути и повышая точность измерения. Способ измерения обеспечивает селективность по отношению к кислороду и нечувствительность к другим компонентам газовых потоков. Не является фармакопейной в РФ.
Газохроматографический	10-12 моля до 100%, относительная погрешность ±2,5-10%	Разделение основано на различии в степени адсорбции компонентов смеси на поверхности твердого носителя (адсорбента). Прибор не портативен, не предполагает встраивания в комплексные установки. ОФС.1.2.1.2.0004.15 «Газовая хроматография».
Парамагнитный	от 0,05% до 100%, относительная погрешность менее чем 1%	Способность молекулы кислорода к парамагнетизму, с применением ячейки термостатирования. Стоимость анализатора велика. Российских производителей нет. Не является фармакопейной в РФ.
Электрохимический	10 ppm в инертных газах	В электрохимической ячейке протекают специфичные химические реакции. Анализируемый газ вступает в химическую реакцию с электролитом, заполняющим ячейку. Электрический датчик обрабатывает возникающий электрический сигнал. Датчики доступны и недороги. Имеются российские производители. Срок эксплуатации датчиков в среде концентрированного кислорода маленький. Не является фармакопейной в РФ.

Результаты проведенного исследования выявили перспективность парамагнитного метода определения доли кислорода как наиболее чувствительного и специфичного. Однако, в Государственной Фармакопее Российской Федерации общая фармакопейная статья на данный вид анализа отсутствует. Сравнивая совокупность различных показателей методик и устройств, нами сделан был вывод о целесообразности проведения детектирования кислорода при изготовлении газо-воздушных смесей электрохимическим методом. При этом валидация данной методики предполагает определение таких ее характеристик как: специфичность, линейность, правильность, прецизионность и аналитическая область.

Вывод

Вопрос обеспечения качества при изготовлении газо-воздушных смесей на сегодняшний день не решен. Количественное определение доли кислорода в потоке газо-воздушной смеси необходимо проводить с помощью современных анализаторов. Наиболее предпочтительный метод - электрохимический.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаповалова Е.Н., Пирогов А.В. Хроматографические методы анализа / Шаповалова Е.Н., Пирогов А.В. // Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова Химический факультет − Москва, 2007.

2. J.A.J. Walker. Chromatographic separation of argon and oxygen using molecular sieves. 1966 P. 209:197.

3. L. Cocola [et al.], A New Device for the Measurement of Gaseous Oxygen in Closed Containers, Proceedings / L. Cocola [et al.] // Multi-Conference on Engineering and Technological Innovation − Florida 2008 − P. 345-354.

4. S.S. Raj, Gas Chromatographic Analysis of Oxygen and Argon at Room Temperature. / S.S. Raj, [et. Al] // Journal of Chromatographic Science, Vol. 34, October 1996 − P. 465-467.

SUMMARY

DETERMINATION DESIGN OF OXYGEN FRAQSION DURING PRODUCING GAS MIXTURES

Kassu E.M., 2nd year PhD student
Enikeeva R.A. assistant professor,
S.M. Kirov Military Medical Academy;
6 Academic Lebedev st., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Brief description of quantitative determination methods of oxygen in gas mixtures is shown. Expediency of further researches aimed to better understanding the characteristics of the quantitative analysis methods and possibility of combining them with pressure swing adsorption (PSA) technology used to produce oxygen is indicated.

Keywords: *oxygen analyzers, quantitative determination of oxygen, gas mixtures.*

REFERENCES

1. E.N Shapalova, A.V. Pirogov Chromatographically analysis method / Shapalova E.N, Pirogov A.V. // Lomonosov National University of Moscow Faculty of chemistry − Moscow, 2007.

2. J.A.J. Walker. Chromatographic separation of argon and oxygen using molecular sieves. 1966 P. 209:197.

3. L. Cocola [et al.], A New Device for the Measurement of Gaseous Oxygen in Closed Containers, Proceedings / L. Cocola [et al.] // Multi-Conference on Engineering and Technological Innovation − Florida 2008 − P. 345-354.

4. S.S. Raj, Gas Chromatographic Analysis of Oxygen and Argon at Room Temperature. / S.S. Raj, [et. Al] // Journal of Chromatographic Science, Vol. 34, October 1996 − P. 465-467.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГЛАЗНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК С 5-[2-(3-ТРЕТ-БУТИЛАМИНО-2-ГИДРОКСИПРОПОКСИ)ФЕНОКСИМЕТИЛ]-3-МЕТИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛА ГИДРОХЛОРИДОМ

Король М.В., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Буракова М.А.**, к. фарм. н, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: bolshakova-maria@yandex.ru

Для лечения открытоугольной глаукомы разработаны глазные полимерные пленки с 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси)феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлоридом. Выбрана концентрация действующего вещества в пленках 0,25мг/см^2, оптимальная основа – натрий карбоксиметилцеллюлоза с поливиниловым спиртом. Установлена стабильность основных показателей качества пленок в процессе хранения в течение 12 месяцев.

Ключевые слова: *глазные лекарственные пленки, технология, стабильность.*

Одной из проблем офтальмологии и фармации является создание оптимальных препаратов для лечения открытоугольной глаукомы. Для воздействия на внутриглазное давление используются лекарственные средства различных групп, в том числе и α,β-адреноблокаторы неселективного действия, из которых чаще других используется 5-[2-(3-трет-бутиламино-2-гидроксипропокси) феноксиметил]-3-метил-1,2,4-оксадиазола гидрохлорид (далее Проксодолол). Неселективность его действия является одним из серьезных ограничений в достижении максимального терапевтического эффекта. Также немаловажным аспектом является использование определенной лекарственной формы. Глазные капли имеют ряд недостатков,

не позволяющих оптимизировать эффективное снижение внутриглазного давления при использовании неселективных α,β-адреноблокаторов. Устранение подобных недостатков – оптимальный путь к повышению эффективности противоглаукомной терапии.

При комплексном лечении глаукомы перспективно применение биорастворимых лекарственных пленок местной локализации, позволяющих удерживать вещества в месте введения, обеспечивать точность дозирования, стабильность и высокую терапевтическую эффективность [1].

Экспериментальная часть

Целью настоящего исследования явилась разработка глазных полимерных лекарственных пленок с Проксодололом.

К полимерам в фармации предъявляют повышенные требования, такие как высокая газопроницаемость, растворимость в тканевых жидкостях, способность впитывать большое количество влаги, эластичность, механическая прочность.[2] С учетом этого предварительно был произведен подбор полимерных основ.

В первую очередь было изучено влияние состава на органолептические и технологические свойства пленок. Качество пленок оценивали по следующим показателям: эластичность, прочность, однородность и отсутствие разрывов. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЛЕНКООБРАЗОВАТЕЛЯ НА КАЧЕСТВО ПОЛУЧАЕМЫХ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК

Пленкообразователь	Качество пленки
Na-КМЦ	Эластичная, однородная, прочная, без разрывов
Желатин	Эластичная, однородная, прочная, с разрывами
ПВП	Эластичная, непрочная, однородная, с разрывами
ПВС	Неэластичная, прочная, неоднородная, без разрывов

На основании проведенных исследований, можно сделать вывод о лучшем качестве пленок на основе Na-КМЦ в сравнении с другими основами. При формировании пленок между действующим веществом и пленкообразователем возникают различного рода взаимодействия. Для выявления подобных взаимодействий готовили 1% растворы Проксодолола, 1% растворы пленкообразователей и 1% растворы активной фармацевтической субстанции в полимере. Затем снимали ИК-спектры полученных растворов.

Для выбора основы для лекарственной формы было получено 8 модельных пленок на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), желатина, поливинилпирролидона (ПВП) и поливинилового спирта (ПВС). Состав экспериментальных лекарственных пленок представлен в таблице 2.

Таблица 2

СОСТАВЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 100 СМ² ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК С ПРОКСОДОЛОЛОМ

Компонент, г	Состав пленки							
	1	2	3	4	5	6	7	7
Проксодолол	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Na-КМЦ	0,50							
ПВП		0,50						
ПВС			0,5					
Желатин				0,5				
Na-КМЦ+ПВП					0,5			

Компонент, г	Состав пленки							
	1	2	3	4	5	6	7	7
Na-КМЦ + ПВС						0,5		
ПВП+ ПВС							0,5	
ПВС+Желатин								0,5
Глицерин	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Вода	До 25	До 25						

Лекарственные пленки готовили в асептических условиях методом полива. Так как Проксодолол легко растворим в воде, его вводили в состав полимерной композиции в виде водного раствора и после фильтрации и деаэрации разливали на подложки. Высушенные пленки после снятия остаточных напряжений снимали, дозировали в стерильные полимерные контурные упаковки. Хранили пленки при температуре 4±2°С в защищенном от света месте.

По данной методике были получены глазные лекарственные пленки прозрачные, гладкие и однородные. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК С ПРОКСОДОЛОЛОМ

Показатели качества	Срок хранения		
	В момент изготовления	6 месяцев	12 месяцев
Внешний вид	Гладкие, прозрачные, однородные, без разрывов	Гладкие, прозрачные, однородные, без разрывов	Гладкие, прозрачные, однородные, без разрывов
Размер, мм	6*3*0,35	6*3*0,35	6*3*0,35
Однородность массы	Отклонение≤2%	Отклонение≤2%	Отклонение≤2%
Время растворения, мин	78,0±1,0	77,0±1,0	80,0±1,5
Потеря массы при высушивании, %	15,3±0,05	14,6±0,03	14,1±0,05
Прозрачность раствора	прозрачный	прозрачный	Прозрачный
Цветность раствора	бесцветный	бесцветный	Бесцветный
pH	7,40±0,04	7,50±0,04	7,50±0,03
Механические включения	отсутствуют	отсутствуют	отсутствуют
Количественное определение, мг/см^2	0,25±0,014	0,25±0,015	0,25±0,013
Стерильность	Стерильно	Стерильно	Стерильно

Выводы

На основании проведенных исследований получены глазные лекарственные пленки с Проксодололом для лечения открытоугольной глаукомы. При изучении взаимодействий Проксодолола с пленкообразователем отклонений в ИК-спектрах не было обнаружено. Пленки стабильны в течение 12 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляутдин, Р. Н. Разработка наружных глазных лекарственных форм с повышенной биодоступностью / Р. Н. Аляутдин, С. Шалелашвили, Х. Бадур, Е. А. Оганесян, В. Ю. Балабаньян// Фармация. – 2010. – № 7. – С. 54-56.

2. Тенцова, А. И. Полимеры в фармации/ А. И. Тенцова, М. Т. Алюшина. – М.: «Медицина», 1985. – 256 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR OCULAR DRUG FILMS OF POLYMER WITH 5-[2-(3-TERT-BUTYLAMINO-2 HYDROXYPROPOXY) PHENOXYMETHYL]-3-METHYL-1,2,4-OXADIAZOL HYDROCHLORIDE

Korol M. V., 3th year graduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

For the treatment of open-angle glaucoma developed in the eye of a polymeric film with 5-[2-(3-tert-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenoxymethyl]-3-methyl-1,2,4-oxadiazol hydrochloride. Selected concentration of the active substance in the films of 0.25 mg/cm2, the optimal base – sodium carboxymethyl cellulose with polyvinyl alcohol. There is a stability of the main indicators of quality films during storage at 4±2°C in dark place for 12 months.

Keywords: *ocular drug films, technology, stability.*

REFERENCES

1. Alyautdin, R. N. Development of external ocular dosage forms with increased bioavailability / R.N. Alauddin, S., Shalelashvili, H. Badura, E. A. Oganesyan, V. Y. Balabanian// Pharmacy. – 2010. – No. 7. – P. 54-56.

2. Tentsova, A. I. Polymers in pharmacy/ A. I. Tentsova, M. T. Alyushina. – M.: Medicine, 1985. – 256 p.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР, СОДЕРЖАЩИХ РАМИПРИЛ И ЛЕРКАНИДИПИН

Крамаренко П.С., маг. 2 года обучения, Шадрин А.А., асп. 3 года обучения

Руководитель: **Флисюк Е.В.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** kramarenko.polina@pharminnotech.com; aleksey.shadrin@pharminnotech.com

В данной работе для выбора необходимых условий при разработке технологии получения комбинированной лекарственной формы в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, были изучены технологические параметры двухслойных таблеток-ядер, содержащих два активных фармацевтических ингредиента, в зависимости от усилия прессования.

Ключевые слова: *рамиприл, лерканидипин, давление прессования, прочность, распадаемость.*

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, чаще всего получаемая прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ [1].

Основной задачей любой фармацевтической разработки является получение качественного, эффективного и безопасного препарата [2,3]. Помимо физико-химических свойств лекарственных веществ, входящих в таблетку, на эффективность препарата может также влиять производственный процесс. В частности, такие параметры процесса таблетирования, как давление и скорость прессования могут влиять на качество таблетки. Таким образом, оценка параметров получаемых таблеток является важным аспектом контроля качества, обеспечивающего производство таблеток с высокой биодоступностью [4].

Цель данной работы – изучить влияние силы прессования на некоторые технологические параметры таблеток-ядер: высоту, прочность на раздавливание, распадаемость и прочность на истирание.

Экспериментальная часть

Объектом данного исследования являются двухслойные таблетки-ядра на основе двух активных фармацевтических субстанций: рамиприл и лерканидипин.

Рамиприл и лерканидипин – лекарственные вещества для лечения артериальной гипертензии, относящиеся к классу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция последнего поколения (или блокаторов кальциевых каналов) соответственно.

Получали таблетки-ядра при значениях давления прессования от 5 до 15 кН на лабораторном таблеточном прессе (CAMBCAVI C&C600B, Китай), снабженном манометром чтения до 100 кН.

Готовый продукт представляет собой двухслойные таблетки, где в одном слое находится рамиприл, а в другом лерканидипин [3].

Описание. Таблетки круглые, гладкие, двояковыпуклые, двухслойные (один слой белого или почти белого цвета, другой слой светло-желтого цвета). Диаметр таблеток-ядер 7,0±0,1 мм. Радиус кривизны равен 0,9 d. Отсутствуют вкрапления, штрихи, риски, фаски и надписи.

Высота таблеток-ядер. Определяли высоту 20 таблеток-ядер по отдельности с помощью микрометра и рассчитывали среднюю высоту.

Однородность массы. Взвешивали 20 таблеток-ядер по отдельности с точностью до 0,0001 г и рассчитывали среднюю массу.

Прочность таблеток-ядер на раздавливание. Таблетку ребром помещали на подставку прибора для испытания таблеток на сопротивление разрушению («Erweka», Германия) и оказывали давление конусовидным поршнем до разрушения. В момент разрушения таблетки фиксировали показания прибора.

Распадаемость таблеток-ядер. Для испытания были отобраны 18 таблеток, которые помещали в каждую из шести трубок прибора «качающаяся корзинка». Прибор был заполнен водой очищенной (37±2)°С. Проводили определение времени, за которое все образцы полностью распадутся. Определение проводили трижды и брали среднюю величину из трех измерений. Для таблеток без оболочки время распадаемости должно быть не более 15 мин.

Прочность на истирание таблеток-ядер. Для испытания таблетки в количестве 10 шт обеспыливали и взвешивали с точностью до 0,001 г. Помещали их в барабанный истиратель и проводили испытание в течение 5 минут (100 оборотов барабана). Затем таблетки обеспыливали и взвешивали с точностью до 0,001 г, рассчитывали прочность таблеток-ядер на истирание.

Влияние силы прессования на высоту таблетки, прочность на раздавливание и истирание, а также распадаемость представлено в таблице.

Таблица

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР, ПОЛУЧЕННЫХ ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ

Давление прессования, кН	Масса таблетки, мг	Высота таблетки, мм	Прочность на раздавливание, кгс	Распадаемость, с	Прочность на истирание, %
менее 4	201.6	4.9	6.9	320	99.84
5.5	203.3	4.77	9.3	552	99.85
6.3	202.4	4.73	10.1	607	99.87
7.7	201.3	4.69	10.7	633	99.88
9.9	200.0	4.66	11.1	670	99.90
12.4	201.2	4.64	11.5	703	99.92
15	201.3	4.62	11.8	712	99.93
30	201.7	4.60	12.0	720	99.95

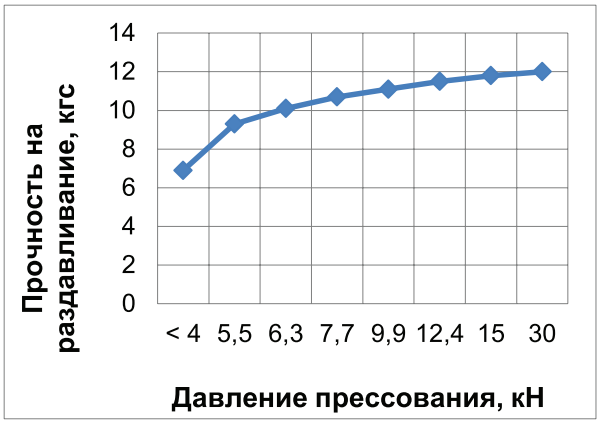


Рис. 1. Влияние давления прессования на прочность на раздавливание таблеток-ядер, содержащих рамиприл и лерканидипин.

Рис. 2. Влияние давления прессования на прочность на истирание таблеток-ядер, содержащих рамиприл и лерканидипин.

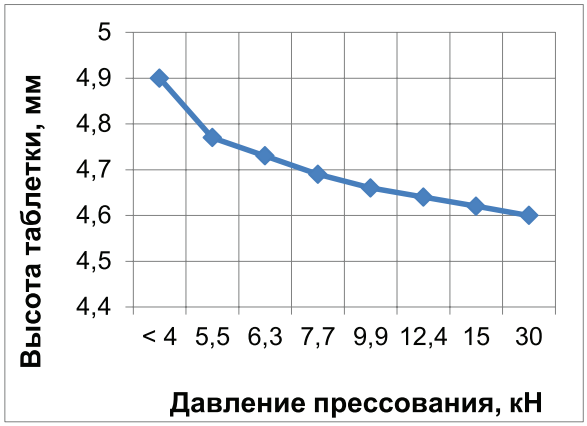


Рис. 3. Влияние давления прессования на высоту таблеток-ядер, содержащих рамиприл и лерканидипин.

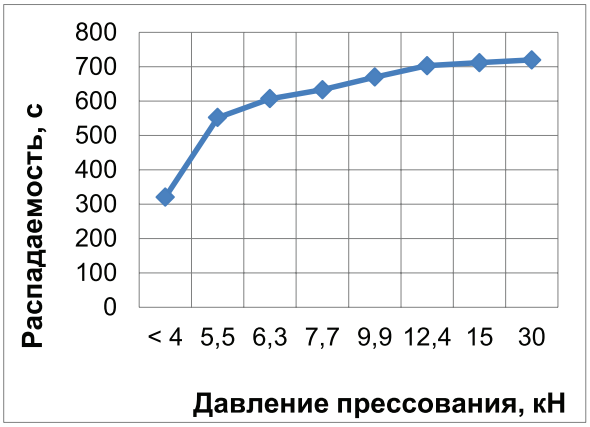


Рис. 4. Влияние давления прессования на распадаемость таблеток-ядер, содержащих рамиприл и лерканидипин.

Согласно полученным данным по мере увеличения давления образуются более прочные связи, которые приводят к получению таблеток повышенной прочности, с большим сопротивлением к разрушению [4]. Рис. 1 и 2 демонстрируют увеличение прочности таблеток-ядер на раздавливание и истирание. Тем не менее, сила прессования не оказала существенного влияния на прочность таблеток-ядер на раздавливание. Форма таблеток при испытании на истирание не изменилась, потеря в массе при этом составила не более 0,2 %.

В результате увеличения давления прессования высота таблетки уменьшается (рис. 3), поскольку повышенная сила прессования имеет тенденцию вытеснять газ из слоя порошка, что приводит к снижению высоты слоя порошка в матрице, тем самым приводя к уменьшению объема [4]. Однако, существенных различий по высоте таблеток не наблюдалось.

Время распадаемости таблеток-ядер с увеличением давления прессования также увеличивается (рис. 4), при этом оно соответствует требованиям ГФ XIII для таблеток.

Выводы

В ходе исследований по изучению влияния давления прессования на технологические параметры двухслойных таблеток-ядер, содержащих рамиприл и лерканидипин, были получены численные значения этих параметров, а также построены графики зависимости, что позволит в дальнейшем оптимизировать технологический процесс получения данных таблеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации : в 3-х т. – XIII издание. – М.: 2015.
2. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH Q8. Vialek Knowledge book. – 2011. – С. 10-12.

3. Шадрин, А.А. Исследование химической совместимости двух субстанций в одной лекарственной форме в виде таблеток / А.А. Шадрин, Е.В. Флисюк, А.О. Карасавиди, Е.Н. Кириллова, П.С. Крамаренко, О.А. Терентьева // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Том 4, № 11. – С. 157-163.

4. Adeleye, Olutayo A. Effect of compression pressure on mechanical and release properties of tramadol matrix tablets / Olutayo A. Adeleye, Mbang N. Femi-Oyewo, Michael A. Odeniyi // Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. – 2015. – Vol. 28, No. 2. – P. 120-125.

SUMMARY

EFFECT OF COMPRESSION PRESSURE ON TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF BI-LAYER TABLET CORES CONTAINING RAMIPRIL AND LERCANIDIPINE

Kramarenko P.S., 2th year undergraduate,
Shadrin A.A., 3th year postgraduate
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The compression pressure-dependent technological parameters of bi-layer tablet cores containing two active pharmaceutical ingredients were studied. It was necessary to select optimal conditions in the development of combination dosage form.

Keywords: *ramipril, lercanidipine, compression pressure, hardness, disintegration.*

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation : in 3 parts. – XIII edition. – Moscow: 2015.

2. International Conference Harmonization ICH Q8. Vialek Knowledge book. – 2011. – P. 10-12.

3. Shadrin, A.A. The study on chemical compatibility of two pharmaceutical substances in one dosage form in tablet / A.A. Shadrin, E.V. Flisyuk, A.O. Karasavidi, E.N. Kirillova, P.S. Kramarenko, O.A. Terent'eva // Success of modern science an education. – 2016. – Vol. 4, № 11. – P. 157-163.

4. Adeleye, Olutayo A. Effect of compression pressure on mechanical and release properties of tramadol matrix tablets / Olutayo A. Adeleye, Mbang N. Femi-Oyewo, Michael A. Odeniyi // Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. – 2015. – Vol. 28, No. 2. – P. 120-125.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ IV I VC В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ АТОРВАСТАТИНА

Кириевский А.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Ладутько Ю.М.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** aleksandr.kirievskiy@pharminnotech.com

Изучены возможности применения in vivo-in vitro корреляции (IVIVC) в оценке качества лекарственных средств на примере таблеток аторвастатина на основании их кинетики растворения в различных средах.

Ключевые слова: *биоэквивалентность, дженерики, «биовейвер», тест «растворение», in vivo-in vitro корреляция, аторвастати.*

Оценка биоэквивалентности лекарственных средств (ЛС) является основным видом медико-биологического контроля качества воспроизведенных средств (дженериков). ВОЗ рекомендует определять биоэквивалентность с использованием следующих сравнительных испытаний:

• фармакокинетические испытания на людях (изучение концентрационного профиля ЛС или его метаболитов в биологических жидкостях);

• фармакодинамические испытания на людях (изучение эффектов, вызываемых ЛС);
• клинические испытания;
• исследования in vitro (тест «сравнительной кинетики растворения») [1].

Установление эквивалентности лекарственных препаратов in vivo является трудоёмкой и дорогостоящей процедурой, в связи с этим большинством ведущих регуляторных агентств мира по здравоохранению была утверждена процедура упрощенной государственной регистрации ЛС – «биовейвер», которая позволяет оценить взаимозаменяемость воспроизведенного ЛП и препарата сравнения на основании их биофармацевтических свойств и профилей растворения in vitro, отражающих физиологический состав сред разных отделов ЖКТ. В России по данной процедуре оценивают эквивалентность разных дозировок одного и того же препарата, а также фармацевтическую эквивалентность дженериков [2].

Установление in vivo-in vitro корреляции (IVIVC) для твердых дозированных лекарственных форм стало одним из ключевых моментов современной фармации и важным предметов рассмотрения производителями лекарственных средств и регуляторными органами. Выявление достоверной IVIVC может позволить проводить оценку поведения лекарственного средства в организме путем изучения его кинетики растворения in vitro и, таким образом, оценивать его взаимозаменяемость с препаратом сравнения без проведения исследований биоэквивалентности.

Для установления биоэквивалентности ЛП методом in vitro необходимо, чтобы полученные данные были сопоставимы с результатами определения биоэквивалентности in vivo.

Возможность проведения исследований биоэквивалентности in vitro оценивается путем отнесения лекарственного вещества к одному из четырех классов биофармацевтической классификационной системы (БКС) [3]. Аторвастатин относится ко II классу субстанций, он обладает плохой растворимостью в водных буферных растворах и хорошей проходимостью через биомембраны, а это значит, что для него есть возможность замены проведения исследования биоэквивалентности in vivo на исследование in vitro.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие аторвастатин кальция эквивалентный 10, 20 и 40 мг аторвастатина: лекарственный препарат Липримар, производства компании Пфайзер, Германия.

Исследование проводили на тестере растворения LABINDIADS8000, аппарат лопастная мешалка при скорости вращения 50 об/мин.

Растворение проводили согласно ОФС «Растворение» по ГФ XIII. В качестве среды растворения использовали: воду очищенную, раствор HC1 0,1М, буферные растворы с pH 6,8-7,8 [4]. Дополнительно использовались растворы поверхностно-активных веществ (ПАВ): 0,001 и 0,002% Твин-80; натрия лаурилсульфат 0,01, 0,02, 0,04, 0,08, 0,16, 0,23%). Объем среды – 900 мл. Температура среды 37± 0,5°С. В стакан помещали 1 таблетку и через 15, 30, 45 и 60 мин проводили отбор проб объемом 10 мл. Последние фильтровали через мембранные лабораторные фильтры Миллипор (инертный фильтр, не адсорбирующий действующее вещество, размер пор 0,45 мкм), недостающий объем среды восполняли добавлением 10 мл соответствующего раствора. Количество перешедшего в среду растворения аторвастатина определяли спектрофотометрически на спектрофотометре «СФ-2000» при длине волны 244 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали соответствующие среды. Пробы, полученные от дозировки (таблетки 20 мг), разводились в 2 раза водой очищенной: помещали 5 мл раствора в мерные колбы вместимостью 10 мл, доводили объем до метки. Количество высвободившегося аторвастатина (X, %) рассчитывали по формуле (формула 1):

$$X = \frac{A_t \cdot W_s \cdot 5 \cdot 900 \cdot 1117,4 \cdot P}{A_s \cdot 200 \cdot 25 \cdot C \cdot k \cdot 1155,4} \quad (1)$$

At – оптическая плотность испытуемого раствора; As – оптическая плотность раствора стандартного образца (РСО) аторвастатина; Ws – навеска СО аторвастатина кальция, в милиграммах; С – содержание аторвастатина в одной таблетке, в милиграммах; К – коэффициент разведения испытуемого раствора; Р – чистота стандарта; 1117,4 – молекулярная масса аторвастатина;1155,4 – молекулярная масса аторвастатина кальция.

Приготовление раствора стандартного образца: около 12,0 мг (точная навеска) РСО аторвастатина кальция помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 50 мл 96% этанола и довести водой до метки.

Далее проведена оценка профилей растворения препаратов в разных средах с помощью графических и аналитических методов и построение IVIVC с использованием математических методов.

Выводы

В ходе работы были получены данные о кинетике растворения таблеток аторвастатина в различных средах. В дальнейшем планируется построение профилей растворения и оценка возможности получения на основании этих данных корреляции in vivo-in vitro.

ЛИТЕРАТУРА

1. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability // WHO Technical Report Series. – № 937. – 2006.

2. Д.В. Рейхарт. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России // Фармация. 2010. № 3. С. 5-8.

3. V. Dash, A. Kesari. Role of Biopharmaceutical Classification System In Drug Development Program // J. Current Pharm. Res. 2011. V. 5(1). P. 28-31.

4. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм // Государственная фармакопея Российской Федерации XIII. – т. 2. – 2015.

SUMMARY

POSSIBILITIES OF USAGE OF IVIVC IN QUALITY ASSURANCE OF DRUGS FOR ATORVASTATIN

Kirievskiy A.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Possibilities of usage of in vivo-in vitro correlation (IVIVC) in quality assurance of drugs for atorvastatin tablets, based on their dissolution profiles in different conditions, have been studied.

Keywords: *bioequivalence, biowaver, dissolution testing, in vivo-in vitro correlation, atorvastatin.*

REFERENCES

1. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability // WHO Technical Report Series. – № 937. – 2006.

2. D.V. Reichart. Studies on the bioequivalence of the drugs in Russia // Pharmacy. 2010. № 3. P. 5-8.

3. V. Dash, A. Kesari. Role of Biopharmaceutical Classification System In Drug Development Program // J. Current Pharm. Res. 2011. V. 5(1). P. 28-31.

4. Dissolution testing for solid dosage forms // State Pharmacopoeia of Russian Federation of the XIII edition. – Vol. 2. – 2015.

СОСТАВ ЛИПОФИЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ПАНЦИРЕЙ МОРСКИХ ЕЖЕЙ *STRONGYLOCENTROTUS DROEBACHIENSIS*

Криштопина А.С., мл. науч. сотр.
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук
ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»
188663, Санкт-Петербург, г.п. Кузьмоловский, д. б/н, корп. 245, Российская Федерация

***E-mail*:** annakrishtopina@list.ru

Проанализирован липофильный экстракт панцирей морских ежей *Strongylocentrotus droebachiensis* методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Идентифицировано 35 жирных кислот. Основная доля метиловых эфиров жирных кислот приходится на пальмитиновую, миристиновую, арахидоновую и эйкозапентаеновую кислоты. Основная доля свободных жирных кислот приходится на эйкозеновую арахидоновую и эйкозапентаеновую кислоты, также обнаружены холестерол и следовые количества алкоксиглицерола.

Ключевые слова: *панцири, Strongylocentrotus droebachiensis, липофильный экстракт, ГХ-МС.*

Введение

Морские ежи вида *Strongylocentrotus droebachiensis* относятся к самому распространенному виду правильных морских ежей, обитающих в морях России. После извлечения съедобных гонад, экстракты из которых обладают противовоспалительными и антидиабетическими свойствами [1], панцири с иглами удаляются в качестве отходов. В связи с этим, с точки зрения рационального использования гидробионтов, утилизация панцирей является актуальной задачей.

Различная окраска панцирей обусловлена наличием пигментов – производных нафтохинона. От нафтохинонов других морских животных они отличаются присутствием в молекуле хинона большого числа свободных гидроксильных групп и, вследствие этого, обладают ярко выраженными антиоксидантными свойствами [2]. В процессе извлечения пигментов необходимо проводить очистку сырья от липидов, выстилающих внутренний слой панцирей морских ежей.

Цель исследования заключалась в изучении состава липофильного экстракта панцирей морских ежей.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали панцири зеленых морских ежей *Strongylocentrotus droebachiensis,* выловленных в Баренцевом море.

Экстракцию вели следующим образом: 20 г сухого измельченного панциря заливали 160 мл 95% этилового спирта, перемешивали и оставляли для экстракции на 3 часа при t=55°С. По окончании экстракции экстрагент собирали, концентрировали под вакуумом на роторном испарителе и досушивали до постоянной массы. Выход липофильных веществ оценивали гравиметрически.

Хромато-масс-спектральный анализ выполняли на газовом хроматографе Agilent 7890A с пламенно-ионизационным детектором и хромато-масс-спектрометром Agilent 5975C. Использовали кварцевые капиллярные колонки Agilent FFAP (длина 25 м, внутренний диаметр 0.20 мм, толщина пленки неподвижной фазы 0.30 мкм) – для метиловых эфиров жирных кислот и Restek Rtx-5-ms (длина 15 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина пленки неподвижной фазы 0.25 мкм) – для свободных жирных кислот и холестеролов. В качестве газа-носителя использовали гелий. Температурный режим колонки: начальная температура 70 ºС с выдержкой 2 мин, подъём до 235 ºС со скоростью 10 ºС/ мин, общее время работы 30 мин – для метиловых эфиров жирных кислот и 70 ºС с выдержкой 1 мин, подъём до 270 ºС со скоростью 10ºС/ мин, общее время работы 30 мин – для свободных жирных кислот и холестеролов. Тип ионизации: электронный удар (70 эв), температура ионного источника 230°, масс-фильтра – 220°, наблюдали диапазон m/z 40-600, объем вводимой пробы 2 мкл.

Пробы готовили следующим образом: к 21.0 мг липидного экстракта добавляли гептадекановую кислоту, упаривали досуха и повторно растворяли в 500 мкл петролейного эфира. Трансэтерификацию осуществляли путем добавления 250 мкл 0,5н метилата натрия в метаноле, кипячения при 45°С в течение 5 мин, подкисления 15% $NaHSO_4$. Метиловые эфиры жирных кислот, а также свободные жирные кислоты экстрагировали петролейным эфиром. Отделенный петролейный эфирный слой выпаривали и снова растворяли в 50 мкл гексана.

Для определения свободных жирных кислот и стеролов, образцы после подготовки к определению метиловых эфиров жирных кислот, выпаривали, растворяли в 30 мкл дихлорметана и добавляли 25 мкл MSTFA [N-метил-N- (триметилсилил) трифторацетамид] и нагревали в течение 20 мин при 80 °С.

Результаты и обсуждения

Состав липофильного экстракта панцирей зеленых морских ежей *Strongylocentrotus droebachiensis* приведен на рисунках 1 и 2.

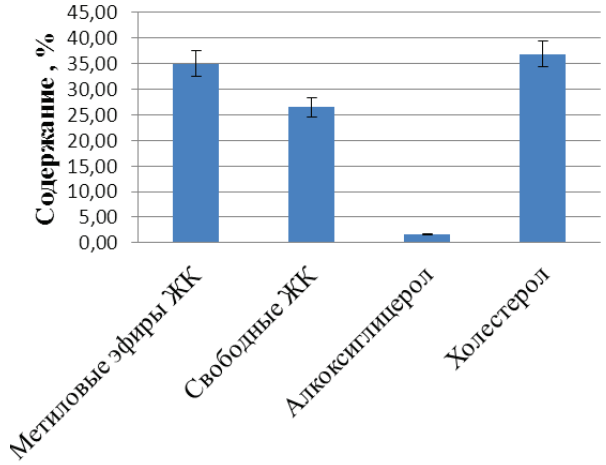


Рис. 1. Содержание липидов в панцире морского ежа *Strongylocentrotus droebachiensis*, % от суммы липидов.

В экстракте обнаружены насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные метиловые эфиры жирных кислот (всего идентифицировано 22 кислоты), насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные свободные жирные кислоты (идентифицировано 13 кислот), алкоксиглицерол и холестерол. В составе липофильного экстракта (Рис. 1) преобладают холестерол (36,85%) и метиловые эфиры жирных кислот (34,96%), содержание алкоксиглицеролов незначительно (1,70%).

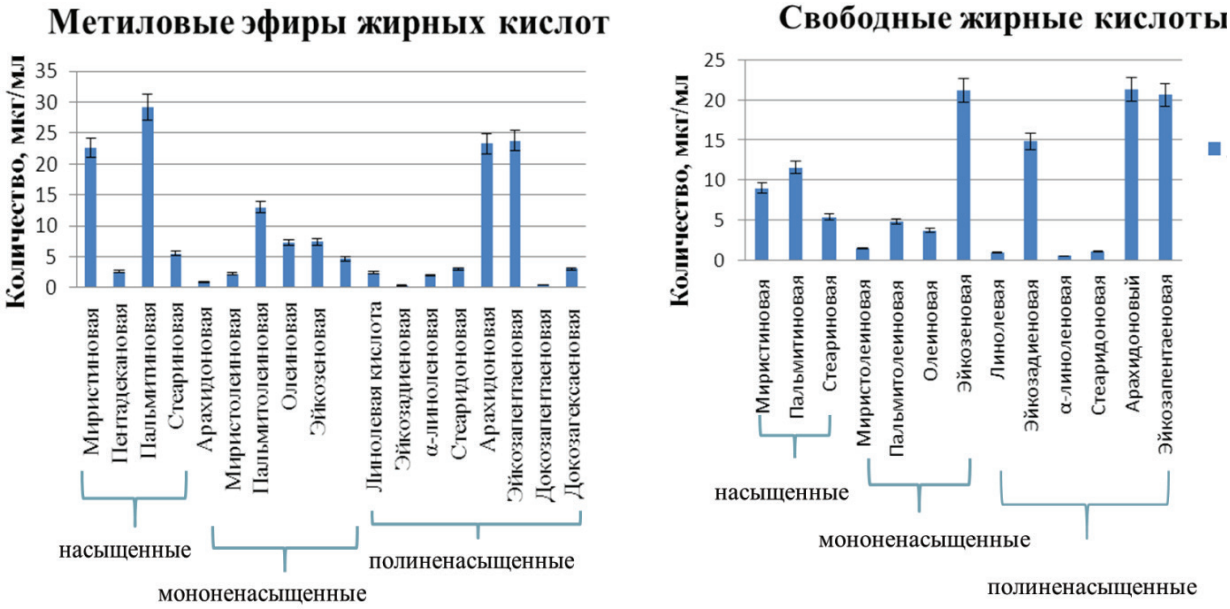


Рис. 2. Состав жирных кислот панцирей морских ежей *Strongylocentrotus droebachiensis.*

Согласно данным, представленным на рисунке 2, основная доля метиловых эфиров жирных кислот приходится на пальмитиновую, а также миристиновую, арахидоновую и эйкозапентаеновую кислоты. Основная доля свободных жирных кислот приходится на эйкозеновую арахидоновую и эйкозапентаеновая кислоты.

Известно [3], что жирные кислоты, такие как эйкозапентаеновая и докозагексаеновая обладают терапевтическим эффектом. Они снижают уровень холестерина в плазме крови, участвуют в регуляции иммунитета, применяются как средство для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В дальнейшем нами планируется исследование фармакологической активности полученного липофильного экстракта.

Выводы

Изучен состав липидов внутреннего слоя панцирей зеленых морских ежей.

Методом ГХ-МС идентифицировано 35 жирных кислот, из которых основная доля метиловых эфиров жирных кислот приходится на пальмитиновую, миристиновую, арахидоновую и эйкозапентаеновую кислоты. Основная доля свободных жирных кислот приходится на эйкозеновую арахидоновую и эйкозапентаеновую кислоты, также обнаружены холестерол и следовые количества алкоксиглицерола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bioactivity and chemical characterization of gonads of green sea urchin *Strongylocentrotus droebachiensis* from Barents Sea / O.N. Pozharitskaya, et al// Journal of Functional Foods. – 2015. –Vol. 17. – P. 227-234.

2. Antioxidant property of polyhydroxylated naphthoquinone pigments from shells of purple sea urchin Anthocidaris crassispina / R. Kuwahara, et al // LWT-Food Science and Technology. – 2009. – Vol. 42, №7. – P. 1296-1300.

3. Состав липидов гонад морского ежа *Strongylocentrotus pallidus* из Японского моря / И. Юрьева, Г.И. Викторовская, В.Н. Акулин // Известия Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного центра. – 2000. – Т. 127. – С. 483-489.

SUMMARY

THE COMPOSITION OF LIPOPHILIC EXTRACTIVES OF THE SHELLS OF SEA URCHINS STRONGYLOCENTROTUS DROEBACHIENSIS

Krishtopina A.S., junior researcher
St. Peterburg Institute of Pharmacy;
245, settlement Kuzmolovskiy, Vsevolozhskiy district,
Leningradskiy region, 188663, Russian Federation

Lipophilic extract of the shells of green sea urchins *Strongylocentrotus droebachinsis* was analyzed by gas chromatography – mass spectrometry method (GC-MS).

35 fatty acids have been identified in the extract. The main part of methyl esters represented as esters of palmitic, myristic, eicosapentaenoic and arachidonic acid. Eicosenoic, arachidonic and eicosapentaenoic acids are the main free fatty acids in the lipophilic extract. It also has cholesterol and trace amounts of alcoxy glycerol.

Keywords: *shells, Strongylocentrotus droebachiensis, lipophilic extract, GC-MS.*

REFERENCES

1. Bioactivity and chemical characterization of gonads of green sea urchin *Strongylocentrotus droebachiensis* from Barents Sea / O.N. Pozharitskaya, et al// Journal of Functional Foods. – 2015. – Vol. 17. – P. 227-234.

2. Antioxidant property of polyhydroxylated naphthoquinone pigments from shells of purple sea urchin Anthocidaris crassispina / R. Kuwahara, et al // LWT-Food Science and Technology. – 2009. –Vol. 42, №7. – P. 1296-1300.

3. The composition of lipids gonads of sea urchin *Strongylocentrotus pallidus* of the Sea of Japan / I. St. George's, GI Viktorovskii, VN Akulin // Proceedings of the Pacific Fisheries Research Center. – 2000 – Vol .127. – P. 483-489.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Куропаткина Т.А., студ. 5 курса
Руководитель**: Теплякова Е.М.**, кандидат фарм. наук, доцент
Сибирский Государственный Медицинский Университет,
634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, Российская Федерация

E-mail: 0sylphide0@gmail.ru

Изучены некоторые физико-химические свойства гелей с окси-гидроксидом железа (ОГЖ). Проведены испытания на определение коллоидной стабильности и термостабильности, а также первичная оценка фармацевтической доступности ОГЖ из основ.

Ключевые слова: *сахарный диабет, синдром диабетической стопы, биодоступность гелей, коллоидная стабильность, термостабильность, наночастицы, окси-гидроксид железа.*

Синдром диабетической стопы – одно из частых осложнений сахарного диабета (СД) II типа, представляющее собой патологическое состояние, проявляющееся гнойно-некротическими язвенными процессами мягких тканей, костей и суставов стоп [1].

За долгие годы борьбы с осложнением в виде гнойно-некротических и трофических язв выработаны определенные стандарты лечения: антиоксиданты, антикоагулянты, антибиотики, противовоспалительные препараты, антисептические средства, а также детоксикационные и адсорбирующие повязки [4]. Большинство средств на рынке обладают однонаправленным действием, тогда как возрастает необходимость в создании полифункциональных препаратов, пригодных для лечения различных фаз раневого процесса [2].

В 2008 году в Институте химии нефти СО РАН после длительного исследования группой ученых во главе с Сироткиной Е.Е. была запатентована субстанция на основе наночастиц ОГЖ, выделенного из подземных вод на станции обезжелезивания [3]. Клинически установлено, что данное действующее вещество обладает выраженными бактерицидным, ранозаживляющим и адсорбционным эффектами, хорошо совместимо с биологической средой организма.

На модели плоскостной кожной раны субстанция ОГЖ предотвращает образование микроабсессов в зоне грануляционной ткани. Экспериментально подтверждена положительная тенденция в лечении синдрома диабетической стопы и других гнойно-некротических язв и ожоговых ран.

Целью данной работы явилось обоснование выбора гелеобразователя для получения мягкой лекарственной формы с ОГЖ.

Экспериментальная часть

Для проведения исследования использовали 8 гелеобразователей синтетического: Карбопол 947Р, полиэтиленоксид 400 (ПЭО 400), полиэтиленоксид 1500 (ПЭО 1500), поливиниловый спирт (ПВС); полусинтетического: натрий-карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), метилцелюллоза (МЦ), оксипропилцелюллоза (ОПЦ) и природного происхождения: гуаровая камедь (ГК) (таблица 1).

Таблица 1

СОСТАВ ИЗУЧАЕМЫХ ГЕЛЕВЫХ ОСНОВ

Гелеобразователь	Номер образца							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Карбопол 974Р	1,0	-	-	-	-	-	-	-
NaКМЦ	-	5,0	-	-	-	-	-	-
МЦ	-	-	4,0	-	-	-	-	-
ОПЦ	-	-	-	10,0	-	-	-	-
ПЭО 400	-	-	-	-	6,0	7,0	-	-
ПЭО 1500	-	-	-	-	4,0	3,0	-	-
ПВС	-	-	-	-	-	-	15,0	-
ГК	-	-	-	-	-	-	-	2,0
Триэтаноламин	2,0	-	-	-	-	-	-	-
Вода очищенная	До 100,0							

Далее в приготовленные основы вводили ОГЖ в концентрации 40%. В качестве пластификатора использовали глицерин, концентрация которого была установлена экспериментально и составила 15%. Полученные гели проверяли на технологическую совместимость и анализировали их состояние после выдерживания при 3-5 °С .Так же у исследуемых образцов определяли термостабильность и коллоидную стабильность в соответствии с ГОСТ 29188.3-91. Образцы, подвергнутые испытанию, оценивали по отсутствию коагуляции, уплотнения, помутнения, разжижения (таблица 2).

Таблица 2

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ И СТАБИЛЬНОСТЬ ГЕЛЕЙ С ОГЖ

№	Совместимость	Коллоидная стабильность	Термостабильность	Хранение при 3-5ºС
1	Не совместимы в любых концентрациях, происходит коагуляция, разделение на две фазы	Не проверялся	Не проверялся	Не изменяется
2	Не гомогенная система	Нестабилен	Нестабилен	Синерезис
3	Совместимы	Стабилен	Стабилен	Не изменяется
4	Совместимы	Стабилен	Стабилен	Не изменяется
5	Совместимы	Стабилен	Стабилен	Сильно загустевает
6	Совместимы	Стабилен	Стабилен	
7	Совместимы	Не проверялся	Стабилен	Сильно уплотняется и не восстанавливается
8	Совместимы	Стабилен	Стабилен	Не изменяется

В связи с несовместимостью Карбопола 947 с субстанцией ОГЖ образец номер 1 дальнейшим испытаниям не подвергался.

Как один из этапов исследования биодоступности определялась степень высвобождения ОГЖ из исследуемых образцов. Тест на фармацевтическую доступность проводили по ранее разработанной методике [5] in vitro путем диффузии ОГЖ в 2% агаровый гель с добавлением хлористоводородной кислоты до pH=3. В качестве цветообразующего реактива использовали родонид аммония в концентрации 2,5%. В результате оценивали диаметр окрашенных областей (рис. 1).

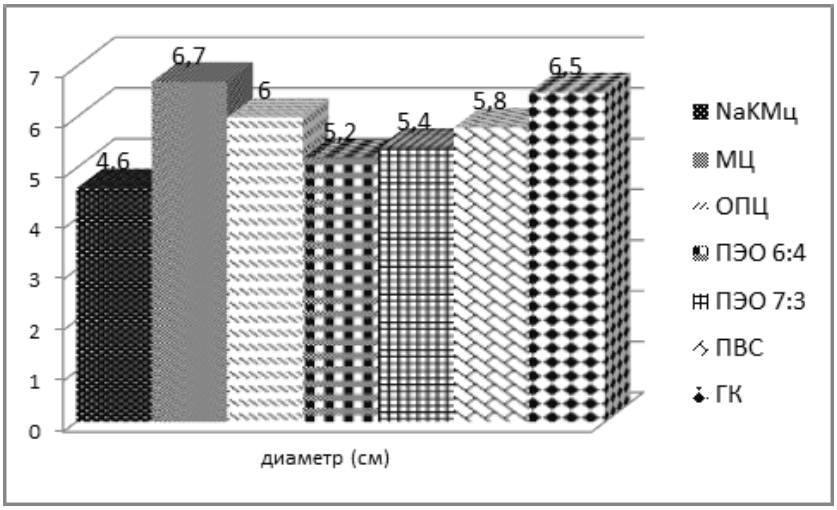


Рис. 1. Степень высвобождения ОГЖ из основ.

Обсуждение результатов

Растворы Карбопола широко используются в технологии мягких лекарственных форм. Однако в нашем случае раствор Карбопола 947Р имеет физическую несовместимость с ОГЖ (коагуляция).

Раствор ПВС 10%, при наличии удовлетворительных технологических и биофармацевтических свойств, при хранении уплотняется, необратимо теряя пластичные свойства.

NaКМЦ как гелеобразователь при смешивании с ОГЖ образует первично не однородную систему, лабильность которой подтверждена тестами термо- и коллоидная стабильность. Кроме того при хранении образцов, изготовленных на NaКМЦ выявлено наличие синерезиса.

Все изучаемые гелеобразователи значимо не препятствуют высвобождению лекарственной субстанции из основы, при первичной оценке лучшими показателями обладают гели на основе метилцелюллозы и гуаровой камеди.

Вывод

Гели, приготовленные на основах, метилцелюллоза, оксипропилцелюллоза, полиэтиленоксид 400/1500, гуаровая камедь обладают хорошей технологической совместимостью и рекомендованы для дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов, М. Б. Синдром диабетической стопы/ М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова, И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2001. – №2 – С. 2-8.

2. Банк патентов [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://bankpatentov.ru/node/487398

3. Банк патентов [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://bankpatentov.ru/node/492998

4. Келус, Н.В. Технология сорбента на основе сфагнового мха: дис. ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.01 / Н.В. Келус. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. Томск, 2013. – 147 с.

5. Куропаткина, Т.А. Разработка методики определения биодоступности геля окси-гидроксида железа // «Вестник» ЮКГФА/ под ред. проф. Б.Д. Сексенбаева. Шымкент, 2016. – Т. I – №4(77) – С. 27-28.

SUMMARY

THE CHOICE OF GELLING AGENT OF THE SEMI-SOLID DOSAGE FORM FOR DIABETIC FOOT TREATMENT

Kuropatkina T.A., 5 th year student
Siberian State Medical University
2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

Studied are certain physical and chemical properties of the iron oxide-hydroxide gel. Tests on determination of colloidal and thermal stability as well as initial evaluation of the pharmaceutical availability of iron oxide-hydroxide are being carried out.

Keywords: *Diabetes mellitus, diabetic foot, bioavailability of gels, colloidal stability, thermal stability, nanoparticles, iron oxide-hydroxide.*

REFERENCES

1. Antsiferov, M.B. Diabetic foot syndrome/ M.B. Antsiferov, G.P. Galstyan, A.U. Tokmakova, I.I. Dedov // Diabetes mellitus. – 2001. – №2 – P. 2-8.

6. Bank of Patents [Electr.Res.]. Access: http://bankpatentov.ru/node/487398

2. Bank of Patents [Electr.Res.]. Access: http://bankpatentov.ru/node/492998

3. Kuropatkina, T.A. Developing the determination technology of bioavailability of iron oxide-hydroxide gel. «Vestnik» SKSPA/ under the editorship of prof. B.D. Seksenbayev. Shymkent, 2016. – T. I – №4(77) – P. 27-28.

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ И БАЗОВОГО СОСТАВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА «БИОМАЙРИН»

Маматмусаева Н.Э., соискатель
Руководитель: **Сагдуллаев Б.Т.,** докт. техн. наук
Ташкентский фармацевтический институт
100015, г. Ташкент, ул. Айбека, 45, Узбекистан

***E-mail*:** erkinova81@mail.ru

Показаны результаты сопоставительного анализа технологических свойств субстанции «Биомайрин» и приготовленных капсульных масс с добавлением различных антифрикционных веществ. Были исследованы насыпная плотность (при свободном засыпании и с уплотнением), угол естественного откоса, сыпучесть, коэффициент сжатия, прессуемость, а также выполнен микроскопический анализ субстанции. Введение антифрикционных веществ в значительной степени улучшало технологические свойства субстанции. В результате величина угла естественного откоса снижалась с 42,7 до 31-39^0, а сыпучесть возрастала до 2,6-3,6 г/с.

Ключевые слова: биомайрин, технологические свойства субстанции, капсулы, антифрикционные вещества.

Туберкулез относится к наиболее тяжелым внутриклеточным инфекциям, вызванным палочками *Mycobacterium tuderculosis.* Бесконтрольность эпидемиологического неблагополучия также обусловлена элементарным отсутствием эффективных лекарственных средств для борьбы с этим заболеванием. Применяемые в настоящее время для лечения туберкулеза, низкомолекулярные синтетические лекарства, высокотоксичные и не обладают способностью избирательно проникать в фагоциты (пожиратели клеток), содержащие возбудитель туберкулеза, к тому же быстро выводятся из организма, не обеспечивая пролонгированного действия, так как они оказывают лишь действие на внеклеточные возбудители туберкулеза [1, 2,3]. Поэтому при лечении и для поддержания постоянной терапевтической концентрации противотуберкулёзных препаратов (ПТП) в крови больных, требуется многократное введение ПТП, что зачастую сопровождается развитием тяжелых токсико-аллергических реакций, приводящих к отказу от терапии или нарушению режимов приемов лекарства.

На современном этапе стратегическим направлением фармацевтики является создание новых противотуберкулезных препаратов, позволяющих снизить как разовую, так и суточную терапевтические дозы, что будет способствовать снижению нагрузки на организм больного и минимизирует их побочное действие. [2].

Противотуберкулезный препарат комбинированного действия «Биомайрин» был разработан в Институте биоорганической химии АН РУз, путем химического связывания гидразида изоникотиновой кислоты, этамбутола и рифампицина в макромолекулу полисахарида [4, 5].

Сочетание изониазида, этамбутола и рифампицина вдоль цепи полисахарида, позволило создать препарат, в котором не только сочетаются свойства этих препаратов, но и проявляются новые свойства за счет его макромолекулярной природы – пролонгированное действие, мембранотропность, изменение активности, возможно синергетическое действие и др. Создание комбинированного препарата макромолекулярной природы «Биомайрин» за счет увеличения активности (при меньшем содержании отдельно взятых препаратов в макромолекуле) и широты фармакологического действия, приводит к значительному уменьшению побочных действий [5].

В качестве объекта исследования использована субстанция оригинального лекарственного препарата «Биомайрин», полученная на основе высокомолекулярных соединений методом молекулярного конструирования, а в качестве готовой твердой лекарственной формы рассматривались твердые желатиновые капсулы № 0.

Количественное содержание изониазида, этамбутола и рифампицина в субстанции «Биомайрин» и исследованных образцах определяли спектрофотометрическим методом [5]. По результатам валидационной оценки спектрофотометрической методики содержание в субстанции: изониазида было 15,0±3,0 масс.%, рифампицина 17,0±3,0 масс.% и этамбутола 15,0±3,0 масс.%.

Определение технологических параметров субстанции и капсульных масс проводили согласно методикам изложенным в ГФ XI [6].

Ранее в работе сообщалось, что оптимальное соотношение действующих веществ на 100 мг таблеточной массы препарата Биомайрин было следующим:

Субстанция изониазида – 15,0 мг ± 3%;
Субстанция рифампицина – 17,0 мг ± 3%;
Субстанция этамбутола – 15,0 мг ± 3%;
Полисахарид – 53,0 мг ± 3%.

Нами экспериментально было установлено, что суточная доза препарата для обеспечения необходимого терапевтического эффекта должна быть не менее 600 мг подобранной нами смеси вышеуказанных веществ. Поэтому количество субстанций изониазида составило 90,0 мг±3%, рифампицина – 102,0 мг±3%, этамбутола – 90,0 мг±3%, полисахарид – 318,0 мг, соответственно.

Наиболее простой и дешевой технологией получения твердых лекарственных форм является способ прямого прессования таблеток без добавления вспомогательных веществ. Для оценки возможности прямого прессования исследуемой массы, нами были изучены технологические характеристики субстанции «Биомайрин» такие, как фракционный состав, насыпная плотность, угол естественного откоса, сыпучесть, коэффициент сжатия и прессуемость массы. Полученные результаты представлены в табл. 1.

На основании результатов изучения технологических свойств самой субстанции «Биомайрин» (табл. 1) можно сделать вывод, что величина технологических параметров субстанции, таких как насыпная плотность (свободная и с уплотнением), коэффициент сжатия и прессуемость субстанции позволяют получать готовый продукт (таблеточную и/или капсульную форму) без добавления вспомогательных веществ. Однако, значение сыпучести субстанции при вибрации находится на минимальном уровне, а сыпучесть без вибрации не удалось определить, к тому же величина угла естественного откоса, оказалась выше рекомендуемого значения, что указывает на необходимость улучшения технологических свойств субстанции.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ «БИОМАЙРИН»

№	Изученные показатели	Числовые показатели		Соответствие нормативным данным
		экспериментально установленные	нормативные данные	
1.	Внешний вид	порошок темно-оранжевого цвета	порошок темно-оранжевого цвета	соотв.
2.	Фракционный состав, мкм, %: +500 -500 +300 -300 +200 -200 +150 -150 +100 -100	 - 19,2 22,8 27,2 25,0 4,6 -	-	-
3.	Насыпная плотность (свободно насыпанная), кг/м^3	688	**> 600**	соотв.
4.	Насыпная плотность (с уплотнением), кг/м^3	870	**> 600**	соотв.
5	Угол естественного откоса, градус	42,7	20,0-40,0	не соотв.
6	Сыпучесть (при вибрации), г/с	3,1	3,0-6,5 (удов.)	соотв.
7	Сыпучесть (без вибрации), г/с	не удается определить	3,0-6,5 (удов.)	не соотв.
8	Коэффициент сжатия	2,95	>	соотв.
9	Прессуемость массы, г/мм	1,66	>	соотв.
10	Остаточная влажность, %	4,8	не более 5,0	соотв.

Из-за несоответствия некоторых технологических свойств чистой субстанции рекомендуемым значениям, готовая твердая лекарственная форма не может быть получена без добавления вспомогательных компонентов.

В результате первой серии экспериментов было выявлено, что из-за недостаточных технологических характеристик субстанции «Биомайрин», чистая субстанция не пригодна для получения готовой лекарственной формы препарата без добавления вспомогательных веществ.

Принимая во внимание тот факт, что форма и размер частиц субстанции, также может оказывать свое влияние на технологические свойства порошков, мы провели изучение формы частиц субстанции с помощью электронного микроскопа Leica Icc 50 с объективом 10x10/0.22. Исследование позволило установить, что частицы исследуемой субстанции имели пластинчатую форму и форму палочки (рис. 1). Из литературных источников известно, что частицы пластинчатой формы обладают меньшей сыпучестью и меньшим насыпным объемом, чем равносторонние частицы, а порошки в виде палочек характеризуются как не обладающие хорошей сыпучестью, что и объясняло неоднородность дозирования порошка в матрицу пресс-инструмента и неоднородность таблеток по массе.

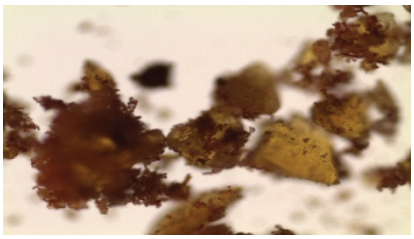


Рис. 1. Результаты микроскопического анализа субстанции с использованием микроскопа *LEICA ICC50.*

Как отмечалось ранее, согласно экспериментальным данным, приведенным в табл.1, у субстанции препарата технологические свойства не соответствовали предъявляемым требованиям (угол естественного откоса – 42,7; сыпучесть при вибрации -3,1; сыпучесть без вибрации – не удалось определить). Для их улучшения, снижения нежелательного воздействия пластинчатой формы частиц субстанции и увеличения ее сыпучести мы изучили влияние различных антифрикционных веществ на технологические свойства таблетируемой массы (стеарат кальция, стеариновая кислота, картофельный крахмал, тальк, аэросил и ПЭО-4000 полиэтилен оксид). Количество добавляемых нами антифрикционных веществ было в соответствии с допустимыми требованиями и соответствовало ранее полученной априорной информации.

Так, в табл. 2 представлен количественный состав наиболее перспективных образцов таблетируемой массы, полученных при добавлении в субстанцию Биомайрина (смесь изониазида, рифампицина, этамбутола и полисахарида) и различных антифрикционных веществ.

Таблица 2

ОБРАЗЦЫ КАПСУЛЬНОЙ МАССЫ ПРЕПАРАТА БИОМАЙРИН

Компоненты таблеточной массы, мг	Состав таблеточной массы, в мг						
	1	2	3	4	5	6	7
Субстанция Биомайрин	600	600	600	600	600	600	600
Крахмал	-	-	-	-	-	12,0	-
Тальк	6,0	-	-	-	-	9,0	-
Кальция стеарат	-	-	-	6,0	12,0	-	-
Аэросил	-	6,0	-	-	-	-	-
ПЭО-4000	-	-	18,0	-	-	-	-
Стеариновая кислота		-	-	-	-	-	6,0
Общая масса, мг	606,0	604,0	618,0	606,0	612,0	621,0	608,0

* Количественное содержание вспомогательных веществ было выбрано на основании предварительной серии экспериментов.

В табл. 3 представлены технологические показатели экспериментальных образцов субстанции Биомайрин с антифрикционными веществами при различной концентрации.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ОБРАЗЦОВ КАПСУЛЬНОЙ МАССЫ ПРЕПАРАТА БИОМАЙРИН

№	Изученные показатели	Образец						
		1	2	3	4	5	6	7
	Насыпная плотность (свободно насыпанная), кг/м^3	687	685	675	690	695	670	689
	Насыпная плотность (с уплотнением), кг/м^3	865	850	830	886	893	871	884
	Угол естественного откоса, градус	37-39	37-39	38-40	31-32	31-32	36-37	31-32
	Сыпучесть (при вибрации), г/с	3,5	3,9	3,4	5,3	5,4	4,3	5,3
	Сыпучесть (без вибрации), г/с	2,6	3,2	2,9	3,4	3,6	3,2	3,4
	Коэффициент сжатия	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95
	Прессуемость массы, г/мм	1,66	1,66	1,66	1,66	1,66	1,66	1,66
	Остаточная влажность, %	4,8	4,7	4,7	4,7	4,8	4,8	4,9

Как можно наблюдать из полученных экспериментальных результатов (табл. 3), добавление антифрикционных веществ, приводило к повышению насыпной плотности и сыпучести образцов, а угол естественного откоса у образцов снижался, что указывало на существенное улучшение свойств прессуемой массы. На величину коэффициента сжатия и прессуемость массы добавление антифрикционных веществ не оказывало влияния.

Из исследованных образцов наиболее оптимальными являются образцы 4, 5 и 7. При получении данных образцов нами были использованы стеарат кальция (образец 4 и 5) и стеариновая кислота (образец 7). Из литературных источников известно, что соли стеариновой кислоты более устойчивы по сравнению с самой кислотой. В связи с этим выбор был остановлен на стеарате кальция.

Показатели для образцов 4 и 5 существенно не отличались, хотя для получения образца 5 используется двойное количество кальция стеарата. Поэтому для исключения необоснованного расхода антифрикционного вещества и принимая во внимание тот факт, что при увеличении содержания антифрикционного вещества, ухудшается распадаемость готового лекарственного средства, в качестве оптимального нами был выбран стеарат кальция в концентрации 1 % от общей массы.

Выводы

Были изучены технологические свойства субстанции противотуберкулезного препарата Биомайрин и исследовано влияние различных антифрикционных веществ на свойство капсульной массы. В качестве оптимального антифрикционного вещества был выбран стеарат кальция при концентрации 1 %. Средняя масса одной капсулы составила 606 мг.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. WHO report 2016: Global tuberculosis report 2016. http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index. html.

2. «Энциклопедия лекарств» 2017. Регистр лекарственных средств России. 25-издание.

3. Магхраби Ж., Можокина Г.Н., Аляутдин Р.Н, Оганесян Е.А., Елистратова Н.А. Разработка и фармакологическое изучение наносомальных форм некоторых противотуберкулезных препаратов.//Российский медицинский журнал. Москва. №2. 2012. С. 33-35.

4. Заявка на патент IAP 20160219 от 07/06/2016 г. Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С. «Комбинированное противотуберкулезное средство пролонгированного действия».

5. Шомуротов Ш.А., О.Р.Ахмедов, Тураев А.С. Количественное определение действующих веществ в противотуберкулёзном препарате биомайрин.//Фармацевтический вестник Узбекистана. Ташкент. 2013. №1. С. 45-49.

6. Государственная фармакопея Российской Федерации XII изд. Москва. Медицина. 2010. Часть 2.

SUMMARY

ASSESSMENT OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF THE SUBSTANCE AND BASIC STRUCTURE FOR FINISHED DOSAGE FORM OF THE DRUG «BIOMAYRIN»

Mamatmusaeva N.E.

Tashkent Pharmaceutical Institute, 100015, Tashkent, st. Aybek, 45, Uzbekistan

The results of the comparative analysis of the technological properties of the pure substance of "Biomayrin" and prepared capsular masses by adding different antifriction agents were shown. Bulk density (in free backfilling and compaction), angle of repose, flowability, compression ratio, compressibility were studied and also a microscopic analysis of the pure substance was made. The introduction antifriction agents greatly improved technological properties of the substance. As a result, the angle of repose decreased from 42.7 to 31-39^0, and friability increased to 2.6-3.6 g/s.

Keywords: *biomayrin, technological properties the substance, capsules, antifriction agents.*

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO report 2016: Global tuberculosis report 2016. http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index. html.

2. Encyclopedia of drugs. 2017. Russian register of medicines. 25-edition.

3. Maghrabi J., Mojokina G.N., Alyautdin R.N., Oganesyan E.A., Yelistratova N.A. Development and pharmacological study of nanoparticle forms of some antituberculosis drugs. //Russian Medical Journal. Moscow. №2. 2012; 33-35.

4. The patent application IAP 20160219 07.06.2016. Shomurotov Sh.A., Ahmedov O.R., Turaev A.S. The combined antituberculosis drugs prolonged action.

5. Shomurotov Sh.A., Ahmedov O.R., Turaev A.S. Quantitative determination of active ingredients antituberculosis drugs biomayrin. //Pharmaceutical Bulletin of Uzbekistan. Tashkent. 2013; №1. P. 45-49.

6. State Pharmacopoeia enter the Russian Federation XII edition. Moscow. Medicine. 2010; Part 2.

УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИОННЫЕ МЕМБРАНЫ И АППАРАТЫ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ РАСТВОРОВ

Марголин В.В., студ. 3 курса; Александрина Н.А., студ. 3 курса

Руководитель: **Рубцова Л.Н.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail*:** margolin.vlad@yandex.ru

Рассмотрены процессы разделения растворов методом ультрафильтрации, свойства мембран, используемых в данных процессах, и аппараты, применяемые для ультрафильтрации.

Ключевые слова*: баромембранные процессы, ультрафильтрация, свойства мембран, мембранные аппараты.*

Ультрафильтрация – это процесс разделения низкомолекулярных и высокомолекулярных веществ в жидкой фазе под действием разности давлений по обе стороны мембраны. По своим характеристикам занимает промежуточное положение между нанофильтрацией и микрофильтрацией. В отличии от обратного осмоса, ультрафильтрацию используют для разделения систем в которых молекуляр-

ная масса растворителя намного меньше молекулярной массы растворенных компонентов. Во время ультрафильтрации через мембрану проходит вода, растворенные неорганические вещества с молекулярной массой меньше 500 единиц. Мембраной задерживаются растворенные высокомолекулярные органические вещества (М>4000), бактерии и частицы размером > 0,001 мкм. Эти процессы используют для концентрирования, фракционирования и очистки высокомолекулярных соединений от низкомолекулярных, для удаления электролитов из растворов протеинов. В области биотехнологии, генной инженерии и медицины ультрафильтрация используется для решения задач, связанных со стерилизацией препаратов и растворов, получения абсолютно чистой воды, очисткой и концентрированием лекарственных препаратов, сбором клеточных культур. Например, с использованием мембран производят антибиотик эритромицин, витамин рибофлавин, аминокислоту лизин и некоторые ферменты.

В качестве материала для ультрафильтрационных мембран используются полимерные вещества – ацетат целлюлозы, гидрофильный полиэстерсульфон или полисульфон, поливинилиденфтор. Основные требования, предъявляемые к мембранам следующие: они должны обладать высокой селективностью (разделяющей способностью); химической стойкостью к действию разделяемых сред; высокой проницаемостью (удельной производительностью); механической прочностью.

Мембраны подразделяются на пористые и непористые (диффузионные). Пористые мембраны более широко используются при ультрафильтрации. Они имеют преимущественно двухслойную структуру и характеризуются высокой удельной производительностью и отсутствием закупорки в процессе эксплуатации. Первый слой активный, он разделяет компоненты смеси и располагается со стороны разделяемого вещества. Под этим слоем находится крупнопористая подложка, повышающая механическую прочность мембраны. При изготовлении мембран им придают разнообразные свойства, что позволяет управлять их селективными характеристиками и устойчивостью к загрязнению различными веществами. Уже известен способ изготовления селективного слоя мембраны, независимо от поддерживающего слоя, а также создана технология варьирования морфологии активного слоя, для создания у него «мятой», а не гладкой поверхности. В «мятой» пленке увеличивается площадь поверхности, доступная для проникновения и движения молекул через пленку. Также новая технология дает возможность выбора материала для пленок, используемых для поддерживающего слоя, наиболее прочным является диоксид алюминия.

Мембранный аппарат состоит из нескольких мембранных элементов, называемыми мембранными модулями. Конструктивные различия мембранных аппаратов зависят от формы мембраны и способа ее размещения. Мембранные аппараты подразделяют на *плоскокамерные, трубчатые, рулонные* и *с полыми волокнами*.

Аппараты *с плоскими* мембранными элементами устроены таким образом, что ширина мембранного канала составляет 0,5-5 мм, и конструктивно они повторяют фильтр-прессы. Другим видом таких аппаратов является аппарат с плоскими мембранными элементами, выполненными в виде колец. Исходный раствор последовательно омывает все мембранные элементы, двигаясь по радиусам. Сжатие фланцев осуществляется одной центральной шпилькой. От каждого мембранного элемента пермеат отводится по прозрачной трубке в наружный коллектор. Основным недостатком аппаратов этого типа являются тяжелые фланцы и сложная система перетоков. Примером аппарата с плоскими мембранными элементами является аппарат для очистки крови на трековых мембранах. Как известно, трековые мембраны изготавливаются исключительно плоскими, и они абсолютно совместимы с кровью. Плотность упаковки мембран в плазмафильтрах – до 400 $м^2/м^3$.

Аппараты с *трубчатыми* мембранами изготавливаются в виде трубки с внутренним диаметром 5-20 мм. Скорость прокачивания раствора может достигать 3-5 м/с. Эти аппараты применяют для разделения растворов, в которых возможно образование осадка, присутствуют взвешенные частицы.

Аппараты с *рулонными* мембранными элементами состоят из корпуса аппарата трубчатой формы небольшого диаметра (до 200 мм), что позволяет изготавливать их из тонкого материала (металл или стеклопластик); плотность упаковки мембран – до 800 $м^2/м^3$. В процессе изготовления на одну трубку наворачивают одновременно несколько пакетов – мембранных элементов, формируя мембранный модуль. Уменьшение длины пакета снижает гидравлическое сопротивление потоку пермеата. В одном корпусе можно

разместить один или несколько рулонных мембранных модулей, которые соединяются специальными муфтами.

В аппаратах с *патронными* мембранными элементами листовая мембрана гофрируется вместе с дренажным материалом и размещается вокруг центральной трубки, отводящей пермеат. Как правило, аппараты такого типа работают без отвода концентрата (режим тупикового фильтрования), поэтому используются для финишной очистки и стерилизации жидкостей. В этих аппаратах предусмотрена периодическая регенерация мембран импульсом обратного тока пермеата. В одном корпусе может быть размещено несколько мембранных патронов.

Аппараты с *полыми волокнами* имеют рабочий элемент в виде цилиндра, в который помещен пучок полых волокон с наружным диаметром 200-1000 мкм и толщиной стенки 50-200 мкм. Разделяемый раствор обычно омывает наружную поверхность волокна, а по его внутреннему каналу выводится пермеат. Благодаря высокой плотности упаковки мембран (до 20000 $м^2/м^3$) эти аппараты применяют в опреснительных установках большой производительности.

Вывод

Изучены некоторые современные виды мембран для ультрафильтрации. Рассмотрен принцип работы аппаратов для проведения ультрафильтрационных процессов и их достоинства. Стоит отметить, что ультрафильтрационные мембраны и установки благодаря своей высокой эффективности нашли широкое применение в фармацевтической и биотехнологической отраслях промышленности на всех этапах производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Свитцов А.А Введение в мембранную технологию. Учебное пособие. – РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2006. – 170 с.

2. Тверской В.А. Мембранные процессы разделения. Полимерные мембраны. М.: МИТХТ им. М.В.Ломоносова, 2008. 59 с.

3. Sch_fer A.I., Fane A.G., Waite T.D. Cost factors and chemical pretreatment effects in the membrane filtration of waters containing natural organic matter. // Water Resources. 2001. V. 35, No. 6, p. 1509-1517.

4. Pabby A., Rizvi S., Sastre A. Handbook of Membrane Separations. Chemical, Pharmaceutical, Food and Biotechnological Applications. CRC Press, 2015, p. 51.

SUMMARY

ULTRAFILTRATION MEMBRANES AND DEVICES FOR SEPARATION OF THE SOLUTION

Alexandrina N.A., 3th year student
Margolin V.V., 3th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

The processes of separation of solutions by ultrafiltration, the properties of membranes used in these processes, and apparatus used for ultrafiltration.

Keywords: *baromembrane processes, ultrafiltration, properties of membranes, membrane devices*.

REFERENCES

1. Svitzov A.A. Introduction to membrane technology. Handbook – RHTU. Mendeleev, 2006. – p. 170.

2. Tverskoy V. A., Membrane separation processes. Polymer membrane. Moscow: MITHT, 2008. 59 P.

3. Sch_fer A.I., Fane A.G., Waite T.D. Cost factors and chemical pretreatment effects in the membrane filtration of waters containing natural organic matter. // Water Resources. 2001. V. 35, No. 6, p. 1509-1517.

4. Pabby A., Rizvi S., Sastre A. Handbook of Membrane Separations. Chemical, Pharmaceutical, Food and Biotechnological Applications. CRC Press, 2015, p. 51.

ОБОСНОВАНИЕ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ В СОСТАВЕ КРЕМА ДЛЯ НОГ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

Меленевская Д.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** darya.melenevskaya@pharminnotech.com

Обоснована актуальность разработки крема на основе страусиного жира, содержащего экстракты донника и ромашки лекарственной.

Ключевые слова: *трава донника, цветки ромашки аптечной, страусиный жир, крем для ног, диабет.*

Диабет – это хроническое заболевание, развивающееся в тех случаях, когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточно инсулина или когда организм не может эффективно использовать вырабатываемый им инсулин. Общим результатом неконтролируемого диабета является гипергликемия, что со временем приводит к серьезному повреждению многих систем организма, особенно нервов и кровеносных сосудов [1].

Диабет является одним из четырех приоритетных неинфекционных заболеваний, смертность от которого на 2012 год составила 1,5 миллиона человек, менее 1% от суммарного числа смертей, а также 2,2 миллиона случаев по причине высокого содержания сахара в крови. В 2014 году уровень заболеваемости диабетом составил 8,5% среди взрослого населения 18 лет и старше. Почти половина всех случаев смерти, обусловленных высоким содержанием глюкозы в крови, происходит в возрасте до 70 лет [2].

Люди с диабетом более подвержены проблемам с кожей и сосудами вследствие длительной гипергликемии. Нарушается эластичность сосудов, они становятся ломкими, легко травмируются. В местах микротравм за счет образования соединительной ткани утолщается стенка сосуда, снижается поступление питательных веществ к органам и тканям. Ухудшается микроциркуляция крови, верхний слой кожи не получает достаточное количество крови и кислорода. Также организм теряет много жидкости, что вызывает обезвоживание и делает кожу сухой. Сухая кожа склонна к шелушению, образованию трещин, которые могут инфицироваться. При гипергликемии у организма снижается способность сопротивляться инфекциям, что приводит к длительному заживлению трещин, ран, фурункулов [2].

Именно поэтому больные сахарным диабетом нуждаются в специальных профилактических средствах для регулярного ухода за кожей, в частности, за кожей ног. Уход за кожей ног направлен на профилактику ломкости сосудов и устранение сухости кожи. В этом направлении хорошо зарекомендовали себя такие биологически активные вещества как кумарины и флавоноиды.

Кумарины – природные кислородсодержащие гетероциклические соединения, характерными свойствами производных кумарина являются антикоагулирующее действие, коронарорасширяющее, бэта-блокирующее и желчегонное свойства кумаринов. Многие фурокумарины обладают фотосенсибилизирующей способностью и спазмолитической активностью. Ряд кумаринов и фурокумаринов проявляют бактериостатические и антимитозные свойства [3].

В качестве источника кумаринов была выбрана трава донника. Кумарины, содержащиеся в траве донника, имеют выраженное действие при лечении ряда заболеваний венозной системы, в частности варикоза и геморроя. При этом отмечается снижение проницаемости капилляров и повышение капиллярной резистентности (уплотнение стенок). Наружно применение донника способствует уменьшению отеков и напряжения в сосудах и мышцах, быстро рассасываются поверхностные кровоизлияния и гематомы [3].

Флавоноиды обладают разнообразной физиологической активностью, в том числе, и Р-витаминным действием (повышение эластичности, снижение ломкости и проницаемости стенок капилляров) [3].

В качестве источника флавоноидов были выбраны цветки ромашки аптечной. Препараты ромашки оказывают спазмолитическое, противовоспалительное, антисептическое, седативное и некоторое обезболивающее действие, которое обусловлено комплексом фармакологических свойств, содержащихся в растении физиологически активных веществ (эфирное масло, азулен, флавоноиды, полисахариды, витамины и др.) [3].

Для профилактического ухода за кожей ног наиболее перспективной формой является эмульсионный крем. Кремы применяют при воспалительных процессах, сухости кожи, снижении ее эластичности. Для восстановления клеток коже необходимы ненасыщенные жирные кислоты, триглицериды. Именно эти вещества в высокой концентрации содержатся в жире африканского страуса. Жир страуса обладает способностью блокировать очаги воспаления в организме, хорошо сочетается с разными ингредиентами, его широко применяют для изготовления косметических и лекарственных препаратов. За счет того, что в его составе нет фосфолипидов, жир обладает высокой резорбтивной активностью, что позволяет ему транспортировать активные ингредиенты через эпидермис в дерму, где расположены кровеносные сосуды. Это свойство позволяет отнести жир к перспективным субстанциям для применения в косметической и фармацевтической областях [4].

Средства на основе страусиного жира отличается следующими преимуществами:

• гипоаллергенность;

• подходят любому типу кожи, но особенно рекомендованы для чувствительной и сухой;

• обладают эффектом глубокого увлажнения кожи;

• подходят всем, так как являются гипоаллергенными;

• не имеют сильных раздражающих ароматов – жиру свойственен нейтральный запах;

• способствуют скорейшему заживлению царапин, порезов, ожогов;

• препятствуют старению кожи – разглаживают морщины, являются профилактическим средством их появления [4].

Вывод

На основании вышеизложенного считаем перспективным разработку средства для профилактики поражений и сухости кожи людей, страдающих диабетом, содержащего биологически активные вещества травы донника и цветков ромашки аптечной в виде эмульсионного крема на основе страусиного жира, как действующего вещества, так и элемента основы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диабет и жизнь с ним url. электронный ресурс: http://diabethelp.org/bolezn/saxarnyj-diabet-statistika.html (дата обращения: 12.02.17).

2. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа. / Удовиченко О.В. -М.: Практическая медицина, 2010. – 272 с.

3. Минина, С.А., Химия и технология фитопрепаратов / Минина С.А., Каухова И.Е. – М.: «Геотар-Медиа», 2009. – 560 с.

4. Шерри Шац, Шерри Льюис. Жир эму: новый взгляд. – М.: Корал Клаб, 2008. – 32 с.

SUMMARY

JUSTIFICATION OF THE ACTIVE INGREDIENTS IN A FOOT CREAM FOR PREVENTION OF SKIN LESIONS AND BLOOD VESSELS

Melenevskaya D.V.., 4th year student
St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

Based on the above, consider a promising development for the prevention of skin lesions and vessels containing Melilotus officinalis coumarin to strengthen the blood vessels, Chamomilla recutita L. flavonoids to remove dry skin and ostrich oil as a transport for the active substances and the basis of the element.

Keywords: *Melilotus grass, Chamomilla recutita L. flowers, ostrich oil, foot cream, diabetes*.

REFERENCES

1. DIABETHELP.ORG – site about diabetes and life with it URL: http://diabethelp.org/bolezn/saxarnyj-diabet-statistika.html (reference date: 12/02/17).

2. Udovichenko O.V., Grekov N.M. Diabetic foot. / Udovichenko OV. – M .: The practical medicine, 2010. – 272 th.

3. Minina S.A., Kauhova I.E. Chemistry and Technology of herbal remedies / 7. Minin SA – M .: «Geotar Media», 2009. – 560 p.

4. Schatz Sherry, Sherry Lewis. Emu's oil: a new look. – M .: Coral Club, 2008. – 32 p.

РАЗРАБОТКА СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФРАКЦИИ ВОДНО-СПИРТОВОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ АРТИШОКА КОЛЮЧЕГО, ВЫРАЩИВАЕМОГО В УЗБЕКИСТАНЕ

Миррахимова Т.А., ассист.
Руководитель: **Юнусходжаев А.Н.,** докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт
100015, город Ташкент, ул. Айбек д. 45, Республика Узбекистан

***E-mail*:** Mtanzila_1986@mail.ru

Разработана методика получения жидкого водно-спиртового экстракта на основе артишока колючего выращиваемого в Узбекистане. Проведён подбор оптимального экстрагента и условий для получения жидкого водно спиртового экстракта.

Ключевые слова: *трава артишока, оксикоричные кислоты, жидкий экстракт, экстракция, экстрактор, спирт этиловый.*

Артишок колючий (Cynara scolymus L., Compositae) – это растение семейства сложноцветных, используемое в пищу. Экстракты из листьев артишока используют в комплексной терапии ожирения, при диспепсических расстройствах, дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, хронических некалькулезных холециститов, различных хронических гепатитов, цирроза печени, хронического нефрита и хронической почечной недостаточности. Кроме того, при лечении сифилиса препаратами из группы арсенобензолов одновременное назначение больным экстракта артишока ослабляет токсическое действие арсенобензолов на печень [1,2].

Целью исследования является разработкой оптимального способа получения водно-спиртового экстракта из высушенных листьев артишока колючего выращиваемого в Узбекистане.

Экспериментальная часть

Для подбора оптимального метода получения водно-спиртового экстракта на основе артишока были использованы высушенные листья растения собранные до цветения, в качестве экстрагента этиловый спирт различной концентрации, экстрактор, вакуум-выпарной аппарат, pH метр и вискозиметр.

В целях подбора оптимального способа получения водно-спиртового экстракта нами использовались несколько вариантов получения жидкого экстракта.

Пример 1. Траву артишока (50,0 кг) измельчают до размера частиц 2-6 мм и смачивают 40% этиловым спиртом в течение 1 часа, затем помещают в экстрактор. В экстрактор подают нагретый до 40 ºС 40% этиловый спирт в соотношении масса сырья и экстрагента 1:5. Экстракция проводится в течение 7 часов. Затем сливается 85% жидкости (42,5 кг) из экстрактора от общей массы сырья помещенного в экстрактор в чистую и сухую емкость с крышкой и откладывается отдельно с надписью экстракт №1 (первый слив). После этого в экстрактор снова заливается нагретый до 40 ºС 40% этиловый спирт до образования «зеркальной» поверхности и экстрагируется в течение 7 часов. После экстракции вся жидкость из экстрактора сливается в чистую и сухую емкость с крышкой с надписью экстракт №2. Экстракция проводится ещё 4 раза по 7 часов, каждый раз после экстракции жидкость из экстрактора сливается в ёмкость с надписью экстракт №2. Жидкий экстракт из 2 емкости подают в вакуум-выпарной аппарат и проводят концентрирование экстракта путем упаривания при давлении разрежения 0,075 МПа и давлении пара 0,20 МПа до остатка 15% массы экстрагента (7,5 кг) от сухой массы сырья загруженного в экстрактор. Экстракт №1 и концентрированный экстракт объединяют и настаивают при комнатной температуре в течение 2-3 часов. Затем готовый экстракт процеживают через ватный фильтр в стеклянную емкость коричневого цвета, плотно закрывают крышку и хранят при температуре +5 – +10ºС не допуская попадания прямых лучей солнце. Готовый экстракт коричневого цвета с характерным запахом и горьковатым вкусом.

Пример 2. Траву артишока (50,0 кг) измельчают до размера частиц 2-6 мм и смачивают 70% спиртом в течение 1 часа, затем помещают в экстрактор. В экстрактор подают 70% этиловый спирт ва соотношении 1:5. Экстракция проводится в течение 6 часов. Затем сливается 85% жидкости (42,5 кг) из экстрактора от общей массы сырья помещенного в экстрактор в чистую и сухую емкость с крышкой и откладывается отдельно с надписью экстракт №1(первый слив). После этого в экстрактор снова заливается 70% этиловый спирт до образования «зеркальной» поверхности и экстрагируется в течение 6 часов. После экстракции вся жидкость из экстрактора сливается в чистую и сухую емкость с крышкой с надписью экстракт №2. Экстракция проводится ещё 3 раза по 6 часов, каждый раз после экстракции жидкость из экстрактора сливается в ёмкость с надписью экстракт №2. Жидкий экстракт из 2 емкости подают в вакуум-выпарной аппарат и проводят концентрирование экстракта путем упаривания при давлении разрежения 0,075 МПа и давлении пара 0,20 МПа до остатка 15% массы экстрагента (7,5 кг) от сухой массы сырья загруженного в экстрактор. Экстракт №1 и концентрированный экстракт объединяют и настаивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем готовый экстракт процеживают через ватный фильтр в стеклянную емкость коричневого цвета, плотно закрывают крышку и хранят при температуре +5 – +15 ºС не допуская попадания прямых лучей солнце. Готовый экстракт зеленовато – коричневого цвета с характерным запахом и горьким вкусом.

Пример 3. Траву артишока (50,0 кг) измельчают до размера частиц 2-4 мм и смачивают 60% этиловым спиртом в течение 1 часа, затем помещают в экстрактор. В экстрактор подают 60% этиловый спирт в соотношении масса сырья и экстрагента 1:5. Экстракция проводится в течение 6-7 часов. Затем сливается 85% жидкости (42,5 кг) из экстрактора от общей массы сырья помещенного в экстрактор в чистую и сухую емкость с крышкой и откладывается отдельно с надписью экстракт №1 (первый слив). После этого в экстрактор снова заливается 60% этиловый спирт до образования «зеркальной» поверхности и экстрагируется в течение 6-7 часов. После экстракции вся жидкость из экстрактора сливается в чистую и сухую емкость с крышкой с надписью экстракт №2. Экстракция проводится ещё 4 раза по 6-7 часов, каждый раз после экстракции жидкость из экстрактора сливается в ёмкость с надписью экстракт №2. Жидкий экстракт из 2 емкости подают в вакуум-выпарной аппарат и проводят концентрирование экстракта путем упаривания при давлении разрежения 0,075 МПа и давлении пара 0,20 МПа до остатка 15% массы экстрагента (7,5 кг) от сухой массы сырья загруженного в экстрактор. Экстракт №1 и концентрированный экстракт объединяют и настаивают при комнатной температуре в течение 5-6 часов. Затем готовый экстракт процеживают через ватный фильтр в стеклянную емкость коричневого цвета, плотно закрывают крышку и хранят при температуре +5 – +15 ºС не допуская попадания прямых лучей солнце. Готовый экстракт зеленовато – коричневого цвета с характерным запахом и горьким вкусом.

Пример 4. Траву артишока (50,0 кг) измельчают до размера частиц 2-6 мм и смачивают 40% этиловым спиртом в течение 1 часа, затем помещают в экстрактор. В экстрактор подают 40% этиловый спирт в соотношении масса сырья и экстрагента 1:5. Экстракция проводится в течение 8 часов. Затем сливается 85% жидкости (42,5 кг) из экстрактора от общей массы сырья помещенного в экстрактор в чистую и сухую емкость с крышкой и откладывается отдельно с надписью экстракт №1 (первый слив). После этого в экстрактор снова заливается 40% этиловый спирт до образования «зеркальной» поверхности и экстрагируется в течение 8 часов. После экстракции вся жидкость из экстрактора сливается в чистую и сухую емкость с крышкой с надписью экстракт №2. Экстракция проводится ещё 4 раза по 8 часов, каждый раз после экстракции жидкость из экстрактора сливается в ёмкость с надписью экстракт №2. Жидкий экстракт из 2 емкости подают в вакуум-выпарной аппарат и проводят концентрирование экстракта путем упаривания при давлении разрежения 0,075 МПа и давлении пара 0,20 МПа до остатка 15% массы экстрагента (7,5 кг) от сухой массы сырья загруженного в экстрактор. Экстракт №1 и концентрированный экстракт объединяют и настаивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем готовый экстракт процеживают через ватный фильтр в стеклянную емкость коричневого цвета, плотно закрывают крышку и хранят при температуре +5 – +10 ºС не допуская попадания прямых лучей солнце. Готовый экстракт коричневого цвета с характерным запахом и горьковатым вкусом.

Из разработанных четырёх способов получения водно-спиртового экстракта из листьев артишока колючего выявлен более оптимальный способ по следующим показателем: сухой остаток, плотность, показатель pH. Полученные результаты приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1

ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОДНО-СПИРТОВЫХ ЭКСТРАКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ АРТИШОКА КОЛЮЧЕГО

Примеры образцов	Сухой остаток от суммы сырья, %	Плотность, г/см^3	pH показатель
1 пример	14,24	1,076	5,14
2 пример	13,97	1,048	5,60
3 пример	14,00	1,051	5,54
4 пример	14,18	1,076	5,14

По результатам исследования 1 способ получения явился наиболее оптимальным по сравнению с другими по внешнему виду и другим числовым показателям.

Выводы

Разработана методика получения жидкого водно-спиртового экстракта на основе артишока колючего выращиваемого в Узбекистане. Установлено что оптимальным является использование в качестве экстрагента 40% этилового спирта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миррахимова Т.А, Юнусходжаев А.Н. Количественное содержание основных групп биологически активных веществ в листьях артишока колючего //Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2014. – №2. – С. 41-45.

2. Лунева И.Л. Фармакогностическое изучение артишока колючего (Cynara scolymus) интродуцированного на Кавказских Минеральных Водах: дис. …канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2009. – 119 с.

SUMMARY

WORKING OUT OF A METHOD OF RECEPTION OF THE AQUEOUS-ALCOHOLIC EXTRACT FROM LEAVES OF THE ARTICHOKE GROWN UP IN UZBEKISTAN

Mirrahimova T.A., assistant lecturer
The Tashkent pharmaceutical institute;
45, Aybek St., Tashkent 100015

The technique of reception of a liquid aqueous-alcoholic extract on the basis of an artichoke prickly grown up in Uzbekistan is developed. Optimal conditions for reception liquid aqueous-alcoholic an extract are picked up.

Keywords: *an artichoke grass, oxycoric acids, a liquid extract, extraction, an extractor, spirit ethyl.*

REFERENCES

1. Mirrakhimova T.A., Yunuskhodjaev A.N., Quantitative the maintenance of the basic groups of biologically active substances in leaves of an artichoke prickly //Pharmaceutical Journal. – Tashkent, 2014.№2. – P. 41-45.

2. Luneva I.L. Farmakognostical studying of an artichoke prickly (Cynara scolymus) intraduction on the Caucasian Mineral Waters: dis. … the candid. pharm. sciences. Pyatigorsk, 2009. – 119 p.

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ МУКОАДГЕЗИВНЫЙ СПРЕЙ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА РОМАШКИ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО В ТЕРАПИИ ВОСПАЛЕНИЙ

Наумов А.С., студ. 4 курса
Руководитель: **Ожигова М.Г.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: aleksandr.naumov@pharminnotech.com

Для пролонгации фармакологического эффекта спрей на основе экстракта ромашки должен обладать мукоадгезивным свойством. Выбор мукоадгезивного агента осуществляется на основе его физико-химических, микробиологических и фармакологических свойств. Стабилизация и придание раствору мукоадгезивных свойств достигаются путем введения в состав высокомолекулярных и полимерных соединений.

***Ключевые слова**: мукоадгезия, стоматология, слизистые оболочки полости рта, спрей.*

Согласно ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи», спреи – это аэрозоли, не содержащие пропеллента, высвобождение содержимого которых происходит за счет давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки. Мукоадгезивный спрей – это жидкая многодозовая лекарственная форма, предназначенная для обеспечения местного и системного фармакологического эффекта путем постепенного высвобождения лекарственного вещества (далее ЛВ) на слизистых оболочках за счет добавления в состав высокомолекулярных соединений и различных полимеров. Преимуществом мукоадгезивного спрея является пролонгированное действие, удобный, бесконтактный способ нанесения, достижение быстрого терапевтического эффекта при малых дозах ЛВ. Может применяться при различных поражениях слизистых оболочек полости рта и зева, когда применение других лекарственных препаратов из-за смывания слюной практически невозможно [1].

Воспалительные процессы в полости рта – одна из самых главных проблем стоматологии. Воспалениями страдают люди всех возрастов, и их причина может быть различной. У взрослых и пожилых людей чаще всего воспаления сопровождают такие заболевания, как стоматит, герпесный стоматит, пародонтоз, травмы. Дети грудного возраста страдают от воспаления во время прорезывания зубов, стоматита, дети школьного возраста – при смене молочных зубов на коренные [5].

На фармацевтическом рынке для терапии вышеперечисленных заболеваний представлены стоматологические гели, пасты, кремы. Например, Холисал (противомикробное, противовоспалительное, обезболивающее действие), Метрогил–дента (противомикробное действие), Камистад (обезболивающее действие), Асепта-гель (противомикробное, уменьшение кровоточивости), Асепта–бальзам (противовоспалительное, противомикробное действие), Солкосерил–гель (ускоренное заживление, обезболивающее). Однако, все эти препараты имеют ряд недостатков: пасты и гели наносятся на пораженные участки слизистой оболочки контактно, т.е. возможен риск контаминации от рук, а также болезненные и неприятные ощущения при касании воспалённых тканей [5].

Исходя из анализа недостатков вышеупомянутых препаратов, следует, что стоматологический спрей имеет ряд преимуществ: снижается контаминация, отсутствует болезненность контакта при нанесении. При сравнении со стоматологическим растворами, действие которых краткосрочно из-за смывания слюной, разрабатываемый спрей будет оказывать пролонгированное действие, из-за мукоадгезивных компонентов в составе. Также стоит отметить, что применение спрея является удобным способом нанесения ЛВ [2].

Стоматология – это исторически сложившаяся сфера применения лекарственных растений, поскольку заболевания полости рта и горла часто сопряжены с воспалительными процессами, кровоточивостью слизистых оболочек и требуют применения препаратов, оказывающих одновременно противовоспалительное, дезинфицирующее, репаративное (ранозаживляющее) и дубящее действие, без побочных эффектов. Именно этот набор свойств характеризует многие лекарственные растения, позволяя использовать их в терапевтическом лечении заболеваний слизистой оболочки ротовой полости и горла.

Одним из таких растений является ромашка аптечная. Жидкий экстракт цветков ромашки обладает противовоспалительным, регенерирующим действием. Содержит в своем составе следующие вещества: азулены (хамазулен – 1,4-диметил-7-этилазулен) – обладают противовоспалительной, антиаллергенной и бактериостатической активностью; флавоноиды (производные кверцетина) – противовоспалительной и регенерирующей.

Для разработки спрея нами использовался жидкий экстракт цветков ромашки аптечной производства ВИЛАР. В состав экстракта входит спирт этиловый 40%. Так как спрей предполагается использовать в педиатрической практике жидкий экстракт предварительно деалкоголизировали.

Для придания растворам мукоадгезивных свойств используются различные полимеры. Главным вопросом работы стал выбор полимера, способного придать деалкоголизированному экстракту мукоадгезивные свойства, не нарушив фармакологических свойств действующих веществ. В качестве мукоадгезивных агентов рассматривали пектин, хитозан, полоксамеры.

Пектин – полисахарид, образованный остатками главным образом галактуроновой кислоты, полученный из яблочного жмыха и стандартизованный сахарозой для получения однородной вязкости в растворе. Сыпучий порошок светло-желтого цвета, с незначительным характерным запахом и вкусом. Используется в качестве гелеобразователя, загустителя [3].

Хитозан – аминосахар, производное линейного полисахарида, макромолекулы состоят из случайно-связанных β-(1-4) D-глюкозаминовых звеньев и N-ацетил-D-глюкозамина. Хитозан представляет собой желтоватый или белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, без вкуса и запаха. Для хитозана характерны мукоадгезивные, антимикробные и регенеративные свойства [4].

Полоксамеры – инновационные продукты, в настоящее время широко использующиеся в мировой практике при производстве лекарственных средств в качестве вспомогательных веществ, увеличивающих растворимость и всасываемость соединений различной гидрофобности. Полоксамеры также используются как транспортные системы для целевой доставки лекарственных веществ к поражённым органам и тканям. Полоксамеры представляют собой бифункциональные полимеры, молекулы которых имеют два гидрофильных окончания и гидрофобную центральную часть. Полоксамеры – синтетические блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида [2,3].

Нами был разработан ряд составов с использованием различных комбинаций полимеров. Для окончательного выбора состава оценивали спрей по следующим показателям качества: описание (оценивали визуально); подлинность и количественное содержание флавоноидов (УФ–спектрофотометрия), pH (потенциометрия), однородность частиц дисперсной фазы (микроскопия), вязкость (вискозиметрия). Значимых различий значений показателей качества для исследуемых составов не наблюдалось.

Для определения мукоадгезии используются различные методики, их краткая характеристика представлена в таблице 1. В общем плане можно выделить две основные группы методов: *in vitro/ex vivo* и *in vivo*. Первая подразумевает использование слизистой или муцина; во второй группе оценивается удерживание лекарственных средств в пределах живого организма.

Таблица 1

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБРАННЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУКОАДГЕЗИИ

Название метода	На чем основан	Область применения	Недостатки	Преимущества
***In vitro/ex vivo* методы**				
Механический	Отрыв объекта от слизистой ткани с использованием специального оборудования	Твердые и вязкие лекарственные формы (метод Вильгельми – для жидких ЛФ и растворов полимеров)	Сильная зависимость от увлажнения и других условий Способ приложения нагрузки для отрыва, используемый в данных экспериментах, как правило, не отражает явления происходящие *in vivo*	Возможны широкие модификации условий для различных типов лекарственных форм и объектов
Анализ времени удерживания ЛФ* на слизистой с помощью прибора «вращающаяся корзинка»	Имитация физиологических условий	Твердые ЛФ	Только для твердых форм, не пригодно для микро- и нанообъектов; анализ может быть очень длительным по времени	Удобство, доступность для фармацевтических лабораторий
Метод потока	Имитация физиологических условий пребывания лекарственной формы на слизистой	Твердые, вязкие ЛФ*, микро- и нано-носители	Сложность работы со слизистой тканью, расхождение результатов в зависимости от условий эксперимента; требуется наличие высокоточных методов анализа для включенных веществ	Доступность метода, приближение к физиологическим условиям

Название метода	На чем основан	Область применения	Недостатки	Преимущества
Метод инкубации со слизистой	Имитация физиологических условий	Микро- и нано-носители	Сложность работы со слизистой тканью, расхождение результатов в зависимости от условий эксперимента	Доступность метода, приближение к физиологическим условиям

** ЛФ – лекарственная форма*

Чаще всего исследователи и разработчики используют механический метод и определение времени удерживания с использованием оборудования для теста «Растворение» – для готовых лекарственных форм; реологический метод и динамическое светорассеяние – для полимеров. Нами был использован также механический метод.

Вывод

В результате проведенных исследований был разработан состав стоматологического спрея, в который входит экстракт ромашки и композиция полимеров. Спрей, обладающий противовоспалительным, антисептическим, регенерирующим действием, имеет следующие преимущества:

- бесконтактная доставка АФС;
- пролонгированное местное действие;
- эффективность и универсальность;
- безопасность, доступность;
- широкая известность и популярность фармацевтической субстанции;
- отсутствие консервантов и корригентов вкуса;
- удобство применения в различных ситуациях (в том числе, чрезвычайных);
- простота производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея XIII изд. – Т. 3. – М.: Медицина, 2015.

2. Марченко А.Л. Лекции по дисциплине «Готовые лекарственные средства»/А.Л.Марченко. – 2016 г.

3. Кедик С.А. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (обзор). Перспективные синтетические и природные полимеры / Кедик С.А., Е.С.Жаворонок, И.П. Седишев и др. // «Разработка и регистрация лекарственных средств». – 2013. – №3.

4. Куликов С.Н. Антибактериальная активность хитозана в отношении энтеробактерий и стафилококков, выделенных у пациентов с дисбактериозом кишечника / Куликов С.Н., Тюрин Ю.А., Хайруллин Р.З.// Казанский медицинский журнал. – 2010. – №5.

5. Муравянникова Ж.Г. Стоматологические заболевания и их профилактика. – Ростов на Дону, 2007. – 448 с.

SUMMARY

DENTAL MUCOADHESIVE SPRAY BASED ON EXTRACTS OF CHAMOMILE – PERSPECTIVE DRUG IN THE THERAPY OF INFLAMMATION

Naumov A.S., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

For prolongation of pharmacological effect a spray on the basis of extract of camomile must possess mucoadhesive property. The choice of mucoadhesive agent is made out of physical and chemical, microbiological and pharmacological properties. Stabilizing and giving solution of mucoadhesive properties is arrived at by introduction in the complement of high molecular and polymeric connections.

Keywords: *spray, mucoadhesive, dentistry, mucous membrane.*

REFERENCES

1.State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Part 1. – Ed. XIII – M., 2015.

2. Marchenko, A.L. Lectures on the subject "Finished drugs" /A.L.Marchenko, 2016.

3. Kedik, S.A. Polymers for drug delivery systems with prolonged action (Review). Future synthetic and natural polymers // Kedik S.A. – 2013. – №3.

4. Kulikov, S.N. Antibacterial activity of chitosan against Enterobacteriaceae and staphylococci isolated from patients with intestinal dysbiosis // Kazan Medical Journal. – 2010. – №5.

5. Muravyannikova, J.G. Dental diseases and their prevention. – Rostov-on-Don, 2007. – 448 p.

СОЛОМОЦВЕТ ДВУЗУБЫЙ (*ACHYRANTHES BIDENTATA BLUME*) – ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТЕНИЕ

Нгуен Тхи Нган, асп. 1 года обучения

Руководитель: **Ожигова М.Г.**, канд. фарм. наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail*:** nganbn1504@gmail.com

Информационное исследование данных литературы о растении соломоцвет двузубый – *Achyranthes bidentata* Blume.

***Ключевые слова**:* Соломоцвет двузубый (Achyranthes bidentata Blume), корни, сапонин, фитостероиды, полисахариды, противовоспалительный.

Расширение ассортимента лекарственных средств на основе растительной сырьевой базы является одной из актуальных задач современной фармации. Преимуществом лекарственных растений является их низкая токсичность, поливалентность воздействия и возможность длительного применения без существенных побочных явлений.

Среди огромного разнообразия лекарственных растений значительный интерес представляет соломоцвет двузубый (*Achyranthes bidentata Blume*) – тропическое растение из семейства амарантовых, *Amaranthaceae*, произрастающее в Восточной и Юго-Восточной Азии. В России встречается на Дальнем Востоке, в Уссурийском крае, заносное из Японии [1].

Соломоцвет двузубый в качестве лекарственного растения с древности используется китайской и вьетнамской медициной для лечения различных заболеваний.

Соломоцвет двузубый представляет собой многолетнее травянистое растение высотой 0.7-1.2 м. Стебель прямой, ветвистый, четырехгранный, покрытый редкими прижатыми волосками. Листья бледно-зеленые, супротивные, черешковые, овальные или овально-ланцетные, цельнокрайние с обеих сторон покрыты мягкими волосками. Соцветия колосовидные, продолговатые или цилиндрические, пазушные и верхушечные. Цветки темно-фиолетовые на коротких цветоножках, собраны в плотный колос. Плод удлиненно-округлый, голый, заключающий одно блестящее желто-бурое или коричневатое семя [2,3].

В качестве лекарственного сырья используют корни, листья, семена. В медицине чаще используется корень, который имеет богатый химический состав: тритерпенновые сапонины (олеаноловая кислота и ее гликозид), фитостероиды (экдистерон, инокостерон, рубостерон), полисахариды, большое количество солей калия, аминокислоты (глицин, серин, L-аргинин, L-треонин, L-пролин, L-тирозин, L-триптофан, L-валин, L-фенилаланин, лейцин), алкалоиды и кумарины [2,3].

Современные фармакологические исследования показали, что соломоцвет двузубый обладает многими важными видами биологической активности: такими как противовоспалительная, антибактериальная, иммуномодулирующяя, антиоксидантная, антиостеопорозная, нейропротекторное и др. Водный экстракт *A. bidentata* ускоряет регенерацию нервов после травмы у кроликов. Фракция полисахаридов *Achyranthes bidentata* можно использовать в качестве нейропротектора для лечения повреждённых периферических нервов [4]. Экстракт корня этого растения эффективно предотвращает потери костной массы у крыс с

удаленными яичниками и проявляет выраженный терапевтический эффект при лечении остеопороза [5]. Спиртовые экстракты из различных частей *Achyranthes bidentata* обладают высокой антибактериальной активностью. Они используются в качестве антибактериального средства, обладающего узким спектром активности [6]. Полисахариды корня активируют иммунную систему у старых мышей и крыс. Обладают общеукрепляющим и тонизирующим действием [7].

Рис. Соломоцвет двузубый.

Соломоцвет двузубый является очень популярным лекарственным растением в Азии. Оказывает противовоспалительное, гипотензивное, мочегонное действие, снижает содержание холестерина в крови, увеличивает тонус матки, замедляет ритм сердечных сокращений [3].

В медицине растение применяет как противовоспалительное при артритах и простудных заболеваниях, как диуретическое при заболеваниях почек и гипертонической болезни, оказывает положительное влияние при лечении печеночных патологиях. Назначают при болях в пояснице, болях и слабости в коленях. Семена соломоцвета используют в качестве антитоксического средства при укусах змей [8], а также назначают при ревматизме, бронхиальной астме в сочетании с другими лекарственными растениями [2,3].

В китайской медицине несколько тысяч лет *Achyranthes bidentata* применяется в качестве общеукрепляющего средства и для лечения ревматизма. Китайское название растения означает «превосходное лекарственное средство». Присутствует во многих сохранившихся формулах врачей различных императорских династий Китая, Японии, Вьетнама как тонизирующее, усиливающее биологическое начало других врачебных компонентов [2].

Во Вьетнаме это растение входит в традиционные лекарственные прописи, которые назначают при артритах, гипертонической болезни, атеросклерозе, мочекаменной болезни, гематурии, аменорее, воспалении слюнных желез, ларингитах [3].

Вывод

Широкое распространение в природе, а также сведения о фармакологической активности и применении в медицине соломоцвета двузубого (*Achyranthes bidentata B.*) делают его перспективным источником для получения фармацевтической субстанции.

ЛИТЕРАТУРА

1. She et al (2005) Flora of China. Amaranthaceae. Science Press, Missouri Botanical Garden Press, Beijing, St. Louis.

2. Liu Yanze, Zhimin Wang, and Junzeng Zhang. Dietary Chinese Herbs// Springer Vienna: Imprint: Springer. – 2015. – С. 45-48.

3. Вьетнамская фармакопея IV издания. – 2010.

4. Cheng Qiong, et al. Neurotrophic and neuroprotective actions of Achyranthes bidentata polypeptides on cultured dorsal root ganglia of rats and on crushed common peroneal nerve of rabbits // Neuroscience letters. – 2014. – №. 562. – С. 7-12.

5. He Cui-Cui, et al. Osteoprotective effect of extract from Achyranthes bidentata in ovariectomized rats // Journal of ethnopharmacology. – 2010. – T.2. – №.127. – C. 229-234.

6. Devi P. Uma., et al. Antibacterial, in vitrolipid peroxidation and phytochemical observation on Achyranthes bidentata Blume // Pakistan Journal of Nutrition. – 2007. – T.6. – №. 5. – C. 447-451.

7. Li Z. K. Li D. D. The immunomodulatory effect of Achyranthes bidentata polysaccharides // Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica. Li. – 1997. – T.12. – №. 32. – C. 881-887.

8. Samy R.P., et al. Ethnobotanical survey of folk plants for the treatment of snakebites in southern part of Tamilnadu, Indian // J Ethnopharmacol. – 2018. – T.2. – №. 115. – C. 302-312.

SUMMARY

ACHYRANTHES BIDENTATA BLUME – PROMISING MEDICINAL PLANT

Nguyen Thi Ngan, 1st year post-graduate student
St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Information study of the literature data about the plant *Achyranthes bidentata* Blume.

Keywords: *Achyranthes bidentata Blume, roots, triterpenoid saponins, phytoecdysones polysaccharides, anti-inflammatory.*

REFERENCES

1. She et al (2005) Flora of China. Amaranthaceae. Science Press, Missouri Botanical Garden Press, Beijing, St. Louis.

2. Liu, Yanze, Zhimin Wang, and Junzeng Zhang. Dietary Chinese Herbs // Springer Vienna: Imprint: Springer. – 2015. – P. 45-48.

3. Vietnamese Pharmacopoeia Commission. 4rd edition, 2010.

4. Cheng Qiong, et al. Neurotrophic and neuroprotective actions of Achyranthes bidentata polypeptides on cultured dorsal root ganglia of rats and on crushed common peroneal nerve of rabbits // Neuroscience letters. – 2014. – №. 562. – P. 7-12.

5. He Cui-Cui, et al. Osteoprotective effect of extract from Achyranthes bidentata in ovariectomized rats // Journal of ethnopharmacology. – 2010. – T.2. – №.127. – P. 229-234.

6. Devi P. Uma., et al. Antibacterial, in vitrolipid peroxidation and phytochemical observation on Achyranthes bidentata Blume // Pakistan Journal of Nutrition. – 2007. – T.6. – №. 5. – P. 447-451.

7. Li Z. K. Li D. D. The immunomodulatory effect of Achyranthes bidentata polysaccharides // Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica . Li. – 1997. – T.12. – №. 32. – P. 881-887.

8. Samy R.P., et al. Ethnobotanical survey of folk plants for the treatment of snakebites in southern part of Tamilnadu, Indian // J Ethnopharmacol. – 2018. – T.2. – №. 115. – P. 302-312.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА, СОДЕРЖАЩЕГО ФЛАВОНОИДЫ, САПОНИНЫ И ДУБИЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫРАЖЕННЫМ ГИПОАЗОТЕМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Новикова Е.К., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Каухова И.Е**., докт. фарм. наук., проф.
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ekaterina.krasova@pharminnotech.com

Проведена разработка технологии сухих экстрактов на основе череды трехраздельной, репешка обыкновенного и золотарника канадского с использованием на стадии экстрагирования сырья метода ультразвуковой экстракции.

Ключевые слова: ультразвуковая экстракция, сухой экстракт.

Данная работа посвящена изучению влияния ультразвуковой экстракции на сырье: череда трехраздельная трава, репешок обыкновенный трава, золотарник канадский трава. С точки зрения фармакологии в действии композиции из этих лекарственных трав усматривается очевидное синергическое воздействие и за счет комбинации этих растений сухой экстракт будет обладать гипоазотемическими свойствами [4].

Экспериментальная часть

Для получения сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы и репешка обыкновенного травы ранее нами был применен метод мацерации при нагревании (экстракция этиловым спиртом при нагревании при различном диапазоне температур и концентраций). В результате проведения данной экстракции были подобраны условия,при которых достигались наибольшие показатели выхода биологически активных веществ (БАВ) [4]. Результаты, полученные по выходу БАВ при проведении мацерации представлены в табл. 1.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ МЕТОДОМ МАЦЕРАЦИЯ НА ВЫХОД БАВ ЧЕРЕДЫ ТРЕХРАЗДЕЛЬНОЙ ТРАВЫ, ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО ТРАВЫ И РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО ТРАВЫ

Растительное сырье	Соотношение сырье: экстрагент	Экстрагент	Выход БАВ, %
Череда трехраздельная трава	1:20	Спирт этиловый 70%	19,5%
Золотарник канадский трава	1:20	Спирт этиловый 40%	27,5%
Репешок обыкновенный трава	1:20	Спирт этиловый 40%	17,5%

Проведя сравнительный анализ применяемых методов экстракции растительного сырья и учитывая тот факт, что ультразвук ускоряет процесс экстрагирования и обеспечивает более полное извлечение веществ, нами было принято решение применить ультразвуковую экстракцию в технологии сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы и репешка обыкновенного травы. Экстракцию проводили также этиловым спиртом, в ранее установленных концентрациях. Соотношение экстрагент: сырье составило 1:20. Ультразвуковую экстракцию проводили во временном интервале с шагом в 5 минут, а именно (5; 10; 20; 25 минут) и при температуре 40-50 º С. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ЛРС МЕТОДОМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭКСТРАКЦИИ

Растительное сырье	Соотношение сырье: экстрагент	Экстрагент	Время экстракции, мин	Температура, º С	Выход БАВ, %
Череда трехраздельная трава	1:20	Спирт этиловый 70%	20-25	40-50	33,3 ± 0,85%
Золотарник канадский трава	1:20	Спирт этиловый 40%	20-25	40-50	43,0 ± 0,57%
Репешок обыкновенный трава	1:20	Спирт этиловый 40%	20-25	40-50	34,0 ± 0,74%

Экспериментальные результаты показывают, что выход БАВ после обработки ультразвуком увеличивается на 65-73% по сравнению с проведением экстракции без ультразвука. Для доказательства того, что применяемый УЗ не влияет на состав БАВ, был исследован качественный состав полученных вытяжек и сухих экстрактов методом ТСХ. Было установлено, что качественный состав БАВ в результате применения УЗ не изменился (рис. 1,2,3)

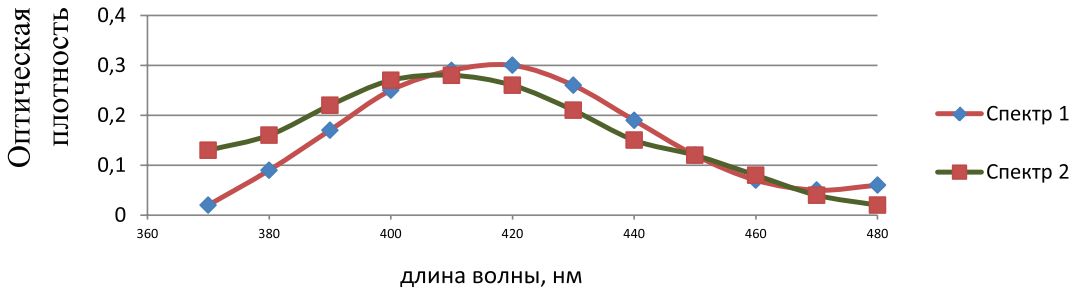


Рис 1. Спектр поглощения СО рутина с алюминия хлоридом (1) и вытяжки из сухого экстракта череды (2).

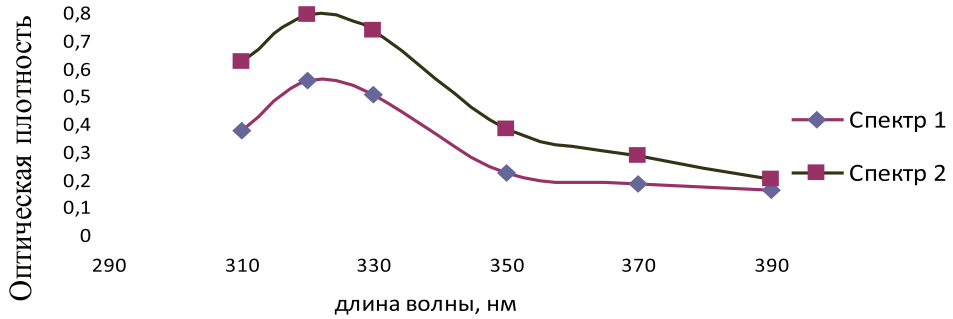


Рис. 2. Фрагменты спектров поглощения вытяжки из сухого экстракта золотарника (1) и СО в-эсцина (2).

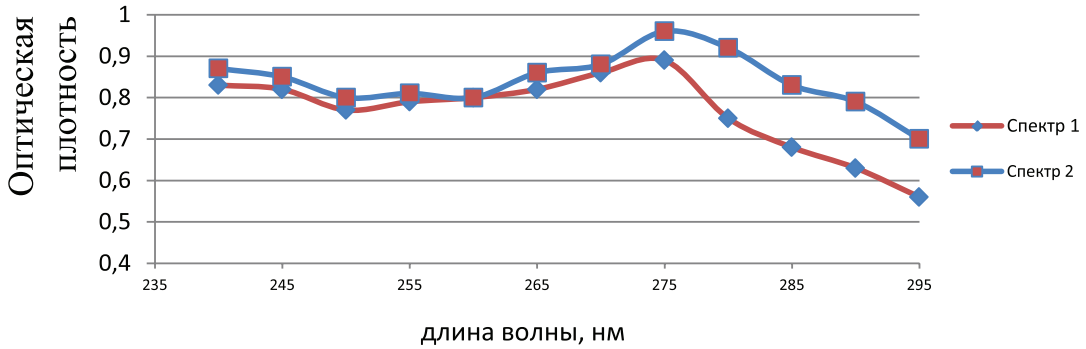


Рис. 3. Фрагменты спектров поглощения вытяжки из сухого экстракта репешка (1) и ГСО танина (2).

В разработанных условиях экстрагирования были наработаны опытные партии сухих экстрактов. Полученные, методом ультразвуковой экстракции вытяжки из ЛРС подвергались упариванию и сушке. Нами было подобрано также соотношение сухих экстрактов для получения суммарного сухого экстракта, составившее СЭЗ 33,33%, СЭР 13,33%, СЭЧ 3,34% с содержанием ДВ 2,41% сапонинов, 2,53% дубильных веществ, 0,53% флавоноидов соответственно.

Выводы

Проведена разработка технологии получения сухих экстрактов на основе череды трехраздельной, репешка обыкновенного и золотарника канадского с использованием на стадии экстрагирования ЛРС метода ультразвуковой экстракции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurkin A.V. Methods of quantitative determination of total flavonoids in the grass Repeshko pharmacy // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2011. Т. 45. № 1. С. 31-34.

2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания, вып. 1. – М.: ФЭМБ, 2015.

3. Новикова Е.К. Обоснование состава фитопрепарата, обладающего гипоазотемическими свойствами. / Е.К. Новикова, И.Е. Каухова // Сборник материалов Юбилейной Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY DRY EXTRACT CONTAINING FLAVONOIDS, SAPONINS AND TANNINS, HAS A PRONOUNCED GIPOAZOTEMIC ACTION

Novikova E.K., 2st year phd.,
St. PetersburgState Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The technique of receiving of dry extracts on the basis of series of a Bidens tripartita L. herbs, a Agrimonia eupatoria L. herbs, a Solidago canadensis L. herbs is developed whis using on the extraction stage ultrasonic extraction method.

Keywords: u*ltrasound extraction, dry extract*.

REFERENCES

1. Kurkin, AV Methods of quantitative determination of total flavonoids in the grass Repeshko pharmacy // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2011. T. 45. № 1. C. 31-34.

2. State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 1, Moscow: FEMB, 2015.

3. Novikova E.K. Обоснование состава фитопрепарата, обладающего гипоазотемическими свойствами. / E.K. Novikova, И.Е. Kauchova, // 5 All-Russian Scientific Conference of Students and Postgraduates whis Internetional Paticipartion «Young Pharmacy – Potential of the Future» 20-21 April 2016.

СИРОП НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Пелюшкевич А.В., асп. 2 года обучения, Генералова Ю.Э., интерн
Руководители: **Синева Т.Д.**, канд. фарм. наук, доц.,
Алексеева Г.М., канд. хим. наук, доц., **Караваева А.В.**, канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Предложен состав сиропа нейропротекторного действия для детей младшего возраста, содержащий тиамин, пиридоксин и бендазол. Определены показатели качества изготовленного сиропа. Разработана и валидирована методика идентификации и количественного определения ингредиентов при совместном присутствии в сорбитсодержащем сиропе методом высоко-эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Ключевые слова: *сироп для детей, тиамин, пиридоксин, бендазол, высоко-эффективная жидкостная хроматография*

Роль витаминов/поливитаминов в поддержании психоневрологического здоровья детей и подростков в настоящее время показана и экспериментально подтверждена [1]. В терапии неврологических заболеваний взрослых и детей широко используются лекарственные препараты витаминов группы В: «Мильгамма», «Нейромультивит», «Нейробион». Однако эти препараты выпускаются в виде раствора для инъекций или таблеток, покрытых оболочкой. Поэтому проблема создания препарата нейропротекторного действия, содержащего тиамин и пиридоксин, для детей младшего возраста является актуальной. В педиатрической практике накоплен опыт применения бендазола при заболеваниях нервной системы и как адаптогена, что обуславливает дополнительное его введение в состав сиропа [2].

Сиропы – лекарственная форма, удобная для применения детям младшего возраста. К их преимуществам относятся возможность корригирования органолептических показателей, легкость дозирования. Сироп сорбита как дисперсионная среда, имеет определенные преимущества перед сиропами, содержащими сахарозу или декстрозу, в фармакологическом, технологическом и микробиологическом аспектах.

Применение методики ВЭЖХ сократило трудоемкость процесса определения фармацевтических субстанций в сиропе. ВЭЖХ позволила проводить определение содержания ингредиентов при их совместном присутствии, сократить время и обеспечить точность проведения анализа [3].

Экспериментальная часть

Сироп для педиатрической практики, содержащий указанные ингредиенты, готовили в асептических условиях, массо-объемным методом, по разработанной нами технологии. Контроль качества изготовленного сиропа включал в себя определение плотности (1,1705 г/мл), показателя преломления (1,4045), микробиологической чистоты (количество аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов, при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus,* в 1 мл сиропа составило менее 10).

Для количественного определения ингредиентов сиропа нами использована ВЭЖХ в обращённо-фазовом варианте с фотометрическим детектированием [4]. Аналитическая длина волны для детектирования (270 нм) выбрана на основании ультрафиолетовых спектров поглощения в диапазоне волн от 190 до 300 нм для $1\times10^{-2} – 1\times10^{-4}$ М водных растворов стандартных фармацевтических субстанций тиамина, пиридоксина и бендазола.

Так как тиамин бромид и пиридоксина гидрохлорид проявляют сильные кислотные свойства, они плохо удерживаются на обращенно-фазной колонке. Поэтому для увеличения времён удерживания этих соединений необходимо введение ион-парных реагентов. Наиболее широко применяемым для этих целей классом реагентов являются гептансульфонаты. Однако они имеют высокую цену и большой расход на один анализ. Применение нами в качестве ион-парного реагента раствора тетраметиламмония йодистого в фосфорной кислоте (0,1 М ТМА в 0,025% H_3PO_4, pH=2,2) позволило снизить стоимость единичного анализа. В ходе эксперимента по подбору подвижной фазы была выявлена необходимость использования градиентного режима элюирования.

Однако подобранная подвижная фаза, используемая в качестве растворителя для разведения сиропа, не смешивается с ним, образуя двухфазную систему, что не обеспечивает стабильность результатов количественных определений. При использовании в качестве растворителя воды очищенной наблюдается ухудшение параметров пиков, так как уменьшается эффективность и разрешение, увеличивается их асимметрия. Поэтому для приготовления испытуемого раствора нами выбран разбавленный этанол.

Хроматограмма раствора рабочих стандартных образцов, полученная при описанных выше условиях, приведена на рисунке.

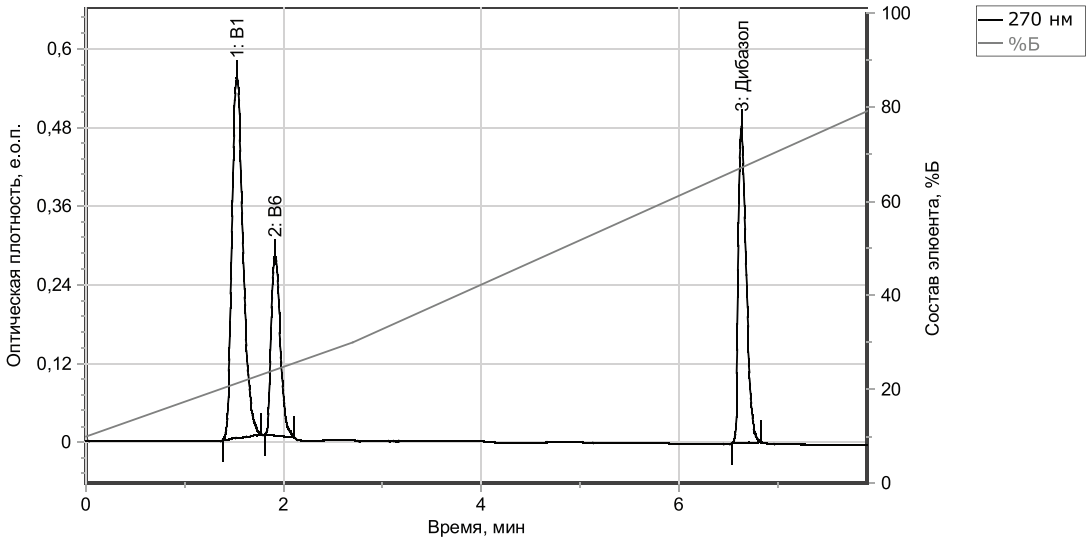


Рис. Хроматограмма раствора рабочих стандартных образцов тиамина, пиридоксина и бендазола.

Валидация методики количественного определения ингредиентов проведена нами в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [5]. Специфичность валидируемой методики показал анализ растворителя, подвижной фазы и отдельных компонентов сиропа. Подтверждена линейная зависимость аналитического сигнала от концентрации определяемых ингредиентов в анализируемой пробе в пределах аналитической области методики. Линейная зависимость аппроксимируется следующими уравнениями прямой: y = 59,636x – 0,9321 (тиамин), y = 29,075x – 0,762 (пиридоксин), y = 75,97x + 0,1936 (бендазол). Коэффициенты корреляции для тиамина бромида, пиридоксина гидрохлорида и бендазола равны 0,99995; 0,99925; 0,9996, соответственно. Сходимость полученных результатов доказывает то, что относительное стандартное отклонение площадей пиков каждого компонента сиропа не превышало 2%. Правильность валидируемой методики проверена на модельной смеси ингредиентов методом «введено-найдено», процент восстановления попадал в допустимый диапазон 98-102%.

Выводы

1. Предложен состав сиропа нейропротекторного действия для детей, содержащего тиамин, пиридоксин, дибазол и сироп сорбита.
2. Определены показатели качества изготовленного сиропа.
3. Разработана и валидирована методика идентификации и количественного определения тиамина бромида, пиридоксина гидрохлорида и дибазола при совместном присутствии в сорбитсодержащем сиропе методом ВЭЖХ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Студеникин, В.М. Возможности применения поливитаминных комплексов в нейропедиатрии / В.М. Студеникин // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 60-64.

2. Рамш, С.М. Дибазол: вчера, сегодня, завтра / С.М. Рамш // Изв. СПбГТИ(ТУ). – 2011. – № 11. – С. 37-48.

3. Бендрышев, А.А. Определение водорастворимых витаминов в витаминных премиксах, биологически-активных добавках и фармацевтических препаратах методом высоко-эффективной жидкостной хроматографии с градиентным элюированием / А.А. Бендрышев, Е.Б. Пашкова, А.В. Пирогов, О.А. Шпигун // Вестник московского университета. Серия 2. Химия. – 2010. – № 4. – С. 315-324.

4. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Т. 1. ОФС 1.2.1.2.0005.15 «Высоко-эффективная жидкостная хроматография» [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml

5. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Т. 1. ОФС 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml

SUMMARY

SYRUP NEUROPROTECTIVE ACTION FOR PEDIATRIC PRACTICE

Pelushkevich A.V., 2nd year postgraduate student
Generalova J.E., intern direction PT
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The composition of the neuroprotective syrup for young children that contains thiamine, pyridoxine and bendazol has been proposed. The quality indicators of the syrup have been defined. The method of the identifying and quantifying of the ingredients at joint presence in the syrup based on sorbit by high-performance liquid chromatography (HPLC) has been developed and validated.

Keywords: *syrup for children, thiamine, pyridoxine, dibazol, by high-performance liquid chromatography.*

REFERENCES

1. Studenikin V.M. Possibilities of application multivitamin complexes neuropaediatrics. // Lechaschiy vrach. – 2013; Vol. 09: 60–64.

2. Ramsh S.M. Dibazol: yesterday, today and tomorrow. // Bulletin of SPbSTI (TU). – 2011; Vol. 11: 37-48.

3. Bendryshev A.A., Pashkov E.B., Pirogov A.V., Shpigun O.A. Determination of water-soluble vitamins in the vitamin premixes, biologically active additives and pharmaceutical preparations by high-performance liquid chromatography with gradient elution. // Moscow University Bulletin. Series 2. Chemistry. – 2010; Vol. 04: 315-324.

4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. Vol. 1. General monograph 1.2.1.2.0005.15 "High-performance liquid chromatography" [Electronic resource]. – http://www.femb.ru/feml.

State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. Vol. 1. General monograph 1.1.0012.15 "Validation of analytical methods" [Electronic resource]. – http://www.femb.ru/feml.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ СЕРЕБРЯНОЙ СОЛИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРИТОВ

Пентина Е.С., студ. 6 курса

Руководитель: **Волков А.А.**, канд. хим. наук, доцент

Нижегородская государственная медицинская академия

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, Российская Федерация

***E-mail*:** veta-16@mail.ru

В ходе работы было получено нано-кластерное серебро путем модификации различных солей серебра различными полимерами, изучены её структура и свойства с использованием методов УФ, ИК, ПМР-спектроскопии. Данная композиция обладает бактерицидными свойствами и может быть использована для создания крема для комплексной терапии артрита инфекционной этиологии.

Ключевые слова: *нано-кластерное серебро, бактерицидное действие комплексная терапия артритов.*

Примерно 70% населения в возрасте после 40 лет страдает артритами суставов нижних конечностей. Артритами верхних конечностей – чуть меньше. Примерно 40% артритов вызваны жизнедеятельностью микроорганизмов в суставах. Частью комплексной терапии в лечении данного заболевания является массаж конечностей. На рынке представлено большое количество кремов, гелей и кремов для массажа. Они обладают питательным, успокаивающим, обезболивающим действием, но никак не влияют на саму причину заболевания. Таким образом, создание фармацевтической композиции в виде крема с нано-кластерным серебром, является весьма актуальным, так как серебро в такой форме будет легко проходить через кожу и воздействовать на причину заболевания, а вспомогательные вещества буду снимать отеки, боли и неприятные ощущения в месте воспаления.

Целью работы являлось создание фармацевтической композиции, в состав которой введено нано-кластерное серебро, как бактерицидный агент, направленный на борьбу с микроорганизмами в очаге воспаления.

Нано-кластерное серебро – это высококачественная разновидность коллоидного серебра, которая имеет более стабильную и однородную систему, образованную наименьшими по размеру частицами серебра, в сравнении с классическим коллоидным серебром. Препараты, содержащие в своем составе ионы серебра, обладают бактерицидным действием в отношении широкого круга микроорганизмов: грамположительных и грамотрицательных палочек, сальмонелл, шигелл, хламидий, а также на грибы рода *Candida*.

В ходе работы было получено нано-кластерное серебро путем модификации различных солей серебра различными полимерами (Plasdone K-90, Plasdone S-630, Polyglycol 4000S и др.). Затем полученная композиция стабилизируется полоксамерами и выдерживается до «созревания» нанокластеров. В дальнейшем полученные нанокластеры, вводятся в мазевую основу. Состав и структура нанокластерной композиции контролировалась с использованием методов УФ, ИК, ПМР-спектроскопии. Количественное содержание серебра в креме определялось прямым титрованием радонидом аммония. Стабильность комплексов проверялась с помощью визуального и временного контроля.

Испытания антимикробных свойств показали, что полученные нанокластеры обладают значительным антимикробным действием в отношении *S. aureus, E. coli, Ps. aeruginosae* и проявляет активность в отношении *Candida albicans*.

Таким образом, изучены структурные свойства полученных нанокластерных систем, подобраны стабилизирующие, а также пенетрирующие агенты и доклиническими исследованиями подтверждена фармакологическая активность полученных нанокластеров и кремов в состав которых ввели разработанные нами субстанции.

SUMMARY

PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THE MODIFIED SILVER SALT FOR THE TREATMENT OF ARTHRITIS

Pentina E.S., 6th year student

Nizhny Novgorod State Medical Academy

603005, Nizhny Novgorod, Minina and Pozharsky sq, 10/1A

During the work it was obtained nano-clustered silver by modifying various polymers silver salts, its structure and properties, with use of the UF, IK, PMR-spectroscopy methods are studied. This composition has bactericidal properties and can be used for create ointment for the treatment of infectious arthritis.

Keywords: *nano-clustered silver, bactericidal action, complex therapy of arthritis.*

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРИБА FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER КАК ИСТОЧНИКА БАВ

Полосин М.А., маг. 1 года обучения

Руководитель: **Басевич А.В.**, к. фарм. н., доцент

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Обоснована перспективность использования базидиомицета Flammulina velutipes (Curtis) Singer на основании обзора исследований его лечебных свойств. Исследования показали наличие в базидиомах фламмулины полисахаридов, протеинов, жиров, витаминов B1, B2, C, PP, аминокислот: аргинина, лизина, аспарагиновой кислоты, гистидина, аланина, глутаминовой кислоты, низкомолекулярного β-глюканпротеинового комплекса (ЕА6).

Ключевые слова: *Flammulina velutipes, базидиома фламмулины, полисахариды, протеины, аминокислоты.*

Последнее десятилетие получило широкое распространение использование биологически активных добавок (БАД) из лекарственных и пищевых базидиомицетов, особенно для предупреждения опухолеобразования и иммуномодулирующего эффекта. Большой интерес представляет применение БАД из культивируемого в КНР, Корейской республике и Японии в пищевых и лекарственных целях Фламмулины бархатистоножковой, называемой в России зимним опёнком или енокитаке в Восточной Азии.

В традиционной медицине фламмулина применялась в форме порошка сухих плодовых тел, водно-спиртовых настоек и водных отваров при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени и в качестве общеукрепляющего средства, при сильных простудах, воспалении легких [1]. Имея позднее плодоношение, базидиомы использовались довольно долго в свежем виде, как естественный антибиотик. В Сибири спиртовой настойкой фламмулины лечили рваные раны [2].

Пероральный прием порошка из высушенных плодовых тел зимнего опенка или водных извлечений из них оказывает заметное влияние на адаптацию организма к физическим нагрузкам, эффективен против утомления, может регулировать уровень обмена веществ в организме, способствовать биологическому синтезу полинуклеотидов и протеинов, помочь восстановлению пораженных клеток, задерживать старение клеток [3].

Существуют два направления исследований: анализ биомассы, полученной методами поверхностного и глубинного культивирования. Физико-химические исследования показали наличие в базидиомах флам-

мулины полисахаридов, протеинов, жиров, витаминов B1, B2, C, PP, аминокислот: аргинина, лизина, аспарагиновой кислоты, гистидина, аланина, глутаминовой кислоты. Восемь аминокислот, содержащихся во фламмулине являются незаменимыми. Базидиомы содержат фламмутоксин, представляющий собой гликопротеид (90% протеина и 10% сахаров). В аминокислотном составе гликопротеида найдены глутаминовая и аспарагиновая кислоты, аланин, лейцин и гликокол. Полисахаридный остаток представлен глюкозой, галактозой и маннозой. Он легко растворим в воде, но не органических растворителях [3]. Также выделен низкомолекулярный β-глюканпротеиновый комплекс (ЕА6). Мицелий содержит комплекс «профламин», содержащий 90% белка и 10% глюканов, обладающий противоопухолевым действием против меланомы B-16, рака легких Льюиса, аденомы 755 через активизацию иммунной системы [4, 5].

Грибы данного вида произрастают во многих регионах мира. Базидиомы и мицелий Flammulina velutipes являются восполнимым сырьем поверхностного и глубинного культивирования.

Многими авторами исследована противораковая и иммуномодулирующая активность компонентов зимнего опёнка, однако на фармацевтическом рынке Российской Федерации препараты на его основе представлены несколькими наименованиями БАД производства КНР.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили измельченные и высушенные при 50 °С базидиомы фламмулины урожая 2016 года от ALP-KS TRADING CO, Республика Корея. Для изучения качественного аминокислотного состава базидиом фламмулины были проведены классические цветные реакции. Были приготовлены 20%, 40%, 60% спирто-водные и водное извлечения из сырья. В результате качественных цветных реакций в извлечениях из базидиом фламмулины обнаружены α-аминокислоты по интенсивной фиолетовой окраске при проведении нингидриновой реакции и красному окрашиванию при проведении реакции с формальдегидом. Оранжевое окрашивание в реакции с азотной кислотой показало наличие α-аминокислот, содержащих ароматические радикалы (тирозин, триптофан, фенилаланин), окрашивание с красным оттенком при проведении биуретовой реакции говорит о наличии гистидина, серина, треонина и аспарагина. Проведение реакции Фоля показало наличие в извлечениях цистина и цистеина по выпадению серо-черного осадка. Интенсивность окраски извлечения, связанная с количественным содержанием аминокислот в извлечении, убывала в ряду водного, 20%, 40% и 60% спиртовых извлечений.

Вывод

Считаем, что проведенные исследования доказывают перспективность и целесообразность использования Flammulina velutipes в качестве источника биологически активных веществ для создания лекарственных средств, и необходимость его дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириллов Д.В. // Современная микология в России. 2012. Т. 3. С. 411.

2. Филлипова И. // Большая иллюстрированная энциклопедия. Лечебные грибы. Фунготерапия. 2013. С. 36.

3. Ли Юй, Тулигуэл, Бао Хайин и др. // Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных биотехнологиях. 2009. С. 53-56.

4. Mizuno T. // Int. J. Med. Mushrooms. 1999. V.1. P.9-30.

5. Ikekawa T. // Food Rev. Int. 1995.V.11. P. 203-206.

SUMMARY

PROSPECT OF USE OF FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER MUSHROOM AS SOURCE OF BAS

Polosin M.M., 1st year graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Prospect of use of Flammulina velutipes (Curtis) of Singer bazidiomicete has been proved on the basis of the review of researches of its medicinal properties. Researches have been showed existence of polysaccharides,

proteins, fats, B1, B2, C, PP vitamins, amino acids: arginine, lysine, aspartic acid, histidine, alanine, glutamic acid, low-molecular β-glycoprotein complex (EA6) in the basidiome of Flammulina velutipes.

***Keywords*:** *Flammulina velutipes, basidiome of Flammulina, polysaccharides, proteins, amino acids.*

REFERENCES

1. Kirillov D.V. // Modern mycology in Russia. 2012. V. 3. P. 411.

2. Fillipova I. // The big illustrated encyclopedia. Medicinal mushrooms. Fungotherapy. 2013. P. 36.

3. Li Yu, Tuliguel, Bao Haiying etc. // Medicinal mushrooms in traditional chinese medicine and modern biotechnologies. 2009. P. 53-56.

4. Mizuno T. // Int. J. Med. Mushrooms. 1999. V.1. P.9-30.

5. Ikekawa T. // Food Rev. Int. 1995. V.11. P. 203-206.

ПОЛУЧЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕГИЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ EUDRAGIT® L100-55

Порфирьева Н.Н., асп. 1 года обучения

Руководители: **Мустафин Р.И.,** канд. фармац. наук, доцент

Хуторянский В.В., проф. Университета Рединга, Великобритания

Казанский государственный медицинский университет,

420012, Казань, ул. Бутлерова д. 49, Российская Федерация

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

Разработан подход к получению ПЭГилированных форм полимера Eudragit® L100-55. Полученные полимеры были охарактеризованы с помощью физико-химических методов исследований (турбидиметрического титрования, ИК-спектроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии).

Ключевые слова: *ПЭГилирование, водорастворимые полимеры,* Eudragit® L100-55

В настоящее время в области разработки пролонгированных лекарственных форм (ЛФ) исследования ведутся по различным направлениям, одной из частных задач является поиск полимерных носителей, регулирующих длительность действия лекарственных веществ (ЛВ) и отвечающих медико-фармацевтическим требованиям. Особенно перспективным, в последнее время, признано применение с этой целью интерполиэлектролитных комплексов (ИПЭК), представляющих собой продукты взаимодействия химически комплементарных макромолекул – полианионов и поликатионов.

Широкое применение ИПЭК нашли в технологии пероральных ЛФ: таблеток, микрокапсул, а также лекарственных повязок, стоматологических адгезивов и др [1-3]. При этом в качестве одного из участников интерполимерной реакции часто используют сополимеры акриловой и метакриловой кислот. Особое место среди них занимают сополимеры, выпускаемые немецким концерном «Evonik Ind.» под общим названием Eudragit®. Целью нашей работы было получить и исследовать новую, химически модифицированную (ПЭГилированную) форму сополимера Eudragit® марки L100-55, с целью направленного изменения его свойств для последующего создания высокоэффективных ЛФ с его участием.

Экспериментальная часть

В ходе работы нами были получены химически модифицированные формы Eudragit® L100-55 в результате реакции с О-(2- аминоэтил)полиэтиленгликолем (ПЭГ) в водной среде в присутствии N-гидроксисукцинимида и гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида. В результате происходит образование конъюгата посредством образования амидной связи.

С целью изучения структурных особенностей, синтезированных образцов мы воспользовались методом ИК-спектроскопии (FTIR iS5, Thermo Scientific, США).

В данной методике мы получали модифицированные – ПЭГилированные формы Eudragit® L100-55 при молекулярной массе использованных ПЭГ 5000, 1000 (рис. 1).

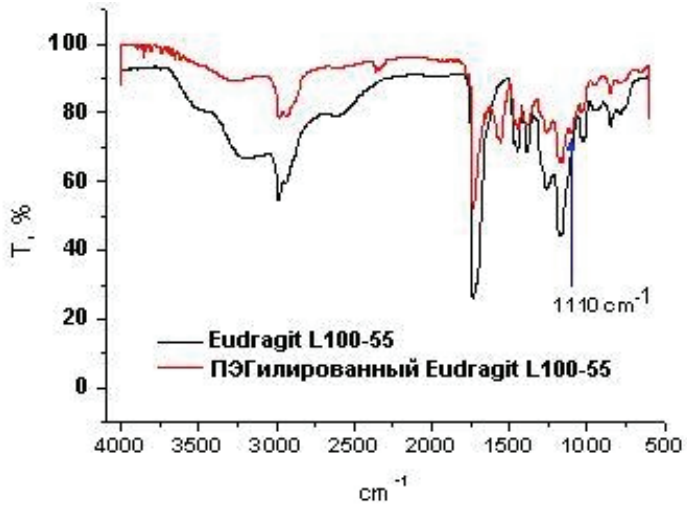


Рис. 1. ИК-спектры полученной модифицированной формы в сравнении с индивидуальным компонентом Eudragit® L100-55.

ИК-спектры, полученного модифицированного сополимера, характеризуются наличием нового пика при 1110 см$^{-1}$, характерного для колебаний простой эфирной связи в ПЭГ. Это однозначно указывает на присутствие ПЭГ в структуре модифицированного полимера.

Для дальнейшего доказательства включения ПЭГ в структуру Eudragit® L100-55 нами был использован метод дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой (Discovery DSC, TA Instruments, США). Появление температуры плавления (Тпл) при 59,6 °С свидетельствует о включении ПЭГ в структуру синтезированных образцов в составе модифицированного полианиона (рис. 2). Следует отметить, что отмеченная точка плавления совпадает со значением Тпл индивидуального образца ПЭГ.

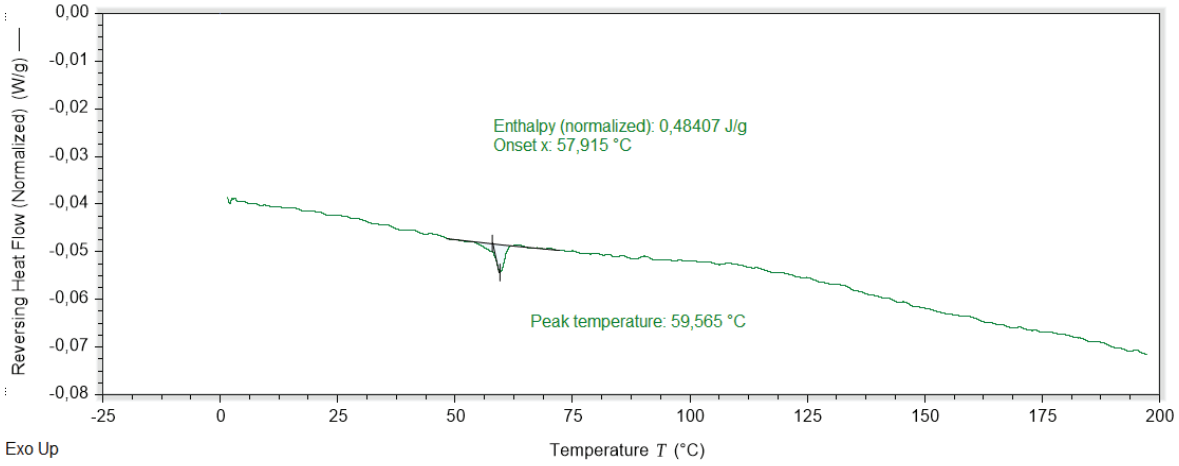


Рис. 2. ДСК-термограмма продукта ПЭГилирования Eudragit® L100-55.

Следующим этапом наших исследований было изучение растворимости полианиона и его ПЭГилированной формы в водных средах с различными значениями pH путем измерения мутности их растворов. Исходный образец Eudragit® L100-55 является нерастворимым при значениях pH ниже 5,5, что обуславливает его использование в качестве покрытий твердых лекарственных форм для перорального применения, обеспечивающих защиту активного начала от кислотной среды желудка [1-3]. Действительно, при pH>5,5 Eudragit® L100-55 образует прозрачные растворы, которые резко мутнеют при pH <5,5 (рис. 3). В результате химической модификации Eudragit® L100-55 посредством ПЭГилирования, образуется полимер с измененной зависимостью растворимости от pH. Так, помутнение растворов ПЭГилированного полимера наблюдается уже при pH<6. С одной стороны, такое изменение свойств Eudragit® L100-55 является несколько необычным, так как введение в структуру макромолекул гидрофильных звеньев ПЭГ могло

бы способствовать расширению диапазона pH, в котором данный полимер является растворимым. С другой стороны, как известно, ПЭГ обладает способностью к образованию интерполимерных комплексов с карбоксилсодержащими полимерами посредством водородных связей. По всей вероятности, в растворах ПЭГилированного Eudragit® L100-55 имеет место образование внутримолекулярных водородных связей между ОН-группами ПЭГ и СООН группами фрагментов метакриловой кислоты. Это обуславливает снижение pH-диапазона растворимости ПЭГилированого полимера.

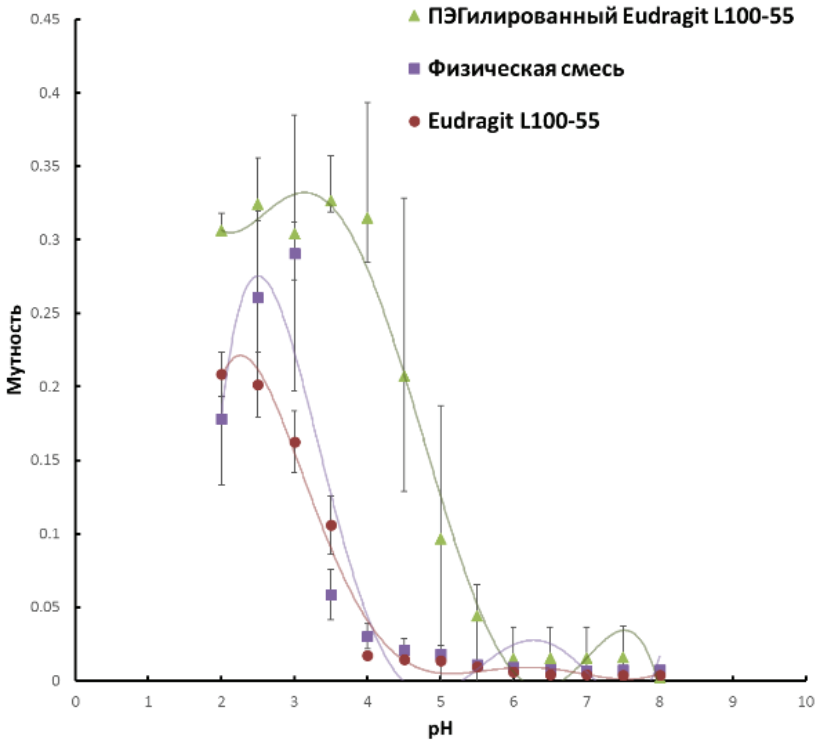


Рис 3. Мутность водных растворов ПЭГилированного Eudragit® L100-55, индивидуальных компонентов и их физической смеси при различных значениях pH.

Выводы

1. Получена ПЭГилированная форма Eudragit® L100-55 с помощью реакции с O- (2- аминоэтил)полиэтиленгликолем.

2. ПЭГилированный Eudragit® L100-55 характеризуется наличием температуры плавления при 59,6 °C, совпадающей со значением индивидуального ПЭГ, что свидетельствует о включении последнего в структуру модифированного Eudragit® L100-55. Структура ПЭГилированого Eudragit® L100-55 была также доказана методом инфракрасной спектроскопии. С спектре модифицированного полимера наблюдается появление новой полосы поглощения при 1110 $см^{-1}$, характерной для колебаний С-О-С связей.

3. Растворимость Eudragit® L100-55 изменяется при ПЭГилировании, что приводит к образованию продукта с областью фазового разделения pH<6,0 по сравнению с немодифицированным полимером, потеря растворимости которого наблюдается при pH < 5,5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мустафин Р.И. Интерполимерные сочетания химически комплементарных типов сополимеров Eudragit® как новое направление в создании пероральных систем доставки и лекарственных форм с модифицированным высвобождением. // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – №5. – С. 28-39

2. Мустафин Р.И. Роль межмакромолекулярных взаимодействий полимеров фармацевтического назначения в функционировании пероральных систем доставки лекарств. // Российский хим. журнал. – 2012.– №3-4. – С. 97-101.

3. Moustafine R.I., Kabanova T.V., Diffusion transport properties of polymeric complex matrix systems based on Eudragit E100 and L100 copolymers, Pharmaceutical Chemistry Journal, 39(2) (2005) 89-93.

SUMMARY

SYNTHESIS AND PHYSICOCHEMICAL STUDIES OF PEGYLATED EUDRAGIT® L100-55

Porfirieva N.N., 1st year PhD student
Kazan State Medical University,
49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russian Federation

PEGylated derivative of Eudragit® L100-55 has been synthesised. This polymer was characterized by IR spectroscopy, differential scanning calorimetry, and turbidity measurements).

Keywords: *PEGylation, water-soluble polymers, Eudragit® L100-55.*

REFERENCES

1. Moustafin R.I. Interpolymer combinations of chemically complementary grades of Eudragit® copolymers: a new direction in the design of peroral solid dosage forms of drug delivery systems with controlled release (review). Pharm. Chem. J. 2011; 45 (5): 285–295.

2. Moustafine R.I. Role of macromolecular interactions of pharmaceutically acceptable polymers in functioning oral drug delivery systems. Russ. J. General Chem. 2014; 84 (2): 364-367.

3. Moustafine R.I., Kabanova T.V., Diffusion transport properties of polymeric complex matrix systems based on Eudragit E100 and L100 copolymers, Pharmaceutical Chemistry Journal, 39(2) (2005) 89-93.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СОСТАВА ТВЕРДЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ КРАПИВЫ И ЧЕРНИКИ

Рябкова Ю.Ю., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, к. фарм. н., доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: yulia1995kova@gmail.com

Обоснована разработка технологии и состава твердых желатиновых капсул на основе лекарственного растительного сырья в качестве биологически активной добавки к пище при нарушении углеводно-липидного обмена. Представлен план проведения разработки твердых капсул с сухими экстрактами плодов черники обыкновенной и листьев крапивы двудомной.

Ключевые слова*: сухой экстракт, твердые желатиновые капсулы, углеводно-липидный баланс, сахарный диабет, черника обыкновенная, крапива двудомная.*

Проблема нарушения углеводно-липидного обмена в организме человека всё чаще встречается среди людей, не уделяющих должного внимания своему питанию. К подобным дисбалансам приводит употребление в пищу быстрых углеводов и жиров. Чрезмерное поступление их в организм приводит к ожирению, сердечно-сосудистым заболеваниям, ускорению развития сахарного диабета первого типа (СД I) и созданию фундамента для зарождения сахарного диабета второго типа (СД II). Сахарный диабет (СД) – серьезное эндокринное заболевание. Количество пораженных им людей постоянно растет во всем мире, в том числе и в РФ (таблица 1) [1].

По данным статистики, представленной в таблице 1, установлено, что СД II – заболевание, широко распространенное среди взрослой части населения, на его развитие влияют плохая экология, неправильное питание, сидячий образ жизни. Среди детей и подростков больше представителей, страдающих СД I, так как это заболевание наследственное и проявляется в более раннем возрасте [1].

Таблица 1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СД I И СД II В РФ НА 01.01.2015

Возрастные группы	СД I		СД II		Всего	
	Абсолютные значения	На 100 тыс.	Абсолютные значения	На 100 тыс.	Абсолютные значения	На 100 тыс.
Дети	20 454	85,7	412	1,6	20 866	87,3
Подростки	10 112	195,4	346	5,3	10 458	200,7
Взрослые	309 896	256,3	3 704 344	2854,6	4 014 240	3 113,9
Все группы	340 462		3 705 102		4 045 564	

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признано, что сахарный диабет – это «неинфекционная эпидемия» XXI века. По статистическим данным ВОЗ на 2014 год, в мире насчитывается около 422 млн. человек, страдающих СД [2].

Представленные данные указывают на глобальность и масштабность проблемы заболеваемости сахарным диабетом. В настоящее время создано большое количество лекарственных препаратов, поддерживающих нормальное течение заболевания и предотвращающих возникновение осложнений. При СД II специалисты рекомендуют воздержаться от медикаментозного лечения, а для поддержания хорошего самочувствия ограничить потребление жиров, углеводов и использовать биологически активные добавки к пище на основе лекарственного растительного сырья, которые улучшают всасываемость глюкозы в клетки, уменьшают ее количество в крови, не оказывая влияния на состояние организма. На основании представленных данных настоящая тема является актуальной для научных исследований.

В начале работы был проведен поиск источника биологически активных веществ (БАВ), участвующих в регулировании углеводно-липидного обмена [3].

Для разработки состава твердых капсул в качестве сырья были выбраны плоды черники обыкновенной и листья крапивы двудомной. Для проведения исследовательской работы часть сырья (листья крапивы двудомной) была заготовлена в питомнике пос. Лемболово в 2016 г., а часть (плоды черники обыкновенной) – закуплена в аптечной сети «Фарм-Хим-Мед» г. Санкт-Петербург. Лекарственное сырье было изучено на соответствие требованиям Государственной Фармакопеи XIII.

Для извлечения максимального количества БАВ из листьев крапивы двудомной были изучены в качестве экстрагентов спирто-водные смеси различных концентраций. Экстрагирование сырья (листьев крапивы) проводили методом мацерации с перемешиванием. Параметры экстрагирования оценивали по суммарному выходу экстрактивных веществ (определение сухого остатка) и качественному составу (определение содержания БАВ методом тонкослойной хроматографии на пластинах Sorbfil и Sylufol с использованием в качестве растворителей систем бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5)). Результаты определения количества экстрактивных веществ, извлеченных из листьев крапивы двудомной, показали, что максимальное количество суммарных биологически активных веществ извлекается 60-70 % спирто-водной смесью.

В ходе работы планируется сравнительно изучить методы экстрагирования: мацерация с перемешиванием и ультразвуковая экстракция.

Считаем целесообразным разработать состав и параметры качества твердых желатиновых капсул на основе сухих экстрактов крапивы и черники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития//Сахарный диабет. – 2015; 18(3): 5-23.

2. Глобальный доклад по диабету // ВОЗ, 2016 г.

3. Рябкова Ю.Ю., Тимохина К.А., Басевич А.В. Использование лекарственного растительного сырья для производства препаратов, регулирующих углеводно-липидный обмен//Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 9-10 ноября 2016 г. – СПБ.: Изд. СПХФА, 2016; 511-514.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND COMPOSITION OF HARD GELATIN CAPSULES ON THE BASIS OF DRY EXTRACTS OF NETTLE AND BILBERRY

Ryabkova Y.Y., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The development of technology and composition of hard gelatin capsules on the basis of medicinal plants as a biologically active food supplement in case of violation of carbohydrate and lipid metabolism was substantiated. The plan of development of hard capsules with dry extracts of fruits of bilberry ordinary and leaves of a nettle was submitted.

Keywords*: biologically active supplement, dry extracts, hard gelatin capsules, carbohydrate and lipid metabolism, diabetes, bilberry ordinary, nettle.*

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation: status on 2014. – Moskow, 2015.

2. Global report on diabetes//WHO, 2016.

3. Ryabkova Y. Y., Timokhina K. A., Basevich A. V. Use of medicinal plants for production of the medicines regulating carbohydrate and lipid metabolism//Collection of materials IV of the All-Russian scientific and practical conference with the international participation “An innovation in health of the nation”, St. Petersburg, on November 9-10, 2016 – SPb.: Prod. SPHFA, 2016; 511-514.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ MAC В УСЛОВИЯХ МНОГОНОМЕНКЛАТУРНОГО ПРОИЗВОДСТВА С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ

Савичева М.Д., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: savi_savi@list.ru

Произведено определение MAC в условиях многономенклатурного производства с учетом анализа рисков.

Ключевые слова: *валидация очистки, анализ рисков, максимально допустимый перенос (MAC), «наихудший случай», лекарственный препарат, активная фармацевтическая субстанция (АФС).*

Основной целью любой фармацевтической компании является выпуск безопасной и эффективной продукции. Для обеспечения должного качества выпускаемых лекарственных препаратов, стоит уделять большое внимание валидации очистки, которая позволяет путем разработки и проведения качественной процедуры очистки оборудования и помещений исключить загрязнение конечного продукта механическими частицами и микроорганизмами от персонала, технологической одежды, производственных сред и остатков других лекарственных средств.

Одно из основных правил GMP гласит: «Помещения и оборудование следует располагать, проектировать, конструировать, приспосабливать и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали производимым операциям. Их расположение и конструкции должны свести к минимуму риск ошибок и обеспечить возможность эффективной очистки и обслуживания с целью недопущения перекрёстного загрязнения, накопления пыли и грязи и других неблагоприятных факторов для качества продукции» [1]. Из этого принципа следует, что наиболее опасным является именно риск перекрестной контаминации, особенно в условиях многономенклатурного производства, поскольку на одном и том же оборудовании осуществляется производство лекарственных препаратов с различным терапевтическим эффектом, раз-

ных дозировок, а при попадании частиц одного препарата в другой существует большая вероятность нанесения вреда пациенту, принимающему этот препарат.

Именно поэтому большое значение имеет разработка эффективной процедуры очистки, целью которой является сохранение безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата. При разработке процедур очистки необходимо учитывать свойства всех компонентов и моющих средств, которые имеют непосредственный контакт с поверхностью оборудования. Однако, при последовательном производстве на одной единице оборудования, к примеру, 30 наименований лекарственных средств или полупродуктов, нецелесообразно разрабатывать 30 процедур очистки, поскольку это может привести к запутыванию персонала и возникновению производственных ошибок, поэтому для оптимизации процесса очистки был введен метод группировки препаратов по способности к очищаемости. Из группы, основываясь на оценке анализа риска, выбирается наихудший представитель. Выбор представителя как «наихудшего случая» осуществляется на основании проведенных расчетов максимального остаточного количества, допустимого для переноса в следующий продукт, который должен быть основаны на токсикологической оценке [2]. Основания для выбранного значения должны быть задокументированы в ходе проведения анализа рисков, которые должна включать ссылки на все используемые источники данных. Тот компонент, который будет иметь наименьший предел допустимого остатка продукта, является «наихудшим случаем» для группы и для него производится разработка процедуры очистки, которая будет эффективна и применима для остальных препаратов группы.

На современном фармацевтическом предприятии существует несколько подходов для определения максимального остаточного количества (MAC) переносимого вещества:

- расчет на основании терапевтической дозы – обычно определяют как 1/1000 минимальной дневной дозы в максимальной суточной дозе следующего продукта. Этот подход является альтернативным для невысокоопасных АФС при производстве на совмещённых мощностях [3];

- расчет на основании токсичности загрязнений – пределы в основном рассчитываются через NOAEL (no observable adverse effect level – максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов) или других токсикологических данных. Обычно данный подход требуется для высокоопасных АФС, производимых на совмещённых мощностях [3];

- на допустимом дневном воздействии – расчет основан на значении PDE – допустимом дневном воздействии [3].

В данной работе рассматриваются подходы к разработке процедуры очистки и определение MAC для ряда лекарственных препаратов. Для этого на первом этапе разработки процедуры очистки необходимо знание следующих характеристик компонентов, входящих в состав всех лекарственных препаратов:

- растворимость – наименьшая растворимость в воде является худшим случаем;

- физическое состояние – аморфные порошки представляют худший случай;

- количество субстанции, используемое в производственном процессе – наибольшее количество представляет худший случай;

- токсичность LD50 – наименьшая токсичность является наихудшим случаем;

- активность (минимальная дневная доза) – наименьшая терапевтическая доза выступает в качестве наихудшего случая;

Именно на основании этих данных и осуществляется формирование групп, где для каждого представителя производится расчет MAC и выбор наихудшего случая, после чего решается вопрос о способе очистки (ручная, полуавтоматическая или автоматическая мойка), используемых средствах (вода и подбор моющего средства), этапах очистки и их количестве (основная мойка, ополаскивание, сушка) и т.д.

После утверждения разработанная процедура подлежит валидации с целью документального подтверждение того, что этот метод очистки, являющийся специфичным для каждого типа оборудования, удовлетворяет следующим критериям:

• количество загрязнений (видимых и не видимых) снижено до установленного допустимого предела и это количество загрязнений не оказывает влияния на безопасность, качество и эффективность последующих серий продукта (активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, полупродуктов и готовых продуктов).

• сведен к минимуму контроль утвержденных повседневных процедур очистки оборудования.

Только после выполнения перечисленных этапов с учетом всех возможных рисков, можно говорить об эффективности очистки оборудования, а, следовательно, о чистоте продукта и его безопасности для потребителя.

В ходе работы будут представлены подходы к разработке процедуры очистки оборудования на стадии получения массы для таблетирования для нескольких лекарственных препаратов и рассчитаны МАС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

2. EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medical products in shared facilities.

3. PDA Technical report No. 29 (rev. 2012). Points to Consider for Cleaning Validation.

SUMMARY

DETERMINATION OF MAC UNDER DIVERSIFIED PRODUCTION, INCLUDING ANALYSIS OF RISKS

Savicheva M.D., 4th year graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Produced definition MAC in conditions of multiproduct manufacturing based on risk analysis.

Keywords: *cleaning validation, risk assessment, Maximum Acceptable Carryover (MAC), «worst-case», drug, Active Pharmaceutical Ingredients (API).*

REFERENCES

1. Order Russian Industry and Trade from 14.06.2013 № 916 “On Approval of rules of good manufacturing practice”. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004 (date of use: 12.18.2015).

2. EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medical products in shared facilities.

3. PDA Technical report No. 29 (rev. 2012). Points to Consider for Cleaning Validation.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕЛЕКТИВНОСТЬ МЕМБРАНЫ В ПРОЦЕССАХ ОБРАТНОГО ОСМОСА

Савкина А.И., студ. 3 курса; Михайлова П.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Маркова А.В.**, канд. техн. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: angels94_94@mail.ru

Рассмотрено влияние различных факторов на селективность и проницаемость мембран, используемых в процессах разделения методом обратного осмоса, его применение для фармацевтических целей, а также достоинства и недостатки данной технологии.

Ключевые слова: *обратный осмос, обратноосмотическая мембрана, эффективность разделения, получение воды очищенной*

Мембрана – по сути разделяющая, тонкая перегородка, которая сдерживает прохождение веществ, контактирующих с ней. Эта граница может быть гомогенной на молекулярном уровне, то есть полностью

равномерной по составу и структуре; а также может быть гетерогенной, к примеру содержать отверстия или поры определенных размеров, или включать в себя некоторые «слоистые» участки.

Мембраны можно классифицировать на несколько типов: изотропные (микропористые, непористые плотные, электрически заряженные, анизотропные, металлические, керамические, жидкие и т.д.). (Рис. 1) Как показала практика, полимерные материалы (полиэтилентерефталат, поликарбонат, полиамид, ацетат целлюлозы) обеспечивают оптимальные условия задержки растворенных в воде солей и патогенной микрофлоры. [2]

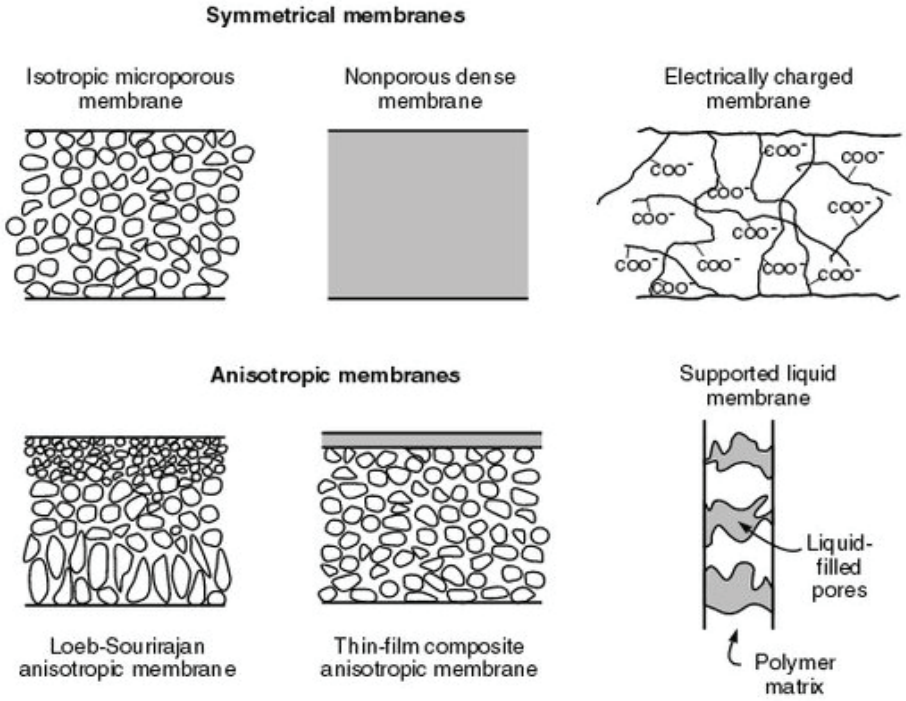


Рис. 1. Различные типы мембран.

В зависимости от размера частиц, проходящих через мембрану, различают несколько видов разделения веществ. Мы остановимся на процессе обратного осмоса: его характеризует очень маленький размер пор мембраны (от 3 до 5 А в диаметре). Метод обратного осмоса заключается в фильтровании растворов под давлением через полупроницаемые мембраны, пропускающие растворитель и полностью или частично задерживающие молекулы либо ионы растворенных веществ. В основе процесса лежит явление осмоса – самопроизвольного перехода растворителя через полупроницаемую перегородку в раствор. Давление, при котором наступает равновесие, называется осмотическим. Если со стороны раствора приложить давление, превышающее осмотическое, то перенос растворителя будет осуществляться в обратном направлении.

Поток растворителя (воды) выражается следующей формулой:

$$\mathbf{Ji = A*(p - \pi)},$$

где Ji – поток растворителя, А – некоторая константа, р – разность давлений (приложенных) на мембране, π-разность осмотических давлений на мембране

Это уравнение показывает: если $p < \pi$ – растворитель течет от разбавленного раствора к концентрированному. Если $p = \pi$ – движение растворителя не происходит. Если $p > \pi$ – растворитель течет из концентрированного раствора в разбавленный [2].

Движущей силой обратного осмоса является разница между приложенным гидростатическим давлением и осмотическим давлением раствора.

Эффективность процесса обратного осмоса в отношении различных примесей и растворенных веществ зависит от давления, температуры, значения pH, материала, из которого изготовлена мембрана, а также химического состава входной воды.

На данный момент большое значение имеют исследования, связанные с повышением селективности и проницаемости мембран, в частности влияние на это внешних факторов, таких как рабочее давление, температура, электрическое и магнитное поле, концентрационная поляризация, концентрация растворенных веществ, природа растворенных веществ и т.д.

Концентрационная поляризация.

В процессе обратного осмоса через полупроницаемую мембрану проходит растворитель, в ходе этого движения концентрация растворенного вещества около поверхности мембраны увеличивается – это явление концентрационной поляризации. Ее влияние на эффективность разделения всегда негативно по следующим причинам. Во-первых, из-за повышения концентрации растворенного вещества сокращается срок эксплуатации мембраны. Во-вторых, при увеличении концентрации увеличивается и осмотическое давление, а значит и снижается эффективное давление, это приводит к снижению скорости и селективности процесса. В лаборатории концентрационную поляризацию контролируют путем увеличения турбулентности жидкости. Наша задача свести к минимуму эффекты концентрационной поляризации. Для этого нужно правильно подобрать мембранные материалы, подобрать метод подачи жидкости [1].

Температура.

Изучению влияния температуры на процесс обратного осмоса было посвящено не так много работ, потому как многие материалы мембран попросту разрушаются при температуре около 60°С. К настоящему моменту разработаны новые материалы, устойчивые к температурам, и интерес к исследованиям в данной области увеличился.

По данным анализов зависимости проницаемости и селективности ацетилцеллюлозной мембраны от температуры: вначале с повышением температуры проницаемость увеличивается обратно пропорционально вязкости жидкости. Затем кривая начинает отклоняться от данной закономерности, уменьшается и при 85°С падает до нуля.

В ходе исследований был сделан вывод, что повышение температуры увеличивает вероятность столкновение неполярных молекул и образования дополнительного гидрофобного взаимодействия крупных молекулярных комплексов, которые, в свою очередь, прочно связываясь с поверхностью полимера, блокируют поры, уменьшая сечение потока жидкости, и, следовательно, удельную проницаемость мембраны.

Относительно селективности: при разделении водных растворов неполярных веществ, с повышением температуры селективность должна возрастать, так как увеличивается подвижность молекул воды (при том, что температура не влияет на дисперсионные силы). А в водных растворах полярных веществ межмолекулярное взаимодействие обуславливается только ориентационными силами. С ростом температуры разрушаются граничные и объемные структуры, что ведет к снижению селективности [1].

Концентрация растворенных веществ.

Концентрация растворенных веществ является одним из важнейших факторов, влияющих на характеристики обратного осмоса и определяющих возможность использовать этот метод разделения.

Увеличение концентрации растворенных веществ приводит к повышению осмотического давления, что снижает движущую силу процесса и повышает вязкость жидкости. Все это ведет к снижению проницаемости. Также с повышением концентрации происходит уменьшение толщины слоя связанной воды на поверхности и в порах мембраны, ослабевают силы взаимодействия между ионами растворенных неорганических веществ и молекулами воды. Эти факторы приводят к снижению селективности.

Кроме этого, возникают такие осложнения, как смещение pH, в ходе чего ускоряется гидролиз полимерных мембран; в концентрированных растворах органических веществ может происходить растворение мембраны; в результате дополнительной концентрационной поляризации на мембране могут выпасть в осадок малорастворимые соли, что нарушает работу аппарата и тд.

В целом анализ экспериментальных данных дает следующий вывод: в большинстве случаев метод обратного осмоса может *эффективно* использоваться при концентрациях электролитов, не превышающих 5-10% для одновалентных солей, 10-15% для двухвалентных и 15-20% для многовалентных солей. (При более низкой концентрации селективность очень высока, но чтобы сделать такое разделение эффективным, обратный осмос сочетают с другими методами очистки, например ионный обмен). Для органических соединений этот интервал шире и зависит от размеров и структуры молекул [1].

Природа растворенных веществ.

Природа растворенных веществ в большей мере влияет на селективность процесса.

По результатам исследований известны следующие данные: неорганические вещества задерживаются мембранами лучше, чем органические с той же молекулярной массой; среди гомологов лучше задерживаются вещества с большей молекулярной массой; вещества, способные образовывать связи с мембраной (например водородные), задерживаются тем лучше, чем прочнее эта связь [1].

Электрическое поле.

Если к системе «разделяемый раствор – обратноосмотическая мембрана» подвести постоянный ток, то можно добиться разделения многокомпонентной смеси электролитов.

Подвод в обратноосмотическую ячейку электрического заряда меняет процесс разделения раствора. Так, вместо обычного разделения растворителя от растворенного вещества, в той же ячейке при наведении электрическим полем на мембранах заряда, происходит разделение ионов растворенного вещества. Получается, что положительно заряженные обратноосмотические мембраны задерживают положительно заряженные ионы и свободно пропускают отрицательно заряженные. А отрицательно заряженные мембраны – наоборот. Фильтрат, выходящий со стороны отрицательно заряженных мембран, представляет собой щелочь, а со стороны положительно заряженных мембран – кислоту. На данный процесс большое влияние оказывает ионный двойной электрический слой на границе раздела связанный слой жидкости – объемный раствор. ДЭС и связанный слой жидкости определяют направление и скорость процесса переноса ионов через заряженные электрическим полем обратноосмотические мембраны. Другими словами, эти факторы влияют на селективность процесса обратного осмоса [1].

Рабочее давление.

Рабочее давление в обратноосмотических установках должно быть несколько больше осмотического давления, поскольку их производительность определяется движущей силой процесса – разностью между рабочим давлением и осмотическим.

В результате воздействия высокого давления на полимерные материалы наблюдаются значительные остаточные деформации, (т.е. изменение структуры мембраны). При снятии давления структура мембраны не возвращается в исходное положение. Поэтому со временем происходит усадка структуры мембраны, (поры сужаются) вследствие чего снижается проницаемость мембраны и увеличивается селективность. Такие свойства мембраны называются вязкоэластичными. Они характеризуются площадью петли гистерезиса, описываемой кривой G=f(P) при последовательном увеличении давления от 0 до некоторого значения, а затем изменение давления в обратной последовательности.

В нормальном положении мембраны активный слой, опираясь на крупнопористую основу, при повышении давления уплотняется, в результате чего увеличивается селективность. При снижении давления остаточная деформация вызывает противоположный эффект: увеличивается проницаемость мембраны, и, начиная с некоторого давления, резко снижается селективность.

Усадка полимерных мембран при высоком давлении дает основание заключить, что даже неселективные мембраны при достаточно высоких давлениях должны уплотниться, и проявить заметную селективность [1].

Использование обратного осмоса на фармацевтических предприятиях.

Обратный осмос обычно используется в системах получения воды для фармацевтических целей в следующих случаях:

- перед установками ионного обмена для снижения расхода кислоты и щелочи, необходимой для регенерации;
- для получения воды очищенной, и как подготовительный шаг перед дистилляцией для получения воды для инъекций;
- как конечный этап для получения воды для инъекций (двухступенчатый осмос).

Для получения воды для фармацевтических целей в последнее время применяют двухступенчатую систему обратного осмоса. Предварительно вода поступает на первую ступень обратного осмоса. Образующийся при этом концентрат сбрасывается. Фильтрат (пермеат) подается на вторую ступень обратного осмоса и еще раз подвергается очистке. Так как концентрат от второй ступени обратного осмоса содержит меньше соли, чем питающая обратноосмотическую установку вода, его можно смешать с подаваемой водой и тем самым вернуть в систему.

Достоинства метода обратного осмоса для очистки воды: является более дешевым и экономически выгодным, имеет низкие энергетические затраты и значительно невысокие затраты на сервис и технический уход.

Недостатки: обратный осмос не способен полностью удалять все примеси из воды и обладает низкой способностью к удалению растворенных органических веществ с очень малым молекулярным весом.

Материал мембран является достаточно хрупким, возможно нарушение его целостности, и, вследствие этого, нарушение работы всей обратноосмотической установки. Поэтому чрезвычайно важен правильный выбор соответствующего материала мембран

Обратноосмотические мембраны неустойчивы к воздействию высоких температур. Поэтому необходимо обеспечить охлаждение воды, если она поступает на установку нагретой.

Мембраны могут накапливать грязь. Поэтому их следует эксплуатировать в перекрестном потоке, т.е. вдоль поверхности мембраны всегда должен идти поток, который уносит отделенный материал, в связи с чем, наряду с пермеатом, образуется концентрат.

Некоторые вещества, такие как сульфаты бария, стронция, кальция карбонат, диоксид кремния, механические и коллоидные частицы могут забивать поры мембран. Блокирование мембран можно предотвратить использованием стадий предварительной очистки.

Примеси железа также могут стать причиной ухудшения работы системы обратного осмоса. При высоком содержании железа в питьевой воде, необходимо проводить осаждение железа с последующей фильтрацией [3].

Выводы

Разобраны факторы, влияющие на селективность и проницаемость мембран, используемых в процессе обратного осмоса.

Обратный осмос имеет достаточно широкое применение на фармацевтических предприятиях, и, несмотря на достаточное количество недостатков обратного осмоса, их можно частично избежать, влияя на процесс рассмотренными факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дытнерский Ю.И. Обратный осмос и ультрафильтрация/Дытнерский Ю.И. – Москва: Химия, 1978. – 352 с., ил., 170-197 с., 295-299 с.

2. Baker R.W. Membrane technology and applications. 2nd ed., 2004. – 3-4 с., ил., с. 193.

3. Электронный ресурс. – URL: http://www.mediana-filter.ru/vodopodgotovka_predv_4.html.

SUMMARY

FACTORS THAT AFFECT ON SELECTIVITY OF MEMBRANES IN THE PROCESSES OF REVERSE OSMOSIS

Mikhaylova P.A., Savkina A.I., 3th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

We considered influence of different factors on the selectivity and permeability of membranes used in processes of separation with the method of reverse osmosis and it is application for pharmaceutical purposes and also advantages/disadvantages of this technology.

Keywords: *reverse osmosis, reverse osmosis membrane, efficient of separation, production of purified water.*

REFERENCES

1. Dytnersky Yu.I. Reverse osmosis and ultrafiltration / Dytnersky Yu.I.Moskva: Chemistry, 1978. ─352s., Ill., 170-197 s., P. 295-299.

2. Baker R.W. Membrane technology and applications. 2nd ed., 2004. – 3-4 с., ил., с. 193.

3. Электронный ресурс. – URL: http://www.mediana-filter.ru/vodopodgotovka_predv_4.html.

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ CO_2-ЭКСТРАКТОВ ИЗ КОРНЯ И ТРАВЫ *CICHORIUM INTYBUS L.*

Сатмбекова Д.К., докторант 2 года обучения
Научные консультанты: **Омарова Р.А.,** докт. хим. наук, проф.
Датхаев У.М., докт. фарм. наук, проф.
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
050000, г. Алматы, Толе би д. 94, Казахстан

***E-mail*:** diko0904@mail.ru

В статье представлены результаты получения и исследования густого CO_2 экстрактов из корня и травы цикория обыкновенного *Cichorium intybus L.* семейства *Asteraceae*, который широко распространен на территории Казахстана и содержит в своем составе набор ценных биологически активных веществ.

Ключевые слова: *CO_2 – экстракт, цикорий обыкновенный, корень, трава.*

В современной фармацевтической практике экстракты, полученные из лекарственного растительного сырья, используются как самостоятельное лекарственное средство и как полупродукт для получения лекарственных и косметических форм. Одним из доказательств актуальности их исследования являются зарегистрированные в Государственном реестре РК от 10.01.2017 г. экстракты (40 наименований), полученные из различного лекарственного растительного сырья (ЛРС) [1].

Одним из перспективных представителей ЛРС является цикорий обыкновенный *Cichorium intybus L.* семейства Asteraceae, который широко распространен на территории Казахстана и содержит в своем составе набор ценных биологически активных веществ [2-3].

В последние годы актуальным является поиск более перспективных экстрагентов, позволяющих максимально сохранить в полученных экстрактах активные вещества. Кроме того, растворители для экстракции растительного сырья должны обладать определенными свойствами:

- легко отгоняться из мицеллы (раствора экстрагируемых веществ в экстрагенте);
- температура, при которой отгоняется растворитель, не должна быть выше 40 ^{0}C;
- следы растворителя в экстракте не должны оказывать вредного воздействия на качество экстракта;
- не должны допускать разложения биологически активных веществ;
- должны быть нетоксичными, химически инертными веществами.

Вышеуказанными свойствами обладает широко применяемый в последнее время экстрагент с низкой температурой кипения – сжиженный диоксид углерода [4].

Целью работы являлось получение и исследование CO_2-экстрактов из травы и корня цикория обыкновенного *Cichorium intybus L*. в докритических условиях.

Экспериментальная часть

Экстракты были получены на базе ТОО «Фито-Аромат». Получение густого экстракта CO_2 осуществлялось в докритических условиях на экстракционной установке УУПЭ5л, в соответствии со стандартом предприятия СТ 27658-1910-ТОО-02-2011. В качестве экстрагента использовалась жидкая углекислота ГОСТ 8050-85. Углекислотная экстракция была проведена при различных физических параметрах экстрагента, результаты которых приведены в таблице.

Таблица

ПАРАМЕТРЫ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ТРАВЫ И КОРНЯ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО В УСЛОВИЯХ ДОКРИТИКИ

Порядок экстракции	Параметры экстракции				
	Экстракционная масса и выход экстрагента (в г и %)		Рабочее давление (атм.)	Температура экстракции (°С)	Время экстракции (ч)
	трава	корни			
1-я экстракция	2400 (25/1)	1800 (1/0.06)	59-60	22-23	18

Порядок экстракции	Параметры экстракции				
	Экстракционная масса и выход экстрагента (в г и %)		Рабочее давление (атм.)	Температура экстракции (°С)	Время экстракции (ч)
	трава	корни			
2-я экстракция	2400 (15/0.63)	1800 (0.67/0.04)	62-63	21-22	19
3-я экстракция	2400 (13/0.54)	1800 (2/0.11)	64-65	19-20	21
4-я экстракция	2400 (10/0.42)	1800 (3/0.17)	67-68	20-21	22
5-я экстракция	2400 (7/0.29)	1800 (7/0.39)	70	23-24	20

Было использовано высушенное сырье, собранное осенью (корень) и летом (трава) на территории Карасайского района, Алматинской области, Республики Казахстан [5]. Для увеличения удельной поверхности соприкосновения экстрагируемого сырья с жидким CO_2 трава и корень были измельчены на дробилке КДУ–2.

Выводы

Для получения CO_2-экстракта травы *Cichorium intybus L.* было взято 2400 г сырья, из которого получено 25 г экстракта, то есть выход составил 1,0%. Для получения аналогичного экстракта из корня было взято 1800 г высушенного сырья, из которого получено 7 г густого CO_2-экстракта, выход составил 0,39%.

По внешнему виду густые CO_2-экстракты из травы и корня *Cichorium intybus L.* имеют коричневый цвет и специфический запах.

Исследования докритических CO_2-экстрактов показали, что они не содержат балластных веществ и остатков органических растворителей. Они содержат природные биологически активные вещества, не подвергающиеся температурному и химическому воздействию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Электронный ресурс. – URL: https://www.dari.kz.

2. Тыныбеков, Б.М. Фитохимическое исследование Taraxacum officinale Weber. и Cichorium intybus L., выращенных в условиях Алматинской области / Б.М. Тыныбеков / Вестник КазНУ им. Аль-Фараби, №4 (50). – 2011. – С. 27-30.

3. Antimicrobial and antioxidant activities of Cichorium intybus root extract using orthogonal matrix design / Liu H, Wang Q, Liu Y, Chen G, Cui J. / J Food Sci, – 2013. – P. 258.

4. Сборник материалов международной научно-практической конференции «Устойчивое развитие, экологически безопасные технологии и оборудование для переработки пищевого сельскохозяйственного сырья, импортозамещение» / Краснодар. – 2015. – 196 с.

5. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора (GACP) лекарственных растений / Женева. 2004. – 169 с.

SUMMARY

OBTAINING AND STUDY OF CO2-EXTRACTS FROM ROOTS AND HERBS CICHORIUM INTYBUS L.

Satmbekova D.K., Doctoral student of 2 course
Asfendiarov Kazakh National Medical University
Almaty 050000, Tole be. 94, The Republic of Kazakhstan

The article presents the results of production and study of dense CO_2 extracts of herbs and roots of chicory Cichorium intybus L. of the family Asteraceae, which is widespread in Kazakhstan and contains in its composition a set of biologically active substances.

Key words: *CO_2 – extract, chicory, root, herb.*

REFERENCES

1. Electronic resource. – URL: https://www.dari.kz.

2. Tynybekov, B.M. Phytochemical study of Taraxacum officinale Weber. And Cichorium intybus L., grown under the conditions of the Almaty region / B.M. Tynybekov / Bulletin of the KazNU. Al-Farabi, No. 4 (50). – 2011. – P. 27-30.

3. Antimicrobial and antioxidant activities of Cichorium intybus root extract using orthogonal matrix design / Liu H, Wang Q, Liu Y, Chen G, Cui J. / J Food Sci, 2013. – P. 258.

4. Collection of materials of the international scientific and practical conference "Sustainable development, environmentally friendly technologies and equipment for processing agricultural raw materials, import substitution" / Krasnodar. – 2015. – 196 p.

5. WHO guidelines on good cultivation and harvesting practices (GACP) of medicinal plants / Geneva. 2004. – 169 p.

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ФЛАВОНОИДОВ В ИЗВЛЕЧЕНИИ ИЗ СПАРЖИ БУРЯТСКОЙ

Сириченко Т.И., студ. 4 курса
Руководитель: **Легостева А.Б.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

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

Исследован качественный состав флавоноидов в водно-спиртовом извлечении из корней спаржи бурятской методом тонкослойной хроматографии. Выбрана оптимальная система растворителей и детектирующий агент для проявления флавоноидов на хроматослайдах.

Ключевые слова: *флавоноиды, тонкослойная хроматография, качественный анализ, спаржа бурятская, корни.*

Спаржа бурятская (*Asparagus burjaticus*) является забайкальско-хангайским эндемиком.

Ареал спаржи бурятской охватывает правобережье и левый берег реки Селенги, где растение произрастает на песчаных склонах и в каменистых степях в зарослях ильма [1].

Asparagus burjaticus – весьма перспективное сырье как в области пищевой промышленности [2], так и в качестве лекарственного средства. Рассматриваемый растительный материал представляет собой богатый источник для получения различных групп биологически-активных соединений: аспарагина, минералов, сапонинов, кумаринов, витамина С, витаминов группы В, в том числе – флавоноидов [3]. В последние годы флавоноидные соединения представляют собой научный интерес ввиду выраженного диуретического, противовоспалительного, антиоксидантного, кардиотропного, гепатопротекторного действия [4].

В настоящее время не существует фармакопейной статьи для стандартизации рассматриваемого растительного сырья. Также следует отметить тот факт, что спаржа бурятская является недостаточно изученным растением с точки зрения химии и технологии фитопрепаратов, что обусловливает актуальность и научную новизну данной работы.

Для качественного обнаружения флавоноидов широко используется тонкослойная хроматография (ТСХ). Ради практической реализации метода необходимо грамотно проанализировать информацию о рекомендуемых сорбентах и системах растворителей.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служит водно-спиртовое извлечение, полученное методом ультразвуковой экстракции из корней спаржи бурятской, собранных в 2015 году.

В ходе анализа научной литературы выбраны системы растворителей с оптимальными показателями выявления флавоноидов в извлечениях из растительного сырья [5]. Хроматографирование осуществляют на пластинах Silufol UV – 254 с алюминиевой подложкой, объем пробы – 3 мкл. С целью лучшего обна-

ружения флавоноидных соединений изучены следующие системы растворителей: н-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (4:1:5) (БУВ), бензол-этанол-ледяная уксусная кислота (45:8:3), этилацетат-ледяная уксусная кислота-вода (75:15:15). Для проявления флавоноидов на хроматослайдах рассмотрены следующие детектирующие агенты: 5 % спиртовый раствор $AlCl_3$, 2% водный раствор H_2SO_4, пары аммиака и проявление в УФ-свете [5]. Результаты экспериментов представлены в табл. 1.

Таблица 1

ДАННЫЕ КАЧЕСТВЕННОГО ОБНАРУЖЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ МЕТОДОМ ТСХ В ИЗВЛЕЧЕНИИ ИЗ СПАРЖИ БУРЯТСКОЙ

№ п/п	R_f ±0,01	Окраска пятна после проявления в видимом свете	Окраска пятна после проявления в УФ-свете
1	2	3	4
Система растворителей н-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (4:1:5)			
1	0,20	светло-коричневая	-
2	0,30	светло-коричневая	-
3	0,36	светло-коричневая	-
4	0,45	светло-коричневая	светло-желтая флуоресценция
5	0,54	светло-коричневая	-
6	0,74	коричневато-бурая	светло-желтая
Система растворителей бензол-этанол-ледяная уксусная кислота (45:8:3)			
1	0,46	светло-желтая	-
2	0,49	светло-желтая	-
3	0,66	светло-желтая	желто-зеленая флуоресценция
4	0,06	светло-желтая	желто-зеленая флуоресценция
Система растворителей этилацетат-ледяная уксусная кислота-вода (75:15:15)			
1	0,34	оранжево-коричневая	желтая
2	0,33	оранжево-коричневая	желтая
3	0,29	желтая	желто-зеленая флуоресценция
4	0,18	оранжево-коричневая	желтая

Наилучшее детектирование флавоноидов наблюдается при использовании паров аммиака. Из экспериментальных данных (табл. 1) видно, что в системе БУВ обнаружено не менее 6 флавоноидов. Поскольку рутин – один из наиболее распространенных флавоноидов в растительном сырье, то в качестве стандартного образца выбран раствор рутина с концентрацией 0,6 мг/мл. Значения фактора удерживания (R_f) для раствора стандартного образца (РСО) рутина, полученные опытным путем, представлены в табл. 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБНАРУЖЕНИЯ РУТИНА В РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМАХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

№ п/п	Система растворителей	R_f ±0,01	
		Водно-спиртовое извлечение	РСО рутина
1	Н-бутанол-ледяная уксусная кислота-вода (4:1:5)	0,45	0,44
2	Бензол-этанол-ледяная уксусная кислота (45:8:3)	0,06	0,06
3	Этилацетат-ледяная уксусная кислота-вода (75:15:15)	0,34	0,35

Во всех изученных системах растворителей идентифицирован рутин по величине R_f и характеру окраски и флуоресценции. Согласно данным литературного источника [3] пятно №3, идентифицированное в системе бензол-этанол-ледяная уксусная кислота, характерно для флавонол-3-гликозидов, флавонов или их гликозидов. В настоящий момент времени ведутся работы по подбору оптимальных параметров проведения спектрофотометрического анализа вытяжки из спаржи бурятской.

Выводы

В ходе проведенного исследования водно-спиртовых извлечений спаржи бурятской установлено, что наилучшие результаты по обнаружению флавоноидов наблюдаются в системе БУВ с применением в качестве детектирующего агента паров аммиака. Вместе с тем выявлено присутствие не менее 6 флавоноидов, среди которых идентифицирован рутин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черепнина, Л. М. Флора и растительность Сибири и Дальнего Востока. Чтения памяти: материалы Пятой Всероссийской конференции с международным участием: в 2 т. / Е. М. Антипова (отв. ред.); ред. кол.; Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красноярск, 2011. – Т.2. – 420 с.

2. Мункуева, С. Д. Пути использования водно-спиртовых экстрактов пищевых растений Забайкалья / С. Д. Мункуева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2013. – №6. – С. 100-103.

3. Анцупова, Т. П. Проблемы изучения лекарственных растений Забайкалья / Т. П. Анцупова, Г. Б. Ендонова, Л. В. Мазур, Е. П. Павлова // Ученые записки ЗабГУ. – 2014. – №1. – С. 6- 12.

4. Ильина, Л. П. Сравнительное изучение химического состава лекарственных растений Западного Забайкалья / Л. П. Ильина, Г. Б. Ендонова, Т. П. Анцупова // Вестник Бурятской Государственной сельскохозяйственной академии им. В. Р. Филиппова. – 2011. – №3. – С. 75-80.

5. Чечета, О. В. Выбор оптимальных параметров хроматографического определения рутина методом ТСХ / О. В. Чечета, А. И. Сливкин, И. И. Сафонова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: сб. статей. ч. 2. – Воронеж, 2010. – С. 407-410.

SUMMARY

QUALITATIVE ANALYSIS OF FLAVONOIDS BASED ON THE EXTRACT FROM ASPARAGUS BURJATICUS

Sirichenko T. I., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Qualitative composition of flavonoids was studied in aqueous-alcoholic extract from asparagus burjaticus roots by TLC method. The optimal solvent system and the detection agent were selected for the demonstration of flavonoids on chromatographic slides.

Keywords: *flavonoids, thin-layer chromatogram, qualitative analysis, asparagus burjaticus, roots.*

REFERENCES

1. Tcherepnin, L. M., Plant life and vegetation in Siberia and the Far East. Memory Readings: Materials of the 5th All-Russian conference with international participation. E. M. Antipova (Ed.). V. P. Astafiev Krasnoyar. state. ped. Univ. – Krasnoyarsk, 2011. – V. 2. – 420.

2. Munkueva, S. D., Ways to use the aqueous-alcoholic extracts of edible plants of Zabaikalye / S. D. Munkueva // Herald of Altai State Agrarian University. – 2013. – №6. – P. 100-103.

3. Antsupova, T. P., Problems of the study of medicinal plants of Zabaikalye / T. P. Antsupova, G. B. Endonova, L. Mazur, E. Pavlov // Science notes of ZabSU. – 2014. – №1. – P. 6-12.

4. Ilyin, L. P., A comparative study of the chemical composition of medicinal plants of Western Zabaikalye / L. P. Ilin, G. B. Endonova, T. P. Antsupova // Bulletin of the Buryat State Agricultural Academy. V.R. Filippov. – 2011. – №3. – P. 75-80.

5. Checheta, O. V. Selection of the optimal parameters of the chromatographic determination routine by TLC / O.V. Checheta, A. I. Slivkin, I. Safonov // Ways and forms of improving pharmaceutical education. The search for new physiologically active substances, V. 2. – Voronezh, 2010. – P. 407-410.

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СРОКОВ ГОДНОСТИ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Скоробогатова А.И., студ. 5 курса
Руководитель: **Смехова И.Е.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:**Anastasiya.Skorobogatova@pharminnotech.com

Апробирована методика качественного и количественного анализа компонентов жидких лекарственных форм для внутреннего и наружного применения. Разработана методика количественного определения натрия бензоата в микстуре от кашля ацидиметрическим титрованием с использованием диметилового желтого в качестве индикатора. Были предложены технологические приемы, направленные на увеличение сроков годности жидких лекарственных форм.

Ключевые слова: *производственная аптека, изготовление лекарственных средств, увеличение срока годности.*

Быстрое развитие фармацевтической промышленности привело к увеличению доли готовых лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке. Это, в свою очередь, способствовало уменьшению потребления пациентами экстемпоральных препаратов. Однако производственные аптеки имеют важное место в обеспечении населения лекарственными препаратами, так как готовые лекарственные средства (ГЛС) не всегда могут удовлетворить потребности конкретного пациента в фармакотерапии [1,2].

В настоящее время в США и странах Европейского союза прослеживается тенденция к увеличению числа производственных аптек . В США, Норвегии, Италии большинство аптек является производственными, а в Испании и Хорватии, производственной аптекой является каждая. Несмотря на общемировую тенденцию к увеличению числа производственных аптек, их количество в России сокращается ввиду низкой рентабельности экстемпорального производства и высоких затрат на изготовление [1,3].

Но нельзя полностью исключать важность препаратов, изготовленных в аптеке по индивидуальным рецептам. Экстемпоральные препараты имеют преимущество перед ГЛС. Они позволяют удовлетворить индивидуальные потребности пациента в фармакотерапии, поскольку учитывают возраст, медицинские показания, сопутствующие заболевания и индивидуальные особенности больного, что делает лечение более безопасным. ГЛС не всегда могут удовлетворить потребность пациента в лечении ввиду возможности несоответствия лекарственной формы, дозировки, вспомогательных веществ индивидуальным особенностям организма пациента. Индивидуальное изготовление лекарственных препаратов наиболее актуально для отдельных категорий пациентов, к которым можно отнести пожилых людей, новорожденных и детей младшего возраста. Необходимо отметить, что для некоторых аптечных прописей не существует аналогов промышленного производства, что делает их изготовление в условиях аптеки уникальным. Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов позволяет увеличить комплаентность пациента, что, согласно ВОЗ, является важнейшим аспектом фармакотерапии [3,4].

В настоящее время, в современной экстемпоральной рецептуре преобладают жидкие лекарственные формы(ЖЛФ) (более 50 % от объема всех лекарственных форм). В качестве основного растворителя наиболее часто используют воду очищенную, на основе которой готовят микстуры и капли для внутреннего и наружного применения [5].

Однако существенным недостатком экстемпоральных лекарственных препаратов является их ограниченный срок годности. Для большинства лекарственных форм он составляет 10 суток. Именно поэтому в настоящее время проблема увеличения сроков годности экстемпоральных лекарственных препаратов

является наиболее актуальной. С целью увеличения срока годности и стабильности ГЛС наиболее часто используются консерванты. Однако, их применение в экстемпоральной рецептуре не представляется возможным, ввиду возможности появления аллергических реакций у отдельных категорий пациентов, отсутствия методов определения количественного содержания консерванта в препарате в условиях внутриаптечного контроля и др. В свою очередь, применение консервантов в препаратах для новорожденных запрещено. Одним из возможных путей увеличения срока годности экстемпоральных препаратов являются специальные технологические приемы.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования для апробации методик количественного и качественного определения были выбраны наиболее часто изготовляемые в производственных аптеках АО « Петербургские аптеки» прописи. К ним относятся: микстуры от кашля с экстрактом алтея и термопсиса, микстура Кватера, капли Морозова, капли в нос с фурацилином. ЖЛФ изготавливались в условиях аптеки в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ от 26.10.2015 №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». В микстурах от кашля была апробирована методика ацидиметрического определения натрия гидрокарбоната и натрия бензоата. Была модернизирована и апробирована методика ацидиметрического определения натрия бензоата с индикатором диметиловым желтым. Для определения дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) в составе капель Морозова была использована методика алкалиметрического титрования с контрольным опытом и индикатором фенолфталеином. Для определения компонентов микстуры Кватера использовались существующие методики определения количественного содержания магния сульфата методом трилонометрии, натрия бромида аргентометрическим титрование по методу Фаянса, кофеин-бензоата натрия методом ацидиметрии с добавлением эфира. Для капель с фурацилином была апробирована методика обратного йодометрического определения фурацилина, аргентометрического титрования по методу Мора для натрия хлорида. Для определения содержания дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола) была апробированан методика алкалиметрического титрования со спиртом с использованием фенолфталеина в качестве индикатора. Было установлено, что адреналина гидрохлорид не мешает количественному определению других компонентов прописи.

Также были предложены технологические приемы направленные на увеличение срока годности ЖЛФ. К ним можно отнести: изготовление в асептических условиях, укупорка под обкатку, хранение при более низких температурах.

Выводы

Увеличение срока годности препаратов изготовленных в аптеке – очень актуальная проблема. Апробированы и модернизированы методики количественного определения компонентов, входящих в состав анализируемых жидких лекарственных форм. Также были предложены приемы, направленные на увеличение срока годности и стабильности исследуемых прописей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарева, Н.А. Финансово-экономические аспекты функционирования производственных аптек [Текст] / Н.А. Пономарева, И.Н. Тюренков // Вестник Росздравнадзора. – 2011. – №2. – С. 25-33.

2. Ягудина, Р.И. Изготовление лекарственных препаратов в аптеках Европейского союза [Текст] / Р.И. Ягудина, Б.Б. Кондратьева // Современная организация лекарственного обеспечения . – 2014. – №2. – С. 52-55.

3. Ягудина,Р.И. Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов в аптеках США и Канады [Текст] / Р.И. Ягудина, Б.Б. Кондратьева // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2014. – №1. – С. 28-31.

4. Егорова,С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения [Текст] /С.Н. Егорова, Е.В. Неволина // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – №6. – С. 36-39.

5. Василева, А.В Технология изготовления и ассортимент капель для наружного применения аптечного и заводского производства [Текст] /А.В. Василева, И.А. Бойко // Символ науки. – 2016. – №3. – С. 133-134.

SUMMARY

STUDYING OF STABILITY AND EXPIRATION DATES OF LIQUID DOSAGE FORMS FOR INTERNAL AND EXTERNAL APPLICATION

Skorobogatova A.I., 5th year student
St.Petersbourg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersbourg, 197376, Russian Federation

A procedure of the quantitative and qualitative analysis of components of extemporaneously prepared liquid dosage forms has been tested. The procedure has been developed for the quantitative analysis of sodium benzoate in linctus by acidimetric titration with methyl yellow as indicator. The methods to increase an expiration dates and stability of liquid dosage forms have been suggested.

Keywords: *pharmacy with a production unit, preparation of medicines, increase of expiration dates.*

REFERENCES

1. Ponomareva, E.A. Finance management at compounding pharmacies [Text] / E.A. Ponomareva, I.N.Tyurenkov // Bulletin of Roszdravnadzor. – 2011. – №2. – P. 25-33

2. Yagudina, R.I. Pharmaceutical compounding in Europaen Union [Text] / R.I. Yagudina, B.B. Kondratyeva // Modern organization of medicines providing. – 2014. – №2. – P. 52-55.

3. Yagudina, R.I. Pharmaceutical compounding in USA and Canada [Text] / R.I. Yagudina, B.B. Kondratyeva // Modern organization of medicines providing. – 2014. – №1. – P. 28-31.

4. Egorova, S.N. Preparation of medicines in pharmacy: issues requiring legal solutions [Text] / S.N. Egorova, E.V. Nevolina // Bulletin of Roszdravnadzor. – 2013. – №6. – P. 36-39.

5.Vasilieva, A.V. Manufacturing technology and the range of drops for external application of pharmaceutical and factory production [Text] / A.V. Vasilieva, I.A. Boyko // Science symbol. – 2016. – №3. – P. 133-134.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ Ag(I)-СОДЕРЖАЩИХ ГЕЛЕЙ

Стахевич С.И.[1], студ. 4 курса; Горбацевич Г.И.[2], асп. 3 года обучения
Руководитель: **Логинова Н.В.**[2], докт. хим. наук, проф.
[1]Белорусский государственный медицинский университет
220116, Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь
[2]Белорусский государственный университет
220006, Минск, ул. Ленинградская, д. 14, Республика Беларусь

E-mail: sergeu19_95@mail.ru

Получены гидрогели, содержащие комплекс серебра (I) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой, проведена оценка их антимикробной активности на тест-культурах бактерий, дрожжевых и плесневых грибов.

Ключевые слова: *комплекс серебра (I), гидрогель, метилцеллюлоза, антимикробная активность*.

В связи с высокой частотой возникновения раневой инфекции и возможностью развития резистентности микроорганизмов при некорректной фармакотерапии весьма актуальна разработка новых эффективных лекарственных средств, в том числе для наружного применения. Одним из направлений научного поиска является создание лекарственных форм, содержащих соединения серебра с высокой антимикробной активностью и низкой индукцией к резистентности микроорганизмов [1]. Среди средств для наружного применения предпочтение отдается гидрогелям благодаря их способности обеспечивать высокий локальный терапевтический эффект, а также простоте использования и экономичности.

Сотрудниками химического факультета Белорусского государственного университета синтезировано новое соединение Ag(I) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой (AgL_2) с высокой активностью в отношении бактерий, дрожжевых и плесневых грибов

(МИК < 1,5 мкг/мл) и низкой токсичностью ($ЛД_{50}$ > 1000 мг/кг), выбранное в качестве соединения-лидера для дальнейшей разработки на его основе мягких лекарственных форм для наружного применения [2]. В связи с этим в настоящей работе изучена антимикробная активность гелей, содержащих в качестве действующего вещества комплекс AgL_2.

Экспериментальная часть

В качестве мазевой основы использовали метилцеллюлозу (МЦ), обладающую высокой биосовместимостью и сорбирующей способностью [3]. Для растворения AgL_2 применяли пропиленгликоль (ПГ), а в качестве стабилизатора – поливинилпирролидон (ПВП). Получение образцов гелей (таблица 1) осуществляли в асептических условиях по следующей схеме (на 100 г мази): 1) *набухание МЦ в воде*: МЦ заливали 2/3 указанного в таблице 1 объема горячей (80 °С) воды для инъекций, перемешивали до полного набухания полимера и охлаждения до 20 °С; 2) *растворение ПВП*: ПВП растворяли в оставшемся объеме воды для инъекций при температуре 20 °С при перемешивании; полученную смесь соединяли с гелем МЦ и перемешивали; 3) *растворение AgL_2*: комплекс AgL_2 растворяли в ПГ при 20 °С; 4) *введение раствора AgL_2 в мазевую основу*: раствор, полученный согласно п. 3, при перемешивании постепенно добавляли к смеси, полученной согласно п. 2. 5) *упаковка и хранение*: мазь расфасовывали в пластиковые контейнеры, герметично укупоривали и хранили в холодильнике при температуре 4–6 °С.

Таблица 1

СОСТАВ ОБРАЗЦОВ МАЗЕЙ (МАС. %)

№ мази	1	2	3	4	5	6	7	8	9
AgL_2	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	0,2	0,1	–	1,0
МЦ	3,5	5,0	4,0	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	–
ПГ	–	–	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	–
ПВП	–	5,0	–	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	–
Вода	95,5	89,0	75,0	70,5	71,0	71,3	71,4	71,5	–
Ланолин	–	–	–	–	–	–	–	–	40,0
Вазелин	–	–	–	–	–	–	–	–	59,0

Оценка антимикробной активности образцов мазей проводилась методом диффузии вещества в плотной питательной среде. Взвеси суточных агаровых культур тест-микроорганизмов в физиологическом растворе засевали газоном на плотную питательную среду, стерильным пробойником делали лунки в агаре и заполняли их образцами. Посевы выдерживались в термостате в течение 24 часов (для грибов 48 часов). Учёт производили, измеряя диаметр зон задержки роста вокруг лунок с образцами. В качестве образца сравнения выбрана мазь «Дермазин» (Lek, Словения), содержащая 1 % сульфадиазина серебра. В таблице 2 представлены результаты исследования антимикробной активности мазей. Установлено, что все образцы высокоактивны в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus ATCC 6538)* и грамотрицательных *(Escherichia coli ATCC 11229, Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442)* бактерий, дрожжевых (*Candida albicans ATCC 10231*) и плесневых грибов (*Aspergillus niger ATCC 16404)*. Образцы 1–4, содержащие 1,0 % AgL_2, проявляют в отношении бактерий эффект, сравнимый с действием крема «Дермазин» (образец 10); антифунгальная активность этих образцов значительно выше стандарта. Отметим, что активность контрольного образца 8 незначительна.

Таблица 2

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ МАЗЕЙ

№ мази	Диаметр зон задержки роста тест-культур, мм				
	E. coli	*Ps. aeruginosa*	*S. aureus*	*C. albicans*	*Asp. niger*
1	18,7±0,7	17,7±0,7	20,7±0,7	14,7±0,7	21,0±1,1

№ мази	Диаметр зон задержки роста тест-культур, мм				
	E. coli	*Ps. aeruginosa*	*S. aureus*	*C. albicans*	*Asp. niger*
2	20,7±0,7	18,7±0,7	22,0±1,1	15,0±0,7	18,0±1,1
3	19,3±0,7	18,0±0,0	21,3±0,7	15,7±0,7	19,3±0,7
4	21,3±0,7	18,3±0,7	22,0±0,0	17,3±0,7	22,7±0,7
5	18,7±0,7	18,0±0,0	21,7±0,7	16,3±0,7	21,7±0,7
6	17,7±0,7	16,7±0,7	18,3±0,7	13,7±0,7	16,3±0,7
7	15,3±0,7	15,7±0,7	16,0±0,0	11,0±1,1	13,0±1,1
8	5,7±0,7	6,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
9	16,3±0,7	15,0±0,0	15,3±0,7	13,3±0,7	13,3±0,7
10	21,3±0,7	21,3±0,7	20,7±0,7	11,0±0,0	10,0±0,0

Гели 1–4 по уровню антимикробной активности значительно превосходят мазь на липофильной основе (образец 9), что свидетельствует о важной роли вспомогательных веществ в проявлении антимикробного эффекта. Это обусловлено более полным высвобождением комплекса Ag(I) из гидрофильной основы [4]. Антимикробная активность образцов 3 и 4, содержащих ПГ, наиболее высокая среди исследованных образцов, что может быть связано с тем, что ПГ способствует транспорту комплекса Ag(I) внутрь клеток микроорганизмов [5]. С целью определения оптимальной концентрации действующего компонента в геле получены образцы 4–7, содержащие 0,1–1,0 % AgL_2, и оценен их антимикробный эффект (таблица 2). Содержание AgL_2 в геле 0,5 % является оптимальным, поскольку обеспечивает активность лекарственной формы в отношении всех выбранных тест-культур микроорганизмов, превосходящую эффект крема «Дермазин». При повышении концентрации действующего вещества от 0,5 до 1,0 % антимикробная активность гелей возрастает незначительно.

Выводы

Получены гидрогели на основе МЦ, содержащие комплекс AgL_2, проведена оценка их антимикробной активности на тест-культурах бактерий, дрожжевых и плесневых грибов. Образцы полученных гелей, содержащие 0,5–1,0 % комплекса Ag(I), характеризуются более высокой антимикробной активностью, чем крем «Дермазин», используемый в медицинской практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bioactive silver(I) complexes with phenolic derivatives of thioglycolic and thiopropionic acids / N. Loginova, A. Chernyavskaya, G. Polozov et al. // Mini. Rev. Org. Chem. 2012. Vol. 10. № 3. P. 227-240.

2. Sezer, A.D. Biopolymers as Wound Healing Materials: Challenges and New Strategies / A.D. Sezer, E. Cevher // R. Pignatello (Ed.). Biomaterials Applications for Nanomedicine. Intech, Rijeka. 2011. P. 383-414.

3. Пат. 15000 Республика Беларусь, МПК A 61K 31/192, A 61K 31/28, A 61P 31/04, A 61P 31/10, A 61P 31/22. Серебросодержащий антимикробный агент широкого спектра действия с антигерпетической активностью / Бореко Е.И., Ковальчук Т.В., Логинова Н.В. ; заявитель и патентообладатель Учреждение Белорус. гос. ун-та «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем». – № a 20090920; заявл. 23.06.09 ; опубл. 28.02.11. Бюл. 1 (84) – 5 с.

4. Меньшутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес. Т. 1. М.: Издательство БИНОМ, 2012. 328 с.

5. Bactericidal activity of propylene glycol, glycerine, polyethylene glycol 400, and polyethylene glycol 1000 against selected microorganisms / T.M. Nalawade, K. Bhat, S.H. Sogi // J. Int. Soc. Prev. Com. Dent. 2015. Vol. 5. № 2. P. 114-119.

SUMMARY

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE Ag(I)-CONTAINING GELS

Stakhevich S.I.[1], 4th year student, Harbatsevich H.I.[2], 3rd year PhD student

[1]Belarusian State Medical University;

83, Dzerzhinskogo Ave., Minsk, 220116, Belarus

[2]Belarusian State University;

14, Leningradskaya St., Minsk, 220006, Belarus

Hydrogels containing the complex of silver (I) with 2-(4,6-di-*tert*-butyl-2,3-dihydroxyphenylsulfanyl)acetic acid have been prepared, their antimicrobial activity against bacteria, yeasts and moulds has been estimated.

Keywords: *silver (I) complex, hydrogel, methylcellulose, antimicrobial activity.*

REFERENCES

1. Bioactive silver(I) complexes with phenolic derivatives of thioglycolic and thiopropionic acids / N. Loginova, A. Chernyavskaya, G. Polozov et al. // Mini. Rev. Org. Chem. 2012. Vol. 10. № 3. P. 227-240.

2. Sezer, A.D. Biopolymers as Wound Healing Materials: Challenges and New Strategies / A.D. Sezer, E. Cevher // R. Pignatello (Ed.). Biomaterials Applications for Nanomedicine. Intech, Rijeka. 2011. P. 383-414.

3. Pat. 15000 Republic of Belarus, IPC A 61K 31/192, A 61K 31/28, A 61P 31/04, A 61P 31/10, A 61P 31/22. Silver-based broad-spectrum antimicrobial agent with an antiherpetic activity / Boreko E.I., Koval'chuk T.V., Loginova N.V.; applicant and patentee Research Institute for Physical Chemical Problems of the BSU. – № a 20090920 ; stat. 23.06.09 ; publ. 28.02.11. Bull. 1 (84) – 5 p.

4. Menshutina, N.V. Innovative technologies and equipment for pharmaceutical production / N.V. Menshutina, Y.V. Mishin, S.V. Alves. Vol. 1. Moscow: Publisher BINOM, 2012. 328 p.

5. Bactericidal activity of propylene glycol, glycerine, polyethylene glycol 400, and polyethylene glycol 1000 against selected microorganisms / T.M. Nalawade, K. Bhat, S.H. Sogi // J. Int. Soc. Prev. Com. Dent. 2015. Vol. 5. № 2. P. 114-119.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАРТ ШУХАРТА КАК ИНСТРУМЕНТА ОЦЕНКИ РИСКОВ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛАКТОБАКТЕРИНА

Тараненко И.Ю., интерн

Руководитель: **Келус Н.В.,** канд. фарм. наук, доцент

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России,

634050, г. Томск, Московский тракт, 2

***E-mail*:** taranenk.irina@yandex.ru

Проведено исследование оценки рисков технологического процесса производства пробиотиков на примере лактобактерина.

Ключевые слова: *карты Шухарта, лактобактерин, спецефическая активность, оценка производственных рисков.*

Традиционный подход к производству, вне зависимости от вида продукции, − это изготовление и контроль качества продукции и отбраковка единиц, не соответствующих установленным требованиям. Такой подход часто приводит к экономическим потерям, поскольку он построен на проверке, когда бракованная продукция уже создана. Более эффективна стратегия предупреждения потерь, позволяющая избежать производства непригодной продукции. Такая стратегия предполагает сбор информации о самих процессах, ее анализ и эффективные действия по отношению к ним, а не к продукции.

Одним из основных принципов управления качеством является применение статистических методов, с помощью которых можно влиять на качество продукции, осуществляя контроль на различных этапах производственного процесса.

Цель данной работы – оценка технологического риска производства пробиотических препаратов на примере лактобактерина.

Экспериментальная часть

Для оценки степени рисков нами были использованы данные протоколов по лактобактерину, при этом использовали следующие параметры качества: активность кислотообразования (не ниже 200 ºТ), pH (от 4,5 до 6,0), специфическая активность (не менее 2,0 × 10), соответствующие требованиям ОФС.1.7.1.0006.15 «Лактосодержащие пробиотики» и ГОСТ Р 50779 42-99 «Статистические методы. Контрольные карты Шухарта». Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Excel для Windows.

На основании данных показателей были рассчитаны контрольные границы и средние (центральные) линии. Средняя (центральная) линия (CL) соответствует эталонному значению характеристики. При оценки того, находится ли процесс в статистически управляемом состоянии, эталонным обычно служит среднее арифметическое ($\overline{X}$) рассматриваемых данных.

$$\overline{X} = \frac{1}{n}\sum_{1}^{n} X_i,$$ где n – число выборочных наблюдений

Карта Шухарта имеет две статистические определяемые контрольные границы относительно центральной линии, которые называют верхней контрольной границей (UCL) и нижней контрольной границей (LCL).

Контрольные границы на карте Шухарта находятся на расстоянии 3 σ от центральной линии, где σ – генеральное стандартное отклонение используемой статистики.

Для получения оценки σ вычисляют выборочное стандартное отклонение.

Границы ±3 σ указывают, что около 99,7% значений характеристики подгрупп попадут в эти пределы при условии, что процесс находится в статистически управляемом состоянии. Другими словами, есть риск, равный 0,3% (или в среднем три на тысячу случаев), что нанесенная точка окажется вне контрольных границ, когда процесс стабилен.

Часто на контрольной карте границы проводят еще и на расстоянии 2 σ. Тогда любое выборочное значение, попадающее за границы 2 σ, может служить предостережением о грозящей ситуации выхода процесса из состояния статистической управляемости. Поэтому границы ±2 σ иногда называют «предупреждающими».

По показателю активность кислотообразования контрольные линии имели значения: CL – 267,8; UCL – 281,72; LCL – 253,88. Для показателя pH контрольные линии: CL – 5,3; UCL – 5,72; LCL – 4,88. Для показателя специфическая активность контрольные линии: CL – 2,54; UCL – 3,11; LCL – 1,97.

Затем были построены контрольные карты с отображением контрольных границ и результатов измерений, на основе полученных контрольных карт построили графики – контрольные карты Шухарта.

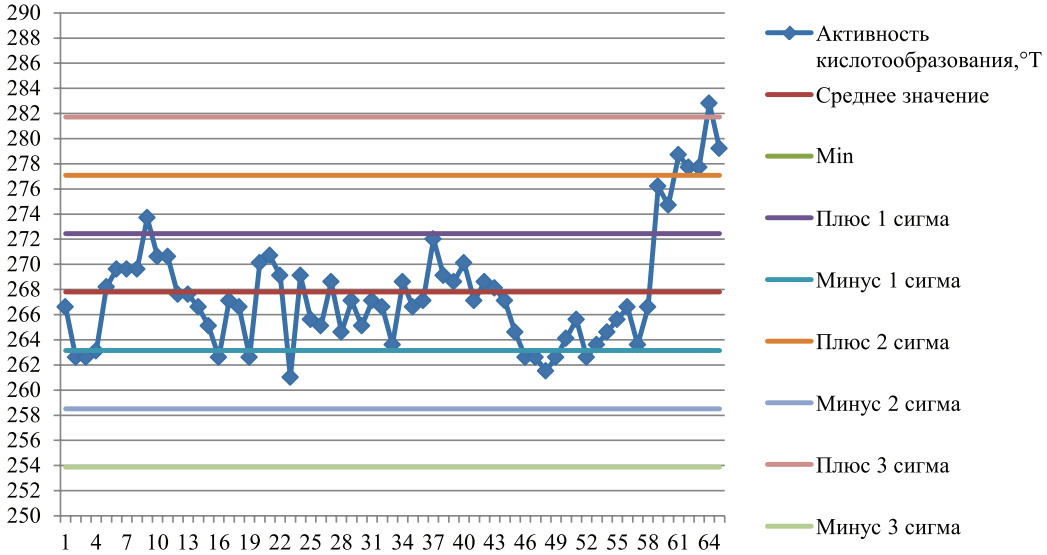


Рис. 1. Контрольная карта «Лактобактерин лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь местного применения» Показатель активность кислотообразования.

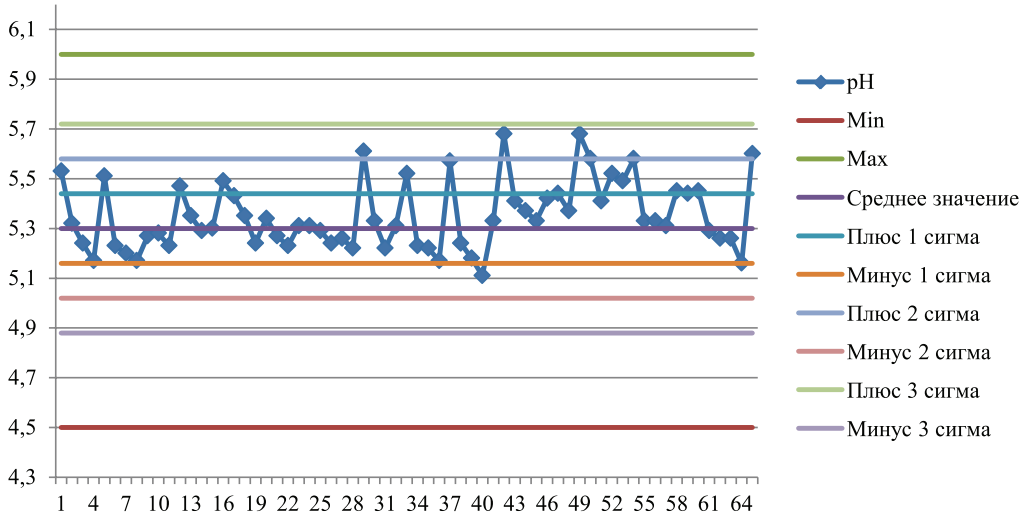


Рис. 2. Контрольная карта «Лактобактерин лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь местного применения» Показатель pH.

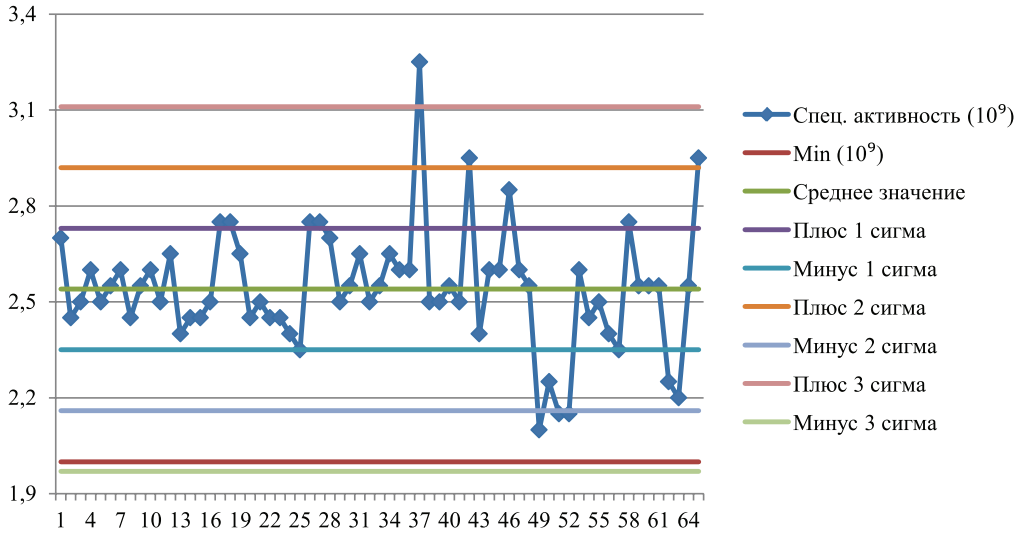


Рис. 3. Контрольная карта «Лактобактерин лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь местного применения» Показатель специфическая активность.

После построения графиков, были определены точки, выходящие за пределы контрольных границ и проведен анализ причин выхода контролируемых показателей за пределы границ.

Выводы

Проведен анализ данных производственных протоколов лактобактерина за 2015 год. На основании полученных результатов нами составлены контрольные карты Шухарта параметров качества лактобактерина на разных стадиях его производства. Установлено, что производство препарата лактобактерин не подвержено рискам в течение 2015 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 50779.42-99 «Статистические методы. Контрольные карты Шухарта»

2. Дьяконова Е.В., Принципы организации системы документов СМК на предприятии – производителе лекарственных средств / Дьяконова Е.В., Рубан Т.И // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – №26. – С. 100-102.

3. Келус, Н.В. Технология сорбента на основе сфагнового мха: дис. ... кандидата фармацевтических наук : 14.04.01 / Н.В. Келус. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. Томск, 2013. – 147 с.

4. Келус, Н. В. Разработка проекта фармакопейной статьи на субстанцию сфагнума бурого (Sphagnum fuscum L.) / Н. В. Келус, В. В. Шейкин, А. Е. Гундарева и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – №5. – С. 121-126.

Чучалин, В.С., Инновационные подходы к технологии препаратов на основе желчегонного сбора / Чучалин В.С., Абрамова Я.И., Шейкин В.В., Теплякова Е.М.//Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10. № 5. – С. 167-173.

SUMMARY

USE OF SHUHART CARD AS A TOOL FOR ASSESSING RISKS OF THE TECHNOLOGICAL PROCESS ON THE EXAMPLE OF PRODUCTION OF LACTOBACTERIN

Taranenko Irina, intern
Siberian State Medical University
634050, Moscowski Trakt, 2, Tomsk, Russia

It was carried out a study of the risk assessment of the technological process for the production of probiotics using the example of lactobacterin

Keywords: *Shewhart cards, lactobacterin, special activity, estimation of production risks.*

REFERENCES

1. State industry standard 50779.42-99 Statistical methods. Shewhart's control charts.

2. Dyakonova E.V., Principles of qms documents system for medical drugs manufacturers / Dyakonova E.V., Ruban T.I. // Siberian Medical Journal. Tomsk, 2011. No. 26. 100-102. (in Russian).

3. Kelus, N.V. The technology of the sorbent on the basis of sphagnum moss: dissertation of candidate of pharmaceutical sciences. – Saint-Petersburg State Chemical-pharmaceutical Academy. Tomsk, 2013. 14 (in Russian).

4. Kelus, N.V. Elaboration the project of officinal article on the substance of brown sphagnum (Sphagnum fuscum L.) / Kelus N.V., Sheykin V.V., Gundareva A.Ye., Kaidash O.A. // Bulletin of Siberian Medicine. Tomsk, 2011, 5, 121-126 (in Russian).

5. Chuchalin, V.S. Innovative approaches in the technology of preparations on a basis of cholagogue species / Chuchalin V.S., Abramova J.I., Sheikin V.V., Teplyakova E.M. // Bulletin of the Siberian medicine. 2011. 10. No. 5. 167-173. (in Russian).

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ -НАПОЛНИТЕЛЕЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Терентьева О.А., асп. 1 года обучения; Гусева Т.С., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Флисюк Е.В.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: oksana.terentyeva@pharminnotech.com

Проведен обзор современных вспомогательных веществ – наполнителей, применяемых при разработке состава и технологии таблеток методом прямого прессования.

Ключевые слова: *вспомогательные вещества, прямое прессование, таблетки, наполнители.*

При создании современных высококачественных лекарственных препаратов (ЛП) большое внимание уделяется подбору и научному обоснованию выбора вспомогательных веществ (ВВ).

Доказано, что ВВ в значительной мере могут оказывать влияние на фармакологическую активность лекарственных веществ (ЛВ), поэтому к их выбору предъявляются определенные требования: они должны быть химически инертными, обеспечивать надлежащий фармакологический эффект и фармакологические параметры ЛП, высокий уровень качества готового лекарственного средства (ЛС).

На современном рынке представлено большое разнообразие ВВ, улучшающих технологические свойства таблетируемой массы, прессуемость, позволяющие снизить количество подготовительных технологических стадий, уменьшить энергетические и финансовые затраты на производство ЛП.

ВВ можно разделить на группы: наполнители, дезинтегранты, связующие вещества, разбавители, смазывающие и скользящие вещества, корригирующие вещества и красители [1].

Наполнители – это вещества, обладающие индифферентными свойствами, применяемые для придания таблетке заданной массы в случаях, когда активный фармацевтический ингредиент (АФИ) используется в малых дозировках. В случае прямого прессования могут также выступать в роли связующих и скользящих веществ. Традиционно в качестве наполнителей используют лактозу, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), амилозу, кальция гидрофосфат, маннит, крахмал, глюкозу, сахарозу, магния карбонат, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (Na МКЦ), метилцеллюлозу (МЦ) и другие.

Фирма Meggle предлагает ряд продуктов на основе лактозы, разработанных специально для прямого прессования.

Линию Tablettose® получают влажной грануляцией измельченной лактозы с последующей сушкой. Продукты данной линейки обладают хорошей прессуемостью, текучестью, низкой гигроскопичностью, высокой стабильностью, однородностью смесей и обеспечивают быструю распадаемость таблеток [2].

FlowLac® H представляет собой аморфную лактозу, полученную в процессе распылительной сушки суспензии измельченного альфа-лактозы моногидрата в водном растворе лактозы. Данный продукт обладает превосходной текучестью, прессуемостью, низкой гигроскопичностью, хорошей стабильностью и обеспечивает быструю распадаемость таблеток [2].

Безводные бета-лактоза и альфа-лактоза в соотношении 80% к 20% соответственно образуют смеси DuraLac® H, которые получают барабанной сушкой раствора лактозы при высоких температурах. После сушки лактозу просеивают для достижения необходимого распределения частиц по размерам. Так как получившаяся безводная лактоза представляет собой хрупкие агломераты, она обладает хорошей прессуемостью, хорошей текучестью, относительно низкой гигроскопичностью, высокой стабильностью при хранении, является хорошим наполнителем для субстанций, требующих низкое содержание воды. Подходит как для прямого прессования, так и для сухого гранулирования [2].

Помимо лактозы Meggle располагает пакетом смесей комбинированных ВВ, включающих и другие компоненты.

Cellactose® 80 представляет собой смесь, содержащую альфа-целлюлозы моногидрат и порошкообразной целлюлозы в соотношении 75% к 25%. Данная смесь обладает хорошей прессуемостью, обеспечивает хорошую однородностью за счет низкой сегрегации активного ингредиента, низкое колебание твердости готовых таблеток за счет постоянного одинакового соотношения лактоза/целлюлоза, ровную поверхность ядер таблеток, что облегчает дальнейшее покрытие. Может применяться при необходимости предотвратить несовместимость АФИ с МКЦ.

Специально для прямого прессования фирмой Meggle был разработан MicroceLac® 100, представляющий собой единую смесь альфа-лактозы моногидрата и МКЦ с содержанием 75% и 25% соответственно. Преимуществом данного ВВ является возможность таблетирования «сложных» фармацевтических субстанций за счет хорошей прессуемости, обеспечение высокой однородности массы таблеток даже на высоких скоростях прессования.

StarLac® представляет собой смесь ВВ, содержащую 85% альфа-лактозы моногидрата и 15% кукурузного крахмала. Отличительными преимуществами данного продукта являются независимость времени распадаемости таблеток от их прочности, нивелирование влияния концентрации смазывающих веществ на прессуемость, улучшенная текучесть в сравнении с соответствующей механической смесью [2].

Наполнитель CombiLac® является комбинированным соединением, включающим 70% альфа-лактозы моногидрата, 20% МКЦ и 10% кукурузного крахмала, интегрированных в моночастичную структуру, ко-

торая не может быть разделена физическими методами. Данное ВВ характеризуется превосходной текучестью и прессуемостью, обеспечивает быструю распадаемость, не зависящую от прочности таблеток.

Для рецептур с модифицированным высвобождением Meggle предлагает комбинированное ВВ RetaLac®, содержащее 50% гипромеллозы (тип «К») и 50% альфа-лактозы моногидрата. Данная смесь обладает улучшенными технологическими свойствами в сравнении с механической смесью тех же компонентов за счет создания крупных (диаметром 50-125 мкм) сфероидальных пористых частиц в процессе грануляции в псевдоожиженном слое. Одной из областей применения является создание матриксных, многослойных таблеток в процессе прямого прессования. Высвобождение АФИ не зависит от кислотности среды, определяется главным образом диффузией и может быть предсказано геометрической формой производимой таблетки.

Основные свойства смесей на основе лактозы и комбинированных смесей фирмы Meggle приведены в таблице.

Таблица

СВОЙСТВА СМЕСЕЙ ВВ ФИРМЫ MEGGLE

Продукт	Распределение частиц по размерам, мкм			Насыпная плотность, г/л	Плотность при уплотнении, г/л	Прессуемость*	Текучесть *
	x10	x50	x90				
Tablettose® 70	86	191	331	530	640	Х	ОХ
Tablettose® 80	35	145	377	620	770	Х	Х
Tablettose® 100	35	125	297	580	720	ОХ	Х
FlowLac® 90	63	133	211	560	670	П	П
FlowLac® 100	48	126	220	590	710	ОХ	ОХ
DuraLac® H	14	128	310	670	880	ОХ	У
Cellactose® 80	43	158	282	370	490	П	Х
MicroceLac® 100	36	132	246	460	580	П	ОХ
StarLac®	29	129	245	540	670	ОХ	ОХ
RetaLac®	59	146	306	340	460	Х	Х
CombiLac®	50	155	264	450	540	П	ОХ

*У – удовлетворительно; Х – хорошо; ОХ – очень хорошо; П – превосходно [2].

Фирма Merck Millipore также поставляет на российский и зарубежный рынок современные ВВ. В линейке наполнителей представлен продукт Parteck® M. Это маннит, предназначенный специально для прямого прессования, обеспечивающий быстрое высвобождение АФИ. Данное ВВ обладает рядом преимуществ, такими как высокая прессуемость при низких силах сжатия, вещество негигроскопично, что позволяет использовать его для корректировки влагопоглощения АФИ. Существует два продукта, отличающиеся друг от друга распределением частиц по размерам Parteck® M 100 и Parteck® M 200 [3].

Уникальным продуктом, представленным на рынке Merck Millipore, является Parteck® Mg DC. Это магния гидроксикарбонат, предназначенный для получения достаточно твердых таблеток высокого качества методом прямого прессования без добавления других ВВ, что в свою очередь позволяет сократить количество производственных стадий и обеспечить экономию финансовых и временных затрат [3].

Сорбит Parteck® SI, используемый для прямого прессования, обладает низкой гигроскопичностью, хорошей текучестью и прессуемостью, имеет нитчатую пористую поверхность, которая позволяет достигать большей однородности смеси и равномерного распределения АФИ, также обеспечивает снижение образование пыли в процессе производства. Данный продукт представлен несколькими видами в зависимости от распределения частиц по размерам: Parteck® SI 150, Parteck® SI 200, Parteck® SI 400, Parteck® SI 450 [3].

Для ЛП с модифицированным высвобождением Merck Millipore представляет Parteck® SRP 80. Это новый высоко функциональный наполнитель на основе синтетического поливинилового спирта, обеспечивающий высокую эффективность и биологическую доступность АФИ при низких дозировках [3].

Выводы

Таким образом, на современном рынке представлено большое разнообразие современных ВВ, обеспечивающих сокращение технологических стадий, позволяющих получить высококачественные и стабильные ЛП с минимальными экономическими и временными затратами. В данном обзоре были освещены наполнители фирм Meggle и Merck Millipore. Фирмы-производители Budenheim, Biogrund, BASF, Фармедхим и другие также поставляют на российский рынок современные ВВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эпштейн Н.А., Емшанова С.В. Исследование взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ в твёрдых лекарственных формах // Хим. фарм. журнал. – 1995. – Т.29, №3. – С. 47-50.

2. Продукты Meggle [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.meggle-pharma.com/ru/lactose/7-tablettose80.html

3. Merck Millipore. Functional Excipients with Unique Particle Properties [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.merckmillipore.com/RU/ru/products/small-molecule-pharmaceuticals/formulation/solid-dosage-form/parteck-excipients/5Lib.qB.mN4AAAFQFmR2h03D,nav

SUMMARY

MODERN EXCIPIENTS-FILLERS USED IN DIRECT COMPRESSION TABLETS: A REVIEW

Terenteva O.A., 1st year post-graduated student
Guseva T.S., 1st year student of magistracy
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Modern excipients-fillers used in direct compression tablets were described in this review.

Keywords: *excipients, direct compression, tablets, fillers.*

REFERENCES

1. Epshtein N.A., Emshanova S.V. Research of the interaction of medicinal substances and excipients in solid dosage forms // Chem. Pharm. Journal. – 1995. – Vol.29, №3. – P. 47-50.

2. Meggle Products [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.meggle-pharma.com/ru/lactose/7-tablettose80.html

3. Merck Millipore. Functional Excipients with Unique Particle Properties [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.merckmillipore.com/RU/ru/products/small-molecule-pharmaceuticals/formulation/solid-dosage-form/parteck-excipients/5Lib.qB.mN4AAAFQFmR2h03D,nav

ИЗУЧЕНИЕ ВЛАГОСОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ С ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛОМ

Терентьева О.А., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Флисюк Е.В.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** oksana.terentyeva@pharminnotech.com

Проведено исследование гигроскопичности субстанции на основе солей органических кислот с диэтиламиноэтанолом (ДЭАЭ) в зависимости от относительной влажности окружающей среды и величины площади поверхности образца.

Ключевые слова: *гигроскопичность, соли диэтиламиноэтанола, синдром хронической усталости, астения.*

Повреждения головного мозга в результате черепно-мозговых травм, нарушения кровообращения, различных нейроинфекций, гипоксии и других патологических воздействий имеют большую актуальность как медико-социальная проблема. Частым исходом повреждений центральной нервной системы является развитие астенических и астеноподобных состояний. Более того такие состояния могут развиваться на фоне хронического стресса, длительного перенапряжения и воздействия избыточного информационного потока. Астения – это состояние нервно-психической слабости, характеризующееся быстрой утомляемостью, частой сменой настроения, нарушением сна, слезливостью, гиперестезией и другими вегетативными нарушениями. Все это приводит к снижению трудовой и социальной активности, нарушению взаимодействия человека со средой.

В связи с этим разработка новых более эффективных ноотропных и антиастенических лекарственных препаратов рассматривается как одна из приоритетных задач отечественной медицинской науки.

Учитывая актуальность проблемы, сотрудниками Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии была получена субстанция на основе солей органических кислот с ДЭАЭ. В процессе фармакологических исследований были доказаны ее антигипоксическая активность, адаптогенное и антиоксидантное действия [1, 2].

Для разработки качественной эффективной и стабильной при хранении лекарственной формы (ЛФ) необходимо учитывать свойства субстанции. Одним из критичных показателей, влияющих на выбор вспомогательных веществ, особенности технологического процесса, условия хранения готовой ЛФ является гигроскопичность субстанции.

Целью данного исследования явилось изучение влагосорбционной способности субстанции на основе органических солей с ДЭАЭ в зависимости от относительной влажности окружающей среды и величины площади поверхности образца.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служила фармацевтическая субстанция на основе солей органических кислот с ДЭАЭ, которая представляет собой аморфный порошок белого цвета.

Перед началом исследования была определена остаточная влажность субстанции по потере массы при высушивании в соответствии с требованиями ГФ XIII [3]. По полученным данным было установлено, что исследуемая субстанция содержит 4,2±0,2% влаги.

Изучение гигроскопичности субстанции в зависимости от влажности окружающей среды проводили в климатической камере Memmert при постоянной температуре 25°С. Для этого образцы субстанции в точной навеске 0,5 г помещали в бюксы. Бюксы помещали в климатическую камеру, и исследовали прирост массы во времени при различных значениях относительной влажности (80%, 65%, 50%, 30%).

Величину влагопоглощения (W) рассчитывали в % по формуле:

$$W = \frac{m_x - m_0}{m_0} \cdot 100\%,$$

где m_0 – начальная масса образца, г;

m_x – масса образца через промежуток времени x, г.

Скорость поглощения влаги в данной точке определяется как тангенс угла наклона касательной, проведенной в этой точке.

По полученным результатам были построены кривые сорбции влаги (рис. 1).

По полученным данным можно сделать вывод, что с увеличением величины относительной влажности воздуха увеличивается скорость поглощения влаги субстанцией.

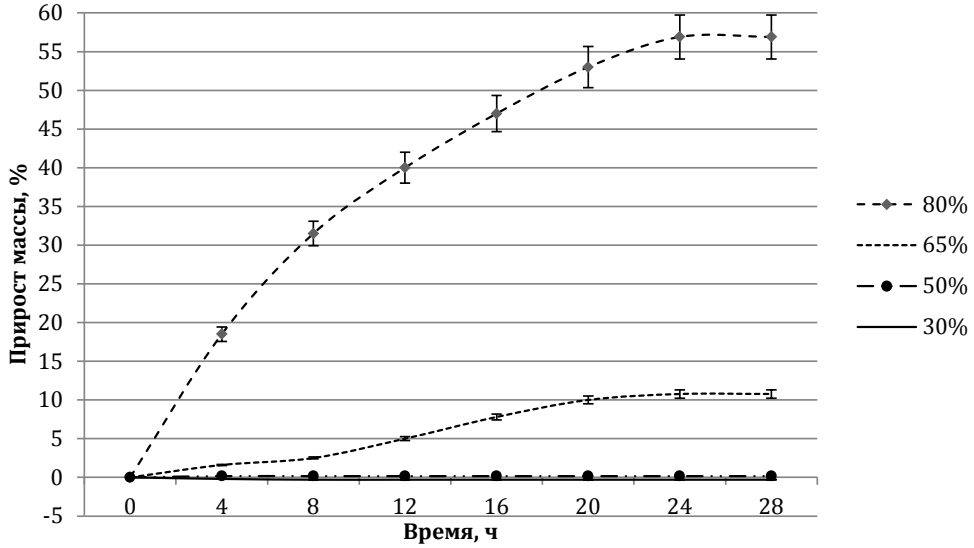


Рис. 1. Кривые зависимости прироста массы образца в % от относительной влажности окружающей среды.

Образцы потеряли свойство сыпучести через 6 ч при относительной влажности воздуха 65% и через 1 ч при 85%. Через 9 ч при влажности 85% все образцы превратились в вязкую прозрачную жидкость со светло-желтым оттенком.

Еще одним фактором, влияющим на влагосорбционную способность исследуемой субстанции, является величина площади поверхности образца.

Исследуя данную зависимость, брали навески субстанции массой около 0,5 г и помещали их в бюксы, имеющие различные диаметры. Бюксы размещали в климатической камере и выдерживали при постоянной температуре 25°С и относительной влажности воздуха 58%. Через 24, 48 и 72 часа измеряли прирост массы (рис. 2). Полученные экспериментальные данные были сведены в таблицу.

Таблица

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ВЛАГОПОГЛОЩАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ СУБСТАНЦИИ ОТ ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ОБРАЗЦА

№ бюкса	Диаметр бюкса d, см	Площадь поверхности образца S, см^2	Начальная масса образца m_0, г	Прирост массы, %		
				24 ч	48 ч	72 ч
1	2,3	4,153	0,4989	1,58	4,05	6,71
2	2,9	6,602	0,4986	1,70	4,77	8,10
3	3,2	8,038	0,4977	1,99	4,96	8,38

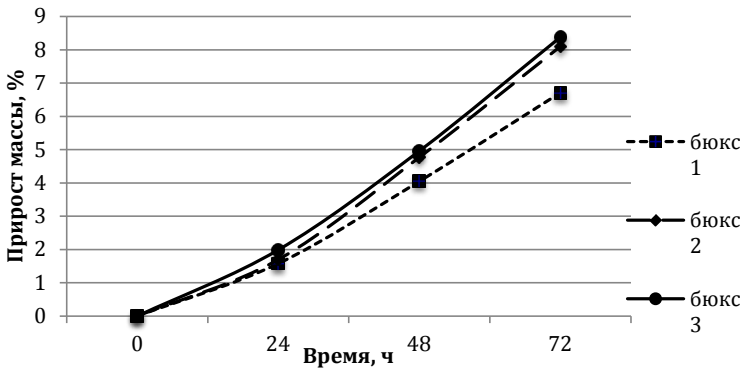


Рис. 2. Зависимость прироста массы от площади поверхности образца при относительной влажности воздуха 58%.

Проанализировав полученные результаты можно сделать вывод о том, что увеличение площади поверхности образца исследуемой субстанции приводит к незначительному увеличению его влагопоглощающей способности. Все образцы потеряли свойство сыпучести на 2 сутки.

Выводы

В ходе получения экспериментальных данных были выявлены следующие закономерности:

1. Скорость сорбции влаги субстанцией на основе солей органических кислот с ДЭАЭ увеличивается с увеличением значения относительной влажности окружающей среды.

2. При относительной влажности окружающей среды 50% поглощения влаги из окружающей среды практически не происходит. Масса образца субстанции увеличивается на 0,162±0,008%.

3. При увеличении площади поверхности образца скорость поглощения влаги увеличивается пропорционально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шустов Е.Б. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием / Е.Б. Шустов, В.Н. Каркищенко, Х.Х. Семенов и др. // Биомедицина. – 2015. – № 1. – С. 18-23.

2. Оковитый С.В. Применение сукцинатов в спорте / С.В. Оковитый, С.В. Радько // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – № 6, Том 92. – С. 59-65.

3. Государственная фармакопея Российской федерации. XIII изд. Т. I – М.: ФЭМБ, 2015.

SUMMARY

RESEARCH OF THE HYGROSCOPIC PROPERTIES OF A PHARMACEUTICAL SUBSTANCE BASED ON ORGANIC ACIDS SALTS OF DIETHYLAMINOETHANOL

Terenteva O.A., 1st year post-graduated student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Hygroscopic properties of the pharmaceutical substance based on organic acids salts of diethylaminoethanol depending on the relative environment humidity and the value of the surface area of the sample were studied.

Keywords: *hygroscopic properties, diethylaminoethanol, chronic fatigue syndrome, asthenia.*

REFERENCES

1. Shustov E.B. Search of regularities, determining antihypoxic activity of the compounds with nootropic and neurotropic action / E.B. Shustov, V.N. Karkischenko, Kh.Kh. Semenov et al. // Biomedicine. – 2015. – № 1. – P. 18-23.

2. Okovitiy S.V. The application of succine in sports / S.V. Okovitiy, S.V. Rad'ko // Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. – 2015. – № 6, Vol. 92. – P. 59-65.

3. State Pharmacopoeia of Russian Federation. XIII edition. Vol. I – M.: FEML, 2015.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СОСТАВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ ШАЛФЕЯ И ЗВЕРОБОЯ

Тимохина К.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Басевич А.В**., канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: timohinaksuha@gmail.com

Статья посвящена актуальности использования лекарственных средств на основе биологически активных веществ лекарственного растительного сырья для профилактики и лечения углеводно-липидного обмена.

Ключевые слова: *углеводно-липидный баланс, сахарный диабет, масляный экстракт шалфея, масляный экстракт зверобоя*

По данным российского статистического ежегодника проблема регуляции углеводно-липидного обмена для населения страны становится все актуальнее. С возрастом в системе углеводного и жирового обмена накапливаются нарушения, вызванные низким уровнем физической активности, перееданием, заболеваниями печени и других органов желудочно-кишечного тракта.

Число зарегистрированных пациентов в нашей стране с диагнозом нарушения обмена веществ, установленным впервые в жизни, увеличивается с каждым годом (рис. 1) [1].

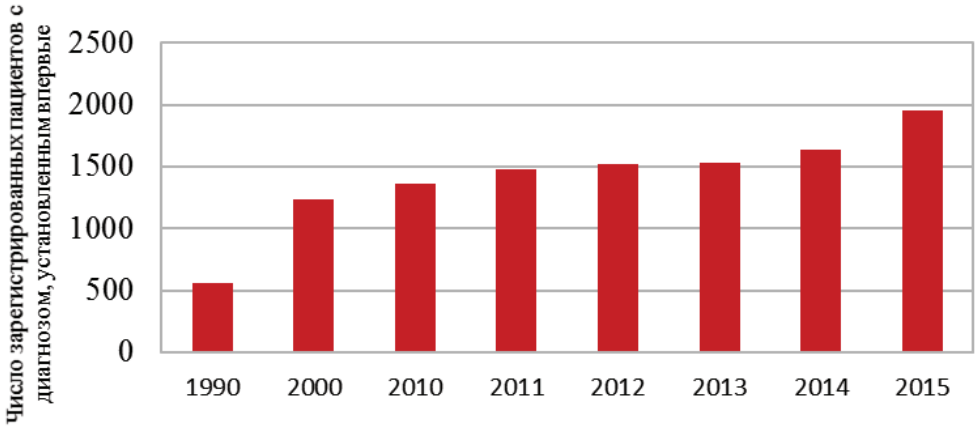


Рис. 1. Динамика заболеваемости населения России по классу нарушения обмена веществ в 1990-2015 г.г.

В настоящее время достаточно остро стоит проблема обеспечения больных диабетом эффективными лекарственными средствами. На роль таких препаратов вполне могут претендовать лекарственные средства растительного происхождения, фитосубстанции обладают минимальным побочным действием, и в комбинации с синтетическими субстанциями имеют высокую эффективность действия. Был осуществлен обзор лекарственного растительного сырья на эффективность его использования при лечении нарушений углеводно-жирового обмена, как в комбинации с синтетическими веществами, так и в качестве самостоятельных лекарственных средств [2]. Исходя из полученных данных, для исследовательской работы были выбраны следующие объекты исследования – листья шалфея и трава зверобоя.

В ходе исследовательской работы используются следующие методы анализа: для качественного определения – метод цветных реакций, тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Sorbfie и Sylufol в системе растворителей бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (БУВ) в соотношении 4 : 1 : 5 и уксусная кислота – муравьиная кислота – вода в соотношении 10 : 2 : 3, для количественного определения флавоноидов – спектрофотометрический метод.

По результатам предварительной работы был сделан вывод о доброкачественности закупленного в аптечной сети растительного сырья и о наличии в сырье предполагаемых биологически активных веществ.

Был осуществлен выбор экстрагента, изучены различные спирт-водные смеси, в качестве параметра оценки использовали сумма извлекаемых веществ. Экстракцию проводили методом мацерации с перемешиванием и ультрозвуковой экстракцией в течение 10 минут. В ходе исследования было установлено, что максимальное извлечение веществ из листьев шалфея обеспечивает экстрагент – 60% спирто-водный раствор, а для травы зверобоя 50% спирто-водный раствор. Для подтверждения выбранного экстрагента проводили качественную оценку извлекаемых веществ методом ТСХ извлечения и определяли количественное содержание биологически активных веществ в извлечении методом спектрофотометрии в пересчете на рутин.

Считаем целесообразным разработать состав и параметры качества мягких желатиновых капсул на основе масляного экстракта шалфея и зверобоя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский статистический ежегодник, 2016 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/ rosstat_main/ rosstat/ru/ statistics/publications/catalog/doc_1135087342078 (дата обращения: 11.02.2017)

2. Рябкова, Ю.Ю. Использование лекарственного растительного сырья для производства препаратов, регулирующих углеводно-липидный обмен/ Тимохина К.А., Басевич А.В.// Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 9-10 ноября 2016 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. – 727 с.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND COMPOSITION SOFT GELATIN CAPSULES BASED OIL EXTRACTS SALVIA AND HYPERICUM

Timokhina K.A., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article is devoted to the relevance of the use of preparation based on biologically active substances from medicinal plants for prevention and treatment of carbohydrate and lipid metabolism.

Keywords: *carbohydrate-lipid balance, diabetes, oil extract of sage, oil extract of hypericum.*

REFERENCES

1. Statistical Yearbook, 2016 [electronic resource]. – Access: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1135087342078, treatment date: 11/02/2017

1. Ryabkova, Y.Y. Use of medicinal plants for production of the medicines regulating carbohydrate and lipidic metabolism / Timokhina K.A., Basevich A. V.//Collection of materials IV of the All-Russian scientific and practical conference with the international participation of "An innovation in health of the nation", St. Petersburg, on November 9-10, 2016 – SPb.: SPHFA publishing house, 2016. – 727 p.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ ТАБЛЕТКИ, НА ОСНОВЕ МЕЛОКСИКАМА

Филиппова Н.И., аспирант 3 года обучения
Руководитель: **Вайнштейн В.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** natalia.philippova@pharminnotech.com

Определены оптимальные соотношения мелоксикама и образующих матрицу вспомогательных веществ (карбопол, N-метилглюкозамин, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидрокарбонат натрия) в составе таблетки, обеспечивающие повышение степени растворения мелоксикама.

Ключевые слова: *мелоксикам, карбопол, N-метилглюкозамин, гидроксипропилметилцеллюлоза*

Мелоксикам – это лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат из группы оксикамов, сходный с пироксикамом.

Мелоксикам (см. рис. 1) используется в клинической практике с 1995 г. Эффективность и безопасность мелоксикама установлены с соблюдением всех современных требований доказательной медицины в более чем 230 клинических исследованиях с участием более 30 тыс. пациентов. Среди всех препаратов, избирательно подавляющих ЦОГ-2, только мелоксикам рекомендован для лечения остеоартроза, ревматоидного

артрита и болезни Бехтерева, и к настоящему времени более 100 млн больных большинства стран мира получают лечение именно этим препаратом. Особенно важно, что результаты применения мелоксикама в широкой клинической практике, в том числе в длительной терапии, а также у больных с факторами риска побочных реакций (пожилой возраст, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, одновременный прием кардио-протекторных доз ацетилсалициловой кислоты и др.) подтверждают его анальгетическую и противовоспалительную эффективность при минимальном риске побочных реакций. Таким образом, мелоксикам обладает оптимальным соотношением «польза/риск», что делает его назначение фармакоэкономически оправданным [1].

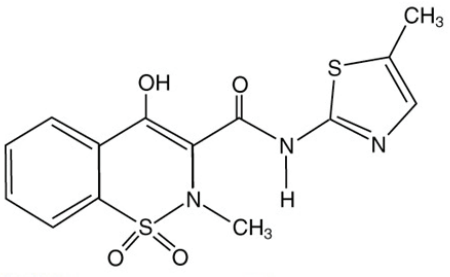


Рис. 1. Химическая структурная формула мелоксикама (4-гидрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тиазолил)-2H-1,2-бензотриазин-3карбоксамид 1,1-диоксид) (C14H13N3O4S2).

Фармакокинетические свойства препарата предоставляют возможность сократить количество приёмов до 1 раза в день, что способствует соблюдению пациентами режима лечения, особенно при непрерывной терапии тяжелых хронических ревматических заболеваний [2].

Карбополы (Редко Сшитые Акриловые Полимеры – РАП) – производные акриловой кислоты, из которых при определённых условиях и с использованием определённых методов, получают гели [3].

Карбополы являются слабыми кислотами и в водных растворах при добавлении щелочных агентов ионизируются с образованием отрицательно заряженного карбоксилат-аниона. При таком механизме нейтрализации сетка сшитого полимера поглощает воду, что приводит к быстрому повышению вязкости и образованию водного геля.

В качестве нейтрализующего агента был исследован N-метилглюкозамин (МГА).

МГА – вещество, вырабатываемое хрящевой тканью суставов, является компонентом хондроитина и входит в состав синовиальной жидкости.

По структуре является моносахаридом, служит в качестве важного прекурсора в биохимическом синтезе гликозилированных белков и липидов. Является водорастворимым органическим основанием.

Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) используется в качестве загустителя, пленкообразователя, стабилизатора, связующего, а также при создании рецептур с модифицированным высвобождением, является хорошим гелеобразующим агентом [4].

Гидрокарбонат натрия широко применяется в медицине, в числе прочего для снижения кислотности желудочного сока. А также в буферных растворах, так как в широком диапазоне концентраций растворов его pH незначительно изменяется.

Экспериментальная часть

В качестве активной фармацевтической субстанции использовали мелоксикам (CAS № 71125-38-7, ЗАО «Активный Компонент»).

В качестве вспомогательных веществ и нейтрализующих агентов были выбраны:

Carbopol® Ultrez 21 Полимер (CAS № 110-82-7, Lubrizol Advanced Materials, США); N-метилглюкозамин (CAS № 42852-95-9, Xiamen Fine Chemical Import Co., Ltd, Китай); Гидроксипропилметилцеллюлоза 6cP (CAS № 9004-65-3, Colorcon Inc., Индия), Гидрокарбонат натрия, х.ч. (ЗАО «Вектон», Россия);

Для определения оптимального соотношения действующих и вспомогательных веществ в составе таблетки осуществляли следующие эксперименты. В первой серии опытов, проводили титрование раствора мелоксикама – N-метилглюкозамином, карбопола – N-метилглюкозамином и смеси мелоксикама и

карбопола в растворе – N-метилглюкозамином. Во второй серии опытов проводили титрование раствора мелоксикама – гидрокарбонатом натрия, ГПМЦ – гидрокарбонатом натрия и смеси мелоксикама и ГПМЦ в растворе – гидрокарбонатом натрия.

Определение pH проводили потенциометрически в соответствии с требованиями (ГФ XIII, т.1, ОФС 1.2.1.19.0002.15, с. 611-612) с использованием pH-метра-милливольтметра «Аквилон» pH-410 (Россия).

Первую серию экспериментов проводили следующим образом:

100,0 мг мелоксикама помещали в стакан вместимостью 50 мл, приливали 10 мл воды очищенной. При постоянном перемешивании на магнитной мешалке порциями вносили порошок N-метилглюкозамина, отмечая величину pH.

10,0 мг карбопола помещали в стакан вместимостью 50 мл, приливали 10 мл воды очищенной. При постоянном перемешивании на магнитной мешалке порциями вносили порошок N-метилглюкозамина, отмечая величину pH и степень загустевания раствора.

15,0 мг мелоксикама и 5,0 мг карбопола помещали в стакан вместимостью 50 мл, приливали 10 мл воды очищенной. При постоянном перемешивании на магнитной мешалке порциями вносили порошок N-метилглюкозамина, отмечая величину pH и степень загустевания раствора.

Для определения эквивалентного количества МГА, необходимого для растворения мелоксикама в воде, предполагали, что необходимо внесение двойного избытка щелочного агента (МГА). Расчёт вели на основе молярных соотношений.

M (мелоксикам) = 351,41 г/моль

M (МГА) = 195,22 г/моль

$$n(мелоксикам) = \frac{m(мелоксикам)}{M(мелоксикам)} = \frac{0{,}1г}{351{,}41г/моль} = 0{,}000285моль$$

Таким образом в стакане содержится 0,000285 моль мелоксикама.

В соответствии с введенным предположением *n(МГА)=2n(мелоксикам)*

n(МГА)=2·0,000285=0,00057 моль

m(МГА)=n(МГА)·M(МГА)=0,00057·195,22=0,111 г.

Таким образом, теоретически, для достижения растворения мелоксикама в воде в раствор необходимо внести 0,111 г МГА.

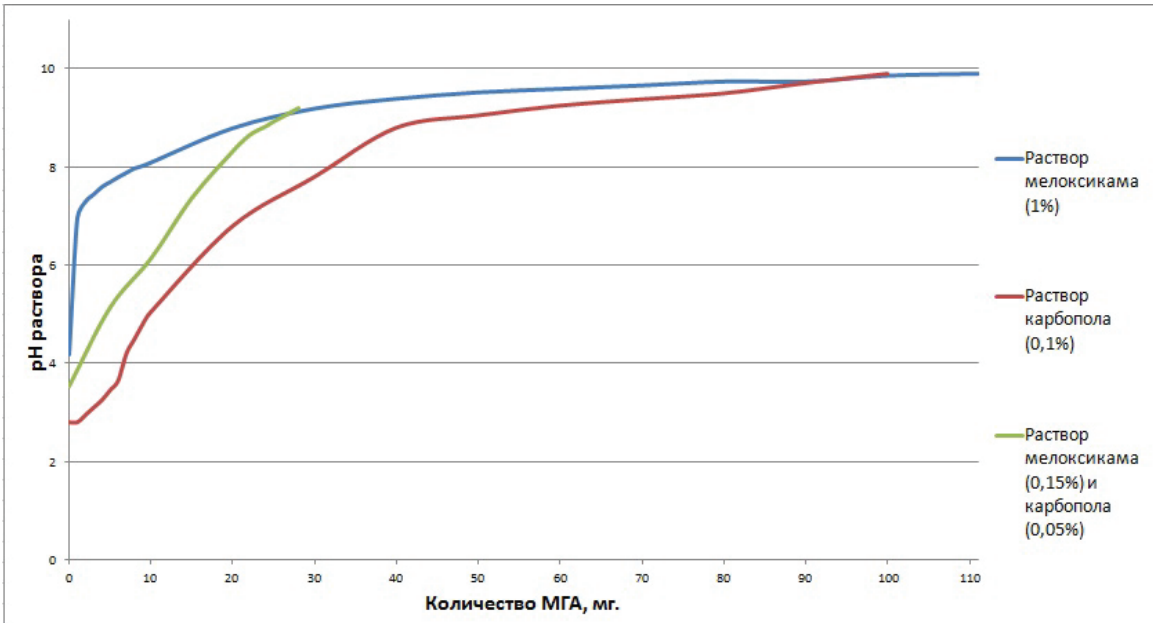


Рис. 2. Кривые титрования растворов мелоксикама – N-метилглюкозамином, карбопола – N-метилглюкозамином и смеси мелоксикама и карбопола в растворе – N-метилглюкозамином.

Представленные на рисунке 2 кривые титрования показывают изменение значения pH растворов при добавлении МГА. Заметим, что при pH≈9 наблюдается установление значения pH.

Для мелоксикама внесение теоретически рассчитанного количества МГА, при титровании, не обеспечивает полного растворения мелоксикама, однако способствует лучшему распределению мелоксикама в воде.

При титровании карбопола наибольшее загустевание наблюдается при добавлении 20 мг, что составляет двухкратное количество по отношению к исходному количеству карбопола. Таким образом, 10-20 мг МГА достаточно для достижения загустения.

В случае титрования смеси мелоксикама и карбопола, при добавлении МГА в количестве 15 мг и более раствор становится заметно менее густым, однако мелоксикам начинает лучше растворяться. Таким образом, внесения МГА в количестве от 15 до 20 мг достаточно для обеспечения загустевания карбопола и растворения мелоксикама. pH раствора при этом составляет ≈7÷8.

Для определения степени загустевания раствора вводили следующую шкалу:

1 – раствор
2 – вязкий негустой раствор
3 – густой раствор
4 – более густой раствор
5 – наиболее густой раствор

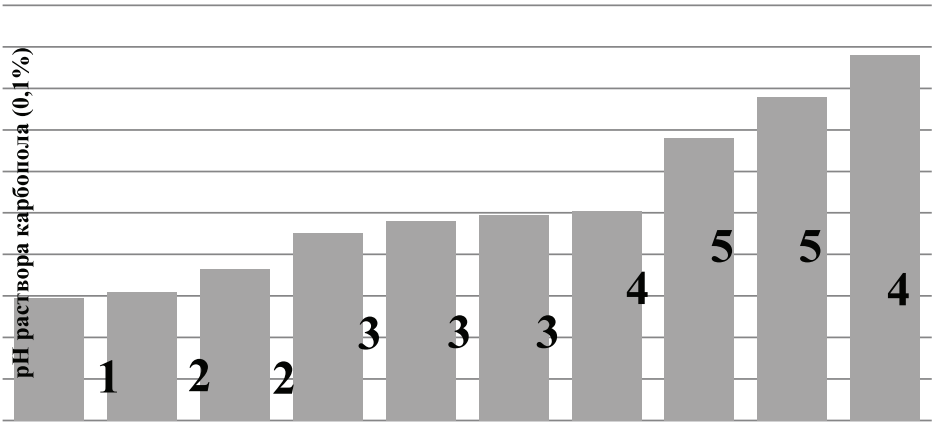


Рис. 3. Изменение степени загустевания раствора карбопола (0,1%) в процессе титрования МГА.

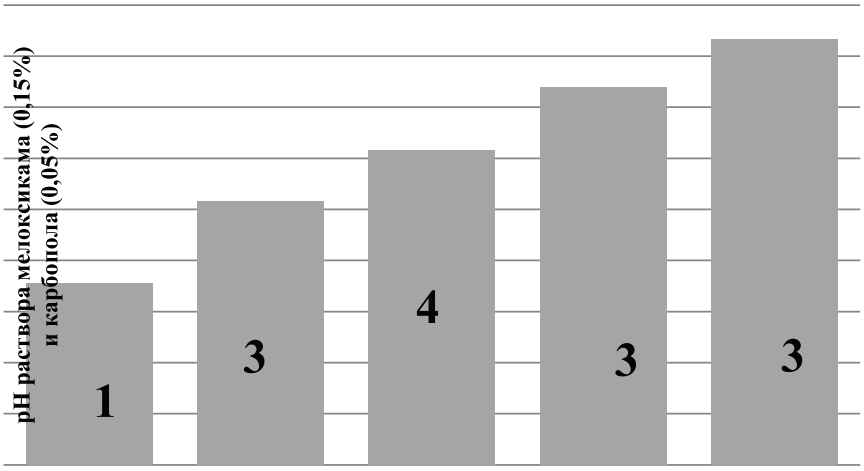


Рис. 4. Изменение степени загустевания раствора мелоксикама (0,15%) и карбопола (0,05%) в процессе титрования МГА.

Гистограммы представленные на рисунках 3 и 4 показывают изменение степени загустевания раствора при титровании его МГА. Заметим, что наибольшая степени загустевания наблюдается при pH≈7÷8.

Вторую серию экспериментов проводили следующим образом:

100,0 мг мелоксикама помещали в стакан вместимостью 50 мл, приливали 10 мл воды очищенной. При постоянном перемешивании на магнитной мешалке порциями вносили порошок N-метилглюкозамина, отмечая величину pH.

10,0 мг ГПМЦ помещали в стакан вместимостью 50 мл, приливали 10 мл воды очищенной. При постоянном перемешивании на магнитной мешалке порциями вносили порошок N-метилглюкозамина, отмечая величину pH и степень загустевания раствора.

15,0 мг мелоксикама и 60,0 мг ГПМЦ помещали в стакан вместимостью 50 мл, приливали 10 мл воды очищенной. При постоянном перемешивании на магнитной мешалке порциями вносили порошок N-метилглюкозамина, отмечая величину pH и степень загустевания раствора.

Для определения эквивалентного количества МГА, необходимого для растворения мелоксикама в воде, предполагали, что необходимо внесение двойного избытка щелочного агента (МГА). Расчёт вели на основе молярных соотношений.

M (мелоксикам) = 351,41 г/моль

M ($NaHCO_3$) = 84,01 г/моль

$$n(мелоксикам) = \frac{m(мелоксикам)}{M(мелоксикам)} = \frac{0{,}1г}{351{,}41г/моль} = 0{,}000285моль$$

Таким образом, в стакане содержится 0,000285 моль мелоксикама.

В соответствии с введенным предположением $n(NaHCO_3)=2n(мелоксикам)$

$n(NaHCO_3)=2\cdot0{,}000285=0{,}00057$ моль

$m(NaHCO_3)=n(NaHCO_3)\cdot M(NaHCO_3)=0{,}00057\cdot84{,}01=0{,}048$ г.

Таким образом, теоретически, для достижения растворения мелоксикама в воде в раствор необходимо внести 0,048 г $NaHCO_3$.

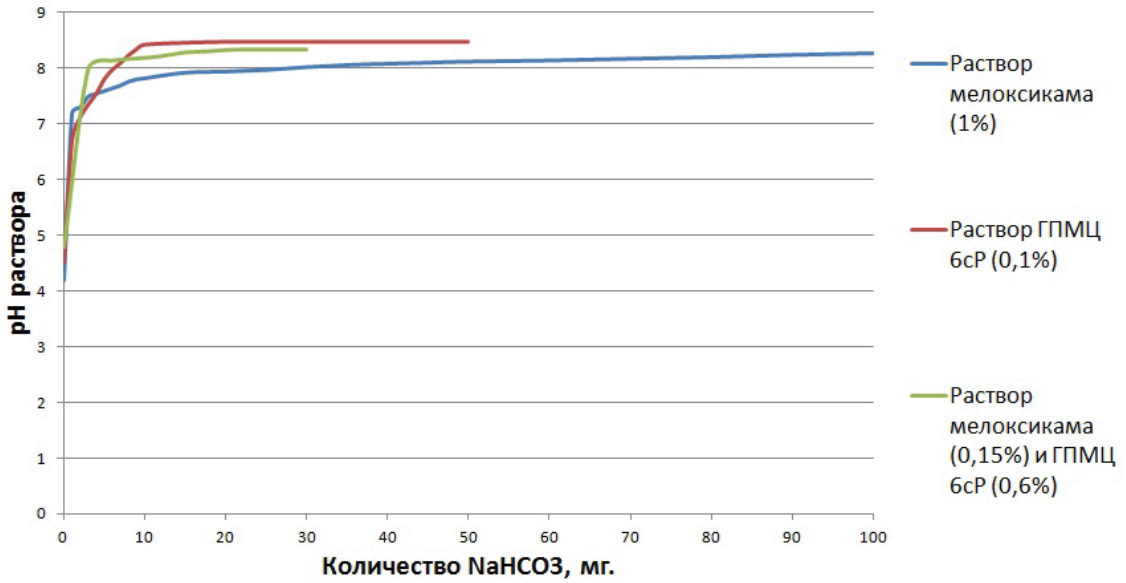


Рис. 5. Кривые титрования растворов мелоксикама – гидрокарбонатом натрия, ГПМЦ – гидрокарбонатом натрия и смеси мелоксикама и ГПМЦ в растворе – гидрокарбонатом натрия.

Представленные на рисунке 5 кривые титрования показывают изменение значения pH растворов при добавлении $NaHCO_3$.

При титровании мелоксикама было добавлено количество $NaHCO_3$ значительно превышающее теоретически рассчитанное, что однако не обеспечивает полного растворения мелоксикама, но способствует

лучшему распределению мелоксикама в воде. В случае титрования ГПМЦ загустевание раствора не наблюдается.

При титровании смеси мелоксикама и ГПМЦ и добавлении $NaHCO_3$ в количестве 15-17 мг, наблюдается увеличение степени растворения мелоксикама. Таким образом, можно считать добавление 15 мг $NaHCO_3$ достаточным, т.к. в этом случае наблюдается не только увеличение растворимости мелоксикама, но и достигается слабое загустение. pH раствора при этом ≈8.

Заключение

В ходе проведённых исследований были определены эквивалентные значения действующего и вспомогательных веществ. Для мелоксикама, при его содержании 0,15% и содержании карбопола 0,05% достаточным является добавление в состав 15-20 мг МГА. В случае содержания 0,15% мелоксикама и 0,6% ГПМЦ 6сР достаточным будет внесение 15 мг $NaHCO_3$. Такие соотношения обеспечивают наибольшее загустение и растворение мелоксикама. pH раствора при этом в обоих случаях составляет примерно 7÷8, что соответствует значению pH кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябко С. Перспективы применения мелоксикама в лечении суставных синдромах/ С. Рябко // Новости медицины и фармации. – 2008. – №11(247).

2. Бут Г. Преимущество мелоксикама в практической ревматологии / Г. Бут // Новости медицины и фармации. – 2007. – №17(224).

3. Wen Hong Oral controlled release formulation design and drug delivery. Theory to Practice / Hong Wen, Kinam Park. – Canada: John Wiley & Sons Inc., 2010. – 364 p.

4. Omidian H. Recent developments in superporous hydrogels / H. Omidian, K. Park, J.G. Rocca // J. Pharm. Pharmacol. – 2007. – № 59(3). – p. 317-327.

SUMMARY

DETERMINATION OF OPTIMUM ACTIVE SUBSTANCE TO EXCIPIENTS RATIO IN THE TABLETS BASED ON MELOXICAM

Filippova N.I. 3rd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

Optimal ratio of meloxicam to matrix-forming excipients (carbopol, N-methylglucosamine, hydroxypropylmethylcellulose, sodium hydrocarbonate) were determined in tablet, provide an increase of meloxicam dissolution degree.

Keywords: *meloxicam, carbopol, N-methylglucosamine, hydroxypropylmethylcellulose.*

REFERENCES

1. Ryabko S. Outlooks of meloxicam using in treatment of articular syndrome / S. Ryabko // News of Medicine and Pharmacy. – 2008. – №11(247).

2. Boot G. Advantage of meloxicam in practical rheumatology / G. Boot // News of Medicine and Pharmacy. – 2007. – №17(224).

3. Wen Hong Oral controlled release formulation design and drug delivery. Theory to Practice / Hong Wen, Kinam Park. – Canada: John Wiley & Sons Inc., 2010. – 364 p.

4. Omidian H. Recent developments in superporous hydrogels / H. Omidian, K. Park, J.G. Rocca // J. Pharm. Pharmacol. – 2007. – № 59(3). – p. 317-327.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК

Филиппова Н.И., асп. 3 года обучения; Тарадейко Т.И., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Вайнштейн В.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** natalia.philippova@pharminnotech.com

Альгиновая кислота и ее производные используются в промышленности как гелеобразователи, антикоагулянты, вещества, обладающие противовирусной, антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, регенерирующей, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностями. Рассмотрены возможности использования альгинатов в качестве вспомогательных веществ в производстве таблеток.

Ключевые слова: *пролонгированное высвобождение, гидрофильные матричные системы, альгинаты.*

Альгиновая кислота – полисахарид, вязкое резиноподобное вещество, извлекаемое из красных, бурых и некоторых зелёных водорослей.

Альгинаты – одни из наиболее изученных и широко применяемых природных полисахаридов в лекарственных формах (ЛФ) с контролируемым высвобождением. Для промышленного получения альгиновой кислоты (см. Рис. 1) используют морские водоросли, главным образом родов ламинария (Laminaria) и макроцистис (Macrocystis) [1].

Благодаря способности альгинатов набухать в воде и образовывать вязкие гелеподобные растворы их используют как разрыхлители в составе таблеток, что позволяет уменьшить время распадаемости и улучшить всасываемость таблеток в желудочно-кишечном тракте [2].

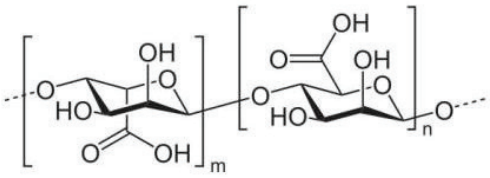


Рис. 1. Димер альгиновой кислоты.

Пролонгированные лекарственные формы – это лекарственные формы с замедленным высвобождением и увеличенной продолжительностью действия лекарственного вещества. Пролонгированные лекарственные формы позволяют сократить частоту приема, курсовую дозу препарата, а также снизить частоту побочных эффектов [3].

Лекарственные формы ретард, обеспечивают медленное высвобождение лекарственного вещества из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Такие препараты применяются преимущественно перорально, однако иногда используются и для ректального введения.

В зависимости от технологии получения различают лекарственные формы ретард двух принципиальных типов – резервуарного и матричного.

Формы ретард матричного типа представляют собой полимерную матрицу, в которой распределено лекарственное вещество, и обычно имеют вид простой таблетки [4].

С 1950 г. гидрофильные матричные системы широко используются в контролируемом высвобождении. Гидрофильная матричная система обычно состоит из одного или более активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), гидрофильного полимера и других вспомогательных веществ, моделирующих скорость высвобождение АФИ и характеристики таблеток.

Основной функциональной характеристикой таких матриц является способность гелеобразования. Водорастворимые лекарственные вещества высвобождаются в основном посредством диффузии растворенной молекулы вещества через слой геля, тогда как водонерастворимые лекарства высвобождаются преимущественно при помощи механизма эрозии [5].

Полимеры, используемые в матричных таблетках, могут быть водорастворимыми, гелеобразующими и набухающими, а также природными (хитозан, пектин, альгинаты), синтетическими и полусинтетическими (производные целлюлозы и карбомеры). Благодаря своим свойствам альгиновая кислота и её производные могут использоваться в качестве полмеров-пролонгаторов в составе матричных таблеток.

Одним из актуальных направлений в химии полимерных соединений является модификация полисахаридов биологически активными веществами, в том числе химическая фиксация лекарственных субстанций на полисахаридной матрице. Она позволяет совершенствовать уже известные лекарственные препараты и создавать новые средства пролонгированного действия с низкой токсичностью и необходимым балансом липофильно-гидрофильных свойств. Использование полимеров-носителей позволяет придать многим уже известным лекарственным веществам перечисленные выше свойства, а также такие важные характеристики, как повышенная стабильность, регулируемая растворимость и низкая токсичность. [6]

Для использования в качестве носителей полимерные матрицы должны удовлетворять ряду требований [7]:

- полимер должен растворятся в воде;
- молекулярная масса и молекулярно-массовое распределение полимера-носителя должны обеспечивать достаточно длительную циркуляцию в кровяном русле. Для этого полимер должен иметь достаточно высокую молекулярную массу. В то же время для выведения через почки молекулярная масса должна быть сравнительно низкой. Это противоречие может быть разрешено использованием биодеструктирующихся полимеров;
- полимер должен быть биосовместимым с живым организмом, т. е. не взаимодействовать с кровью, не вызывать токсических эффектов и не быть антигенным;
- полимер должен оставаться стабильным при проведении химических процессов присоединения лекарственной субстанции;
- полимер-носитель должен быть доступен, желательно, чтобы его производство для медицинских целей было уже освоено.

В качестве полимеров-носителей нашли применение белки, нуклеиновые кислоты и полисахариды.

Среди них полисахариды наиболее популярны, так как имеют ряд преимуществ:

- полисахариды и продукты их метаболизма, как правило, нетоксичны;
- они легко подвергаются микробиологическому и энзиматическому распаду;
- многие полисахариды растворимы в воде, а нерастворимым полисахаридам путем химической трансформации можно придать свойства растворимости или значительного набухания в воде;
- полисахариды отличаются большим разнообразием химических структур и форм применения (волокно, пленка, гранулы, порошок, гель или вязкий раствор), вследствие чего они могут использоваться при создании самых различных лекарственных форм.

Альгинаты не изменяют водно-солевой баланс, не поглощают в кишечнике сероводород, необходимый для перистальтики, не претерпевают метаболических превращений в организме и не проявляют токсичность. Альгинаты не претерпевают метаболических превращений в организме и не проявляют токсичность. Выводятся из организма в течение 24-48 часов. [5].

Выводы

Технологические свойства производные альгиновой кислоты позволяют вводить их в состав таблеток в качестве разрыхлителей, а также использовать их при создании гидрофильных полимерных матричных систем. Полимерные матричные системы позволяют осуществить замедление высвобождения лекарственного вещества в течение заданного промежутка времени. Замедление высвобождения является одним из путей снижения раздражающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов на оболочку желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Усов А.И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы анализа, определения состава и установления строения / А.И. Усов. – Успехи химии. – 1999. – Т. 68. – Вып. 11. – С. 1051–1052.

2. Титов А.М. Целительные свойства морских водорослей / А.М. Титов. – СПб. : Издательский дом «Нева», 2004. – 128 с.

3. Thombre A.G. Assessment of the feasibility of oral controlled release in an exploratory development setting / A.G. Thombre // Drug Discov. Today. – 2005. – №10(17). – p. 1159–1166.

4. Tanaka N. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvad-ipine. / N. Tanaka [et al.] // J. Control Release. – 2005. – Vol. 58. – № 108(2–3). – p. 386-395.

5. Wen Hong Oral controlled release formulation design and drug delivery. Theory to Practice / Hong Wen, Kinam Park. – Canada: John Wiley & Sons Inc., 2010. – 364 p.

6. Иозеп А.А. Химическая модификация микробных полисахаридов, или гликанов / А.А. Иозеп, Д.В. Соколенко. // Менделеев. – 2004. – С. 72.

7. Платэ, Н.А. Физиологически активные полимеры/ Н.А. Платэ, А.Е. Васильев. – М.: Химия 1986. – 294 с.

SUMMARY

POSSIBILITIES OF USING ALGINIC ACID DERIVATIVES AS EXCIPIENTS IN TABLETS PRODUCTION

Filippova N.I. 3rd year postgraduate student; Taradeiko T.I. 3rd year postgraduate student

St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy

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

Alginic acid and its derivatives are used in industry as gelling agents, anticoagulants, substances having antiviral, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, regenerating, antitumor and immunomodulatory activities. Possibilities of the using alginates as excpients in tablets production were observed.

Keywords: *sustained release, hydrophilic matrix systems, alginates.*

REFERENCES

1. Usov A.I. Alginic acid and alginates: analysis methods of determining the composition and structure determination / A.I. Usov. – Russian Chemical Reviews. – 1999. – Vol. 68. – Iss. 11. – p. 1051-1052.

2. Titov A.M. The healing properties of algae / A.M. Titov. – St. Petersburg: Publishing house «Neva», 2004. – 128 p.

3. Thombre A.G. Assessment of the feasibility of oral controlled release in an exploratory development setting / A.G. Thombre // Drug Discov. Today. – 2005. – №10(17). – p. 1159-1166.

4. Tanaka N. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvad-ipine. / N. Tanaka [et al.] // J. Control Release. – 2005. – Vol. 58. – № 108(2–3). – p. 386–395.

5. Wen Hong Oral controlled release formulation design and drug delivery. Theory to Practice / Hong Wen, Kinam Park. – Canada: John Wiley & Sons Inc., 2010. – 364 p.

6. Iosep A.A. Chemical modification of microbial polysaccharides or glycans / A.A. Iosep, D.V. Sokolenko. // Mendeleev. – 2004. – P. 72.

7. Plate N.A. Physiologically active polymers / N.A. Plate, A.E. Vasil'ev. – M.: Chemistry. – 1986. – 294 p.

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ *PHYLLANTHUS AMARUS*

Нгуен Тхи Шен, студ. 5 курса

Руководитель**: Ожигова М.Г.,** канд. фарм. наук, доц

Консультант: **Бабушкина Е.В.**, ст. преп.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail*:** *nguyenthisen1992@gmail.com*

Проведены макроскопический, микроскопический и фитохимический анализ травы *Phyllanthus amarus Schumach. & Thonn*. (семейство филлантовые – Phyllantaceae).

Ключевые слова*: Phyllanthus amarus, флавоноиды, макро- и микроскопический анализ.*

С древнейших времен и до настоящего времени лекарственные растения имеют важное значение в традиционной медицине.

Во вьетнамской традиционной медицине при лечении гепатита используют несколько видов, принадлежащих к роду филлантус (*Phyllanthus),* один из них – *P. amarus* (вьетнамское название – Diep Ha Chau Dang). Данный вид имеет пантропический ареал, встречаясь во влажных тропических лесах Южной Америки, Африки и Юго-Восточной Азии. Это однолетнее травянистое растение высотой до 60 см. Главный стебель ветвистый, листья располагаются двурядно в одной плоскости на боковых побегах. Цветки маленькие, раздельнополые, желтовато-белые, собраны в малоцветковые цимоидные соцветия. Плод дробный, зеленовато-красный. Поверхность плодов гладкая [1]. В качестве лекарственного сырья могут использоваться все части растения (целое растение, листья, корни).

Трава филлантуса широко применяется в лечении заболеваний печени (особенно при острой и хронической форме гепатита В), заболевании почек и мочевыводящих путей, атопических дерматитов, псориаза, нейродермитов, экземы как гепатопротекторное, желчегонное, мочегонное, противовоспалительное, иммуностимулирующее, противовирусное, противогрибковое, антисептическое средство [1,2]. Спектр фармакологического действия обусловлен богатым химическим составом растения – флавоноидами (производными кверцетина и кемпферола), лигнанами, дубильными веществами, сапонинами, алкалоидами, и др.

Экспериментальная часть

Для исследования использовалось лекарственное растительное сырьё «Трава *Phyllanthus amarus*» фирмы «Tam Duoc» (Вьетнам), заготовленное в августе 2016г.

В результате проведенного макроскопического анализа цельного сырья (облиственные стебли и/или их части длиной до 30 см) были установлены макроскопические признаки, соответствующие Вьетнамской фармакопее IV издания [1]. Стебли гладкие, с большим количеством облиственных мелких ветвей. Листовая пластинка широкоэлиптической формы, длиной 5-10 мм, к верхушке округлая, сидячая или с коротким черешком. В сырье встречаются цветки и плоды различной степени зрелости. Цвет сырья – светло-зеленый, стебли иногда с красноватым оттенком. Поверхность плодов гладкая.

Приготовление микропрепаратов листа проводили по методике предложенной ГФ РФ XIII изд., аналогичной по содержанию методике Вьетнамской Фармакопеи IV издания [1,3]. Препараты изучали под микроскопом Микромед 1 вар. 1-20 (увеличения х40; х100; х400). Препараты фотографировали с помощью цифрового фотоаппарата « Nikon D7100».

Обнаружены следующие микроскопические признаки: эпидермис извилистостенный. Устьица расположены с нижней стороны листа, анизоцитного (часто) и, реже, парацитного типов (рис. 1, А). По краю листа отдельные клетки эпидермы образуют небольшие выступы. Главная жилка имеет кристаллоносную обкладку из кристаллов оксалата кальция (друзы и призматические кристаллы), в мезофилле листа и стебля также встречаются кристаллы призматической формы и друзы (рис. 1, Б, В, Г).

Для определения соответствия исследуемого сырья филлантуса требованиям Вьетнамской фармакопее был проведен товароведческий анализ сырья. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ТОВАРОВЕДЧЕСКОГО АНАЛИЗА ТРАВЫ *PHYLLANTHUS AMARUS*

Наименование показателя	Требования Вьетнамской фармакопеи IV издания	Экспериментальные данные
Влажность, %	не более 12	6,75±0,23
Зола общая, %	не более 20	12,14±0,18
Сумма экстрактивных веществ, %	не менее 7 (растворитель 96% спирт)	8,56±0,15
Измельченности, %	не более 8	2,5

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что по всем проверенным показателям анализируемые травы *Phyllanthus amarus Schumach. & Thonn*. соответствуют требованиям Вьетнамской фармакопеи IV издания. [1]

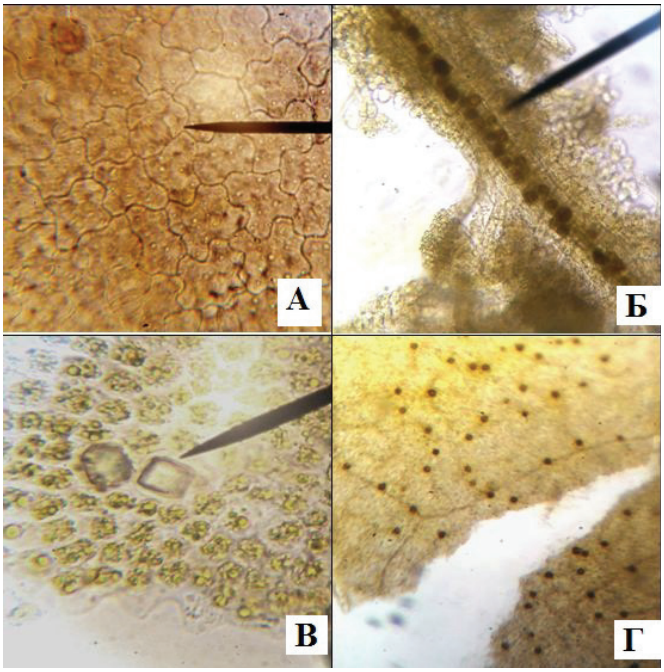


Рис. 1. А – извилистостенный эпидермис, анизоцитное устьице (х100);
Б – кристаллическая обкладка жилки; В – призматические кристаллы и друзы в мезофилле (х400);
Г – кристаллические включения в мезофилле листа (х40).

Качественный анализ БАВ травы *Phyllanthus amarus* осуществляли в соответствии со статьей «DIỆP HẠ CHÂU ĐẮNG» Вьетнамской фармакопеи IV издания:

Флавоноиды: 5 г воздушно-сухого измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 100 мл, заливают 50 мл 90% этилового спирта. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин. После охлаждения жидкость фильтруют через складчатый фильтр. В две пробирки наливают по 1 мл фильтрата. В одну пробирку добавляют порошок магния и 4-5 капель концентрированной кислоты хлористоводородной, а во вторую – 3-4 капли соли железа (III) .

В результате реакции в первой пробирке появилось розово-красное окрашивание, что свидетельствует о наличии в сырье флавоноидов, а во второй – зеленое окрашивание и осадок, что свидетельствует о наличиии флавоноидов с орто-диоксигруппировкой в кольце В.

Танин: 1 г воздушно-сухого измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 50 мл, заливают 5 мл кипящей воды, кипятят на плитке в течение 5 мин, фильтруют через складчатый фильтр. К 2-3 мл извлечения добавляют 1-2 капли 1% раствора желатина в 10% растворе натрия хлорида.

В результате реакции образуется белый осадок, что свидетельствует о наличии в сырье танинов.

Алкалоид: 2 г воздушно-сухого измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 50 мл, замачивают раствором гидроксида аммония 10%. После 15 мин добавляют 10 мл хлороформ, встряхивают и оставляют на одну ночь. Фильтруют через складчатый фильтр. К фильтрату прибавляют 5 мл 10% раствор серной кислоты. На три предметных стекла помещают 1 каплю фильтрата и добавляют по капле реактива Майера, реактива Драгендорфа, реактива Вагнера-Бушарда.

В результате реакции наблюдают соответствующий эффект: желтоватый осадок, оранжево-красный осадок и бурый осадок, что свидетельствует о наличии в сырье алкалоидов.

Выводы

1) Установлены макро- и микроскопические признаки анализируемых образцов сырья *Phyllanthus amarus Schumach. & Thonn*., они соответствуют требованиям Вьетнамской фармакопеи IV издания.

2) В результате товароведческого анализа травы *Phyllanthus amarus Schumach. & Thonn*. выявлено, что числовые показатели соответствуют требованиям Вьетнамской фармакопеи.

3) Качественными реакциями подтверждено наличие флавоноидов, танинов и алкалоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вьетнамская фармакопея IV издания, 2010.
2. Đo Huy Bich & cs. (2004) “Cây thuốc và động vật làm thuốc” Nxb Khoa Học Ky Thuat. Trang 675-677.
3. Государственная Фармакопея XIII изд. – Т. 3. – М.: Медицина, 2015.

SUMMARY

PHARMACOGNOSTIC STUDY HERBS PHYLLANTHUS AMARUS

Nguyen Thi Shen, 5th year student
St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Pharmacognostic analysys of Phyllanthus amarus herbs are carried out.

REFERENCES

1. Vietnamese Pharmacopoeia Commission. 4rd edition, 2010.
2. Do Huy Bich. Medicinal plants and animals as drugs / Do Huy Bich // Science-technology. – 2004. – P. 675-677.
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Part 1. – Ed. XIII – M., 2015.

СЕКЦИЯ 6. МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ, ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ФУНГИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АРОМАТИЧЕСКОГО ОКСИБУТИНИЛАМИНА.

Атхамов А.А., студ. 3 курса; Абдамбаев Д.А., докторант 2 года обучения
Руководитель: **Омырзаков М.Т.,** доктор PhD
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
050000, г. Алматы, Толе-би 94, Казахстан

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

Одна из причин роста доли грибковых заболеваний среди инфекционных болезней в последние десятилетия – это применение в медицинской практике антибиотиков широкого спектра действия, иммунодепрессантов и других лекарственных средств. По этой причине развивается устойчивость возбудителей к имеющимся лекарственным препаратам и выявляются новые виды грибков, которые ранее считались непатогенными, что приводит к росту потребления на эффективные противогрибковые препараты. В данной статье рассматриваются свойства нового синтезированного соединения, производного ароматического оксибутиниламина.

Ключевые слова: *оксибутиниламин, физико-химические методы, противогрибковые свойства, метод серийного разведения, нафтилилоксибутинилдифенилтриазен.*

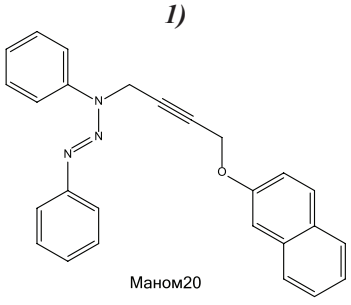
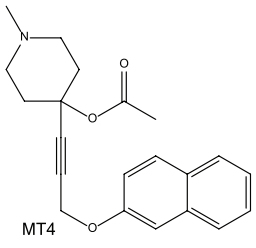
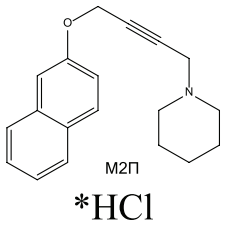
Путем синтеза получены производные ароматического оксибутиниламина, затем для них проведens испытания – метод серийного разведения, которыми изучены антибактериальные, антипаразитарные, антилейшманиозные и противогрибковые свойства соединений. В итоге было получено хорошие результаты, где одно из соединений показало активные противогрибковые свойства, что являлась для нас целью данного исследования.

Экспериментальная часть.

Материалы и методы. Производные ароматического оксибутиниламина синтезированы путем направленного поиска новых биологически активных соединений, где приняты в основном методы реакций Манниха и Фаворского. Для обоснования структур этих соединений применены физико-химические методы: ИК, масс-, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии (таблица 1).

Таблица 1

СТРУКТУРНЫЕ ФОРМУЛЫ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

1)	*2)*	*3)*	*4)*
			
(E)-3-(4-(нафтил-2-илокси) бут-2-ин-1-ил)-1,3-дифенилтриаз-1-ен	*1-метил-4-(3-(нафт-2-илокси)проп-1-ин-1-ил) пиперидин-4-ол ацетат*	*1-(4-(нафтил-2-илокси) бут-2-ин-1-ил)пиперидин гидрохлорид*	*4-(4-(нафтил-2-илокси)бут-2-ин-1-ил) морфолин гидрохлорид*

Для определения фунгицидных свойств методом серийного разведения выбраны микроорганизмы из института Манассас (Вирджиния, США) грибков: *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida glabrata* ATCC 90030, *Candida krusei* ATCC 6258, *Cryptococcus neoformans* ATCC 90113 и *Aspergillus fumigatus* ATCC 204305. Для сравнительного анализа был взят препарат широкого спектра действия Амфотерицин Б.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТОДА СЕРИЙНОГО РАЗВЕДЕНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ

№	*Candida albicans*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Cryptococcus neoformans*	*Aspergillus fumigatus*
1	4,82	6,23	9,58	2,41	10,09
2	>20	>20	>20	>20	6.4
3	10.74	>20	>20	10.92	4.47
4	6.21	9.25	4	2.13	12.21
Амфотерицин Б	0.2	0.16	0.43	0.18	1.06

Для соединения, показавшего положительные результаты на исследованиях противогрибковой активности, проведено определение острой токсичности.

Результаты исследования фунгицидного свойство показали, что новое синтезированное соединение нафтилилоксибутинилдифенилтриазен проявил выраженную активность против взятых стандартных культур грибков (таблица 2), где IC_{50} (мкг/мл) показатели против *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus fumigatus* были равны соответственно 4,82; 6,23; 9,58; 2,41 и 10,09.

Выводы

В медицинской практике имеется довольно много противогрибковых препаратов. Из них высокоэффективные (например, амфотерицин Б) являются ещё и высокотоксичными, то есть, имеют относительно много побочных эффектов, связанные с нейротоксичностью, нефротоксичностью и гепатотоксичностью. Некоторые из них имеют гепатотоксичность даже при наружном применении.

Антимикробные и фунгицидные препараты обычно теряют свою значимость после появления на их действия резистентности у микробов и грибков.

Исходя из полученных данных, считаем, что соединение нафтилилоксибутинилдифенилтриазен, после предстоящих клинических испытаний, можно будет зачислить в ряд активных субстанций, применяемых в медицинской практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ержанов К.Б., Визер С.А., Курманкулов Н.Б. Научный вклад лаборатории химии физиологически активных соединений в развитие химии ацетиленовых и гетероциклических соединений. Химический журн. Казахстана, 2005; 4: 208-239.

2. Рубина К., Флейшер М., Абеле Э., Попелис Ю., Лукевиц Э. Прототропная перегруппировка N-, O- и S-пропаргилпроизводных гетаренов в условиях межфазного катализа: механизм и ограничения. Ж. Орг. Хим., 2003; 39(7): 1024-1028.

3. Котляревский И.Л., Шварцберг М.С., Фишер Л.Б. Реакции ацетиленовых соединений. – Новосибирск: Наука, 1967. – С. 356.

SUMMARY

ANTIFUNGAL PROPERTIES OF NEWLY SYNTHESIZED DERIVATIVES OF AROMATIC OXYBUTYNILAMINES

Atkhamov A.A., 3rd year student
Asfendiyarov Kazakh National Medical University;
94, Tole Bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan

One of the reasons for the spread of fungal diseases among infectious diseases in the past decade – the application is in the medical practice of broad spectrum antibiotics, immunosuppressive agents, and other drugs. Consequently, pathogens develop resistance to existing drugs and identifying new types of fungi that

were previously considered non-pathogenic, which leads to an increase in consumption of effective antifungal drugs. Therefore, given article examines the active properties of the new synthesized compounds derived aromatic oxybutynilamines.

Keywords: *oxybutynylamine, physico-chemical methods, antifungal properties, a serial dilution method, naphthyliloxy-butynyl-diphenyl-triazene.*

REFERENCES

1. Erzhanov K.B., Wieser S.A., Kurmankulov N.B. The scientific contribution of the laboratory of chemistry of physiologically active compounds in the development of chemistry of heterocyclic compounds and acetylene. Chemical Zh. Kazakhstan, 2005; 4: 208-239.

2. Rubin K., Fleischer M., Abele E., Popelis Yu., Lukevics E. Prototropic rearrangement of N-, O- and S-propargilproizvodnyh hetarenes under phase transfer catalysis: mechanism and limitations. J. Org . Chem., 2003; 39(7): 1024-1028.

3. Kotlyarevsky I.L., Schwartzberg M.S., Fisher L.B. Reactions of acetylene compounds- Novosibirsk: Nauka, 1967. – Page 356.

МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ГАЛЕГИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

Бакун А.С., асс. кафедры организации фармации
Руководитель: **Гурина Н.С.,** докт. биол. наук, проф.
Белорусский государственный медицинский университет
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

E-mail*:* bakunanastasia1989@mail.ru

Изучены макро- и микроскопические признаки лекарственного растительного сырья травы галеги лекарственной, произрастающей на территории Республики Беларусь.

Ключевые слова: *лекарственное растительное сырье, макро- и микроскопический анализ, диагностические признаки.*

Галега лекарственная (*Galega officinalis* L., Fabaceae) издавна применяется в народной медицине в качестве гипогликемического, антибактериального, спазмолитического средства. Установлено наличие в траве галеги лекарственной алкалоидов, (галегина, галютеолина, вазицинона), комплекса флавоноидных соединений, полисахаридов, органических кислот, каротиноидов [1].

Однако, официнальных данных и нормативной документации на данный вид лекарственного растительного сырья в Республике Беларусь нет, что определило актуальность ее изучения и стандартизации.

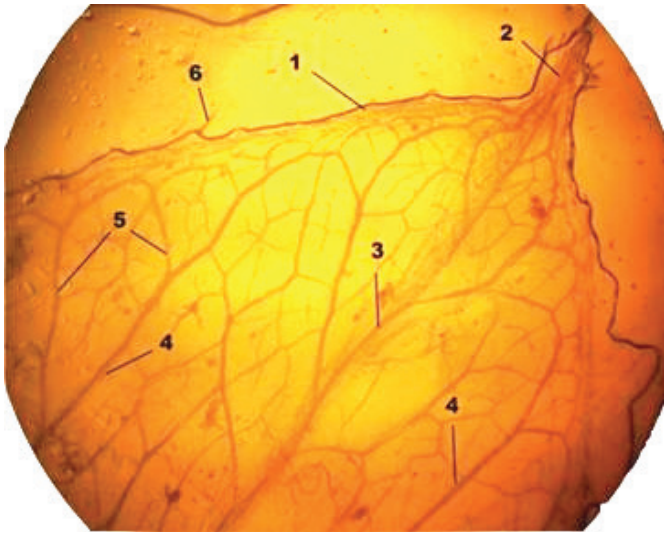
Экспериментальная часть

Объект исследования – трава галеги лекарственной, заготовленная в июле 2016 года в Витебской области и высушенная в естественных условиях при комнатной температуре.

Определение макро- и микроскопических признаков проводили в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь [2].

Для микроскопического анализа использовали микроскоп модели МБА ТУ РБ 14724552.048-97 при увеличении в 40, 100 и 400 раз.

Галега – ветвистое крупное травянистое растение, достигающее 1 метра в высоту. Стебли мощные, прямые, ветвистые, прямостоячие, полые, трубчатые, матово-зеленой окраски, густо покрытые листьями, длиной до 20 см. Листья сложные непарноперистые с узколанцетными или почти шиловидными прилистниками. Листочки прилистников неопушённые ланцетные, длиной 2,5-4,5 см и шириной 0,7-1,5 см, округлая верхушка несет шипик около 2 мм, основание клиновидное, расположены супротивно. По форме края листовой пластинки – цельнокрайние. Жилкование сетчатое, петлевидно-краебежное. Жилки второго, третьего и последующих порядков ветвятся, петлевидно изгибаются и присоединяются к вышерасположенной жилке.



1 – выемчатый край листовой пластинки; 2 – копьевидно-заостренная верхушка;
3 – главная жилка; 4 – жилки первого порядка; 5 – жилки второго порядка; 6 – одиночные краевые волоски.
Рис. 1. Верхушечная часть листа галеги лекарственной.

Соцветия галеги лекарственной ботриоидные (моноподиальные) – рыхлые кисти. Цветки неправильные, из 5-дольной неопадающей чашечки, 5-лепестного венчика, 10 тычинок и пестика. За крупным непарным лепестком (парусом) следует пара одинаковых и более узких лепестков, расположенных симметрично (крылышки). Пестик и тычинки лежат в двух равных лепестках, сросшихся вдоль нижнего края, одна из тычинок свободна, а остальные девять срослись своими нитями в общую пластинку, облегающую пестик. Завязь одночленная, цельная, не разделённая на доли, одногнёздная.

Пыльники сердцевидной формы, вскрывающиеся двумя продольными щелями. Плод – монокарпий: двустворчатый, одногездный, многосемянной боб, лопающийся по двум швам створок, к которым и прикреплены семена. Семена в свою очередь имеют продольные впадины с каждой из сторон. Корневая система стержневая, мощная, проникает на 50-80 см в почву.

При рассмотрении верхней и нижней сторон листа были отмечены чётко очерченные клетки эпидермы: многоугольные клетки с ровными краями на верхней стороне листа и извилистые клетки различной формы на нижней стороне. Устьица расположены на обеих сторонах листа, преимущественно на нижней – амфистоматический лист. По строению устьичный аппарат относится к аномоцитному типу. Замыкающие клетки крупные, вытянутые вдоль оси устьичной щели, окружены сателлитами, не отличающимися от остальных клеток эпидермы. Количество околоустьичных клеток 3 – 5. Устьичный коэффициент 16. С внешней стороны листа под клетками эпидермы просматриваются более или менее округлые или овальные клетки мезодермы, которые образуют столбчатую паренхиму листа.

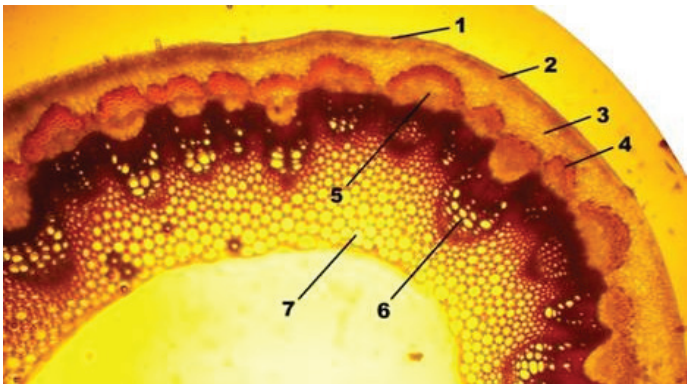
На нижней стороне листа обнаруживается большое количество простых одноклеточных волосков, расположенных преимущественно вдоль жилок и у края листовой пластинки. В месте прикрепления волоска клетки эпидермы образуют розетку.

По жилкам листа и в паренхиме наблюдается большое количество включений – кристаллов оксалата кальция. В жилках кристаллы имеют чаще прямоугольную форму. В паренхиме включения представлены кристаллическим песком и друзами оксалата кальция различной формы. В жилках отчётливо видны элементы проводящей системы – спиральные сосуды.

По краю листовой пластинки и на хрящеватом шипике при увеличении в 40 раз видны немногочисленные одиночные волоски (рис. 1).

На препарате поперечного среза отчётливо видно расположение слоя уголковой колленхимы под эпидермой. Следующим за колленхимой является слой хлоренхимы, под которым расположены 2-3 слоя клеток периваскулярной склеренхимы с примыкающими к нему крупными и мелкими коллатеральными пучками. Стебель галеги лекарственной переходного строения. В разных участках стебля просматриваются открытые крупные коллатеральные пучки и между ними более мелкие, также коллатеральные. Стебель

галеги лекарственной полый. Небольшое количество сердцевины представлено паренхимой с округлыми или многогранными клетками. Ксилема представлена спиралевидными и точечными сосудами с четко заметными порами (рис. 2).



1 – эпидерма с простыми волосками; 2 – уголковая колленхима; 3 – хлоренхима;
4 – периваскулярная склеренхима; 5 – флоэма; 6 – ксилема; 7 – паренхима
Рис. 2. Поперечный срез стебля галеги лекарственной.

Клетки эпидермы лепестков паренхимные, более или менее прямоугольные со слабоизвилистыми стенками. Устьица аномоцитного типа, редкие. Волоски двух типов: одноклеточные с заострённой верхушкой, многоклеточные головчатые волоски. Многоклеточные головчатые волоски характеризуются наличием нижней клетки трапециевидной формы и наличием бурого содержимого; в головке волоска заметно живое содержимое (возможный вариант недоразвившегося головчатого волоска). Волоски имеют складчатость кутикулы у основания. Жилки тонкие, расположены вдоль лепестка, с кольчатыми и спиральными сосудами. Многочисленные округлые пыльцевые зёрна трёхбороздно-поровые или трёхлопастные с тонкой шиповатой экзиной.

Вывод

Установлены макро-и микроскопические признаки травы галеги лекарственной, необходимые для идентификации и стандартизации соответствующего сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Палий А.Е., Логвиненко И.Е., Логвиненко Л.А. Биологически активные вещества галеги лекарственной (*Galega officinalis*). Труды Никитского ботанического сада, 2011; 133: 152-159.

2. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2-х т. Т. 2./ под общ.ред. С.И. Марченко. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368 с.

SUMMARY

MACROSCOPIC AND MICROSCOPIC ANALYSES HERB OF GALEGA OFFICINALIS

Bakun A.S., assistant
Belarusian State Medical University;
83, Av. Dzerzhinskogo,Minsk, 220116, Republic of Belarus

Macro- and microscopic characteristics herb of Galega officinalis for identification and standardization were investigated.

Keywords*: medicinal plant raw materials, Galega officinalis, macro- and microscopic analysis, diagnostic features.*

REFERENCES

1. Paliy A.E., Logvinenko I.E., Logvinenko L.A. Biologically active substances of galegaofficinalis (galegaofficinalis l.). Proceedings of the Nikitsky Botanical Garden, 2011;133: 152-159 (in Russ.).

2. National Pharmacipoeia of Republic of Belarus: in 2 parts. Part 2. / under overall edition. S.I. Marchenko. – Molodechno: printing house «Pobeda», 2016. –1368 p.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «КЕТОЛИДОЗОЛЬ» С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Бачева Н.Н., студ. 5 курса, Бышенко В.В., студ. 3 курса
Руководители: **Сичко А.И.,** докт. фарм. наук, проф.; **Кобелева Т.А.,** докт. фарм. наук, проф.
Тюменский государственный медицинский университет,
625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, Российская Федерация

***E-mail*:** pugovka-klepa@mail.ru

Разработаны специфичные, высокочувствительные способы обнаружения кетопрофена и лидокаина гидрохлорида в новой лекарственной форме «Кетолидозоль» с использованием фармакопейных реагентов и реакций окисления-восстановления, осаждения, комплексообразования. Предложена методика количественного определения ингредиентов прописи с применением методов аргентометрии и алкалиметрии, позволяющая устанавливать их содержание в пределах допустимых норм и отклонений.

Ключевые слова: *тизоль, кетопрофен, лидокаина гидрохлорид, качественный и количественный анализ, аргентометрия, алкалиметрия*.

Актуальной задачей в области фармации является создание новых лекарственных препаратов и разработка способов их стандартизации. Нами предложена мазь «Кетолидозоль», изготовленная на основе отечественного металлокомплексного геля «Тизоль», обеспечивающего высокую биодоступность лекарственных препаратов [1, 2]. Мазь содержит 0,2 г кетопрофена, 0,1 г лидокаина гидрохлорида, и 9,7 г тизоля.

Экспериментальная часть

Качественный анализ кетопрофена, лидокаина гидрохлорида и тизоля осуществляли с использованием реакций окисления-восстановления, осаждения, комплексообразования. На основании проведенных исследований предложили наиболее специфичные и чувствительные способы обнаружения ингредиентов в лекарственной форме.

Идентификацию кетопрофена в прописи предложено осуществлять по:

1. Реакции с реактивом Марки: 0,02- 0,03 г мази помещают в пробирку, прибавляют 0,5 мл реактива и при перемешивании смеси стеклянной палочкой наблюдают появление светло-красной окраски. Чувствительность реакции составляет 0,05 мг/мл.

2. Реакции с 2,4-динитрофенилгидразином: к 1 мл раствора, полученного от растворения 0,1 г мази в 3 мл смеси из разведенной хлороводородной кислоты и этанола в соотношении 1:1, прибавляют 1 мл солянокислого раствора реактива, 1 мл этанола. Полученную смесь нагревают на водяной бане до кипения. После охлаждения жидкости выпадает осадок динитрофенилгидразона кетопрофена белого цвета, растворимый в этаноле. Чувствительность реакции составляет 0,04 мг/мл.

Лидокаина гидрохлорид в мази можно обнаружить следующим образом:

1. Реакция образования азометиновых соединений: 0,3 г мази растворяют в 5 мл 2 моль/л раствора хлороводородной кислоты и получают 2,6-триметиланилин кипячением раствора 2-3 мин. К 2 мл полученной смеси прибавляют 3 мл 2 % этанольного раствора n–диметиламинобензальдегида. Раствор окрашивается в желтый цвет. Чувствительность реакции равна 0,5мг/мл.

2. Реакция с фосфорновольфрамовой кислотой: около 0,3 г мази растворяют 10 мл разбавленной хлороводородной кислоты. Далее, к 3 мл полученной смеси прибавляют 2-3 капли раствора реактива. Выпадает белый осадок вольфрамофосфата лидокаина. Чувствительность реакции составляет 0,01 мг/мл.

3. Реакция с реактивом Драгендорфа: около 0,5 г мази переносят в стаканчик, добавляют 5 мл 95 % этилового спирта, 5 мл 8,3 % хлороводородной кислоты. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл реактива. Наблюдают появление оранжевого осадка. Чувствительность реакции составляет 12 мкг/мл.

Идентификация глицерина в тизоле: 0,5 г мази растворяют в 5 мл 95 % этилового спирта и 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида. К 2 мл полученного раствора прибавляют 1 мл раствора меди (II) сульфата. Наблюдают окрашивание раствора в сине-фиолетовый цвет.

Обнаружение титана (IV) в тизоле: к 0,5 г мази прибавляют 5 мл 2 моль/л раствора серной кислоты и 5 мл раствора пероксида водорода. Наблюдают оранжевое окрашивание.

При разработке способов количественного определения лекарственных препаратов в мази учитывали их химические свойства. Кетопрофен относится к классу кислот, в водно-спиртовых средах подвергается ионизации, поэтому его можно анализировать алкалиметрически. Для титрования рационально применять растворы щелочей в молярных концентрациях 0,01-0,02 моль/л, так как в лекарственной форме содержание препарата не превышает 2 %. Лидокаина гидрохлорид это соль основания и хлороводородной кислоты, поэтому его рационально анализировать в водной среде методами осаждения (аргентометрия, меркурометрия, меркуриметрия) по хлорид иону, а так же прямым и обратным алкалиметрическим титрованием. Нами использован метод Мора, ввиду того, что спиртовой и спирто-водный раствор лекарственного препарата имеет pH = 6,0-7,0. Как показали опыты, кетопрофен не взаимодействует с нитратом серебра и не мешает анализу лидокаина гидрохлорида. Физические свойства двух веществ примерно одинаковы, их невозможно разделить химическим способом и анализировать по отдельности. Поэтому сумму лидокаина гидрохлорида и кетопрофена рационально определять прямым алкалиметрическим титрованием, используя средний титр гидроксида натрия по двум исследуемым веществам.

По результатам экспериментальных исследований установлено, что константа ионизации водно-этанольного (2:1) раствора кетопрофена равна $4{,}4 \cdot 10^{-6}$. Ввиду того, что гель «Тизоль» мало растворяется в этаноле, фармакологически активные вещества прописи необходимо отделять от основы данным растворителем. С целью выбора оптимальных условий осуществления количественного определения соединений произведен расчет и построение кривой алкалиметрического титрования кетопрофена. Установлено, что при использовании 0,02 моль/л раствора щелочи скачок на кривой расположен в пределе значений водородного показателя от 7,36 до 10,30, а точка эквивалентности – при pH = 8,93. Следовательно, для нахождения точки конца титрования при анализе кетопрофена рационально брать фармакопейные индикаторы: фенолфталеин (pH = 8,2-10,0, окраска: бесцветная – красная), тимолфталеин (pH = 9,3-10,5, окраска: бесцветная – синяя), тимоловый синий (pH = 8,0-9,6, окраска: желтая – синяя) или ксиленовый синий (pH = 8,0-9,6, окраска: желтая – синяя).

Для изучения возможности применения аргентометрии и алкалиметрии в количественном определении лекарственных препаратов в мази готовили искусственную смесь, заменяя основу этиловым спиртом. На основании проведенных исследований предложен способ анализа фармакологически активных веществ в лекарственной форме «Кетолидозоль».

Методика: около 1,4 г мази (точная навеска) переносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 20 мл 95 % спирта этилового, растворяют лекарственную форму при перемешивании и полученную смесь переносят на воронку со складчатым бумажным фильтром (белая лента). Получают фильтрат. К 4 мл фильтрата добавляют 4 мл воды очищенной, 1 мл хромата калия и титруют лидокаина гидрохлорид 0,01 моль/л раствором нитрата серебра до получения дисперсной системы оранжево-красного (кирпичного) цвета. Массу лидокаина гидрохлорида рассчитывают по формуле объемного титрования.

Далее алкалиметрическим титрованием определяют сумму лекарственных препаратов в мази. Для этого, к 4 мл фильтрата добавляют 8 мл воды очищенной, 3-5 капель фенолфталеина и осуществляют титрование 0,02моль/л раствором гидроксида натрия до получения красной формы индикатора. Параллельно проводят исследование аналогичной навески геля «Тизоль». По объему затраченного титранта рассчитывают суммарную массу лидокаина гидрохлорида и кетопрофена, с учетом результатов аргентометрического титрования устанавливают содержание последнего препарата в прописи.

Выводы

Разработаны специфичные и высокочувствительные способы обнаружения кетопрофена и лидокаина гидрохлорида в новой лекарственной форме «Кетолидозоль» с использованием фармакопейных реактивов.

Предложена методика количественного определения ингредиентов прописи с применением аргентометрического и алкалиметрического титрования, позволяющая устанавливать их содержание в пределах допустимых норм и отклонений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бачева Н.Н., Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Изучение физико-химических свойств новых мягких лекарственных форм, изготовленных на основе геля Тизоль. Здоровье и образование в XXI веке, 2016; 18(2): 721-725.

2. Илиев К.И., Бачева Н.Н., Ларионов Л.П. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозоль». Медицинская наука и образование Урала, 2016; 2: 127-131.

SUMMARY

STANDARDIZATION OF SOFT DOSAGE FORMS «KETOLIDOZOL» WITH USING CHEMICAL METHODS

Bacheva N.N., 5th year student; Bashenko V.V., 3rd year student
Tyumen State Medical University;
54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russian Federation

Developed specific, highly sensitive methods for detecting ketoprofen and lidocaine hydrochloride in a new dosage form "Ketolidozol" using pharmacopoeial reagents and oxidation-reduction, precipitation, complexation reactions. The method of quantitative determination ingredients of prescription using argentometry and alkalimetry titrations, allowing establishing their contents within acceptable norms and hading.

Keywords: *tizol, ketoprofen, lidocaine hydrochloride, qualitative and quantitative analysis, argentometry, alkalimetry.*

REFERENCES

1. Bacheva N.N., Iliev K.I., Kobeleva T.A., Sichko A.I. Study of physical-chemical properties of a new soft medicinal forms, made on the basis of gel Tizol. Health and Education Millennium, 2016; 18(2): 721-725 (in Russ.).

2. Iliev K.I., Bacheva N.N., Larionov L.P. Biopharmaceutical and pharmacological study of ointment "Lidodiclozol". Medical science and education of the Urals, 2016; 2: 127-131 (in Russ.).

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАЛАБЕНА НА МОДЕЛИ АДРЕНАЛИНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Блинова Ю.Н., студ. 5 курса
Руководитель: **Анисимова Н.А.,** доцент, канд. биол. наук
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14, Российская Федерация

E-mail: blinova.yulia@pharminnotech.com

Апробирована модель адреналиновой гипергликемии для начального скрининга веществ с противодиабетической активностью. Обнаружена гипогликемическая активность малабена, сравнимая с активностью метформина.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, адреналин, малабен, метформин.*

Сахарный диабет II типа является одной из главных проблем современного здравоохранения. Согласно данным, предоставленным Международной Федерацией Диабета (IDF), около 7,3% населения Земли страдают данным заболеванием вот уже 20 лет и более. Учитывая довольно высокий темп прироста пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом II типа – 9,5 миллионов в год, к 2035 году их число может увеличиться до 592 миллионов человек. Каждые 7 секунд в мире умирает 1 человек от осложнений сахарного диабета [1].

С одной стороны, с ростом масштаба заболевания растет и рынок противодиабетических препаратов, с другой – актуальной проблемой является резистентность к уже существующим противодиабетическим средствам. Как известно, путь препарата от синтеза вещества до вывода препарата на рынок занимает большое количество времени. Важной стадией изучения нового препарата является стадия доклинических

исследований. Что касается сахарного диабета II типа, в настоящее время существует не так много методик, позволяющих быстро оценить гипогликемическую активность вещества, что могло бы существенно сэкономить время при испытаниях. Одной из таких методик является моделирование гипергликемического состояния с использованием адреналина [2].

Целью данной работы является апробация модели адреналиновой гипергликемии для быстрого скрининга новых веществ, а также выявление возможной гипогликемической активности малабена. Малабен – 4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия – оригинальное биологически активное вещество, производное малоновой кислоты. 4,4'-(пропандиамидо)дибензоат натрия имеет определенное сходство с сукцинатом и, благодаря этому, может конкурентно препятствовать избыточному сукцинилированию регуляторных белков, наблюдающемуся при широком спектре метаболических заболеваний. Кроме того, производные малоновой кислоты рассматриваются как потенциальные блокаторы протеин-тирозин фосфатазы (PTP) 1B, избыточная активность которой имеет большое значение в развитии инсулинорезистентности, в том числе, при сахарном диабете 2-го типа.

Экспериментальная часть

Объектами исследования являются малабен – новое вещество с предполагаемой гипогликемической активностью, метформин – широко применяемый препарат для терапии сахарного диабета II типа с доказанной эффективностью[3].

Состояние гипергликемии моделировалось введением адреналина в дозе 1мг/кг подкожно. Определялся исходный уровень глюкозы в крови натощак, а также уровень глюкозы через 1, 2 и 3 часа после введения адреналина. Адреналин стимулирует гликогенфосфорилазу, что активирует гликогенолиз в печени, тем самым вызывая состояние гипергликемии.

Опыт проводился на 21 животном – крысах-самцах линии Wistar массой 150 г. Животных разделили на 3 группы, по 7 животных в каждой группе.

Животным первой группы вводили метформин в дозе 300 мг/кг (с пересчетом дозы на крыс) перорально за 30 минут до введения адреналина.

Животным второй группы вводили малабен в дозе 60 мг/кг перорально за 30 минут до введения адреналина.

Животные 3 группы – контрольные животные, им вводили равный объем воды очищенной за 30 минут до введения адреналина. Далее определяли уровень сахара в крови через 1, 2 и 3 часа после введения адреналина при помощи глюкометра «Сателлит Экспресс». Результаты опыта представлены в Таблице 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ АПРОБАЦИИ АДРЕНАЛИНОВОЙ МОДЕЛИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Количество животных	Исходная глюкоза, моль/л	Через 1 ч	Через 2 ч	Через 3 ч
	Контроль			
1	4,9	15,9	19,9	20,2
2	5,1	16,7	20,1	22,4
3	5,6	15,3	22,3	23,2
4	6,1	16,3	23,1	22,9
5	5,7	-	-	-
6	7,4	19,1	19,0	20,2
7	5,9	18,8	19,1	19
Среднее	**5,8 ±0,81**	**14,3 ±1,57**	**20,5±1,71**	**21,3±1,74**
	Метформин 300 мг/кг			
1	6,3	7,4	9,4	9,9
2	6,6	10,6	15,2	15,8
3	4,3	12,3	15	16,1
4	6,1	11	13,3	14,2

Количество животных	Исходная глюкоза, моль/л	Через 1 ч	Через 2 ч	Через 3 ч
5	5,1	7,3	11,9	12,8
6	6,5	10,5	14,2	15,1
7	7,5	11,7	13,0	15,1
Среднее	**6,0±1,05**	**10,11±1,99**	**13,1±2,01**	**14,1±2,16**
	Малабен 60 мг/кг			
1	5,6	11,9	14,1	15,6
2	5,5	11,4	13,9	14,9
3	5,1	13,4	15,1	16
4	4,2	9,3	9,8	10,5
5	5,3	8,3	9,9	10,7
6	6,3	12,9	9,2	7,2
7	7,0	13,8	14,0	14,3
Среднее	**5,5±0,89**	**11,5±2,08**	**12,2±2,52**	**12,7±3,31**

Выводы

1. Адреналиновая модель гипергликемии может быть использована для начального скрининга веществ с потенциальной противодиабетической активностью.

2. У малабена обнаружена гипогликемическая активность на уровне препарата сравнения – метформина.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, Sixth ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014 [Электронный ресурс].– Режим доступа: http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014

2. Котегов В.П., Колотова Н.В., Булатов И.П., Блудова М.Ю., Пестов Г.Н., Андреев А.И. Экспериментальное изучение противодиабетической активности 4-аминобензоилгидразида янтарной кислоты. Бюллетень сибирской медицины, 2011; №5.

3. Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет, 2010; №3.

SUMMARY

STUDY OF HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF A MALABEN ON THE MODEL OF ADRENALINE HYPERGLYCEMIA

Blinova Yu.N., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The model of an adrenaline hyperglycemia for initial screening of substances with antidiabetic activity is approved. Hypoglycemic activity of a malaben, comparable with activity of a metformine is found.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, adrenaline, malaben, metformine.*

REFERENCES

1. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, Sixth ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014 [Internet resource].– Access mode: http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014

2. Kotegov V.P, Kolotova N.V., Bulatov I.P., Bludova M.Yu., Pestov G.N., Andreyev A.I. Experimental study of 4-aminobenzoilgidrazid succinic acid antidiabetic activity. The bulletin of Siberian medicine, 2011; №5.

3. Smirnova O.M. The role of metformin in the modern strategy of treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus, 2010; №3.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Булыгина А.А., студ. 3 курса; Несен М.В., студ. 3 курса; Ямалетдинова О.Р., студ. 3 курса
Руководитель: **Белых М.А.,** асп. 2-го года обучения
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail**:* belych.mariya@pharminnotech.com

Моделирование неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) у животных возможно с помощью воздействия различными алиментарными факторами. К ним относят холестериновую диету, рацион, обогащенный фруктозой, и разнообразные вариации высокожировой диеты. При формировании диет-индуцированной НЖБП развивается комплекс гистологических и метаболических нарушений в печени, максимально приближенных к клиническим проявлениям данного заболевания у человека.

Ключевые слова: *моделирование, жировая болезнь печени.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является одним из наиболее распространенных заболеваний. Ему подвержено 25-30% населения по всему миру [4]. Распространенность НЖБП в мире значительно увеличилась за последние десятилетия в связи со снижением физической активности и тенденцией к увеличению потребления населением высококалорийной пищи. Гистологически НЖБП проявляется в виде большого накопления липидов капель в клетках печени и сопровождает ожирение, диабет II типа, гиперлипидемию, резистентность к инсулину и другие метаболические синдромы [4].

Важную роль в понимании этиологии и изучении механизмов этого заболевания играет использование приемлемых экспериментальных моделей формирования НЖБП. У животных НЖБП может быть воспроизведена способами, которые можно разделить на две обширные группы: развитие патологии печени, вызванной генетической мутацией, и формирование НЖБП в фенотипе – куда входят диет-индуцированные модели [2].

Поскольку неалкогольная жировая болезнь печени рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома [1], данный факт предполагает использование экспериментальных моделей последнего для формирования НЖБП у животных, например модели с применением рациона, богатого фруктозой. В ней метаболический синдром индуцировали путем кормления крыс кормами с высоким содержанием жира и фруктозы (17% свиного сала и 17% фруктозы, добавляемых к обычному корму) с дополнительным внесением 10% фруктозы в питьевую воду. В результате у крыс к 12-й неделе развивался стеатоз и липоматоз поджелудочной железы [6].

Диета с высоким содержанием жиров также довольно широко используется для формирования стеатоза и неалкогольного стеатогепатита у животных [2, 3].

Известна модель C.S. Lieber и соавт., при которой НЖБП формируется путем интрагастрального кормления животных эмульсией с высоким содержанием растительных жиров (71% от общего рациона). При данной экспериментальной модели на 21-е сутки происходит формирование стеатоза, воспалительной инфильтрации печени на фоне окислительного стресса и инсулинорезистентности [5].

С помощью холестериновой диеты (в состав корма для крыс входило 30% жира, 2% холестерина, 2% сахара, 0,5% холина и 65,5% обычного корма), длившейся 17 недель , авторы смогли добиться проявлений тяжелого стеатоза, жировой инфильтрации и повышения уровней общего холестерина, триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) [4].

При воздействии высокожировой диеты (ВЖД 1) по J.G. Fan и соавт. (10% растительного масла, сала и 2% холестерина от общего состава рациона) у крыс в течение 12-ти недель происходила жировая инфильтрация печени и формировался стеатоз [3].

В основе модели, разработанной отечественными специалистами, лежит пролонгированное воздействие на животных (в течение 180 сут) высокожировой диетой (ВЖД 2), обогащенной топленым говяжьим салом (19%) и холестерином (2%). Такое избыточное потребление жиров является патогенетическим механизмом развития стеатоза печени, позволяет сформировать тяжелую степень стеатогепатита и запустить механизмы фиброгенеза [1].

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НАЖБП У ЖИВОТНЫХ

Модель НЖБП	Полученные изменения	Продолжительность
Фруктозная [6]	Стеатоз, липоматоз поджелудочной железы	12 недель
Растительные жиры [5]	Стеатоз, воспалительная инфильтрация печени, инсулинорезистентность	3 недели
Холестерирования диета [4]	Тяжелый стеатоз, липидные вакуоли, повышение уровня ТГ, общего холестерина, АЛТ, АСТ	17 недель
ВЖД 1 [3]	Жировая инфильтрация, стеатоз	12 недель
ВЖД 2 [1]	Стеатоз, стеатогепатит, фиброз	24 недели

К недостаткам всех вышеперечисленных моделей можно отнести то, что диета может приводить к различной степени развития стеатоза, воспаления и фиброза (таблица 1), что определяется характером рациона (процентное содержание и состав жиров) и продолжительностью его применения.

Проведенный обзор показал, что на сегодняшний день существует большое количество способов моделей диет-индуцированной НЖБП. В зависимости от поставленных задач исследования необходимо выбирать наиболее оптимальный способ, позволяющий сформировать необходимую патологию или изменить требуемые показатели. Это, в свою очередь, позволит определять фармакологическую активность различных препаратов в отношении данных показателей и патологических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бивалькевич Н.В., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П. Методические подходы к экспериментальному моделированию неалкогольной жировой болезни печени. РЖГГК Гепатология, 2015; 4: 39-45.

2. Baumgardner J., Shankar K., Hennings L., et al. A new model for nonalcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high-polyunsaturated fat diet. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol., 2008; 294: 27-38.

3. Fan J.G., Zhong L., Xu Z.J., et al. Effect of lowcalorie diet on steatohepatitis in rats with obesity and hyperlipidemia.World J Gastroenterol , 2003; 9: 2045-2049.

4. Li Long, Lei Li , Ling Chen et al. Effect of oleoylethanolamide on diet-induced nonalcoholic fatty liver in rats. Journal of Pharmacological Sciences, 2015; 127: 244-250.

5. Lieber C.S., Leo M.A., Mak K.M., et al. Model of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Clin Nutr, 2004; 3(79): 502-509.

6. Kitanova M., Popov H., Gancheva S. et al. Effects of vitamin k on liver steatosis and pancreatic lipomatosis in experimental model of metabolic syndrome. Trakia Journal of Sciences, 2016; 4: 351-355.

SUMMARY

EXPERIMENTAL MODELS DIET-INDUCED NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Bulygina A.A. , 3rd year student; Nesen M.V. , 3rd year student; Yamaletdinova O.R., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376

Modeling of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in animals possible with exposure to a variety of nutritional factors. These include the cholesterol diet, a diet rich in fructose, and various variations of high-fat diet. In the formation of diet-induced NAFLD develops a complex of histological and metabolic abnormalities in the liver, as close as possible to the clinical manifestations of the disease in humans.

***Keywords**: modeling, fatty liver disease.*

REFERENCES

1. Bivalkevich N.V. Denisenko J.K., Novgorodtseva T.P. Methodological approaches to the experimental modeling of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology RZHGGK, 2015; 4: 39-45 (in Russ.)
2. Baumgardner J., Shankar K., Hennings L., et al. A new model for nonalcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high-polyunsaturated fat diet. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol., 2008; 294: 27-38.
3. Fan J.G., Zhong L., Xu Z.J., et al. Effect of lowcalorie diet on steatohepatitis in rats with obesity and hyperlipidemia.World J Gastroenterol. , 2003; 9: 2045-2049.
4. Li Long, Lei Li, Ling Chen et al. Effect of oleoylethanolamide on diet-induced nonalcoholic fatty liver in rats. Journal of Pharmacological Sciences, 2015; 127: 244-250.
5. Lieber C.S., Leo M.A., Mak K.M., et al. Model of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Clin Nutr, 2004; 3(79): 502-509.
6. Kitanova M., Popov H., Gancheva S. et al. Effects of vitamin k on liver steatosis and pancreatic lipomatosis in experimental model of metabolic syndrome. Trakia Journal of Sciences, 2016; 4: 351-355.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ С ПЛАТИНОВЫМ ИНДИКАТОРНЫМ ЭЛЕКТРОДОМ

Васильев В.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Апраксин В.Ф.**, старший преподаватель
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vasilyev@anchem.pro

Разработана модель автоматизированного построения кривых потенциометрического окислительно-восстановительного титрования с использованием платинового индикаторного электрода и любого электрода сравнения. Модель позволяет заметно сократить трудозатраты при разработке методики потенциометрического титрования.

Ключевые слова: *потенциометрическое титрование, кривые титрования, окислительно-восстановительное титрование, оптимизация, моделирование, электрод, потенциал.*

Метод потенциометрического титрования находит широкое применение в аналитических целях. Данный метод имеет ряд преимуществ по сравнению с визуальными титриметрическими методами анализа, ввиду его большей чувствительности и отсутствия субъективной ошибки, возникающей при визуальном определении конечной точки титрования. Потенциометрическое титрование даёт возможность определять вещества в мутных и сильно окрашенных растворах, раздельно титровать компоненты смеси веществ и автоматизировать процесс титрования. Одной из возможных реализаций потенциометрического титрования является окислительно-восстановительное титрование с использованием индикаторного платинового электрода.

Рутинный процесс потенциометрического титрования и, тем более, выбор условий анализа при разработке методики, весьма трудоёмок, поэтому цель данной работы заключается в построении математической модели потенциометрического титрования с использованием индикаторного платинового электрода, способствующей снижению трудозатрат при выборе условий анализа и оптимизации методик окислительно-восстановительного потенциометрического титрования, и реализации данной модели с использованием общедоступного программного обеспечения.

Экспериментальная часть

Построение математической модели.

Пусть процесс титрования описывается следующим уравнением реакции: $Red_0 + Ox_\tau = Red_\tau + Ox_0$.

Окисление титруемого вещества: $Red_0 - n_0\bar{e} \rightarrow Ox_0$.

Восстановление титранта: $Red_\tau - n_\tau\bar{e} \rightarrow Ox_\tau$.

Где Red_0 и Red_τ – восстановленная форма титруемого вещества и титранта соответственно, Ox_0 и Ox_τ – окисленная форма титруемого вещества и титранта соответственно и n_0 и n_τ количество электронов, участвующих в соответствующих полуреакциях.

Для указанных процессов справедливы уравнения Нернста:

$Red_0 - n_0\bar{e} \rightarrow Ox_0$ соответствует $E = E^o_0 + \frac{RT}{Fn_0}\ln\frac{[Ox_0]}{[Red_0]}$

$Ox_\tau + n_\tau\bar{e} \rightarrow Red_\tau$ соответствует $E = E^o_\tau + \frac{RT}{Fn_\tau}\ln\frac{[Ox_\tau]}{[Red_\tau]}$

где E, E^o_0 и E^o_τ – окислительно-восстановительный потенциал и стандартный ОВ потенциал титруемого и титранта соответственно, R – универсальная газовая постоянная, T – температура, F – число Фарадея.

Уравнение «баланса переносимых электронов», количество которых в ходе реакции остаётся постоянным:

$$\frac{c_0V_0}{V_0+V_\tau} = n_0[Red_0] + n_\tau[Red_\tau]$$

где c_0 – концентрация эквивалента титруемого вещества, V_0 и V_τ – объёмы титруемого вещества и добавленного титранта, n_0 и n_τ – числа эквивалентности, соответствующие числу электронов, участвующих в полуреакции.

Или с учётом: $\tau = c_\tau V_\tau / c_0V_0$, где τ – степень оттированости: $c_\tau c_0 / (c_\tau + c_0\tau) = n_0[Red_0] + n_\tau[Red_\tau]$

Используя понятие мольной доли и уравнение Нернста:

$$X_{Red_0} = \frac{[Red_0]}{[Ox_0]+[Red_0]} = \frac{1}{[Ox_0]/[Red_0]+1} = \frac{1}{e^{\frac{n_0F(E-E^o_0)}{RT}}+1}$$

Аналогично для титранта: $X_{Red_\tau} = 1\Big/\left(e^{\frac{n_\tau F(E-E^o_\tau)}{RT}}+1\right)$

Равновесные концентрации восстановленных форм в отличие от эквивалентных и с учётом мольных долей:

$$[Red_0] = \frac{1}{n_0}\cdot\frac{c_\tau c_0}{c_\tau + c_0\tau}\cdot X_{Red_0} = \frac{1}{n_0}\cdot\frac{c_\tau c_0}{c_\tau + c_0\tau}\cdot\frac{1}{e^{\frac{n_0F(E-E^o_0)}{RT}}+1}$$

$$[Red_\tau] = \tau\cdot\frac{1}{n_\tau}\cdot\frac{c_\tau c_0}{c_\tau + c_0\tau}\cdot X_{Red_\tau} = \frac{\tau c_\tau c_0}{c_\tau + c_0\tau}\cdot\frac{1}{n_\tau}\cdot\frac{1}{e^{\frac{n_\tau F(E-E^o_\tau)}{RT}}+1}$$

Объединив уравнения, получим: $1 = \frac{1}{e^{\frac{n_0F(E-E^o_0)}{RT}}+1} + \tau\cdot\frac{1}{e^{\frac{n_\tau F(E-E^o_\tau)}{RT}}+1}$

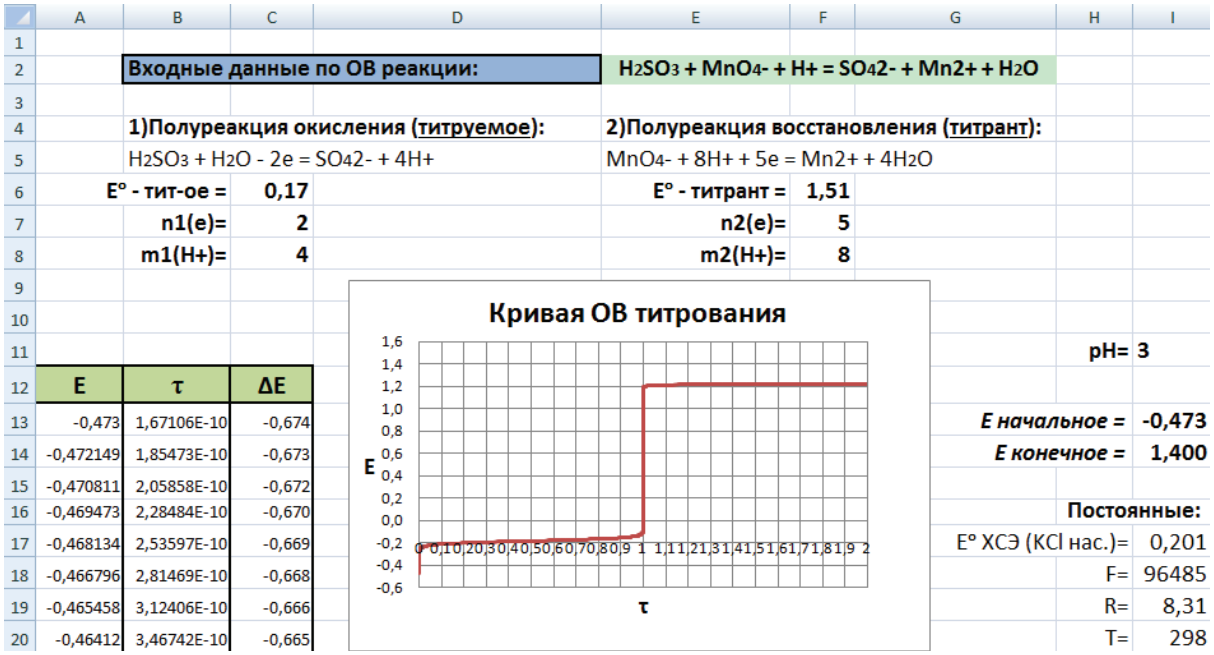
Уравнение $E = f(\tau)$ аналитически не решается, только численно. Но уравнение $\tau = f(E)$ может быть решено аналитически:

$$\tau = \left(1+e^{\frac{n_\tau F(E-E^o_\tau)}{RT}}\right)\Big/\left(1+e^{\frac{n_0F(E^o_0-E)}{RT}}\right)$$

При построении модели, учитывающей pH среды, уравнение принимает вид:

$$\tau = \left(1+10^{-pH\cdot m_\tau(H^+)}\cdot e^{\frac{n_\tau F(E-E^o_\tau)}{RT}}\right)\Big/\left(1+10^{-pH\cdot m_0(H^+)}\cdot e^{\frac{n_0F(E^o_0-E)}{RT}}\right)$$, где $m(H^+)$ – количество протонов, участвующих в полуреакции.

Для реализации построенной модели используется программа по работе с электронными таблицами (MS Excel).



E	τ	ΔE
-0,473	1,67106E-10	-0,674
-0,472149	1,85473E-10	-0,673
-0,470811	2,05858E-10	-0,672
-0,469473	2,28484E-10	-0,670
-0,468134	2,53597E-10	-0,669
-0,466796	2,81469E-10	-0,668
-0,465458	3,12406E-10	-0,666
-0,46412	3,46742E-10	-0,665

Рис. 1. Общий вид инструмента расчёта кривых ОВ титрования.

Входными данными для расчёта являются: параметры полуреакций, pH среды, константы уравнения Нернста и потенциал электрода сравнения.

Значения для построения кривой находятся в левой части рис. 1. Используя введённые данные, модель автоматически рассчитывает 1400 значений потенциала системы относительно водородного электрода, отличающиеся на равные интервалы. Соответственно им рассчитывается степень оттитрованности. Также рассчитывается потенциал системы относительно выбранного электрода сравнения (на рис. 1 это ХСЭ).

Кривая титрования строится по значениям потенциала системы относительно выбранного электрода и соответствующей степени оттитрованности.

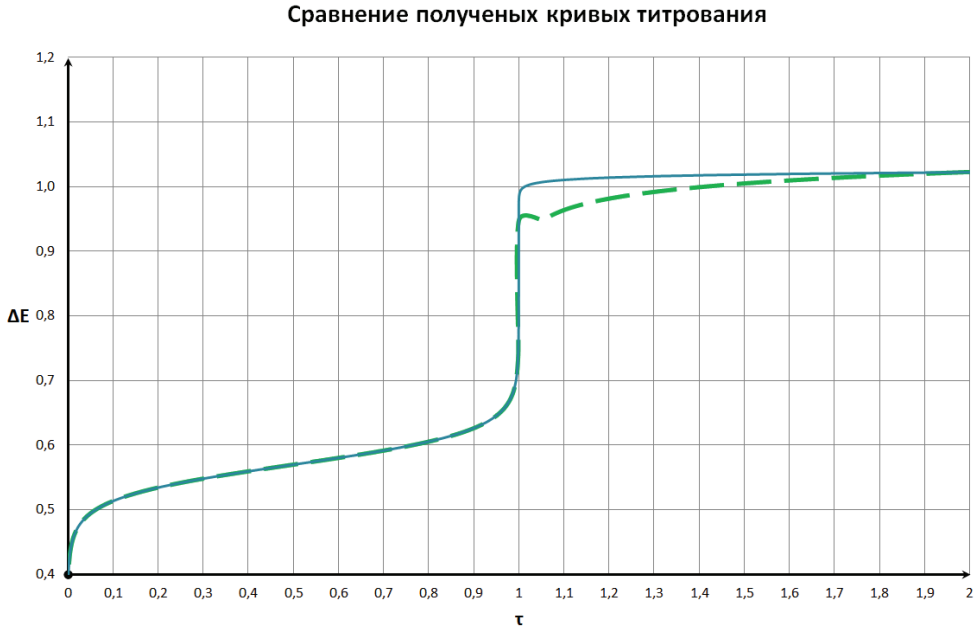


Рис. 2. Сравнение полученных разными методами кривых титрования двухвалентного железа раствором перманганата калия в кислой среде.

Вывод

Построена модель окислительно-восстановительного титрования с платиновым индикаторным электродом и хлорсеребряным электродом сравнения, позволяющая описывать процесс титрования, прогнозировать результаты и предварительно выбирать условия анализа, что позволяет сократить время и трудозатраты при разработке методик количественного химического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В.П. Аналитическая химия. В 2 кн. Кн. 1,2.: Учеб.для студ. вузов, обучающихся по химико-технол. спец. 5-е изд., стереотип. –Москва: Дрофа, 2005. – 749 с.

2. Скорик Ю.А., Дмитриева Е.С. Потенциометрические методы анализа: метод. указания.– СПб. : Изд-во СПХФА, 2010. – 56 с.

SUMMARY

MODELING OF POTENTIOMETRIC TITRATION WITH USING PLATINUM INDICATOR ELECTRODE

Vasilyev V.A., 3d year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A model of the automated construction of redox curves potentiometric titration using platinum indicator electrode and any reference electrode. The model allows significantly reduce labor costs in the development of potentiometric titration method.

Keywords: *potentiometric titration, titration curves, redox titration, optimization, simulation, electrode, potential.*

REFERENCES

1. Vasil'ev, V.P. Analytical chemistry. In 2 books. Bk. 1,2. Textbook for students enrolled in the chemical and primary process. specialist. 5th ed., a stereotype – Moscow: Bustard, 2005. – 749 p.

2. Skorik Y.A. , Dmitrieva E.S. Potentiometric methods of analysis: the method. indications. – SPb. : Publishing house SPHFA, 2010. – 56 p.

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ПРОЦЕССЫ СТРУКТУРИРОВАНИЯ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ КАЗЕИНА И ЖЕЛАТИНА

Васильева П.А., студ. 3 курса; Юсупов Р.Д., студ. 4 курса;
Галеева Ж.В., студ. 4 курса; Высоцкая А.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Дмитриева И.Б.**, докт. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: polina_150596@mail.ru

Методом термического анализа изучены процессы структурообразования в водных растворах желатина и казеина в области изоэлектрической точки, в области pH с положительным и отрицательным зарядом белковых структур.

Ключевые слова: *желатин, казеин, растворы белков, изоэлектрическая точка, термический анализ.*

Белки – самые распространенные естественные полимеры. Функции белков в живом организме разнообразны и важны. Одной из важнейших функций белков в организме является ферментативный катализ химических превращений в клетке и вокруг неё. Не менее важны и другие функции белков в организме, защитная, гормональная, рецепторная и др. [1,2].

Коллоидные свойства белков (адсорбция H^+ и OH^- ионов, заряд белковых цепей, значения точки нулевого заряда, способность адсорбировать различные важные для живых организмов вещества) зависят от баланса между амино- и карбоксильными группами белка. Изменение заряда белка в зависимости от состава водной фазы (pH, ионной силы раствора, содержания веществ, способных повлиять на заряд) определяют пространственную структуру белков – их конформационные превращения, способность к специфическим взаимодействиям и, в конечном счете, определяет их биологическую активность [3,4].

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использовались – желатин и казеин.

Полимер белковой природы – желатин относится к линейным полипептидам, в которых отдельные звенья макроцепи связаны пептидной связью (-NH-CO). Молекулярная масс желатина – составляет в среднем 30000 – 300000 молекулярных единиц массы (Да – Дальтон). В состав молекулы желатина в среднем входят 500 – 600 аминокислотных остатков [1,2].

Сложный белок – казеин является основным белком молока, творога, сыра и образуется из казеиногена при свертывании молока под действием кислот, вырабатываемых молочнокислыми бактериями. Казеин – фосфопротеид, богатый фосфосерином. Казеин относится к важнейшим пищевым белкам, так как в состав казеина входят все незаменимые аминокислоты. Казеин состоит из нескольких фракций, отличающихся аминокислотным составом – α, β и γ казеин. В частности, в состав полипептидной цепи β казеина входит 209 аминокислот, α казеина – 199 аминокислот. Молекулярная масса казеина 75000-100000 [5].

Для исследования свойств данных белков готовились следующие водные растворы белков с концентрацией 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 г /100мл раствора. Навеска белка заливалась дистиллированной водой, выдерживалась при комнатной температуре в течение 30-60 минут, затем стаканчик с раствором белка помещался на водяную баню и выдерживался до растворения белка при температуре 30-40 °C.

Исследования проводились при pH ~3,0; 5,7; 9,0.

Термический анализ проводился следующим образом: в шесть пробирок вводились по 15 мл растворов белков с концентрацией 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 г /100мл соотетственно, затем пробирки помещались в термоблок (термоблок QBH2 фирмы Grant Instruments). В каждую пробирку вставлялся термометр и выдерживались в термоблоке до установления постоянной температуры 90^{0}C, затем пробирки вынимались из термоблока и снимались кривые охлаждения. Измерения температуры производились через каждые 30 секунд. Охлаждение растворов белков осуществлялось в двух режимах: на воздухе при комнатной температуре и в воде со льдом, предварительно выдержанной в холодильнике. Далее строились кривые охлаждения в координатах температура растворов – время охлаждения.

Рассмотрим полученные результаты на примере растворов желатина.

На рис. 1, 2 представлены кривые охлаждения водных растворов желатина с различными концентрациями 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 г /100мл, pH растворов 5,7, полученные при охлаждении на воздухе при комнатной температуре (рис. 1) и в воде со льдом (рис. 2).

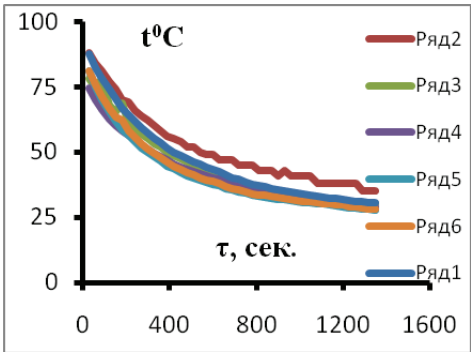


Рис. 1. Кривые охлаждения растворов желатина различной концентрации (1,0;0,8;0,6;0,4;0,2;0,1 г/100 мл – соответственно ряд 2, 1, 6.4,3,5) с pH= 5,7, полученные на воздухе через сутки после приготовления растворов.

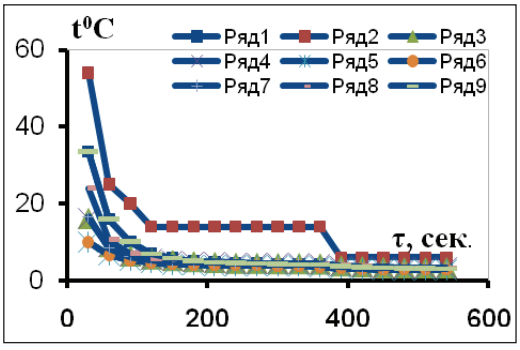


Рис. 2. Кривые охлаждения растворов желатина различной концентрации (1,0;0,8;0,6;0,4;0,2;0,1 г/100 мл – соответственно ряд 2, 1, 6.4,3,5) с pH= 5,7, полученные при охлаждении в воде со льдом через сутки после приготовления растворов.

Видно, что с увеличением концентрации желатина меняется наклон кривых (рис. 1.), что свидетельствует о возможности фазовых переходов второго рода, а при низких температурах (рис. 2.) для концентрированных растворов изменения происходят скачкообразно, что свидетельствует о возможности фазового перехода первого рода, связанного с изменением агрегатного состояния системы.

На рис. 3 приведены кривые охлаждения растворов желатина различной концентрации с pH=3,0. Здесь мы также видим наличие фазовых переходов, особенно проявляющихся в области высоких концентраций желатины.

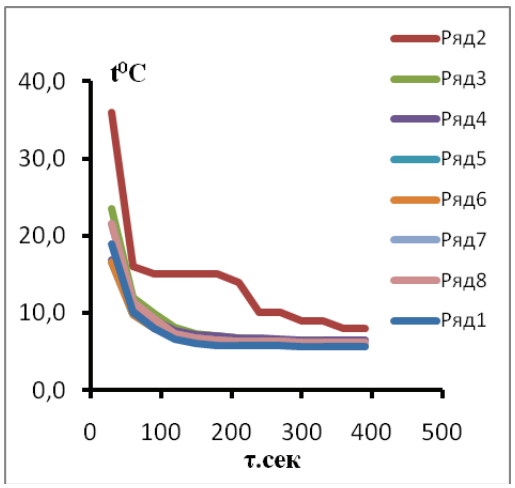


Рис. 3. Кривые охлаждения растворов желатина различной концентрации (1,0;0,8;0,6;0,4;0,2;0,1 г /100 мл – соответственно ряд 2, 1, 6.4,3,5) с pH= 3,0, полученные при охлаждении в воде со льдом через сутки после приготовления растворов.

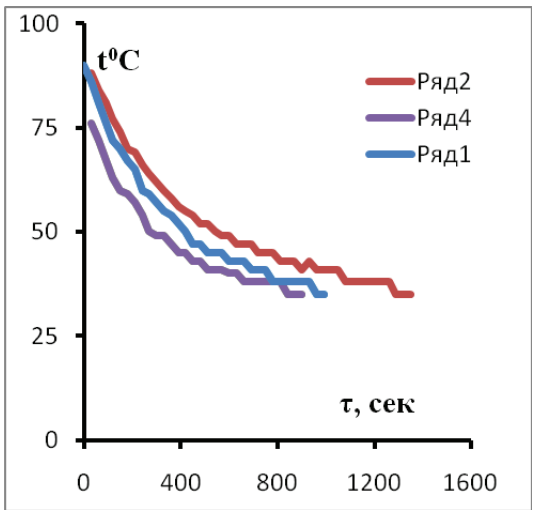


Рис. 4. Кривые охлаждения растворов желатина с концентрацией 1,0г/100 мл и pH- 3,0; 5,9; 9,0 полученные на воздухе через сутки после приготовления растворов.

Значительно сильнее эти эффекты заметны при сравнении данных в концентрированных растворах, имеющих разные pH – 3,0; 5,7; 9,0. На рис. 4. показаны кривые охлаждения для растворов с одинаковой концентрацией желатина и разные pH, полученные через сутки.

Видно, что при различных значениях pH наблюдается незначительные отличия в кривых охлаждения вследствие изменения структуры молекулы белка. В кислой области pH пептидные цепи белка заряжены положительно, а в щелочной области отрицательно. Электростатические силы отталкивания способствуют образованию более устойчивых коллоидных растворов, а в воде при pH= 5,7 (вблизи иэоэлектрической точки -ИЭТ) молекулы желатина сворачиваются и коагулируют.

Здесь сказываются два эффекта: достаточно высокая концентрация желатины, приводящая при определенной температуре к студнеобразованию и изменение пространственной структуры молекул белка с изменением pH.

Аналогичные результаты получены и для водных растворов казеина, однако в исследуемой области концентраций структурирование казеина значительно слабее, что подтверждается результатами измерения вязкости исследованных растворов белков.

Выводы

Сопоставление экспериментальных результатов термического анализа показывают, что на процессы агрегации, структурообразования в растворах белков влияют температура, pH растворов, концентрация белка в растворе и природа белка, в том числе наличие в белке различных функциональных групп помимо амино- и карбоксильных. В отличие от желатины в казеине высокое содержание фосфосерина, поэтому казеин можно отнести к фосфопротеидам. Желатин относится к линейным полипептидам и более протяженные пептидные цепи отдельных молекул желатина более легко связываются между собой, чем казеин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка. – М.: Книжный дом «Университет», 2002. – 376 с.

2. Биохимия. Учебник. Под редакцией Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД., 2004. – 784 с.

3. Чухно А.С., Дмитриева И.Б., Колодеева С.С., Мартынов Д.В. Адсорбция ионов H^+ и OH^- на коллагене. Вестник СпбГУ, 2011; 4(3): 87-95.

4. Чухно А.С., Дмитриева И.Б., Банкина А.Н., Бриллиантова Е.Ю. Изучение взаимодействия белков с биологически активными азотсодержащими гетероциклическими соединениями при различных значениях pH. Бутлеровские сообщения, 2013; 34(5): 91-99.

5. Химия и физика молока. Учебное пособие. – Оренбург: ГОУ ОГУ, 2004. – 137 с.

SUMMARY

INFLUENCE OF TEMPERATURE ON PROCESSES OF STRUCTURING WATER SOLUTIONS OF CASEIN AND GELATIN

Vasilyeva P. A., 3rd year student; Yusupov R. D., 4th year student;
Galeyeva Zh. V., 4th year student; Vysotskaya A. A., 4th year student
St. Petersburg state chemical and pharmaceutical academy
197376, St. Petersburg, st. of the prof. Popov, 14, Russian Federation

The method of the thermal analysis studied processes of structurization in water solutions of gelatin and casein in the field of an isoelectric point, in the area pH with a positive and negative charge of proteinaceous structures.

Keywords: *gelatin, casein, solutions of proteins, isoelectric point, thermal analysis.*

REFERENCES

1. Finkelstein A.V., Ptitsyn O.B. Fizika of protein. – M.: Book house “University”. 2002. – 376 p.

2. Biochemistry. Textbook. – M.: GEOTAR-MED. 2004. – 784 p.

3. Chukhno A.S., Dmitriyev I.B. Adsorption of ions of N and IT – on collagen.Bulletin of St.Petersburg State University, 2011; 3: 87-95.

4. Chukhno A.S., Dmitriyev I.B., Bankin A.N., Brilliantov E.Yu. Studying of interaction of proteins with biologically active nitrogen-containing heterocyclic compounds at various pH values. Butlerovsky messages, 2013; 34(5): 91-99.

5. Chemistry and physics of milk. Manual. – Orenburg: GOU OGU, 2004. – 137 p.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЧАСТИЦ НА КИНЕТИКУ КОАГУЛЯЦИИ

Газизова К.Д., студ. 3 курса
Руководители: **Кучук В.И.**, канд. хим. наук, доц.; **Широкова И.Ю**., канд. хим. наук.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* karina.com@mail.ru

Проведено исследование кинетики коагуляции латексов полистирола методом спектрофотометрии. Выявлены коллоидно-химические закономерности изменения агрегативной устойчивости полимерных частиц в зависимости от величины концентрации дисперсной фазы.

Ключевые слова: *наноразмерные латексы полистирола, теория кинетики быстрой коагуляции Смолуховского, агрегативная устойчивость дисперсных систем, период половинной коагуляции.*

Мировой научный прогресс идет в ногу с развитием инновационных наноразмерных полимерных материалов, центральное место в изучении которых занимают вопросы регулирования агрегативной устойчивости в присутствии электролитов и особенности кинетики коагуляции дисперсных систем.

Экспериментальная часть

Цель данной работы состояла в исследовании агрегативной устойчивости латексов полистирола при различных концентрациях дисперсной фазы в среде физиологического раствора.

Объектами выбраны монодисперсные сферические частицы полистирола с диаметром D=51 нм, обладающие отрицательным зарядом поверхности за счет диссоциации поверхностных сульфогрупп. Такие наноразмерные материалы представляют научный интерес как своеобразные модельные объекты, но в большей степени необходимость изучения латексных дисперсий обусловлена их огромной значимостью в связи с расширением области использования. Исследования объектов проводили при четырех различных концентрациях частиц, последовательно увеличивающихся в пять раз, в пределах диапазона 10^{11}-10^{13} частиц/см^3. Концентрацию электролита во всех сериях исследований поддерживали постоянной (C_{NaCl} = 0,15 моль/л).

Выбор методики изучения агрегативной устойчивости исследованных дисперсий обусловлен рядом особенностей: размером частиц, степенью разбавления системы (численной концентрацией частиц, дисперсностью), методикой расчета, принципом обработки полученных данных и способом представления результатов эксперимента [1]. Так, частицы малого размера (диаметр менее 0,2 мкм) методически более обосновано исследовать спектрофотометрическим методом. Он основывается на применении законов Бугера-Ламберта-Бера, уравнения Рэлея, соотношения Геллера, позволяет рассчитать размер и число частиц, а затем и степень агрегации как отношение исходной численной концентрации к текущей:

$$m=\frac{n_0}{n_\tau} \quad (1)$$

В работе измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре КФК-3КМ в диапазоне длин волн 325-1000 нм. Снятие спектра поглощения золей с различной концентрацией дисперсной фазы проводили через равные промежутки времени в течение всего эксперимента. Обработка результатов исследования предполагает применение последовательных математических преобразований экспериментальных данных с последующим использованием таблиц «Характеристических функций светорассеяния дисперсных систем» (Кленин В.И., Щеголев С.Ю., Лаврушин В.И.). Основными характеристическими функциями являются коэффициент рассеяния (фактор эффективности рассеяния) K и волновой экспонент n^* – показатель степени при длине волны в соотношении Ангстрема ($\tau \sim \lambda^{-n^*}$). Данные характеристические функции зависят от относительного радиуса частиц α и от показателя преломления $m_{отн}$.

$$\alpha=\frac{2\pi r\mu_{ср}}{\lambda} \quad (2)$$

$$m_{отн}=\frac{\mu_ф}{\mu_{ср}} \quad (3)$$

$$\tau=2,3D_{ср} \quad (4)$$

Для экспериментального определения волнового экспонента с помощью спектрофотометра была найдена зависимость оптической плотности D дисперсий латексов полистирола от длины волны λ. Прологарифмировав полученные значения функции и аргумента, получили линейную зависимость lgD-lgλ. Тангенс угла наклона прямой, взятый с обратным знаком, соответствует волновому экспоненту.

$$lgD=B' - n^* lg\lambda \quad (5)$$

Таким образом, по найденному волновому экспоненту n^* и вычисленному значению относительного показателя преломления m можно найти табличные значения коэффициента рассеяния K и относительного размера частиц α. Они в свою очередь определяют радиус r и число частиц золя n, а соответственно и степень агрегации m (изменение абсолютного количества частиц).

$$\lambda'=\frac{\lambda_{ср}}{\mu_{ср}} \quad (6)$$

$$r = \frac{\alpha\lambda}{2\pi\mu_{ср}} \quad (7)$$

$$n = \frac{1{,}26 \cdot 10^{17}\tau}{(\lambda')^2 \cdot K(\alpha,\ m_{отн}) \cdot \alpha^2} \quad (8)$$

Далее проводили исследования описанным методом кинетики коагуляции на примере монодисперсных систем с различными концентрациями дисперсной фазы. Самой разбавленной из рассматриваемых систем стал золь с концентрацией частиц 4·1011 частиц/см^3, самой концентрированной – 2·1014 частиц/см^3. Сравнение степени агрегации для четырех систем, последовательно отличающихся друг от друга концентрацией в 5 раз, и общего хода зависимости степени агрегации от времени наблюдения позволяет оценить кинетику коагуляции дисперсных систем и сравнить полученные данные с классической теорией быстрой коагуляции Смолуховского [2]. Понятие времени (периода) половинной коагуляции θ подразумевает время коагуляции, в течение которого общая концентрация частиц уменьшается до половины от начальной концентрации первичных (единичных) частиц. Выражение для концентрации частиц через время коагуляции τ:

$$n_{\Sigma} = \frac{n_0}{1+\tau/\theta} \quad (9)$$

Согласно теории кинетики коагуляции, различают быструю и медленную коагуляцию. При быстрой коагуляции все столкновения частиц эффективны, т.е. приводят к слипанию частиц. Время половинной коагуляции в данном случае:

$$\theta_б = \frac{3\eta}{4\kappa T n_0} \quad (10)$$

где η – вязкость раствора электролита Па·с, *k* – постоянная Больцмана Дж/К, *T* – абсолютная температура, n_0 – число частиц золя в начальный момент времени, частиц/м^3.

При быстрой коагуляции константа скорости зависит только от температуры и вязкости среды. Время половинной коагуляции, кроме того, уменьшается с ростом концентрации дисперсной фазы. Агрегативная устойчивость систем соответственно увеличивается с ростом вязкости, понижением температуры и концентрации дисперсной фазы.

Эксперимент позволяет подтвердить влияние исходного числа частиц на скорость коагуляции. Однако сопоставление опытных зависимостей степени агрегации m (τ) с рассчитанными в рамках теории Смолуховского при условии быстрой коагуляции частиц требуют проведения дополнительных экспериментов.

Вывод

Изучение методом спектрофотометрии кинетики коагуляции и агрегативной устойчивости серии наноразмерных латексов полистирола с концентрациями 4·1011, 2·1012, 1·1013, 5·1013 частиц/см^3 показало, что скорость коагуляции существенно зависит от концентрации дисперсной фазы. С ростом исходного числа частиц растет скорость коагуляции. Наблюдаемые скорости коагуляции латексов в среде физиологического раствора (CNaCl =0,15 моль/л) сопоставимы с рассчитанными по теории быстрой коагуляции Смолуховского.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gazizova K.D., Shirokova I.Yu., Kuchuk V.I., Shevchenko N.N., Baigildin V.A. The use of different methods for the study of aggregative stability of MMA latexes with modified surface. Modern problems of polymer science, 12-th International Saint-Petersburg Conference of Young Scientists / Program and abstract book, 2016: 101.

2. Широкова И.Ю., Кучук В.И., Беляев А.П. , Шевченко Н.Н., Голикова Е.В. Агрегативная устойчивость дисперсных систем. Часть 1. Исследование электроповерхностных свойств и кинетики коагуляции монодисперсных полимерных частиц с карбоксилированной поверхностью. Бутлеровские сообщения, 2014; 37(2):29-38.

SUMMARY

THE STUDY OF THE EFFECT OF PARTICLE CONCENTRATION ON THE COAGULATION KINETICS

Gazizova K.D., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaseutical Academy;
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

The theme of this paper is investigation of coagulation kinetics of polystyrene latex by spectrophotometry. The change of aggregative stability the polymer particles as a function of dispersed phase concentration was found for wide range of number of particles.

Keywords: *nanosize polystyrene latex, Smoluchowski rapid coagulation equation, aggregate stability of disperse systems, half-life of coagulation.*

REFERENCES

1. Gazizova K.D., Shirokova I.Yu., Kuchuk V.I., Shevchenko N.N., Baigildin V.A. The use of different methods for the study of aggregative stability of MMA latexes with modified surface. – Modern problems of polymer science, 12-th International Saint-Petersburg Conference of Young Scientists / Program and abstract book, 2016:101 (in Russ.)

Shirokova I.Yu., Kuchuk V.I., Belyaev A.P., Shevchenko N.N., Golikova E.V. Aggregative stability of disperse systems. Part 1. Investigation of surface electrical properties and coagulation kinetics of monodisperse polymer particles with carboxylated surface. Butlerov Communications, 2014; 37(2):29-38. (in Russ.).

К ВОПРОСУ ОБ АГРЕГАТИВНОЙ НЕУСТОЙЧИВОСТИ РАЗНОИМЕННО ЗАРЯЖЕННЫХ ДИСПЕРСИЙ

Газизова К.Д., студ. 3 курса
Руководители: **Кучук В.И.**, канд. хим. наук, доц.; **Широкова И.Ю.**, канд. хим. наук.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* karina.com@mail.ru

Исследована кинетика гетерокоагуляции монодисперсных полимерных частиц близкого размера с разными поверхностными функциональными группами. Показано, что изменение количественного соотношения частиц влияет на параметры процесса, но во всех рассмотренных случаях приводит к агрегации.

Ключевые слова: *агрегация, электрокинетический потенциал, устойчивость, гетерокоагуляция.*

Гетерокоагуляция является одним из перспективных и активно исследуемых способов получения коллоидных полидисперсных систем, содержащих различные по своей природе, величине заряда и потенциала частицы. Поэтому для регулирования свойств таких систем необходимо исследовать агрегативную устойчивость, определяемую балансом сил притяжения и отталкивания между частицами дисперсной фазы. Одним из возможных вариантов изучения гетерокоагуляции является рассмотрение процесса в модельных системах, где использованы объекты с четко определенными параметрами поверхности и дисперсности.

Экспериментальная часть

Целью работы было изучить процесс гетерокоагуляции на примере бинарных смесей латексов, частицы которых при близких размерах и абсолютной величине электрокинетического потенциала обладают разноименным поверхностным зарядом. Основное внимание уделялось определению влияния на процесс коагуляции соотношения частиц разного знака в смеси. В качестве объектов исследования были выбраны латексы полистирола с аминированной и карбоксилированной поверхностями [1]. Характеристики объектов приведены в табл. 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБЪЕКТОВ

№ образца	Средний диаметр, а, мкм	Поверхностные функциональные группы	Электрокинетический потенциал (при $pH_{ест}$), ξ, мВ
1	0,19	$-NH_2$	+53
2	0,23	-COOH	-54

Исследование гетерокоагуляции проводили методом спектротурбидиметрии в течение часа, результаты представлялись в виде зависимости степени агрегации от времени. В качестве дисперсионной среды была использована дистиллированная вода при естественном значении pH (5,5-5,8) без добавления электролитов.

В ходе работы установлено, что во всех экспериментах со смесью латексов коагуляция протекает интенсивно с последующим выходом на плато, в результате чего степень агрегации системы остается постоянной после достижения определенной величины.

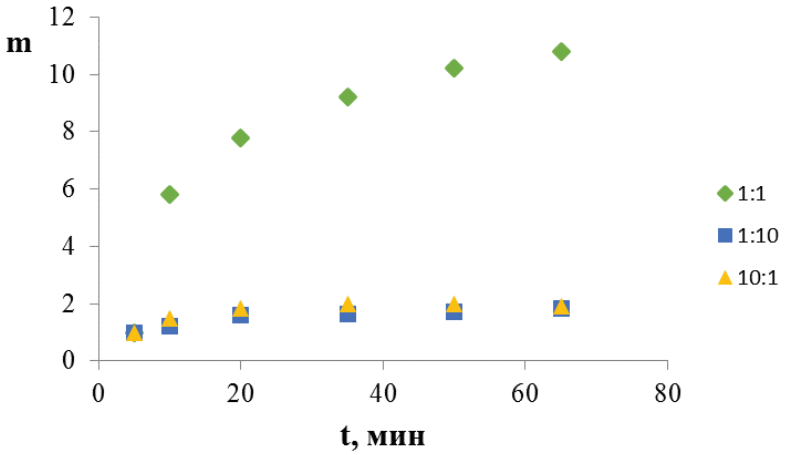


Рис. 1. Зависимость степени агрегации смесей аминированного и карбоксилированного латексов от времени наблюдения при различных соотношениях частиц.

Отмечено, что большую роль в процессе гетерокоагуляции играет соотношение численной концентрации частиц (рис. 1). При соотношении 1:1 групп частиц близких по размеру, но различных по своей природе и знаку заряда поверхности степень агрегации приблизительно в 5 раз больше, чем при соотношении 1:10, независимо от преобладания аминированных или карбоксилированных частиц. Возможные механизмы протекания гетерокоагуляции описываются во многих работах [2,3]. В данном опыте предположительно, что достижение более высокого значения степени агрегации (m=12) для смеси образцов №1 и №2, взятых в соотношении 1:1, можно объяснить формированием гораздо более крупных и сложных агрегатов, чем при условии только парного взаимодействия частиц.

Вывод

В результате выявлено, что агрегативная устойчивость бинарных смесей синтетических латексов, содержащих отрицательно и положительно заряженные частицы, зависит от соотношения численной концентрации частиц. При этом гетерокоагуляция приводит к образованию сложных агрегатов, дающих при соотношении 1:1 степень агрегации порядка 12, а при соотношениях 1:10, независимо от преобладания положительного или отрицательного поверхностного заряда частиц латексов, – около 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Широкова И.Ю., Бородулина П.А., Давтян Г.Д., Терещенко М.С., Шпилина И.Д., Кучук В.И., Беляев А.П., Шевченко Н.Н., Голикова Е.В. Исследование гетерокоагуляции монодисперсных латексов полистирола. Тезисы докладов IV Международной конференции «Коллоиды и поверхности – 2015», 2015; с. 87.

2. Сергеева М.Н. Агрегативная устойчивость смесей коллоидного кремнезема и синтетического латекса. Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата химических наук. – Москва, 2009.

3. Вережников В.Н., Останкова И.В., Левин М.Н., Шестаков А.С. Двухстадийный механизм коагуляции гидрозоля нанокристаллической целлюлозы и синтетического латекса. Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация, 2010; 2:12-18.

SUMMARY

AGGREGATE STABILITY OF AMINATED AND CARBOXYLATED LATEXES MIXTURES IN THE HETEROCOAGULATION PROCESS

Gazizova K.D., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaseutical Academy;
14, Prof. Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

Investigation of heterocoagulation kinetics of monodisperse polymer particles of similar size with different surface functional groups is the goal of this paper. Change in the quantitative ratio of the particles affect the process flow mechanism, but in all cases leads to aggregation.

Keywords: *aggregation, electrokinetic potential, colloidal stability, heterocoagulation.*

REFERENCES

1. Shirokova I.Yu., Borodulina P.A., Davtyan G.D., Tereshenko M.S., Shpilina I.D., Kuchuk V.I., Belyaev A.P., Shevchenko N.N., Golikova E.V. Investigation of monodisperse polystyrene latex heterocoagulation / Book of abstracts IV International conference «Colloids and surfaces – 2015», 2015; p.87.

2. Sergeeva M.N. Aggregate stability of mixtures of colloidal silica and synthetic latex. Abstract of dissertation for the degree of Candidate of Chemical Sciences. – Moscow, 2009.

3. Verezhnikov V.N., Ostankova I.V., Levin M.N., Shestakov A.S. The two-stage mechanism of coagulation of nanocrystalline cellulose gidrosol and synthetic latex. VSU Vestnik, series: Chemistry. Biology. Pharmacy, 2010; 2:12-18.

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВНУТРИВЕННОГО СТРУЙНОГО ВВЕДЕНИЯ ЦИТОФЛАВИНА

Дёмкина А.А.[1], студ. 3 курса; Леонтьева М.О.[1], студ. 3 курса;
Сальникова В.А.,[1] студ. 3 курса; Урюпина А.А.[1], студ. 3 курса
Руководители: **Вишневецкая Т. П.[1]**, к.м.н, доц.; **Любишин М. М.[2]** – к.б.н.
[1] – ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова
195067, Пискарёвский пр. 47, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] – Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Lmo96@mail.ru

Изучено изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений у лабораторных крыс после внутривенного струйного введения цитофлавина и сравнение с адреналином.

Ключевые слова: *Цитофлавин, артериальное давление, адреналин.*

Проблема гипотонических состояний и способов их устранения является одной из важных задач в условиях современного стационара. Для достижения вазопрессорного эффекта используются адреномиметики, глюкокортикоиды и др. Основным препаратом для экстренной ситуации является фенилэфрин (мезатон). Однако в клинической практике врачи сталкиваются с его отсутствием.

Поэтому перед фармакологами стоит задача поиска новых препаратов для достижения цели-повышения АД. В тканях человека и млекопитающих обнаружены рецепторы, по отношению к которым внутриклеточный сукцинат действует как лиганд. Первоначально данные рецепторы считались орфанными и были обозначены как GPR91. В последующем была определена высокая избирательная активность к сукцинату и, поскольку они оказались нечувствительными к остальным компонентам цикла Кребса и другим протестированным фармакологическим агентам, они получили второе название – SUCNR1. GPR91 принадлежат к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками. Активность сукцинатных рецепторов важна при состояниях, сопровождающихся накоплением внеклеточног сукцината. Внутривенное введение сукцината у крыс приводило к повышению уровня ренина плазмы крови и умеренному повышению среднего артериального давления.[2] Эффект отсутствовал у GPR91-дефицитных животных. В связи с этим в настоящее время ряд исследователей рассматривают сукцинат как один из возможных метаболических регуляторов ренин-ангиотензиновой системы, функция которых осуществляется через GPR91 почек.

В связи с вышеизложенным возникла необходимость проведения исследования влияния комплексного препарата цитофлавин, включающего в состав янтарную кислоту(сукцинат), на показатели артериального давления у животных. В современной фармакологии перспективным направлением считается изучение сукцинатных рецепторов в качестве перспективных мишеней фармакотерапии. Известно, что сукцинат, входящий в состав препарата Цитофлавин, потребляется как минимум в трёх метаболических реакциях, каждая из которых сопровождается выработкой энергии в форме АТФ. Увеличение количества сукцината позволяет фосфорилировать большее число белков. Чем больше вводимая доза Цитофлавина, тем с большей силой активируется сукцинатоксидазное окисление. Также, в состав препарата входит предшественник ФАД – рибофлавин, что позволяет данному препарату покрыть большой участок важнейших для производства энергии реакций [5].

Целью исследования является изучение изменения артериального давления, частоты сердечных сокращений и состояния ЭКГ у лабораторных крыс после внутривенного струйного введения цитофлавина.

Экспериментальная часть

Исследование проводилось на базе ФГБУ НИИ гриппа Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Санкт-Петербург. Было использовано 18 крыс массой от 180 до 200 грамм.12 крысам (6 самцам и 6 самкам) в латеральную хвостовую вену был однократно введён цитофлавин в дозе 1,5 мл/кг массы.6 крысам (самкам) в латеральную хвостовую вену был однократно введён эпинефрин (адреналин) в дозе 0,1 мг/кг массы. Измерение артериального давления и ЧСС проводилось до введения препарата, через 5 минут, через 10 и через 15 минут. Регистрация ЭКГ проводилась до введения препарата и через 20 минут после введения изучаемого вещества. Для регистрации артериального давления и частоты сердечных сокращений была применена система неинвазивного измерения кровяного давления грызунов «Систола», автономная нагревательная платформа-термостат. Каждая крыса по очереди была помещена в удерживающее устройство (рестрейнер) для фиксации грызунов. Специальная защелка позволила надежно закрепить запирающую пластину и ограничить двигательную активность животного.

Рестрейнер был установлен на автономную нагревательную платформу-термостат для грызунов мелкого и среднего размера, которая позволила подогревать особь до требуемой температуры, удерживать указанную температуру длительное время. После нагревания и десятиминутной адаптации животного в рейстрейнере проводилось фоновое измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Встроенная помпа системы «Систола» автоматически нагнетала давление в хвостовой манжете до прекращения пульсаций кровотока, а затем, медленно снижая давление, измеряла систолическое и диастолическое давление на основе показаний инфракрасного датчика пульса, одеваемого на хвост животного. В качестве препарата сравнения был выбран эпинефрин (адреналин), поскольку по спектру фармакодинамического эффекта этот препарат ближе всего к действию сукцинатов. [1] Он вызывает активацию ренин – ангиотензиновой системы (β2 рецепторы) и возбуждение α1 рецепторов.

Данные изменений АД у крыс после введения цитофлавина представлены в таблице**.**

Таблица

РЕЗУЛЬТАТ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРЫС ЧЕРЕЗ ОПРЕДЕЛЕННЫЙ ПРОМЕЖУТОК ВРЕМЕНИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЦИТОФЛАВИНА

Результат измерения артериального давления у крыс через определенный промежуток времени после введения цитофлавина.

Имя крысы	Вес(г)	До введения препарата			5 минута				10 минута				15 минута			
		АД систолическое	АД диастолическое	Среднее давление	АД систолическое	АД диастолическое	Среднее давление	Изменение в сравнении с исходным (Ед)	АД систолическое	АД диастолическое	Среднее давление	Изменение в сравнении с исходным (Ед)	АД систолическое	АД диастолическое	Среднее давление	Изменение в сравнении с исходным (Ед)
1♂	180	125	110	115	135	115	122	7	148	132	137	22	150	134	139	24
2♂	180	143	110	121	140	102	115	-6	141	124	130	9	149	134	139	18
3♂	196	138	117	124	174	132	146	22	148	120	129	5	147	122	130	6
4♂	170	145	125	132	150	132	138	6	147	121	130	-2	149	118	128	-3
5♂	215	140	121	127	157	125	136	8	160	133	142	15	167	141	150	22
6♂	200	146	128	134	152	136	141	7	144	131	135	1	159	136	144	10
1♀	240	127	91	103	131	110	117	14	127	100	109	6	128	105	113	10
2♀	220	115	96	102	130	107	115	12	129	105	113	11	125	108	114	11
3♀	260	128	108	115	122	97	105	-9	130	106	114	-1	127	110	116	1
4♀	250	128	114	119	132	120	124	5	137	118	124	6	137	120	126	7

Умеренный гипертензивный эффект цитофлавина вероятнее всего связан с действием янтарной кислоты (сукцината) на сукцинатные рецепторы почек ,при возбуждении которых происходит синтез ренина. При капельном введении такого эффекта не отмечается, так как сукцинат быстро усваивается. Поэтому требуется струйное введение препарата.

Вывод

При струйном введении цитофлавина наблюдается умеренное и кратковременное повышение АД без изменения ЧСС и показателей ЭКГ. Полученные результаты дают основания для дальнейшего изучения гипертензивного эффекта препарата с целью его применения при гипотонических состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валеев В.В., Коваленко А.Л., Таликова Е.В., Дельвиг-Каменская Т.В. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований). Антибиотики и химиотерапия, 2015; 60(9/10): 33-37.

2. He W., Miao F.J., Lin D.C. et al. Critic acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. Nature, 2004; 429(6988):188-193.

3. Оковитый С.В., Радько С.В., Шустов Е.Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии. Химико-фармацевтический журнал, 2015; 49 (9).

4. Суслина З.А., Танашян М.М., Смирнова И.Н. и др. Антиоксидантное и нейротрофическое действие Цитофлавина при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Вестник СПб. гос. мед. академ, 2002; 3: 110-114.

5. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей– СПб.: Б. И., 2005. – 36 с.

SUMMARY

STUDYING OF THE INDEXES OF RATS ARTERIAL PRESSURE AFTER INTRAVENOUS CITOFLAVIN JEN INFUSION

Demkina A.A., 3rd year student; Leonteva M.O., 3rd year student;
Salnikova V.A., 3rd year student; Urupina A.A. 3rd year student
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
47, Piskarevskij prospect, St. Petersburg, Russian Federation, 195067

The change of blood pressure and heart rate after Citoflavin jet infusion was studied and compared to Adrenaline.

Keywords: *Citoflavinum, blood pressure, Adrenalin.*

REFERENCES

1. Valeev V.V., Kovalenko A.L., Talikova E.V., Delwig-Kamenskaya T.V. Biological functions of succinate (review of the foreign experimental researches) Antibiotics and chemotherapy, 2015. – 60(9/10): 33-37 (in Russ.)

2. He W., Miao F.J., Lin D.C. et al. Critic acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors. Nature, 2004; 429(6988): 188-193.

3. Okovitiy S.V., Radko S.V., Shustov E.B. Succinate receptors (SUCNR1) as a perspective target of drug therapy. Chemical & Pharmaceutical journal, 2015; 49 (9) .

4. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Smirnova I.N. Antioxidant and neurotrophic effect of Citoflavin in chronic cerebrovascular diseases. Vestnik of the SPb st. med. acad., 2002; 3: 110-114.

5. Afanasyev V.V. Citoflavin in intensive care – teaching book for doctors – SPb.: Б. И., 2005. – 36 p.

АНТИАГРЕГАНТНЫЕ СВОЙСТВА 5-НТ$_{2А}$-АНТАГОНИСТА СОЕДИНЕНИЯ РУ – 476

Джимбеева Д.А., студ. 5 курса

Руководители: **Яковлев Д. С.,** д.м.н.,; **Мальцев Д. В.,** к.б.н.

Волгоградский государственный медицинский университет,

400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1, Российская Федерация

E-mail: danara9494@mail.ru

Установлена способность нового 5-НТ$_{2А}$-антагониста соединения – РУ – 476 эффективно снижать уровень серотонининдуцированной агрегации тромбоцитов.

Ключевые слова: *РУ-476, антиагрегантные свойства, 5-НТ$_{2А}$-антагонист.*

В настоящее время в практической медицине используется ряд средств, корректирующих нарушения гемостаза и транзиторные цереброваскулярные расстройства, в том числе мигренозные состояния, у которых доказана 5-НТ$_{2А}$-антагонистическая активность [1]. Однако уже имеющиеся лекарственные средства (ципрогептадин, метерголин, рисперидон) являются менее специфичными препаратами второго ряда, которые так же обладают целым рядом побочных эффектов и противопоказаний [2]. Принимая это во внимание актуальным и целесообразным является поиск новых эффективных соединений с 5-НТ$_{2А}$-антисеротониновым действием, демонстрирующих антиагрегантный эффект в условиях моделирования серотониновой нагрузки. Ранее было выявлено вещество, производное бензимидазола РУ-476 [3], потенциально перспективное для углубленного изучения в отношении противомигреневого действия. В настоящем исследовании **целью** явилось изучение его влияния на уровень агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом и серотонином.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. Изучение антиагрегантной активности проводилось на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов («Биола», г. Москва) по методу Born G.V., в модификации Габбасова З.А. и др. [4,5]. Метод основан на измерении светопропускания в оптическом канале изменяющегося количества тромбоцитов. Исследование проводилось на крови кроликов-самцов породы «Шиншилла» массой 3-3,5 кг. У кролика из краевой ушной вены забиралась кровь, стабилизировалась 3,2% раствором цитрата натрия (рН 6,0) в соотношении 9:1. Кровь центрифугировали в течение 12 мин при 1000 об/мин. Эксперименты выполняли на богатой тромбоцитами плазме, которую получали по методу Люсова В. А. и Белоусова Ю. Б. [6]. В кювету агрегометра вносили 270 мкл богатой тромбоцитами плазмы, после чего в опытном измерении добавляли 30 мкл индуктора. В контрольном измерении в кювету предварительно вносилось изучаемое вещество – РУ-476 (синтезированно в НИИ ФОХ Южного Федерального университета под рук. В.А. Анисимовой, А.С. Морковника) объемом 10 мкл, после 5 мин инкубации добавлялся индуктор и фиксировался уровень агрегации. Агрегацию индуцировали АДФ (аденозин-5-дифосфорная кислота) (5 мкМ) или серотонином (1 мкМ). В качестве препарата сравнения использована ацетилсали-

циловая кислота (АСК) (100 мкМ) и 5-HT_2-антагонисты кетансерин (10 мкМ) и ципрогептадин (10 мкМ).

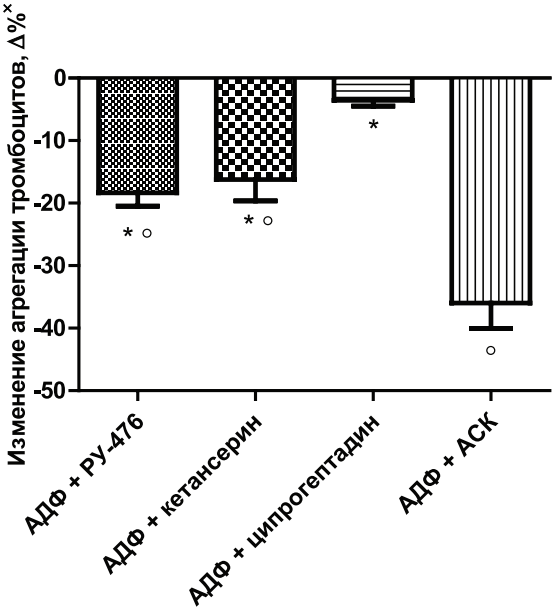


Рис. 1. Влияние соединения РУ-476 на АФД-индуцированную агрегацию тромбоцитов кролика в сравнении с ципрогептадином, кетансерином и кислотой ацетилсалициловой (M±m).
Примечания: АДФ – аденозин-5-дифосфорная кислота; АСК – ацетилсалициловая кислота; x – Δ% между контрольным и опытным измерениями; Изменения относительно показателей ципрогептадина ° ципрогептадина, *кислоты ацетилсалициловой, статистически значимы (нормальное распределение, однофакторный дисперсионный анализ с постобработкой тестом Ньюмена-Кеулса, p≤0,05).

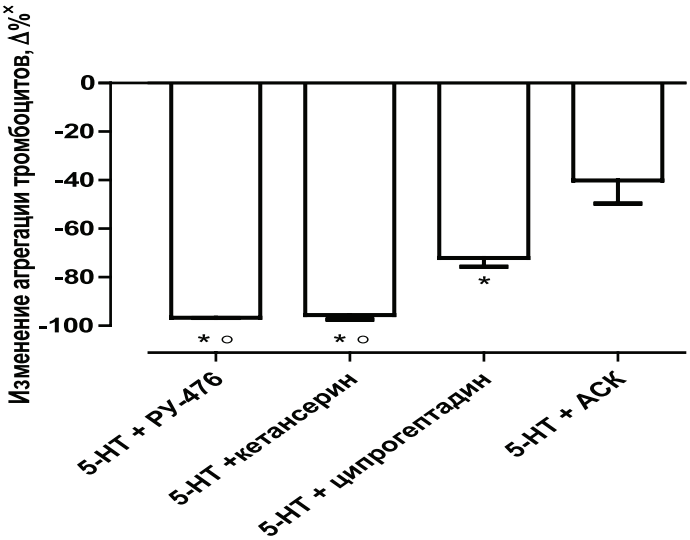


Рис. 2. Влияние соединения РУ-476 на серотонин-индуцированную агрегацию тромбоцитов кролика в сравнении с ципрогептадином, кетансерином и кислотой ацетилсалициловой (M±m).
Примечания: 5-НТ – серотонин; АСК – ацетилсалициловая кислота; x – Δ% между контрольным и опытным измерениями; Изменения относительно показателей ципрогептадина ° ципрогептадина, *кислоты ацетилсалициловой, статистически значимы (нормальное распределение, однофакторный дисперсионный анализ с постобработкой тестом Ньюмена-Кеулса, p≤0,05).

Уровень агрегации оценивался по значению степени агрегации, определяемой, как максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора. Для оценки активности соединений определяли Δ% ингибирования функциональной активности тромбоцитов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа с постобработкой тестом Ньюмена-Кеулса (проверка на нормальность распределения проводилась тестом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, $p > 0.05$), реализованного в программе Graph Pad Prism 5.0.

В ходе исследования было установлено, что антиагрегантная активность соединения РУ-476 на модели АДФ – индуцированной агрегации (-18,4±2,11 Δ%) незначительно превышает эффекты кетансерина (-16,2±3,44 Δ%) и практически в 6 раз превосходит по уровню эффект ципрогептадина (-3,6±0,93 Δ%). В то же время выявленное действие изучаемого вещества уступает препарату сравнения АСК практически в 2 раза (-36,0±4,07 Δ%) (рис. 1).

На модели серотонининдуцированной агрегации соединение РУ-476 (-96,7±1,07 Δ%) не только не уступает кетансерину (-95,6±1,85 Δ%) и ципрогептадину (-72,0±3,62 Δ%), но и превосходит препарат сравнения АСК (-40,2±9,54 Δ%) почти в 2,5 раза (рис. 2).

Выводы

Соединение РУ-476, новый 5-HT_{2A}-антагонист, способно эффективно снижать специфическую серотонининдуцированную агрегацию тромбоцитов in vitro, не уступая препарату сравнения кетансерину и превосходя эффекты ципрогептадина и кислоты ацетилсалициловой. Для изученных соединений выявлена способность снижать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов в ряду кислота ацетилсалициловая > РУ-476 = кетансерин > ципрогептадин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Спасов А.А., Яковлев Д.С., Букатина Т. М. P2Y1 рецепторы и их влияние на процессы агрегации тромбоцитов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2012; 11(3): 4-11.

2. Babineau S., Green M. Headaches in children. Continuum (Minneap Minn), 2012;18(4):853–68.

3. Спасов А.А., Анисимова В.А., Яковлев Д.С., Петров В.И., Минкин В.И. Средства, проявляющие свойства антагонистов серотониновых 5-НТ2А-рецепторов. Бюлл. изобрет., 2012; 23. Патент РФ №2465901.

4. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилова И.Ю., Позин Е.Я., Маркосян Р.А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. Лаб. дело, 1989; 10:15-18.

5. Кучерявенко А.Ф., Салазникова О.А., Спасов А.А. и др. Производные 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]диазепино[1,2-А]-бензимидазола, обладающие антиагрегантной активностью. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2015; 8: 9-13.

6. Люсов В.А. К методу определения агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Лаб. дело, 1975; 8: 463-468.

SUMMARY

ANTIPLATELET PROPERTIES OF 5-HT2A-ANTAGONIST COMPOUND RU – 476

Dzhimbeeva D. A., 5th year student
Volgograd State Medical University;
1, Square of the Fallen fighters Volgograd, 400131, Russian Federation

Installed capacity of the new 5-HT_{2A}-antagonist compounds RU – 476 effectively reduce the serotonin-induced platelet aggregation.

Keywords: *RU-476, antiplatelet properties, 5-HT_{2A}-antagonist.*

REFERENCES

1. Spasov A.A., Yakovlev D.S., Bucatina T.M. P2Y1 receptors and their influence on the processes of platelet aggregation. Regional circulation and microcirculation, 2012; 11(3): 4-11(in Russ.)

2. Babineau S., Green M. Headaches in children. Continuum (Minneap Minn), 2012;18(4): 853-68.

3. Spasov A. A., Anisimova V. A., Yakovlev D. S., Petrov V. I., Minkin V. I. means of exhibiting properties of antagonist of serotonin 5-HT2A receptors. Bull. izobret, 2012. – No. 23. RF patent №2465901.

4. Gabbasov Z. A., Popov E. G., Gavrilov I. Yu., Posin E. Y., Markosyan R. A. a New highly sensitive method of analysis of platelet aggregation. Lab. business., 1989; 10: 15-18.

5. Kucheryavenko A.F., Calasnicova O.A., Spasov A.A., etc. Derivatives of 2,3,4,5-tetrahydro[1,3] diazepino[1,2-A]-benzimidazole, possessing antiplatelet activity. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry, 2015; 8: 9-13.

6. Lucow V.A. The method of determining the aggregation of platelets and erythrocytes. Lab. business.,1975; 8: 463-468.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Дикова Л.С., студ. 5 курса

Руководители: **Алексеева Г.М.** к.ф.н.**,** доц.; **Гончаров М.Ю,** к.ф.н., доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: l.dicova@mail.ru

Подобраны условия экстрагирования аскорбиновой кислоты из лекарственного растительного сырья и разработана методика ее определения в водных извлечениях из ЛРС методом капиллярного зонного электрофореза.

Ключевые слова*: аскорбиновая кислота, капиллярный электрофорез, лекарственное растительное сырьё.*

Аскорбиновая кислота (АК) играет большую роль в окислительно-восстановительных процессах в тканях организма, обладает иммуностимулирующим и антиоксидантным действием [1].

Основными источниками аскорбиновой кислоты являются различные виды лекарственного растительного сырья (ЛРС): плоды шиповника, плоды и листья смородины черной, плоды рябины, плоды облепихи, листья земляники, листья первоцвета весеннего, трава донника лекарственного. Фитотерапия имеет ряд преимуществ перед использованием синтетических лекарственных препаратов за счет отсутствия побочных эффектов и возможности длительного применения [2].

Для организации выпуска качественных и безопасных фитопрепаратов своевременным является углублённое изучение лекарственного растительного сырья и поэтому на первое место выходит контроль его качества. Методика определения аскорбиновой кислоты в плодах шиповника представлена в ГФ XI издания (ст. «Плоды шиповника») и заключается в титровании водного извлечения 2,6-дихлорфенолиндофенолятом натрия [3]. Но поскольку водные извлечения из сырья часто представляют собой интенсивно окрашенные жидкости, визуальное определение конечной точки титрования сильно затруднено и требует последующих разведений исходной пробы. Перспективным методом определения аскорбиновой кислоты в сырье является капиллярный зонный электрофорез. Он подходит для анализа полярных ионных соединений и имеет ряд преимуществ перед другими методами анализа за счет высокой эффективности (число теоретических тарелок достигает 2000000).

Цель настоящего исследования – разработка методики стандартизации аскорбиновой кислоты в лекарственном растительном сырье методом капиллярного электрофореза (КЭ), которая включает в себя выбор оптимальных условий пробоподготовки и анализа.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили плоды шиповника майского (Fructus Rosae), от поставщика ОАО «Красногорсклекарства», расфасованные и упакованные 02.2016. Для приготовления настоя использовались стандартные условия приготовления настоев, описанные в ГФ XIII том II (ст. «Настои и отвары) [4]. Навеска измельченного сырья – 2,0 г. В качестве маркера ЭОП использовали ацетон в количестве 100 мкл.

На первом этапе разработки методики исследовали влияние концентрации ведущего буферного электролита (ВБЭ) и приложенного напряжения на площадь пика аскорбиновой кислоты и время ее выхода на электрофореграмме. Результаты исследования показали, что при концентрации ВБЭ 10 мМоль/л и приложенном напряжении 20 кВ достигаются лучшие результаты эффективности разделения, времени выхода и площади пика АК.

На втором этапе разработки методики исследовали влияние условий приготовления настоя на динамику процесса экстрагирования. При этом оценивали влияние следующих параметров на площадь пика АК – соотношение сырье-экстрагент, температурные условия и способ экстрагирования, время экстракции, влияние стабилизаторов.

Соотношение сырье-экстрагент брали следующее: 1:10, 1:20, 1:30. Время и температура экстракции согласно фармакопейным требованиям. Результаты представлены на рис. 1.

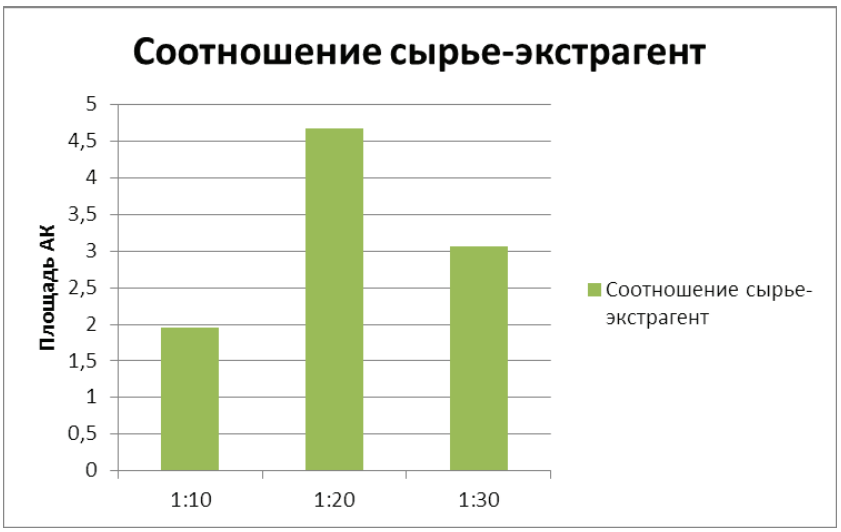


Рис. 1. Диаграмма влияния соотношения сырье-экстрагент на площадь пика АК.

На выбранном соотношении 1:20, соответствующему максимальному количеству извлекаемой АК, исследовали влияние температурных условий и способа экстрагирования: при комнатной температуре с механическим перемешиванием, при комнатной температуре с применением ультразвуковой бани, при 50 °С с применением ультразвуковой бани, кипящая водяная баня. Результаты представлены на рис. 2.

Рис. 2. Диаграмма влияния температурных условий и способа экстрагирования на площадь пика АК.

Согласно подобранному соотношению сырье-экстрагент и условиям экстрагирования (ультразвуковая баня при 50° С), проверяли влияние времени экстракции на степень извлечения аскорбиновой кислоты по следующему интервалу: 5, 10, 15, 30 и 60 минут. Результаты представлены на рис. 3.

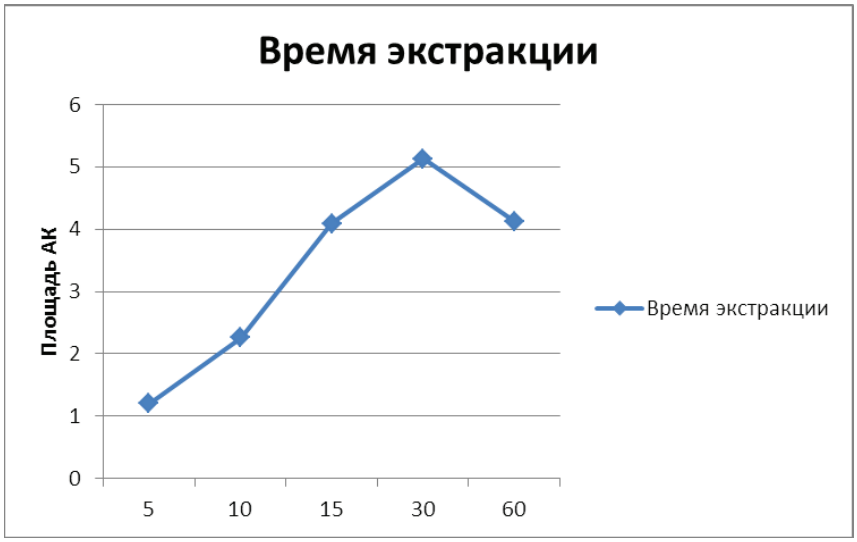


Рис. 3. График влияния времени экстракции на площадь пика АК.

Третий этап разработки методики заключался в подборе стабилизатора. В качестве стабилизаторов использовали тиосульфат натрия и ЭДТА в соотношении 50, 100 и 150% от предполагаемого содержания аскорбиновой кислоты в сырье. В результате исследования устойчивости АК в извлечении были отобраны ЭДТА в концентрации 100% и тиосульфат натрия 150% (рис. 4).

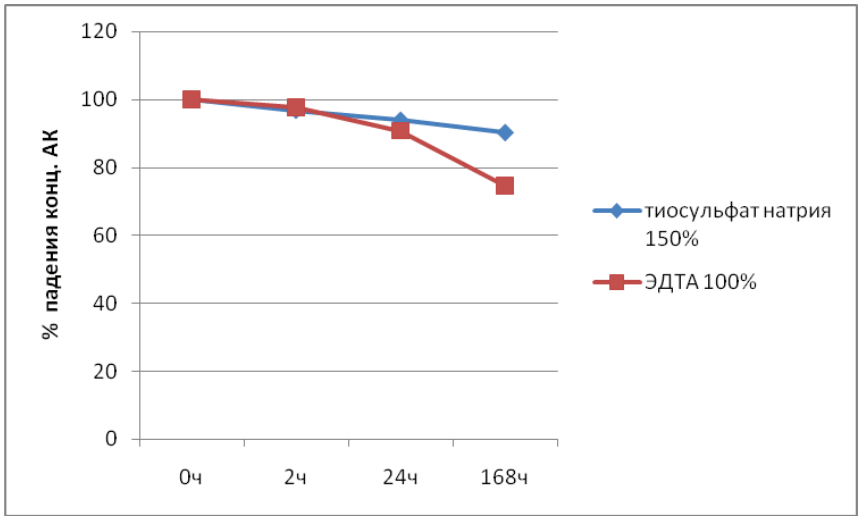


Рис. 4. Влияние стабилизаторов тиосульфата натрия 150% и ЭДТА 100% на % падения концентрации АК в извлечении.

Из графика стабильности очевидно, что оптимальным стабилизатором является тиосульфат натрия в концентрации 150% от концентрации АК в сырье.

Выводы

На основе полученных результатов, были подобранны условия для анализа настоя плодов шиповника, представленные в таблице 2.

Таблица 2

УСЛОВИЯ АНАЛИЗА ЛРС МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Показатель	Оптимальное значение
Концентрация ВБЭ	10 мМ
Приложенное напряжение	20 кВ

Показатель	Оптимальное значение
Соотношение сырье-эакстрагент	1:20
Температурные условия и способ экстракции	На УЗБ при 50 град.
Время экстракции	30 минут
Стабилизатор и его концентрация	Тиосульфат натрия 150%

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова С.Н., Ивкова А.В. Химический состав и антиоксидантные свойства видов Rosa L. Химия растительного сырья, 2014; 2:13-19.

2. Ершова И.Б., Осипова Т.Ф. Общие требования к приготовлению настоек, отваров. Дозирование фитопрепаратов. Фітотерапія від А до Я, 2016; 3: 123-127.

3. Государственная фармакопея XI издан., вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – 385 с.

4. Государственная фармакопея РФ XIII издание. Том 2. – МЗ РФ. М., 2015. – 1004 с.

SUMMARY

STANDARDIZATION OF ASCORBIC ACID IN HERBAL DRUGS BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

Dikova L.S., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation

The conditions of extraction of ascorbic acid from medicinal plants and developed a method of determining in aqueous extracts from herbal drugs by capillary zone electrophoresis.

Keywords: *ascorbic acid, capillary electrophoresis.*

REFERENCES

1. Petrova S.N., Ivkova A.V. The chemical composition and antioxidant species Rosa L. Chemistry of plant raw materials, 2014; 2:13-19.

2. Ershova I.B., Osipova T.F. General requirements for the preparation of infusions, decoctions. Dosing phytopreparations. Herbal Medicine from A to Z, 2016; 3:123-127.

3. State Pharmacopoeia of the XI edition, Vol. 2. – M.: Medicine, 1990. – 385 p.

4. State Pharmacopoeia of the XIII edition. Vol. 2. – M., 2015. – 1004 p.

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ЛАБАЗНИКА ДЛАНЕВИДНОГО

Дитковская З.Р., студ. 5 курса
Руководитель: **Скляревская Н.В.**, к. фарм. н., доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* zoya_dit@rambler.ru

Для образцов травы лабазника дланевидного определены товароведческие показатели, установлены анатомические диагностические признаки сырья, основные группы биологически активных веществ, качественный состав флавоноидов и сапонинов, количественное содержание экстрактивных веществ, флавоноидов, таннидов и сапонинов.

Ключевые слова: *лабазник дланевидный, Filipendula palmata, флавоноиды, тритерпеновые соединения, дифференциальная спектрофотометрия.*

Лекарственные растения, накапливающие значительное количество полифенольных соединений, являются перспективными источниками новых лекарственных средств. Несколькими крупными исследованиями установлено, что представители рода лабазник – *Filipendula* (*Rosaceae)*, имеют разнообразный химический состав [4]. Лабазники представляют интерес для научных исследований в качестве источников лекарственных средств, обладающих антиоксидантным, иммуностимулирующим, противоязвенным и ноотропным действием [1]. Однако сведения о составе биологически активных соединений *Filipendula palmata* (Pall.) Maxim. – лабазника дланевидного фрагментарны.

Этот вид широко распространен на пойменных лугах, в смешанных лесах Восточной Сибири и Дальнего Востока, где используется в народной медицине в качестве противовоспалительного и общеукрепляющего средства, при лечении ревматизма и эпилепсии. В эксперименте экстракты подземной и надземной частей обладают антиоксидантными свойствами [2].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили образцы травы *Filipendula palmata*, собранные в период цветения в июле 2014 г. в окрестностях п. Соболиха, берег ручья Текущий Прибайкальского р-на республики Бурятия.

Для травы лабазника дланевидного были определены товароведческие показатели: влажность, зола общая, побуревшие, пожелтевшие части травы, органическая и минеральная примеси.

Исследование анатомо-диагностических признаков осуществляли в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [3]. Из листьев готовили препараты с поверхности, из стеблей – поперечные срезы и препараты с поверхности, предварительно просветляя хлоралгидратом. В качестве включающей жидкости использовали глицерин. Препараты рассматривали при увеличении ×100, ×200 и ×400 под микроскопом «Микромед-1 ВАР 1-20» (Россия), фотографировали с помощью цифрового фотоаппарата «Canon». Снимки обрабатывали на компьютере в программе «Microsoft Office Picture Manager».

При рассмотрении препарата листа с поверхности были установлены следующие диагностические признаки: клетки верхнего эпидермиса многоугольные прямостенные, реже – извилистостенные, устьичный аппарат аномоцитный. На верхней стороне листовой пластинки обнаружены толстостенные одноклеточные волоски средней длины, расширяющиеся к основанию, встречающиеся вдоль края листа. Клетки нижнего эпидермиса более извилистые. На нижней стороне листовой пластинки обнаружено обилие тонкостенных длинных одноклеточных извилистых волосков, расположенных по всей поверхности, простые одноклеточные волоски средней длины вдоль жилок, а также толстостенные волоски с полостью, расширяющиеся к основанию. У основания волосков заметна розетка клеток эпидермиса. В мезофилле листа обнаружены секреторные клетки, идиобласты с жёлто-коричневым содержимым, предположительно, эфирным маслом, друзы. Встречаются желёзки с двухклеточной головкой сферической формы. Клетки эпидермиса стебля прозенхимные, по всей поверхности обнаружены короткие одноклеточные толстостенные волоски, расширяющиеся к основанию. На поперечном срезе стебля отмечено пучковое строение, проводящие пучки открытые коллатеральные.

Фитохимический анализ проводили по общепринятым методикам с использованием качественных химических реакций на основные группы биологически активных веществ [3]. В образцах сырья лабазника дланевидного обнаружены флавоноиды, дубильные вещества, тритерпеновые сапонины, азотсодержащие соединения, полисахариды (слизи).

Изучение качественного состава флавоноидов и сапонинов проводили методом тонкослойной хроматографии. В результате исследований в траве *F. palmata* идентифицировали кемпферол, гиперозид, апигенин, кверцетин, рутин, олеаноловую и урсоловую кислоты.

Для оценки количественного содержания флавоноидов в изучаемом сырье использовали метод дифференциальной спектрофотометрии, основанный на взаимодействии флавоноидов с алюминия хлоридом с образованием окрашенных продуктов. Максимум поглощения окрашенного комплекса спиртового извлечения из травы лабазника дланевидного с раствором алюминия хлорида наблюдался при длине волны 410 ± 2 нм. РСО рутина (ФС 42-2508-87) был использован в качестве стандарта при разработке методики количественного определения флавоноидов.

Выбор оптимальных условий экстракции проводили по следующим показателям: экстрагент, время экстракции, соотношение сырья и экстрагента, кратность экстракции, степень измельчения сырья. Содержание флавоноидов (в пересчете на рутин) в пересчете на абсолютно-сухое сырье в траве лабазника дланевидного составило 2,4-3,8%.

В надземной части *F. palmata* обнаружены конденсированные и гидролизуемые дубильные вещества. Количественное содержание дубильных веществ в пересчете на танин, определенное фармакопейным методом прямой перманганатометрии [3], составило 8,3%. Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых из травы лабазника дланевидного спиртом этиловым 70%, составило 52,8%. Методом спектрофотометрии определено содержание тритерпеновых сапонинов – 0,13%.

Выводы

В ходе исследований установлены анатомические диагностические признаки травы лабазника дланевидного, качественный и количественный состав некоторых групп биологически активных веществ в траве лабазника дланевидного. Разработана методика количественного определения флавоноидов и установлено их содержание в образцах сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксиненко С. Г. Корригирующее и адаптогенное влияние комплексных извлечений из растений Сибири в условиях развития стрессорной реакции: автореф. дис. на соиск. учен. степ. док. мед. наук. (14.03.06) / Аксиненко Светлана Геннадьевна; НИИ Фармакологии Сиб. отд. РАМН. – Томск, 2011. – 47 с.

2. Амосов В.В., Зеленков В.Н., Лапин А.А., Марков М.В. Антиоксидантная емкость водных и водно-спиртовых экстрактов некоторых видов рода лабазник (*Filipendula*). Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. , Пятигорск, 2007. Вып. 62. 797 с.

3. Государственная фармакопея РФ: Том II, 13-е изд. М.: Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2015. – 1004 с.

4. Круглова М. Ю. Фитохимическое исследование видов рода *Filipendula* Mill. (*Rosaceae*), произрастающих в России: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук (14.04.02) / Круглова Мария Юрьевна; ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ. – Улан Удэ, 2014. – 22 с.

SUMMARY

PHARMACOGNOSISTIC STUDY OF HERBA OF MEADOWSWEET PALMATA

Ditkovskaya Z. R., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St.; St. Petersburg, 197376, Russian Federation

During the study of herb of *Filipendula palmata* merchandising indicators of samples were determined, diagnostic anatomical features and main groups of biologically active substances were found, the qualitative composition of flavonoids and saponins and quantitative content of extractives, flavonoids, tannins and saponins were definded.

Keywords: *meadowsweet palmata, Filipendula palmata, chemical composition, flavonoids, triterpene compounds, differential spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Aksinenko S. G. Corrective and adaptogenic effect of complex extracts from plants of Siberia in conditions of stress reaction: dis. thesis for the degree of doc. of med. sciences (14.03.06) / Aksinenko Svetlana Gennadievna: Research Institute of Pharmacology of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. – Tomsk, 2011. – 47 p.

2. Amosov V. V. ., Zelenkov V. N., Lapin A. A., Markov M. V. The antioxidant capacity of water and water-alcohol extracts of some species of meadowsweet (*Filipendula*). Development, research and marketing of new pharmaceutical products: Sat. scientific. tr. – Pyatigorsk, 2007. – Vol. 62 – 797 p.

3. State Pharmacopoeia of RF: Volume II, 13th ed. / M.: Publisher "Scientific Center for Expertise of Medical Products", 2015. – 1004 p.

4. Kruglova M. Y. Phytochemical research species Filipendula Mill. (Rosaceae), native to Russia, dis. thesis for the degree of doc. of pharm. Sciences (04.14.02) / Kruglova Maria Yurievna; Medical University «Novosibirsk State Medical University," Health Ministry. – Ulan Ude, 2014. – 22 p.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФОСФОРА В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Дмитриева В.Д., студ. 1 курса
Руководитель: **Косякова Г.П.**, канд. биол. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: locloc121212@gmail.com

Питательная ценность и качество молочных продуктов не всегда отвечает нормативным требованиям. В ходе исследования освоен спектрофотометрический метод определения массовой доли общего фосфора в молочных продуктах. Результаты определения фосфора в молочных продуктах хорошо согласуются между собой.

Ключевые слова: *молочные продукты, фосфор, спектрофотометрический метод, метод сухого и мокрого озоления.*

Целью нашей работы стало определение содержания фосфора в молоке, твороге и сыре различных производителей и установление их качества по этому компоненту.

Объектами исследования стали питьевое молоко Псковгормолзавода, творог и сыры «Утренний» и «Костромской» различных производителей.

Экспериментальная часть

1. Методы определения фосфора в пищевых продуктах

В зависимости от содержания фосфора в продукте используют две группы методов – весовые и фотометрические.

В работе мы использовали ***фотометрические методы***.

2. Подготовка проб для анализа

1) Метод мокрого озоления. 1,5 г молока переносят в колбу Кьельдаля на 50 или 100 мл, добавляют три стеклянных шарика и 4 мл концентрированной серной кислоты. Устанавливают колбу в наклонном положении в вытяжном шкафу, нагревают на электроплитке и поддерживают слабое кипение до прекращения пенообразования. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры, добавляют 2 мл пероксида водорода и снова нагревают. Процедуру повторяют до полного обесцвечивания. При нагревании смесь перемешивают круговыми движениями.

Смесь охлаждают до комнатной температуры и промывают горло колбы водой около 2 мл. Смесь нагревают и кипятят 30 минут до полного разложения пероксида водорода. После охлаждения раствор переносят количественно в мерную колбу на 100 мл и доводят до метки водой при перемешивании.

Отбирают пипеткой 2 мл раствора в мерную колбу на 50 мл, добавляют 25 мл воды и 2 мл смешанного раствора молибдата натрия и аскорбиновой кислоты, тщательно перемешивают и доводят до метки водой.

Содержимое колбы кипятят на водяной бане 15 минут, охлаждают и проводят измерение оптической плотности.

При анализе сыра (творога) берут навеску 0,5 или 1,0 г и проводят её озоление таким же образом. Затем в мерную колбу на 50 мл вносят 1 мл полученного минерализата, 25 мл воды и 25 мл смешанного

раствора молибдата натрия в аскорбиновой кислоте. Доводят объём раствора в колбе до метки водой и перемешивают. Далее проводят аналогичные операции, как и при анализе молока.

2) Метод сухого озоления. 10 мл молока помещают в фарфоровую чашку или тигель, выпаривают до сухого остатка в термостате при 100°С. Далее пробу молока прокаливают в муфельной печи при 500-550°С до образования почти белой золы. Чашку охлаждают и растворяют золу в 3 мл соляной кислоты и 3 мл воды.

Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу объёмом 100 мл, доводят объём колбы до метки водой, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр. Отмеряют пипеткой 10 мл в другую мерную колбу на 100 мл, доводят до метки водой и перемешивают. Далее готовят раствор для измерения оптической плотности, как описано при мокром озолении молока.

При анализе сыра берут навеску 0,5 или 1,0 г и проводят сухое озоление таким же образом.

3. Приготовление стандартных растворов и построение калибровочного графика

Стандартные растворы готовят, используя соль KH_2PO_4 марки «чда»:

основной – 0,4394 г соли растворяют в мерной колбе 1 л (100 мг Р/л);

рабочий – 10 мл основного раствора переносят в мерную колбу 100 мл и разбавляют водой до метки (10 мг Р/л), раствор хранится не более одного месяца.

В пять мерных колб на 50 мл отмеряют пипеткой 0, 1, 2, 3 и 5 мл рабочего стандартного раствора дигидрофосфата калия, что соответствует 0, 10, 20, 30 и 50 мкг фосфора. В каждую колбу добавляют по 25 мл воды и 25 мл смешанного раствора молибдата натрия и аскорбиновой кислоты. Доводят объём раствора в колбах до метки водой и перемешивают. Содержимое колб кипятят на водяной бане 15 минут, охлаждают и проводят измерение оптической плотности по отношению к раствору, не содержащего фосфора, на длине волны 820 нм в кюветах 1 см в течение 1 ч. В нашей работе измерения проводили на спектрофотометре ПЭ – 5400 УФ. Строят график зависимости полученных значений D от содержания фосфора в мкг (таблица 1, рисунок 2).

Таблица 1

ЗНАЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ (D) РАСТВОРОВ С РАЗЛИЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ФОСФОРА

№ п/п	1	2	3	4	5
Vраб. ст. раствора, мл	0	1	2	3	5
С (Р), мкг	0	10	20	30	50
D	-	0,191	0,395	0,595	0,978

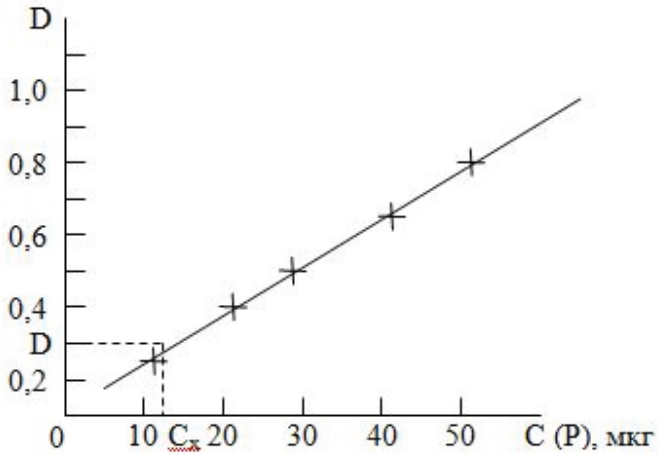


Рис. 2. Калибровочный график: зависимость оптической плотности от концентрации фосфора.

Используя калибровочный график, в подготовленных пробах определяют массу фосфора, соответствующую измеренному значению оптической плотности испытуемого раствора.

В таблице 2 приведены результаты определения общего фосфора в молочных продуктах.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФОСФОРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ОЗОЛЕНИЯ, Ω (P) МГ%

Продукт	Мокрое озоление	Сухое озоление	Средние значения	Литературные данные
Молоко, 2,5% жира	72	80	76	90
Творог, 5% жира	173	-	173	189 – 220
Сыр «Утренний», 45% жира	435	425	430	500 – 600
Сыр «Костромской», 45% жира	365	350	358	

Выводы

Результаты определения фосфора в молочных продуктах, полученные с использованием *разных способов минерализации* проб, хорошо согласуются между собой.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 53592 – 2009: Молоко. Спектрофотометрический метод определения массовой доли общего фосфора.

2. ГОСТ Р 51458 – 99: Сыр и сыр плавленый. Метод определения массовой доли общего фосфора.

3. Основы аналитической химии. Практ. руководство: Учеб. пособие для вузов. Под ред. Ю. А. Золотова. – М.: Высшая школа, 2001. – 494 с.

4. Скурихин И.М., Нечаев А.П. Всё о пище с точки зрения химика. – М.: Высшая школа, 1991. – 288 с.

5. Скурихин И. М. Химический состав пищевых продуктов. Книга 2. – М.: Агропромиздат, 1987. – 361 с.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE PHOSPHORUS CONTENT

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

Nutritional value and quality of dairy products not always conforms to requirements of regulatory documents.

As part of the study employed a spectrophotometric method of a determination of a weight content of a total phosphorus in dairy products.

Results of a determination of a phosphorus in dairy well agree with each other.

Keywords: *dairy products, phosphorus, spectrophotometric method, wet and dry ashing technique.*

REFERENCES

1. GOST R 53592 – 2009 Milk. The spectrophotometric method of determination of weight content of the total phosphorus.

2. GOST R 51458 – 99 Cheese и processed cheese. Method of determination of weight content of the total phosphorus.

3. Basis of analytical chemistry. Practice direction: Manual for graduate students. Edited by J.A. Zolotov. – M.: High school, 2001. – 494 p.

4. Scurichin I.M., Netchaev A.P. All about food in the context of chemist. – M.: High school, 1991. – 288 p.

5. Scurichin I.M. Chemical makeup of food products. Book 2.– M.: Consumer goods and food manufacturing, 1987. – 361 p.

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ВИНОГРАДНОГО ШРОТА, СПОРЫША И ПОДОРОЖНИКА

Дуйсенали А.М., магистрантка 1 курса; Оңалбек Д.Д., студ. 4 курса
Руководители: **Тургумбаева А.А.,** PhD
Казахский национальный медицинский университет им. А.Д. Асфендиярова,
Бурашева Г.Ш. докт. хим. наук, проф.
Казахский национальный университет им. Аль-Фараби,
Алматы, 050040, ул. Аль-Фараби 71, Казахстан

***E-mail*:** duisenali-a@mail.ru

Работа посвящена исследованию аминокислот в композиции, полученной на основе виноградного шрота (*Vitis vinifera*), спорыша (*Polygonum aviculare* L.) и подорожника (*Plantago major* L.).

***Ключевые слова**: растительная композиция, аминокислоты, хроматография, Plantago major, Polygonum aviculare, Vitis vinifera.*

Растительные аминокислоты образуют большую и важную группу органических соединений, они обладают уникальными биологическими, фармакологическими и токсикологическими свойствами. Широкое распространение аминокислот в растениях и их высокая биологическая активность способствуют эффективному действию на организм лекарственного сырья и препаратов на его основе [1,2].

Целью исследования являются изучение аминокислотного состава и количественного содержания в композициях, полученных на основе растительных объектов. И в будущем рекомендовать эту композицию в качестве витаминной добавки к кормам для животных.

Материалы исследования – виноградный шрот, полученный из производства винного завода «Иссык – Маркато» Алматинской области, спорыш (*Polygonum aviculare L.*) и подорожник (*Plantago major L.*) заготовленные в Жамбылской области.

Экспериментальная часть

Для получения композиций на основе виноградного шрота, спорыша и подорожника нами были подобраны различные соотношения растительных объектов и изучен качественный состав всех 4 композиций.

В результате проведенной одномерной и двумерной бумажной хроматографии со специфическими проявителями установлено, что все композиции содержат: моно- и дигликозиды флавоноидов и их агликоны, дубильные вещества конденсированного ряда, аминокислоты, фенолокислоты, антоцианы, моно-, ди- и полисахариды, аминокислоты, однако они находятся в различных содержаниях.

Анализ аминокислот. 1г вещества гидролизуют в 5мл 6н HCl при 105^0C в ампулах, запаянных под аргоном, в течение 24 часов. Полученный гидролизат трижды выпаривают досуха в роторном вакуум – испарителе при 40^0C и окончательно полученный осадок растворяют 5мл 5% сульфосалициловой кислоты, после центрифугирования насадочную жидкость пропускают через колонку со скоростью 1 капля в секунду. Вначале смола промывается 1-2 мл деионизированной водой и 2мл 0,5н уксусной кислотой, а затем снова деионизированной водой до нейтральной pH. Для элюирования аминокислот через колонку пропускают 3мл 6н раствора аммиака со скоростью 2 капли в секунду. Элюат собирается в круглодонную колбу с деионизированной водой, которую используют для отмывания колонки до нейтральной pH. Содержимое колбы досуха выпаривают на роторном испарителе под давлением 1 атмосфера и температуре 50-60 °C.

После в колбу добавляют 1 каплю свежеприготовленного хлорида олова (II), 1 каплю 2, 2 – диметоксипропана и 1-2 мл насыщенного соляной кислотой пропанола, ее нагревают до 110^0C, выдерживают эту температуру в течение 20 минут, а затем содержимое колбы вновь выпаривают на роторном испарителе. В следующем этапе в колбу вносят 1мл свежеприготовленного ацилирующего реактива, нагревают при температуре 60 °C в течение 1,5-2 минут и выпаривают образцы досуха, добавляют в нее 2мл этилацетата и 1мл насыщенного раствора хлорида натрия. Содержимое колбы тщательно перемешивают и по мере того, как образуются два слоя жидкостей – берут верхний (этилацетатный) для газохроматографического анализа, который проводят на газовом хроматографе «Карло Эрба» (Италия) [3].

По результатам анализа получены хроматограммы аминокислот. С помощью стандартных образцов было идентифицировано 20 аминокислот по времени выхода из колонки. Площадь каждого пика прямо пропорциональна количеству соответствующей аминокислоты в анализируемой смеси. Данные приведены на рисунке и в таблице.

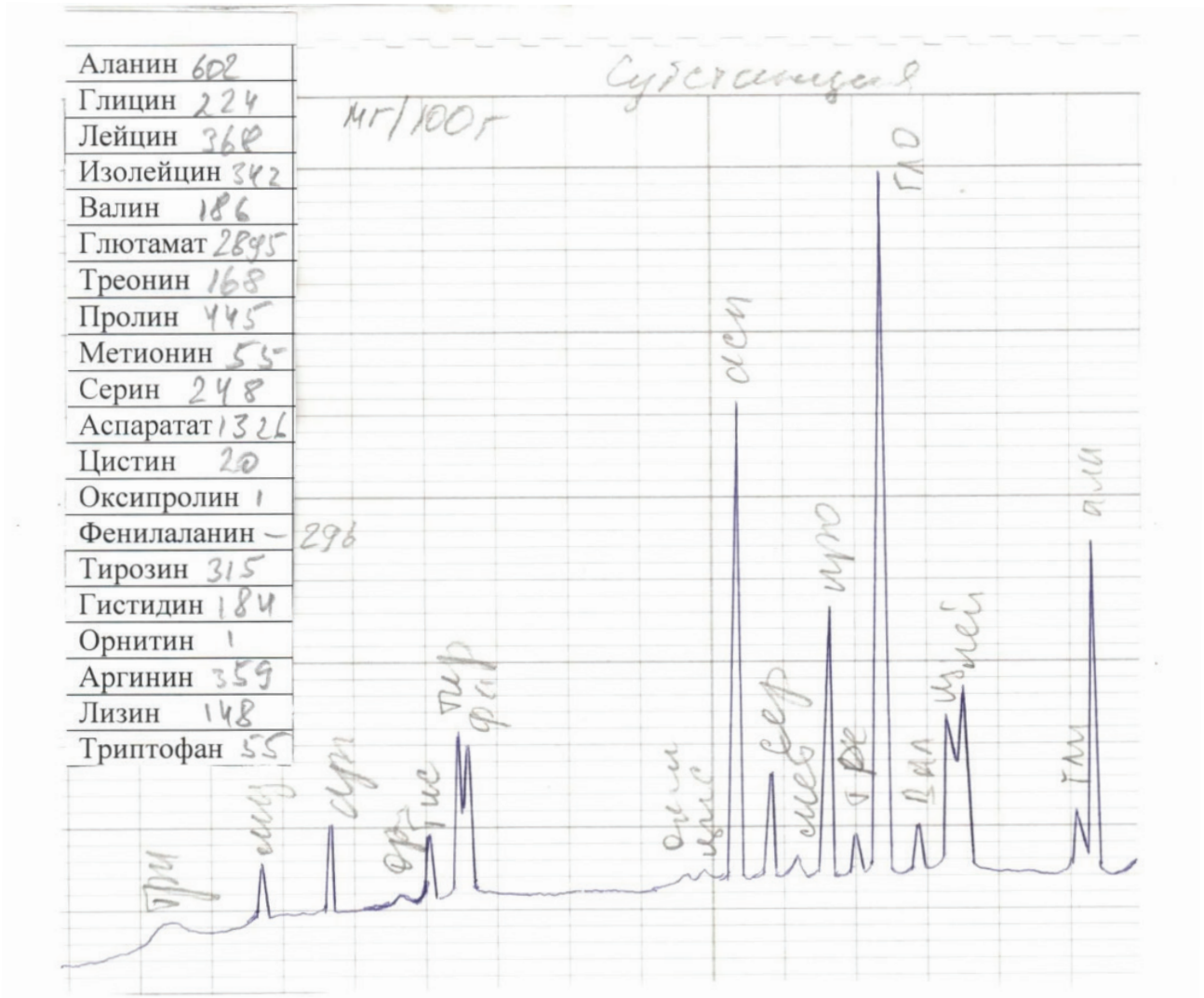


Рис. Аминокислотный состав растительной композиций, полученной на основе виноградного шрота (*Vitis vinifera*), спорыша (*Polygonum aviculare L*) и подорожника (*Plantago major L*).

Таблица

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ КОМПОЗИЦИЙ, ПОЛУЧЕННОГО НА ОСНОВЕ ВИНОГРАДНОГО ШРОТА *(VITIS)*, СПОРЫША *(POLYGONUM AVICULARE L.)*, ПОДОРОЖНИКА *(PLANTAGO MAJOR L.)* И ТРЕХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТОВ

№	Аминокислоты	Виноградный шрот	Спорыш	Подорожник	Композиция
1	Аланин	0,658	0,975	0,13	**0,602**
2	Глицин	0,702	0,306	0,208	0,224
3	Лейцин	0,526	0,796	0,402	0,369
4	Изолейцин	0,488	0,325	0,18	0,342
5	Валин	0,450	0,12	0,12	0,186

№	Аминокислоты	Виноградный шрот	Спорыш	Подорожник	Композиция
6	Глютамат	2,282	2,224	2,202	**2,895**
7	Треонин	0,421	0,218	0,15	0,168
8	Пролин	0,622	0,813	0,218	0,445
9	Метионин	0,120	0,84	0,11	0,055
10	Серин	0,518	0,708	0,19	0,248
11	Аспаратат	1,028	1,373	1,322	**1,326**
12	Цистин	0,085	0,66	0,32	0,02
13	Оксипролин	0,002	0,2	0,002	0,001
14	Фенилаланин	0,420	0,240	0,232	0,296
15	Тирозин	0,389	0,188	0,322	0,315
16	Гистидин	0,316	0,104	0,25	0,184
17	Орнитин	0,002	0,2	0,001	0,001
18	Аргинин	0,606	0,416	0,358	0,359
19	Лизин	0,425	0,205	0,11	0,148
20	Триптофан	0,104	0,102	0,06	0,055

Выводы

1. Впервые изучен качественный состав и количественное содержание аминокислот композиций, полученной на основе виноградного шрота (*Vitis vinifera*), спорыша (*Polygonum aviculare L.*) и подорожника (*Plantago major L.*).

2. Выявлено, что в композицию перешли в большем количестве такие аминокислоты как: глютаминовая(2,895 мг/100 г), аспаратат (1,326мг/100г), аланин (1,326 мг/100 г). В наименьшем количестве обнаружены: оксипиролин, орнитин, триптофан, метионин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rozan P., Kuo Y.H., Lambein F. Nonprotein amino acids in edible lentil and garden pea seedlings. Amino Acids, 2001; 20(3): 319–324.

2. Rozan P., Kuo Y.H., Lambein F. Amino acids in seeds and seedling of the genus *Lens*. Phytochemistry, 2001; 58(2): 281–289.

3. Киселева Т.Л., Самылина И.А. Состав свободных аминокислот лекарственных препаратов из листьев, цветков и плодов *Crataegus*. Растит. Ресурсы, 1989; 25(4):546-551.

SUMMARY

AMINO ACID COMPOSITION OF COMPOSITIONS BASED ON VITIS VINIFERA, POLYGONUM AVICULARE AND PLANTAGO MAJOR

Duysenali A.M., undergraduate of 1st year; Ongalbek D.D., 4th year student
Kazakh National University after al –Farabi;
71, Al-Farabi, Almaty, 050040, Kazakhstan

The work is devoted to the study of amino acids in the compositions prepared based on meal grape (*Vitis vinifera*), knotweed (*Polygonum aviculare* L.) and plantain (*Plantago major* L.).

Keywords: *Floral composition, amino acids, chromatography, Vitis vinifera, Polygonum aviculare, Plantago major.*

REFERENCES

1. Rozan P., Kuo Y.H., Lambein F. Nonprotein amino acids in edible lentil and garden pea seedlings. Amino Acids, 2001; 20(3): 319–324.

2. Rozan P., Kuo Y.H., Lambein F. Amino acids in seeds and seedling of the genus *Lens*. Phytochemistry, 2001; 58(2): 281–289.

3. Kiseleva T.L., Samilina I.A. Free amino acid composition of the drugs leaves, flowers and fruits of Crataegus. Plants Resources, 1989; 25(4): 546-551.

АНАЛИЗ МИНИТАБЛЕТОК (ПЕЛЛЕТ) С ЛОРАТАДИНОМ, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА

Елекен Г.К., PhD – докторант 3 года обучения
Руководитель: **Устенова Г.О.**, докт. фарм. наук, доцент
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
050000, Алматы, ул. Толе Би, д. 94, Казахстан

E-mail: eleken-gulnur@mail.ru

В данной работе приведены результаты исследований по контролю качества минитаблеток с лоратадином по таким показателям, как идентификация, количественное определение, родственные примеси. Для определения данных показателей был использован жидкостной хроматограф с спектрофотометрическим детектором.

Ключевые слова: *минитаблетки, диспергируемые в полости рта, растворение*.

Пероральный путь является наиболее приемлемым для пациентов всех возрастов, особенно у детей и пожилых людей. Диспергируемые в полости рта минитаблетки – относительно новая лекарственная форма для этого способа введения. Диспергируемые во рту минитаблетки должны распадаться или растворяться почти мгновенно, когда вносятся в ротовую полость [3]. Минитаблетки обладают рядом преимуществ, такими, как сокращение вспомогательных веществ, удобство для применения в гериатрии, для пациентов с нарушениями глотания, для детей, большинство которых боятся глотать таблетки, для пациентов с трудным доступом к воде.

Экспериментальная часть

Для проведения исследований по идентификации активного вещества использовали методику ВЭЖХ, ГФ РК I, т. 1, 2.2.29. Так как метод ВЭЖХ является наиболее перспективным вариантом классической колоночной хроматографии в современном приборном исполнении. Данный метод позволяет проводить одновременное разделение нескольких соединений, измерение концентрации веществ в пробе. На хроматограмме испытуемого раствора время удерживания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика лоратадина на хроматограмме раствора сравнения. Жидкостной хроматограф LC 20 Prominence, Япония «Shimadzu» с спектрофотометрическим детектором. Спектральный диапазон от 190 нм до 700 нм. Параллельный двойной плунжерный насос. Градиент высокого давления. Скорость потока элюента – от 0,0001 до 10 мл/мин. Объем пробы от 0,1 до 100 мкл.

Количественное определение действующего вещества проводили на том же аппарате в лаборатории химических исследований ТОО «Антиген». Испытание проводили методом жидкостной хроматографии (ГФ РК I, т. 1, *2.2.29*).

Однородность дозированных единиц. Испытание проводили в соответствии с требованиями ГФ РК I, т. 2, *2.9.40* методом жидкостной хроматографии (ГФ РК I, т. 1, *2.2.29*).

Для определения таких показателей, как идентификация, качественное и количественное определение, однородность дозированных единиц, родственные примеси нами был выбран современный метод ВЭЖХ, который является наиболее перспективным аналитическим вариантом классической колоночной хроматографии в современном приборном исполнении. Данный метод позволяет проводить одновременное разделение сложных проб на составляющие их компоненты, детектирование большинства компонентов, измерение концентрации действующего вещества, во многих случаях этому высокоспецифичному,

чувствительному, универсальному методу альтернативы нет. Метод позволяет определять активное вещество в присутствии других специфических примесей, отличается от остальных методов для определения количественного исследования достаточной точностью, воспроизводимостью и полностью автоматизирована что позволяет легкому управлению аппаратом.

По данным хроматографических исследований однородность дозированных единиц показал результаты 101% (допустимыми являются пределы от 85 до 115 %). Также проводимые на родственные примеси исследования показали 0,03 % тогда, когда допускается ≦ 0,2 %. Количественный анализ дал результаты равные 1,01 мг, по теоретическим данным в одной минитаблетке содержание действующего вещества составляет 1 мг.

Выводы

По результатам полученных исследований можно увидеть, что пики стандарта лоратадина и минитаблеток с лоратадином почти одинаковы и по времени опраделения и высоты пика. На 15 минуте даже при хроматографической интерференции пик лоратадина всегда появлялся с четко обозначенной вершиной, поэтому идентификация и количественный анализ особых проблем не представляли.

Таким образом, по проведенным анализам по контролю качества минитаблеток с лоратадином с помощью современного метода ВЭЖХ было определено, что все параметры соответствуют требованиям нормативных документов, являются достоверными и точными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strickley R.G., Iwata Q., Wu S., Dahl T.C. Pediatric drugs–a review of commercially available oral formulations. J Pharm Sci., 2008;97:1731-74.

2. Breitkreutz J., Boos J.. Paediatric and geriatric drug delivery. Expert Opin Drug Deliv., 2007;4(1):37-45

SUMMARY

ANALYSIS OF ORODISPERSIBLE MINITABLETS (PELLETS) WITH LORATADINE

Yeleken G.K., PhD – doctoral 3rd year
Kazakh National medical university named after S.D.Asfendiyarov;
94, str. Tole bi, Almaty, 050000, Pepublic of Kazakhstan

This paper presents the results of research on quality control of minitablets loratadine on indicators such as the identification, quantification, related impurities. To determine these parameters HPLC method was used with a spectrophotometric detector.

Keywords: *orodispersible minitablets, quality control.*

REFERENCES

1. Strickley R.G., Iwata Q., Wu S., Dahl T.C. Pediatric drugs–a review of commercially available oral formulations. J Pharm Sci., 2008;97:1731-74.

2. Breitkreutz J., Boos J.. Paediatric and geriatric drug delivery. Expert Opin Drug Deliv., 2007;4(1):37-45.

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ФЛАВОНОИДОВ *GERANIUM ERIOSTEMON* FISCH.

Ершова Ю.А., асп. 1-го года обучения
Руководители: **Горячкина Е.Г.,** канд. фарм. н., доц.; **Федосеева Г.М.,** докт. фарм. н., проф.
Иркутский государственный медицинский университет,
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, Российская Федерация

E-mail: eleprivalova@ ya.ru

Представлены результаты изучения флавоноидов, содержащихся в надземной части герани волосистотычинковой. Методом колоночной хроматографии выделено по 2 флавоноида-гликозида и флавоноида-агликона. ИК- и УФ-спектры выделенных соединений позволили идентифицировать цинарозид и рутин.

Ключевые слова: *Geranium eriostemon Fisch., колоночная хроматография, флавоноиды.*

Представители рода Geranium широко распространены на территории Восточной Сибири и применяются в народной медицине в качестве противовоспалительных, кровоостанавливающих, а также седативных и противоэпилептических средств [2]. Наиболее перспективными для медицинской практики являются виды герани, обладающие достаточным сырьевым запасом. В частности герань волосистотычинковая – *Geranium eriostemon Fisch.,* Предварительное изучение состава биологически активных веществ герани волосистотычинковой показало наличие флавоноидов как основных действующих веществ этого вида [3].

Экспериментальная часть

Объектами исследования служила надземная часть – трава герани волосистотычинковой, произрастающей на территории Ангарского района Иркутской области, собранная во время цветения в 2016 году. Сырье подвергали естественной сушке, измельчали до размера частиц 2-5 мм. Влажность подготовленного сырья не превышала 8,5%. Сумму биологически активных веществ (БАВ) получали обработкой сырья спиртом 70% (до истощения сырья) на кипящей водяной бане в течение 30 минут. Полученную сумму БАВ упаривали под вакуумом, осуществляли фракционирование путем исчерпывающей экстракцией хлороформом, этилацетатом и бутанолом в делительной воронке. Разделение смесей осуществляли методом колоночной хроматографии, в том числе, рехроматографирование на колонках меньшего диаметра. Для контроля разделения использовали бумажную хроматографию (БХ) с последующей обработкой хроматограмм хромогенными реактивами. Электронные спектры выделенных флавоноидов в УФ- и видимой областях регистрировали на приборах СФ-2000 (ОАО ЛОМО), кюветы кварцевые, толщина поглощающего слоя 10 мм.

В результате разделения этилацетатной фракции было выделено 4 индивидуальных соединения – Вещества 1-4, отнесенные к группе флавоноидов по характеру поведения и окраске пятен на БХ. Идентификация Веществ 1 и 2, в том числе на основании спектральных характеристик, представлена ниже [1, 4]

Вещество 1 – представляет собой жёлтые кристаллы, хорошо растворимы в воде, спирте 50%, нерастворимы в органических растворителях – хлороформе и этиловом эфире. Температура плавления 188-191 °С, состава $C_{27}H_{30}O_{16}$, значения R_f в системах БУВ (4:1:2) – 0,54, 15% растворе уксусной кислоты – 0,50. На основании цианидиновой реакции по Брианту, данных бумажно-хроматографического исследования, свечению в УФ-свете и окраске пятен до и после проявления Вещество 1 отнесли к флавоноиду- гликозиду. ИК-спектр (KBr) характеризуется интенсивными полосами с максимумами при 3300-2900 $см^{-1}$ – валентные колебания спиртовых и фенольных групп. Полосы при 3000 $см^{-1}$ – колебания групп > СН и – СН рамногликозида.

УФ-спектр (CH_3OH) позволил установить, что Вещество 1 является биозидом флавонола, максимум поглощения I полосы 364, 320, 267 (плечо), для II полосы характерна λ_{max} 267 нм. Плечо и максимум во полосе II, батохромия I полосы при добавлении борной кислоты говорят о наличии ортодиоксигруппировки в кольце Б в положениях 3^1 и 4^1. Батохромный сдвиг максимума I полосы в присутствии алюминия хлорида – ОН – группа в положении 5. Батохромный сдвиг максимума I полосы при добавке натрия ацетата – свободная ОН-группу в 7 положении. Разрушение комплекса с алюминия хлоридом после введения хлористоводородной кислоты – доказывает локализацию гликозидирования в положении 3.

Совпадение перечисленных характеристик выделенного Вещества 1 и достоверного образца рутина подтвердило их идентичность.

Вещество 2 – кристаллы жёлто-лимонного цвета, хорошо растворимы в воде, спирте низкой концентрации, нерастворимы в хлороформе и этиловом эфире. Температура плавления 239-242^{0}С, состава $C_{21}H_{20}O_{11}$, значения R_f в 15% растворе уксусной кислоте – 0,19, БУВ (4:1:2) – 0,35. В ИК-спектре (KBr) Вещества 2 были отмечены следующие характеристические полосы поглощения: 3520 -3333 $см^{-1}$ – валентные колебания ОН-групп, 2908 $см^{-1}$ – валентные колебания – С–Н сахарного компонента; 1710 $см^{-1}$ – валентные колебания группы – СООН; 1654 $см^{-1}$ – валентные колебания > С = С< групп ароматического кольца; 1100, 1070, 1031 $см^{-1}$ – пиранозный цикл сахарного компонента; 840 $см^{-1}$– внеплоскостные деформационные колебания ≥ С – Н группы пиронового кольца флавона; 824 $см^{-1}$ – замещение в бензольном кольце. В УФ-спектре (CH_3OH) Вещества 2 в присутствии натрия этилата наблюдали сдвиг I полосы на 50 нм, что обусловлено свободной ОН-группой в 4^1 положении. Батохромный сдвиг максимума I полосы на 42 нм под влиянием алюминия хлорида и хлористоводородной кислоты указал на присутствие

свободной 5-оксигруппы. Наличие плеча во II полосе УФ-спектра Вещества 2 обусловлено ортодиоксигруппой в 3^{I} и 4^{I} положениях кольца Б. При добавлении натрия ацетата наблюдали гипсохромный сдвиг максимума I полосы, что говорило о наличии заместителя в 7 положении. В пробе смешения Вещества 2 с достоверным образцом лютеолин-7-β-D- глюкозидом депрессии температуры плавления не наблюдали. Таким образом, исследуемое Вещество 2 идентифицировали как 7-O-β-D-глюкопиранозид лютеолина или цинарозид.

Изучение УФ- и ИК-спектров Веществ 3 и 4, выделенных из надземной части герани волосистотычниковой, с целью их идентификации продолжается.

Выводы

В результате хроматографического разделения этилацетатной фракции БАВ герани волосистотычинковой выделено 4 флавоноида. УФ- и ИК-спектральные характеристики позволили идентифицировать Вещества 1 и 2 как рутин и цинарозид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буинов М.В., Горячкина Е.Г., Федосеева Г.М. Выделение и идентификация флавоноидов золотарника даурского. Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2013; 120(5): 123-126.

2. Горячкина Е.Г., Данильцев И.А., Федосеева Г.М. Содержание полифенольных соединений в надземных органах герани волосистотычинковой// Курский государственный медицинский университет, Центр.-Черноозем. науч. центр РАМН, Общерос. общест. организация «Рос. союз молодых ученых». Материалы Пятой Международной дистанционной научной конференции «Инновации в медицине» – Курск, 2013. – С. 70-72.

3. Горячкина Е.Г., Данильцев И.А., Федосеева Г.М. Флавоноиды видов рода Geranium Восточной Сибири// Всероссийская научно-методическая конференция с международным участием, посвященная 95-летию Иркутского государственного медицинского университета «Инновационные технологии в фармации». – Иркутск, 2014. – С. 112-113.

4. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. – М.: Мир, 1965. – 216 с.

SUMMARY

THE SELECTION AND STUDY OF THE COMPOSITION OF FLAVONOIDS GERANIUM ERIOSTEMON FISCH.

Ershova Yu. A., 1st year postgraduate
Irkutsk State Medical University;
1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk, 664003, Russian Federation

The results of study of flavonoids in above-ground parts of *Geranium eriostemo*n. By the method of column chromatography allocated for 2 flavonoid-glycoside and flavonoid-aglycone. IR- and UV- spectrum of the isolated compounds allowed us to identify cynaroside and rutin.

Keywords: *Geranium eriostemon Fisch., column chromatography, flavonoids.*

REFERENCES

1. Buynov M.V., Goryachkina E.G., Fedoseeva G.M. Isolation and identification of flavonoids of *Solidago dahurica*. Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk), 2013; 120(5):123 – 126.

2. Goryachkina E.G., Daniltsev I.A., Fedoseeva G.M. Contents of polyphenolic compounds in the aerial organs of geranium volosistymi// Kursk state medical University. Black earth. scientific. center of medical Sciences, all-Russian. society. the organization “Grew. Union of young scientists”. Materials of the Fifth International distance scientific conference “Innovations in medicine” – Kursk, 2013. – P. 70-72.

3. Goryachkina E.G., Daniltsev I.A., Fedoseeva G.M. Flavonoids of species of the genus *Geranium* of Eastern Siberia // All-Russian scientific-methodical conference with international participation, dedicated to the 95th anniversary of Irkutsk state medical University “Innovative technologies in pharmacy”. – Irkutsk, 2014. – P. 112-113.

4. Nakanishi K. Infrared spectra and structure of organic compounds / K. Nakanishi. – M.: Mir, 1965. – 216 p.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНИОННОГО СОСТАВА НАЗАЛЬНЫХ ЖИДКОСТЕЙ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Жукова С.М., студ. 3 курса
Руководитель: **Михайлова Н.В**., канд. хим. наук, доцент.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* sofya_zhukova_96@mail.ru

Исследована возможность количественного определения хлорид-ионов в назальных жидкостях методом капиллярного электрофореза. Изучено мешающее влияние сопутствующих анионов.

Ключевые слова: *капиллярный электрофорез, хлорид-ионы, назальные жидкости.*

Спрос на морскую воду во флаконах не падает уже много лет. Такие средства сложно назвать лекарством, учитывая их происхождение, тем не менее, действие морской воды на организм вполне заметно. Хлорид-ионы проявляют регидратирующие и дезинтоксикационные свойства, поддерживают водно-солевой баланс клетки. Для количественного определения хлорид-ионов используют как химические, так и физико-химические методы анализа. Государственная Фармакопея рекомендует для количественного анализа хлорид-ионов определение мутности или опалесценции раствора [1]. Определение основано на рассеивании или поглощении электромагнитного излучения коллоидными частицами, образованными ионами серебра и хлорид-ионами. Основным недостатком используемого нефелометрического или турбидиметрического определения является коллоидная анализируемая среда, обладающая значительной нестабильностью, трудностью получения частиц одинакового размера и, как следствие, плохая воспроизводимость.

В последнее время в мире отмечен активный интерес к новому, интенсивно развивающемуся методу разделения сложных смесей – капиллярному электрофорезу, позволяющему анализировать ионные и нейтральные компоненты различной природы с высокой экспрессностью и уникальной эффективностью. Капиллярный электрофорез находит все более широкое применение в отечественном фармацевтическом анализе. В октябре 2015 года вышла Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания, в которую впервые была включена общая фармакопейная статья «Капиллярный электрофорез» [2]. Капиллярный электрофорез представляет собой комбинированный метод физико-химического анализа, основанный на миграции внутри кварцевого капилляра заряженных частиц в растворе электролита под влиянием приложенного электрического поля. В данной работе исследована возможность количественного определения хлорид-ионов в назальных жидкостях методом капиллярного электрофореза.

Экспериментальная часть

В работе использовались система капиллярного электрофореза «Капель-103РТ», раствор хлорида натрия 0.09%, оксид хрома (III), триэтаноламин (ТЭА), цетилтриметиламмония бромид (ЦТАБ), глутамат кальция, сульфат натрия, фосфат калия, раствор соляной кислоты 0.1н, раствор гидроксида натрия 0.1н, назальный спрей «Африн». Условия проведения анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Ведущий буферный электролит	**7 мМ CrO_3; 20 мМ диэтиламиноэтанол; 2 мМ цетилтриаммония бромид; 0,25 мМ глюконат кальция [3]**
Проба	Модельный раствор, спрей «Африн»
Капилляр	$L_{эфф}/L_{общ}$ = 50/60 см ID = 75 мкм
Ввод пробы	30 мбар×5сек
Напряжение	-25 кВ
Детектирование	254 нм, косвенное
Температура	+20 °С

Ведущий буферный электролит	7 мМ CrO_3; 20 мМ диэтиламиноэтанол; 2 мМ цетилтриаммония бромид; 0,25 мМ глюконат кальция [3]
Время пропускания пробы через капилляр	12 мин

При изучении возможности определения хлорид-ионов методом капиллярного электрофореза через кварцевый капилляр последовательно пропускали растворы с концентрацией хлорид ионов от 0,02 до 0,16 моль/л. В качестве количественной характеристики использовали площадь пика на электрофореграмме, пропорциональную концентрации вещества. График зависимости площади пика от концентрации хлорид–ионов представлен на рис. 1.

Из рисунка видно, что в диапозоне концентаций от 0,02 до 0,08 моль/л наблюдается линейная зависимость площади пика от концентрации хлорид ионов.

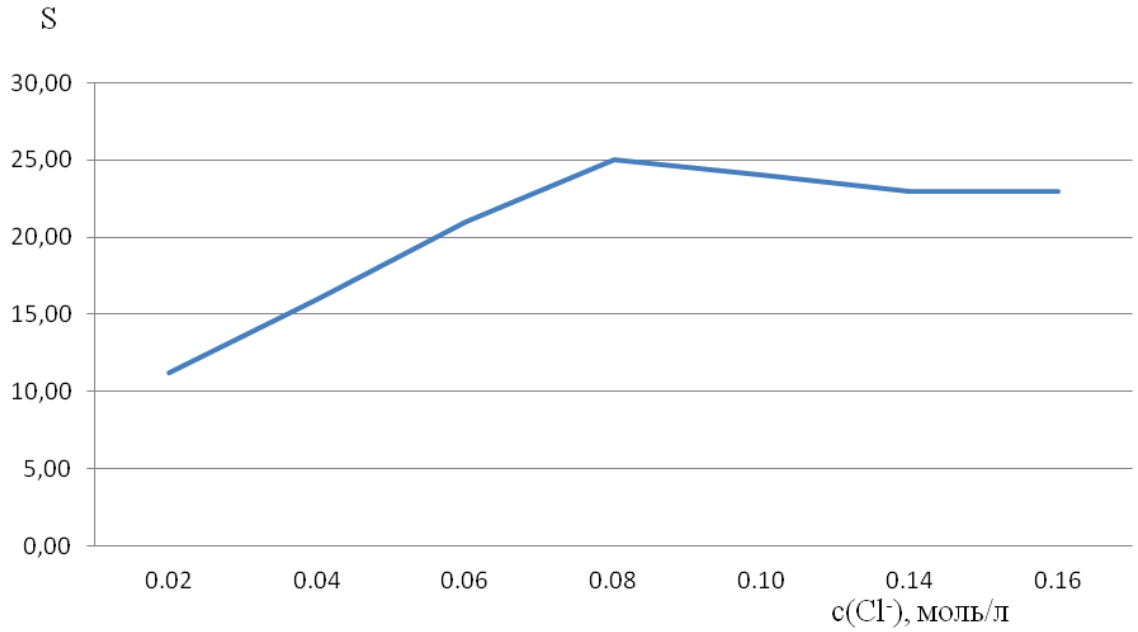


Рис. 1. Зависимость площади пика от концентрации хлорид ионов.

Кроме хлорид-ионов в состав назальных жидкостей входят сульфат и фосфат-ионы. Влияние сульфат и фосфат-ионов на определение хлорид-ионов представлено в таблице 2. В качестве оптимальной выбирали концентрацию хлорид-ионов 0,04 на основании рис. 1.

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ПЛОЩАДИ ПИКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕШАЮЩИХ ИОНАХ

Модельный раствор	Площадь пика (S) хлорид ионов
Р-р хлорид-ионов	13,73
Р-р хлорид и сульфат-ионов с концентрацией – 0,04 моль/л	9,44
Р-р хлорид и фосфат-ионов с концентрацией – 0,04 моль/л	10,81

Из таблицы видно, что в присутствии сульфат и фосфат -ионов ионы наблюдается незначительное занижение результатов определения площади пика для хлорид-ионов.

Для учета мешающего влияния сопутствующих анионов определение хлорид-ионов в назальном спрее «Африн» проводили методом добавок. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРИД ИОНОВ
В НАЗАЛЬНОМ СПРЕЕ «АФРИН» МЕТОДОМ ДОБАВОК**

Введено Cl^-, моль/л	Найдено Cl^-, моль/л
Назальный спрей «Африн» без добавки	0,016 ± 0,003
Назальный спрей «Африн» с добавкой 0,020 моль/л	0,040 ± 0,004

Полученные данные согласуются с данными, приведенными в инструкции по применению назального спрея «Африн».

Вывод

Исследована возможность количественного определения хлорид ионов в назальных жидкостях методом капиллярного электрофореза. В дальнейшем планируется оптимизация условий количественного определения хлорид ионов в назальных жидкостях, расширение круга анализируемых объектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея XIII издания. Том 1. ОФС. 1.2.2.2.0009.15.– М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2015. – С. 1470.

2. Государственная Фармакопея XIII издания. Том 1. ОФС.1.2.1.0022.15.– М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2015. – С. 1470.

3. Комарова Н.В., Каменцев Я.С. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «Капель». – Санкт-Петербург: ООО «Группа М», 2006 г. – 213 с.

SUMMARY

DETERMINATION ANIONIC COMPOSITION NASAL FLUIDS BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

Zhukova S. M., 3rd year student
Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, prof. Popov str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The possibility of quantitative determination of chloride ions in the nasal fluids by capillary electrophoresis has been investigated. The effect of interfering accompanying anions has been studied.

Keywords*: capillary electrophoresis, chloride ions, nasal fluid.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia XIII edition of the Russian Federation of the CFC. 1.2.2.2.0009.15

2. State Pharmacopoeia XIII edition of the Russian Federation of the CFC.1.2.1.0022.15

3. N. In. Komarov, J. S. Kamentsev a Practical guide to the use of capillary electrophoresis «Kapel». – Saint Petersburg: OOO «Gruppa M», 2006. – 213 p.

ВЛИЯНИЕ МАЛАБЕНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ МЫШЕЙ С57BL/6 НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ

Захарова Е.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Белых М.А.**
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: Zaharova384@mail.ru

Оценено влияние нового соединения – 4,4-(пропандиамидо)дибензоата натрия (малабен) на физическую работоспособность мышей, получающих гиперкалорийную диету. Установлено, что гиперкалорийная диета приводит к прогрессирующему падению времени плавания экспериментальных животных.

Ключевые слова: *физическая работоспособность, гиперкалорийная диета, жировая болезнь печени.*

Заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) в последние годы имеет тенденцию к росту. В 2014 году было проведено крупное многоцентровое исследование DIREG 2, в котором приняли участие более 50 тыс. пациентов, согласно результатам которого НЖБП встречается у 37,3% пациентов, обратившихся к врачу, что выше, чем в 2007 г. почти на 10% [1].

У таких больных прогрессирование печеночной патологии может привести к развитию необратимых повреждений органа, таких, как цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома при сопутствующем снижении качества жизни и физической работоспособности.

Согласно последним рекомендациям по лечению НЖБП, главным способом коррекции патологии является модификация образа жизни: низкокалорийная диета с ограничением потребления жиров животного происхождения, повышение физической нагрузки, избегание даже минимальных количеств алкоголя, исключение гепатотоксических препаратов. Медикаментозные средства при этом можно применять лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни при их недостаточной эффективности [4].

Для лечения НЖБП предложен ряд лекарственных препаратов, способных оказывать стабилизирующее действие при патологическом процессе в печени. Но множество литературных данных показывают ограниченность их применения. Так, установлено, что метформин независимо от дозы не влияет на уровень аминотрансфераз или гистологическую картину печени. Тиазолидиндионы уменьшают выраженность стеатоза, но не влияет на фиброз. Урсодезоксихолевая кислота не всегда улучшает гистологическую картину печени у больных с жировым гепатозом по сравнению с плацебо [2, 4].

Поэтому перспективным является исследование новых лекарственных веществ, способных оказывать антистеатозное действие и улучшать качество жизни.

Экспериментальная часть

Работа проводилась на 42 мышах линии c57bl/6 возраста 8-12 недель, с начальной массой 22-27 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре 18-22°С, влажности 30-50%, 12-часовом периоде освещении, со свободным доступом к воде и корму.

Мыши были поделены на 3 экспериментальные группы. У первой в качестве питания использовали стандартный брикетированный корм, у второй – гиперкалорийный корм [5]. Обе группы получали перорально воду очищенную в количестве 10 мл/кг. Третьей группе мышей, помимо питания гиперкалорийным кормом, ежедневно вводили перорально 4,4’-(пропандиамидо)дибензоат натрия (малабен) в дозе 10 мг/кг.

Оценка физической работоспособности проводилась в тесте «Вынужденное плавание» с грузом (7% от массы тела). Температура воды определялась термометром за 30 минут до начала исследования, и при необходимости доводилась до 22-24°С [2]. Накануне исследования животные на ночь оставались без корма при свободном доступе к воде. Груз прикреплялся в область крестца за 15-20 минут до плавания. При начале исследования мышь без резких движений погружали в воду бассейна, секундомер включали при первых плавательных движениях животного. Критерием прекращения плавания (остановка секундомера) является погружение животного на дно бассейна без плавательных движений более чем на 3 секунды без попытки выплывания на поверхность.

Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Результаты исследования

В результате исследования было установлено, что уже через месяц под влиянием гиперкалорийной диеты в контрольной группе произошло уменьшение времени плавания животных в 2,16 раза по сравнению с исходным уровнем (табл. 1). Максимальное падение физической работоспособности отмечалось ко второму месяцу, после чего началось ее постепенное восстановление. К 6-му месяцу эксперимента работоспособность в контрольной группе животных достоверно не отличалась от исходного уровня, однако была в 1,21 раза ниже, чем у интактных мышей.

Таблица 1

ВРЕМЯ ПЛАВАНИЯ С ГРУЗОМ (СЕК) ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУПП

Контрольные точки	Интактные	Гиперкалорийная диета (контрольная группа)	Гиперкалорийная диета+малабен
Исходно	221,75±98,69	216,75±85,5	225,16±91,34
Через 1 мес	165,65±39,03	100,25±27,75[1,2]	94,83±34,78[1,2]
Через 2 мес	131,13±44,38[1]	91,75±21,75[1,2]	73,83±20,74
Через 3 мес	150,43±37,06	134,25±61,06[2]	132,6±75,59
Через 4 мес	161,14±60,45	161,62±70,86[1]	104,33±53,16[1]
Через 5 мес	215,28±90,33	229,75±98,75	187,83±133,62
Через 6 мес	264,4±127,52	218,43±109,35	238±109,35

Примечание: [1] – достоверное отличие по сравнению с исходными данными ($p<0,05$); [2] – достоверное отличие по сравнению с интактной группой ($p<0,05$).

У мышей, получавших наряду с гиперкалорийной диетой малабен, после 1-го месяца работоспособность снизилась в 2,37 раза по сравнению с исходным уровнем и в 1,75 раза по сравнению с интактной группой. Однако, с третьего месяца началось ее восстановление и к окончанию эксперимента время плавания мышей, получавших препарат даже несколько превосходило таковое в интактной группе.

Первоначальное снижение работоспособности под влиянием малабена – производного малоновой кислоты, возможно, обусловлено его конкурентным антагонизмом с сукцинатом. Малонат, который структурно похож на сукцинат, связывается в активном центре сукцинатдегидрогеназы (СДГ), но не может дегидрироваться. В результате, происходит постепенное накопление сукцината, не превращающегося под влиянием СДГ в фумарат. Но, по мере возрастания концентрации сукцината равновесие сдвигается в его строну, и он вытесняет малонат из активного центра фермента. Таким образом, для исследуемого препарата можно предположить, с одной стороны непрямое сукцинатомиметическое действие, позволяющее корригировать митохондриальную дисфункцию, развивающуюся при НЖБП [3].

Выводы

1. На фоне гиперкалорийной диеты уже к 1-му месяцу происходит снижение физической работоспособности экспериментальных животных.
2. Применение малабена позволило восстановить физическую работоспособность экспериментальных животных быстрее, чем в контроле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГГК, 2015;25(6): 31.

2. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Очерки спортивной фармакологии / Т.1. Векторы экстраполяции**. –** СПб.: Айсинг, 2013. – 288 с.

3. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор.Ру. Гастроэнтерология, 2015; 12 (113):30-33.

4. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology, 2016; 64: 1388-1402.

5. Xu B.L., Wang R., Ma L.N. et al. Comparison of the effects of resveratrol and caloric restriction on learning and memory in juvenile C57BL/6J mice // Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2015; 18(11): 1118-1123.

SUMMARY

INFLUENCE OF MALABEN ON THE PHYSICAL PERFORMANCE OF MICE C57BL / 6 BACKGROUND HYPERCALORIC DIET

Zakharova E.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The effect of the new compounds – 4,4 (propandiamido) sodium dibenzoate (Malaben) on the physical performance of mice receiving hypercaloric diet. It was established that hypercaloric diet leads to a progressive fall of the time swimming in experimental animals.

Keywords: *physical performance, hypercaloric diet, fatty liver disease.*

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maiev I.V., etc / The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation. findings DIREG 2 // RZHGGK., 2015; 25(6): 31.

2. Karkischenko N.N., Uiba V.V., Karkischenko V.N., Shustov E.B., Sketches of sports pharmacology. V.1. Vectors ekstrapolyatsii. – SPb .: icing, 2013. – 288 c.

3. Okovity S.V., Radko S.V. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of various liver lesions. Doktor. Ru. Gastroenterologiya, 2015; 12 (113): 30-33.

4. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology, 2016; 64: 1388-1402.

5. Xu B.L., Wang R., Ma L.N. et al. Comparison of the effects of resveratrol and caloric restriction on learning and memory in juvenile C57BL/6J mice // Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2015; 18(11): 1118-1123.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ В НАСТОЙКАХ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ *ARONIA MELANOCARPA* И *VIBURNUM OPULUS*

Зеленеева В.В., интерн; Коган Е.Г., асп. 3 года; Стрелычева К.А., асп. 3 года
Руководитель: **Кисилёва А.Н.**, к.фарм.н., доц.
Смоленский государственный медицинский университет,
214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28,Российская Федерация

E-mail: zeleneeva.valentina@yandex.ru

В ходе работы были получены настойки из плодов аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa,* сем. *Rosaceae*) и калины обыкновенной (*Viburnum opulus,* сем. *Caprifoliaceae*) с помощью спирта этилового различной концентрации. Определена антимикробная активность настоек, а также с помощью электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) были исследованы их антиоксидантные свойства. Кроме того, была установлена оптимальная концентрация экстрагента, обеспечивающая наибольшую антиоксидантную активность настойки.

Ключевые слова: *антиоксидантная активность, антимикробные свойства, настойки, арония черноплодная, калина обыкновенная.*

В связи с возрастающим загрязнением окружающей среды и ростом распространенности заболеваний, развитие которых прямо или косвенно связано с повреждающим действием свободных радикалов, вопрос обеспеченности организма человека антиоксидантами стоит достаточно остро. Ранее, многочисленными исследованиями было доказано, что флавоноиды, содержащиеся в лекарственном растительном сырье, способны связывать свободные радикалы, а, следовательно, проявлять антиоксидантную активность.

В настоящее время поиск натуральных, нетоксичных и достаточно мощных природных антиоксидантов является весьма актуальным. В качестве таких недорогих и доступных сырьевых источников могут

служить культивируемая на территории Российской Федерации арония черноплодная (*Aronia melanocarpa*) и калина обыкновенная (*Viburnum opulus*), широко распространенная в диком виде и в культуре [1].

Экспериментальная часть

Объектами нашего исследования явились настойка из плодов аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa*), настойка из плодов калины обыкновенной (*Viburnum opulus*)и комбинированная настойка из плодов ароииии и калины.

Настойки были получены в соотношении 1:5 методом перколяции, в качестве экстрагента выступал спирт этиловый 40%, 70%, 95%. Лекарственное растительное сырьё, использованное для получения настоек, было собрано на территории Смоленской области в сентябре 2015 года.

На первом этапе исследования определяли антимикробную активность исследуемых настоек. Для этого к 10 мл питательной среды накопления (по 4 пробирки с каждой средой) добавляли 1 мл исследуемой настойки и 1 мл суточной бульонной культуры. Для осуществления контрольного опыта в 10 мл накопительной среды вносили 1 мл стерильной дистиллированной воды и 0,1 мл суточной бульонной культуры. Среды инкубировали при 37°С в течение24 часов. Для эксперимента были использованы следующие тест-культуры: Escherichia coli ATCC 25922; Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853; Staphylococcus aureus ATCC 25923.

Проведенное исследование по изучению антимикробной активности показало, что настойка из плодов аронии черноплодной, приготовленная с использованием 95%-ного спирта этилового, проявляет высокую антимикробную активность в отношении E.coli и Pseudomonas aeruginosa, а также оказывает бактериостатическое действие на кокковую микрофлору. Настойка из плодов калины обыкновенной, приготовленная с использованием такого же экстрагента оказывает бактериостатическое действие в отношении E.coli и Staphylococcus aureus, а также выраженное бактерицидное действие в отношении спорообразующей флоры Pseudomonas aeruginosa. Комбинированная настойка, полученная из плодов аронии черноплодной и плодов калины обыкновенной с использованием в качестве экстрагента 95%-ного этилового спирта, проявляет выраженную антимикробную активность в отношении всех использованных тест-культур. Результаты изучения антимикробной активности настоек представлены в таблице 1.

Таблица 1

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ИССЛЕДУЕМЫХ НАСТОЕК

Исследуемая настойка	Концентрация спирта (%)	Микроорганизмы		
		E.coli	Pseudomonasaeruginosa	Staphylococcusaureus
Aroniae melanocarpae fructus	40	+	+	+
	70	+	+	+
	95	-	-	±
Viburni opuli fructus	40	+	+	+
	70	+	+	+
	95	±	-	±
Aroniae melanocarpae + Viburni opuli fructus	40	+	+	+
	70	+	+	+
	95	-	-	-

Примечание: «+» – рост тест-культуры (нет антимикробного действия); «-» – нет роста (бактерицидное действие), «±» – торможение роста (бактериостатическое действие).

На втором этапе нашего исследования с помощью электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), была изучена антиоксидантная активность приготовленных спиртовых извлечений. В качестве свободного радикала был использован1,1-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ). В основе данного метода лежит определение изменений концентрации ДФПГ в результате реакции взаимодействия с веществом, проявля-

ющим антиоксидантные свойства. ЭПР работает под действием магнитного поля с постоянной частотой (СВЧ).ЭПР-спектрометр работает в X диапазоне (СВЧ 9,4 ГГц). В начале эксперимента 50 мл каждой настойки разбавляют водой, далее добавляют около 1,3 мг ДФПГ, перемешивают с помощью магнитной мешалки фирмы Vortex (Германия) в течение 30 секунд, после этого полученный раствор выдерживают в течение 20 минут в темном месте, а затем повторно перемешивают. Далее заполняли капилляр полученным раствором и записывают ЭПР спектры[2].Полученные результаты определения антиоксидантной активности настоек представлены в таблице 2.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета STATGRAPHICS Plus for Windows. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЕК

Исследуемая настойка	Концентрация спирта,%	ДФПГ, мг/мл
Aroniae melanocarpae fructus	40	44,63 ±0,08618
	70	13,86 ±0,06992
	95	18,09 ± 0,02548
Viburni opuli fructus	40	162,97 ± 0,0322
	70	158,06 ± 0,0186
	95	37,06 ± 0,08178
Aroniae melanocarpae + Viburni opuli fructus	40	57,76 ± 0,08455
	70	71,39 ± 0,3164
	95	24,55 ± 0,07154

Как видно из табл. 2, 40%-ная и 70%-ная настойки из плодов калины обыкновенной обладают выраженной антиоксидантной активностью 162,97±0,0322 и 158,06±0,0186мг/мл соответственно. Наименьшую антиоксидантную активность (13,86±0,06992мг/мл) в эксперименте показала настойка, приготовленная на 70% этиловом спирте. В настойках, приготовленных из плодов аронии черноплодной, наибольшая антиоксидантная активность наблюдается при использовании в качестве экстрагента40% этилового спирта и составляет 44,63±0,08618мг/мл. Максимальная антирадикальная активность комбинированного препарата проявляется у настойки 70%-ной концентрации (71,39±0,3164мг/мл).

Выводы

Приготовлены настойки из плодов калины обыкновенной, аронии черноплодной и их комбинации на этиловом спирте различной концентрации – 40%, 70%, 95%.

Настойки, приготовленные на 40% и 70% этиловом спирте, не обладают антимикробной активностью.

Наибольшая антиоксидантную активность характерна для 40%-ной настойки из плодов калины обыкновенной (*Viburnum opulus fructus*). Наименьшая антиоксидантная активность была выявлена в настойке аронии черноплодной на 70%-ном этиловом спирте. Экспериментально доказано, что спирт этиловый 40% обеспечивает наибольшую антиоксидантную активность.

Полученные результаты позволяют обосновать перспективность дальнейшего изучения плодов аронии черноплодной и калины обыкновенной, а также их извлечений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулин И.Ф., Турова Е.Н., Будников Г.К. Органические антиоксиданты как объекты анализа. Заводская лаборатория. Диагностика материалов, 2001; 167(6): 3-13.

2. Cimpoiu C., Cristea M., Hosu A., Sandru M., Seserman L. Antioxidant activity prediction and classification of some teas using neutral networks. Food Chem 2011; 127:1333-1328.

SUMMARY

RESEARCH OF ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY IN TINCTURES PRODUCED FROM ARONIA MELANOCARPA* AND *VIBURNUM OPULUS

Zeleneeva V.V., intern; Kogan E.G., 3nd graduate student; Strelycheva K.A., 3nd graduate student
Smolensk State Medical University;
28, Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russian Federation

We prepared tinctures of Aronia melanocarpa fruits, Viburnum opulus fruits and their combination with ethyl alcohol of different concentration. Antimicrobial activity has been determined. Defined antioxidant activity of the tinctures with help EPR-spectroscopy. Determined optimal concentration of ethyl alcohol provides the highest antioxidant activity in the studied tinctures.

Keywords: *antioxidant activity, antimicrobial activity, tinctures, Aronia melanocarpa, Viburnum opulus.*

REFERENCES

1. Abdulin I.F. Organic antioxidants as the objects of analysis / AbdulinI.F., Turova E.N., Budnikov G.K. Zavodskaya laboratoriya. Diagnostics of materials, 2001; 167(6): 3-13.

2. Cimpoiu C., Cristea M., Hosu A., Sandru M., Seserman L. Antioxidant activity prediction and classification of some teas using neutral networks. Food Chem 2011; 127:1333-1328.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ТРАВЫ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО

Иванова Д.Ф., асп. 4 года обучения; Быченкова М.А., асп. 2 года обучения;
Петрова И.В., асп. 3 года обучения; Катаев В.В., студ. 5 курса
Руководители: **Латыпова Г.М.,** докт. фарм. наук, проф.;
Иксанова Г.Р., к. фарм. наук, доцент; **Катаев В.А**., докт. фарм. наук, проф.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Российская Федерация

E-mail: 79177525174@yandex.ru

Лекарственные растения рассматриваются как перспективный источник биологически активных соединений, обладающих антиоксидантной активностью. Целью исследования явилось изучение антиоксидантной активности экстрактов из первоцвета весеннего методом хемилюминесценции. Проведенные исследования показали, что изучаемые объекты обладают высокой антиоксидантной активностью. Установлено, что экстракты из первоцвета весеннего влияют на образование активных форм кислорода и на скорость перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: *первоцвет весенний (лекарственный), Primula veris*, *антиоксиданты.*

Лекарственные растения рассматриваются как перспективный источник биологически активных веществ (БАВ), обладающих антиоксидантной активностью [1, 4]. В качестве импортозамещающего отечественного сырьевого источника комплекса БАВ, содержащего полифенольные соединения, органические кислоты и тритерпеновые сапонины представляет интерес широко распространенный на территории РФ первоцвет весенний (лекарственный) (*Primula veris* L. или *P. officinalis* (L.) Hill.). Известны следующие фармакологические свойства препаратов из первоцвета весеннего: отхаркивающее, потогонное, мочегонное, спазмолитическое, седативное, противовоспалительное, отмечено наличие антимикробной активности [2, 3].

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение влияния густых экстрактов из травы первоцвета весеннего (ГЭТПВ) на процессы свободнорадикального окисления (СРО) в модельных системах (МС) in vitro с использованием экспресс-метода определения антиоксидантной активности, основанного на регистрации хемилюминесценции (ХЛ) – свечения, возникающего при взаимодействии свободных радикалов.

Экспериментальная часть

Объектами исследования явились густые экстракты из травы первоцвета весеннего. Экстрагирование проводили методом дробной мацерации, экстрагент – спирт этиловый разной концентрации, способ очистки – отстаивание. Нами получены экстракты тремя способами: 1 способ – изменение концентрации спирта этилового 70% и 96%; 2 способ – экстрагирование 70% спиртом этиловым с использованием нагревания на конечном этапе; 3 способ – трехкратная экстракция 70% спиртом этиловым.

Первоначально оценку влияния ГЭТПВ на процессы СРО проводили на МС, генерирующих активные формы кислорода (АФК). В качестве МС, где генерировались АФК, использовали 20 мл фосфатного буфера (20 мМ KH2PO4, 105 мМ KCl) с добавлением раствора люминола (10 – 5 М) и цитрата натрия (50 мМ). Величину pH полученного раствора доводили до 7,45 ед. титрованием насыщенным раствором едкого калия. Для инициирования реакций, сопровождающихся образованием АФК, вводили 1 мл 50 мМ раствора солей Fe^{2+}. Регистрация свечения продолжалась в течение 5 минут при постоянном перемешивании.

В качестве второй МС использовалась система, в которой протекала реакция ПОЛ, основанная на высокой окисляемости липидов куриного желтка, сходных по составу с липидами крови. Липиды получали путем гомогенизирования куриного желтка в фосфатном буфере в соотношении 1:5 и последующим разбавлением в 20 раз, отбирали 20 мл. Добавление в систему 1 мл 50 мМ раствора Fe^{2+} ведет к инициированию окисления ненасыщенных жирных кислот, что сопровождалось ХЛ. По интенсивности свечения судили о процессах ПОЛ.

ХЛ регистрировали на установке ХЛМ-003 (Россия). ХЛ МС характеризовалась спонтанным свечением, быстрой вспышкой и развивающейся затем медленной вспышкой. Основными наиболее информативными характеристиками ХЛ служили светосумма свечения, определяющаяся по интенсивности излучения, и амплитуда максимального свечения.

В сериях экспериментов с обеими МС в 20 мл смесей для определения АФК и ПОЛ добавляли по 0,1 мл и 0,01 мл исследуемых веществ – образцы густых экстрактов первоцвета, полученных тремя ранее приведенными способами. В качестве контроля служили МС без добавления исследуемых препаратов (в тех же объемах добавляли физиологический раствор).

При добавлении в модельную систему густых экстрактов уменьшалась амплитуда быстрой вспышки, удлинялся латентный период, медленная вспышка начиналась позже и угасала раньше, значение максимальной светимости снижалось. Вследствие этого самая показательная характеристика хемилюминесценции – светосумма свечения – была меньшей по сравнению с контролем (рис. 1).

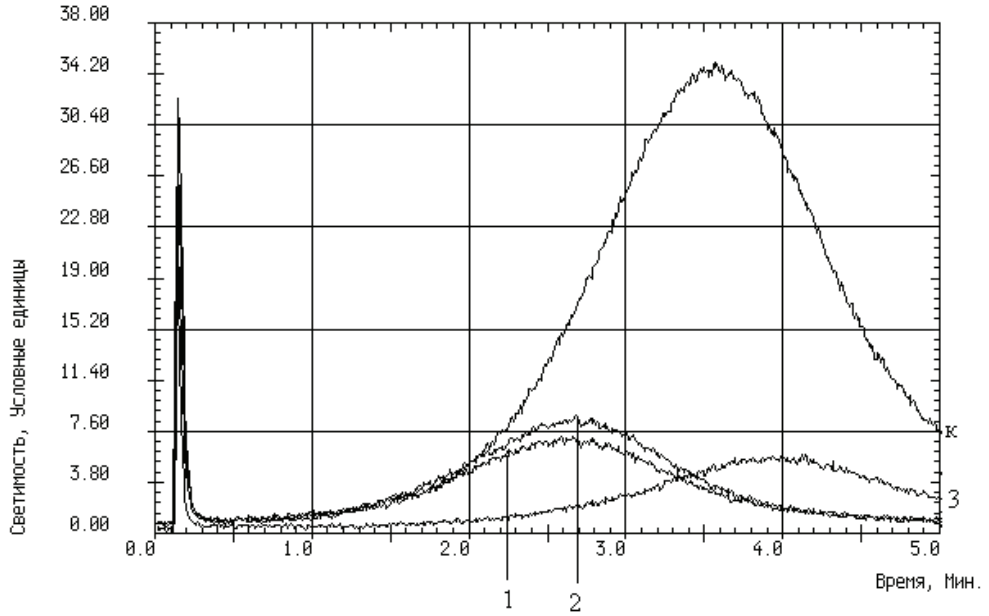


Рис. 1. Влияние ГЭТПВ на процессы СРО в модельной системе АФК.
К – контроль, 1 – ГЭТПВ 3 способ 0,1 мл; 2 – ГЭТПВ 2 способ 0,1 мл; 3 – ГЭТПВ 1 способ 0,1 мл.

В таблице 1 приведены данные о влиянии густых экстрактов из травы первоцвета на показатели ХЛ модельных систем.

По данным таблицы 1 и рисунка 1 видно, что добавление в тест-системы с АФК, растворов ГЭТПВ, полученных тремя способами, вызывали угнетение основных параметров ХЛ – светосуммы и амплитуды свечения. Но наибольшее угнетение названных показателей проявили экстракты, полученные способами 1 и 3.

Далее для исследования была использована модельная система, в которой протекают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). Результаты исследований представлены в таблице 1 и на рисунке 2.

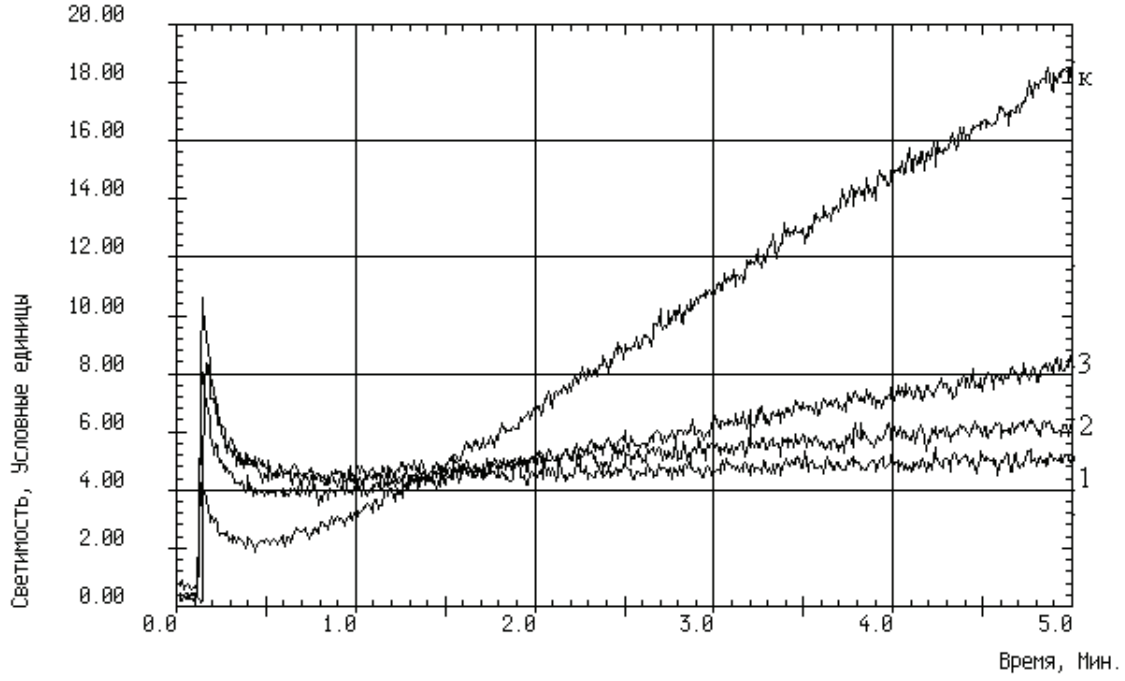


Рис. 2. Влияние ГЭТПВ на процессы СРО в модельной системе ПОЛ.
К – контроль, 1 – ГЭТПВ 3 способ 0,1 мл; 2 – ГЭТПВ 2 способ 0,1 мл; 3 – ГЭТПВ 1 способ 0,1 мл.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ГЭТПВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ХЛ

Опыт	Добавляемый объём, мл	ХЛ в модели АФК, %.	ХЛ в модели ПОЛ, %.
Контроль		100	100
ГЭТПВ 3 способ	0,01 0,1	38,12* 23,77*	57,41* 27,67*
ГЭТПВ 2 способ	0,01 0,1	44,97* 25,73*	56,64* 29,64*
ГЭТПВ 1 способ	0,01 0,1	45,06* 18,03*	62,32* 30,08*

Примечание. Интенсивность свечения МС без добавления исследуемых веществ принята за 100 %. Приведены средние данные 6 измерений.

* – отмечены достоверные отличия, ($p < 0,05$).

Внесение в МС желточных липопротеидов густых экстрактов из травы первоцвета весеннего также сопровождалось уменьшением параметров светосуммы и амплитуды максимального свечения, наибольшую активность проявил ГЭТПВ, полученный способом 3.

В обеих модельных системах исследуемые густые экстракты травы первоцвета весеннего действовали в одинаковом направлении: снижали процессы образования свободных радикалов.

Выводы

Таким образом, в нашем исследовании методом регистрации ХЛ была выявлена способность густых экстрактов из травы первоцвета весеннего, полученного тремя способами, подавлять генерацию АФК и ПОЛ в модельных системах, что характеризует антиоксидантные свойства исследуемых объектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества. – М.: Издательство Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. – 295 с.

2. Латыпова Г.М., Романова З.Р., Бубенчикова В.Н. и др. Исследование состава фенольных соединений первоцвета весеннего, произрастающего во флоре Башкортостана. Башкирский химический журнал, 2007; 14(5): 34-36.

3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Paeoniaceae – Thymelaeaceae. / Под ред. П.Д. Соколов. – Л.: Наука, 1986. – С. 175-176.

4. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. Лекарства из растительных веществ. – Новосибирск: Гео, 2010. – 215 с.

SUMMARY

STUDY OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF EXTRACTS FROM PRIMULA OFFICINALIS HERB

Ivanova D.F., 4th year graduate student, Bychenkova M.A., 2nd year graduate student,
Petrova I.V., 3rd year graduate student, Kataev V.V., 5th year student
Bashkirian State Medical University
3, Lenina St., Ufa, 450000, Russian Federation

Medicinal plants are considered to be a promising source of biologically active compounds possessing antioxidant activity. The establishment of antioxidant activity of perspective types of raw materials largely determines the medicinal value of drags made on their basis. The aim of the study was to investigate the antioxidant activity of *Primula veris* L. The used method of antioxidant activity in vitro is based on the ability of studied objects to change the intensity of chemilyminenescence. Studies have shown that the studied objects have a high antioxidant activity. It is established that extracts of *Primula veris* L. equally influence the formation of active forms of oxygen and the rate of lipid peroxidation.

Keywords: *Primula veris L., P. officinalis (L.) Hill .), antioxidants.*

REFERENCES

1. Kiseleva T.L., Smirnov Yu.A. Medicinal plants in the world medical practice: state regulation range and quality. – Moscow: Izdatelstvo Professionalnoj Assotsiatsii Naturoterapevtov, 2009. – 295 p. (in Russ.).

2. Latypova G.M., Romanova Z.R., Bubenchikova V.N., et al. The study of the composition of phenol combinations in Primula officinalis growing in Bashkortostan // Bashkirskij Chemicheskij Zurnal, 2007; 14(5): 34-36 (in Russ.).

3. Plant Resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition and utilization; Family Paeoniaceae – Thymelaeaceae. / Ed. P.D. Sokolov. – Leningrad: Nauka, 1986. – P. 175-176. (in Russ.).

4. Tolstikova T.G., Tolstikov A.G., Tolstikov G.A. Medicines from plant substances. – Novosibirsk: Geo, 2010. – 215 p. (in Russ.).

БЕЛКОВО-ПЕПТИДНЫЙ СОСТАВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *KARELINIA CASPIA*

Икрамова М.Ш., асс.
Руководитель: **Комилов Х.М**., докт. фарм. наук, проф.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Айбека, 45, Узбекистан

E-mail: pharmi@pharmi.uz

Из надземной части Karelinia caspia (Pall.) Less., кислотной экстракцией получен тотальный экстракт. Проведено аналитическое разделение экстракта методом ОФ-ВЭЖХ и выделены белково-пептидные фракции методом ионообменной хроматографии. Определены молекулярные массы полученных фракций электрофоретическим методом.

Ключевые слова: *Karelinia caspia (pall.) less., надземная часть, белки, пептиды.*

Флора Узбекистана богата лекарственными растениями, использующимися в народной медицине при лечении различных заболеваний. К их числу относится и карелиния каспийская – *Karelinia caspia* (Pall.) Less.– многолетнее растение из семейства астровых (Asteraceae), произрастающее на территории Узбекистана [1]. Карелиния каспийская применяется в народной медицине в качестве гипогликемического средства. Однако вследствие малой изученности химического состава не имеет научного обоснования своего применения.

Цель настоящей работы состояла в выделении белково-пептидных фракций из надземной части карелинии каспийской, заготовленной в период цветения растения. Об изучении аминокислотного состава надземной части карелинии каспийской, сообщалось ранее [2].

Для выделения белковой фракции была использована кислотная экстракция надземной части. Полученный экстракт после обессоливания с использованием ВЭЖХ аналитически разделяли методом обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ).

Экстракт, диализованный против буфера трис-HCl (pH 9), был последовательно разделен методом ионообменной хроматографии на колонках DEAE-Servacel и CM-TSK в ступенчатом градиенте NaCl в аммоний ацетатном буфере (pH 6.0) (0-0.5M).

Экспериментальная часть

Выделение белково-пептидной фракции из надземной части карелинии каспийской. Сухой материал измельчали и экстрагировали 10% раствором уксусной кислоты в деионизованной воде из расчета 10 мл раствора на 1 г биологического материала в присутствии ингибиторов протеаз (сериновых протеаз – трипсин, хемотрипсин, плазмин, калликреин, тромбин; цистеиновых протеаз – калпаин, папаин, катепсин B, катепсин L; аминопептидаз – лейцин аминомептидаза, аланиламинопептидаза; сериновых и цистеиновых пептидаз – плазмин, трипсин, папаин, катепсин B; кислотных протеаз – пепсин, ренин, катепсинD; металлопротеаз). Для этого в раствор 10% кислоты предварительно добавляли 30 мкл смеси ингибиторов протеаз из расчета 1 мл ингибиторов на 100 мл экстракта из 30 г материала. Экстракцию проводили 1 час при комнатной температуре при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Гомогенат центрифугировали при 12000 об/мин, осадок отбрасывали, а в супернатант добавляли ацетон в соотношении 1:5 и оставляли на ночь при температуре 4^0C. Ацетон декантировали и осадок подсушивали на воздухе.

Затем осадок растворяли в 0,1 % ТФУ, с помощью центрифугирования удаляли нерастворившиеся соединения. Для предотвращения возможной деградации белков сухой экстракт хранили при температуре –20 ° C.

Экстракты обессолили на картридже с обращенной фазой, лиофильно высушили и после растворения в соответствующем буфере аналитически разделяли методом ОФ-ВЭЖХ

Ионообменная хроматография. Диализованный экстракт доводили до pH 9 0.05M ацетатом аммония и пропускали через колонку Servacel DEAE-23SN (2.0x 10см, Reanal), уравновешенную 0.05 M ацетатом аммония (pH 9) при скорости потока 0.5 мл/мин. Фракции не связывающихся с сорбентом белков представляют собой основные термостабильные белки семян растений. Полученный элюат доводили до pH 6

уксусной кислотой и наносили на колонку CM-TSK- 650M (2.0x5 см Tosoh Bioscience), уравновешенную 0.05 М ацетатом аммония (pH 6). Связанные с сорбентом белки элюировали 200 мл линейного градиента от 0.05 М до 1.5 М NaCl в 0.05 М ацетате аммония (pH 6) при скорости потока 0.5 мл/мин. Детекция белков осуществлялась при 280 нм. Полученные пептидные фракции после диализа лиофильно высушивали и использовали для дальнейшей очистки.

Обращенно-фазовая ВЭЖХ. Очистку компонентов проводили методом обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонке, уравновешенной 5% ацетонитрилом в 0.1%ТФУ. Элюирование проводилось в течение 60 минут при скорости потока 0.75 мл/мин линейным градиентом от 5 до 40% ацетонитрила в 0.1% ТФУ. Определение белков и пептидов вели при 214 нм.

*Количественное содержание белка.*Содержание белка в исследуемых образцах определяли по методу Лоури [2] с использованием реактива Фолина – Чикольте и по методу Варбурга-Христиана, описанному в [2] путем сравнения поглощения исследуемых растворов при 235 и 280 нм.

Содержание белка рассчитывали по формуле:

$$C(мг/мл) = (A_{235} - A_{280})/2.51$$

где A_{235} и A_{280} – оптическая плотность раствора при 235 и 280 нм соответственно.

В качестве стандарта использовали растворы овальбумина и инсулина.

Вывод

Впервые из травы карелинии каспийской, произрастающей на территории Узбекистана проведено выделение белков и пептидов. Установлено, что данное растение содержит в своем составе комплекс белков и пептидов. В результате электрофоретического метода анализа было выявлено наличие пептидов с молекулярной массой порядка 5-10 кДа. На основании литературных данных можно предположить, что пептиды с молекулярной массой порядка 5 кДа относятся к классу дефензинов и тионинов, а с молекулярной массой около 10 кДа – к классу липид-переносящих белков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флора Узбекистана. Т.6. – Ташкент: Уз АН, 1962. – 632 с.

2. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Изучение аминокислотного состава карелинии каспийской. Фармацевтический вестник Узбекистана, Ташкент, 2012; 1:.29-31.

3. Практическая химия белка: Пер. с англ./Под ред. А. Дарбре. – М.:Мир, 1989 – 623 с.

SUMMARY

PROTEIN-PEPTIOS COMPASITION OF OVERGROUND PARTS OF KARELINIA CASPIA

Ikramova M.Sh., assistant
Tashkent Pharmaceutical Institute;
45, Oibek st., Tashkent, 100015, Uzbekistan

Total extract have been obtained from acid-extraction of overgraund parts of karelinia Caspian (Pall.)Less. Carried out analytical – division of an extract using the metod of RF-HELCh and sorted out protein-peptidic fraction by the metod of ionno-exchanging chromatography.

Keywords: *Karelinia caspia, overgraund part, protein, peptids.*

REFERENCES

1. Flora of Uzbekistan. V.6. – Tashkent: Uz AS, 1962.-– 632 p.

2. Ikramova M.Sh., Komilov Kh.M. Study of amino acid composition of Karelinia caspia herb. Pharmaceutical Bulletin of Uzbekistan, 2012; 1: 29-31.

3. Practical chemisty of proteins. Translation from english edited by Darbre – M.: Mir. 1989 – 623 p.

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЕМЯН *PEGANUM HARMALA*

Камолова С.Г., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Убайдуллаев. Қ.А.** канд. хим. наук, доц.
Ташкентский фармацевтический институт
100015, Ташкент, ул. Ойбека, д. 54, Республика Узбекистан

E-mail: gksdef@gmail.com

Методом экстракции выделено растительное масло из семян гармалы. Определён жирнокислотный состав и числовые показатели масла семян гармалы. Фитохимический анализ этанолового экстракта семян показал наличие алкалоидов, флавоноидов, кумаринов, аминокислот и белков.

Ключевые слова: *гармала, масло, семена, расторопша, клещевина, миндаль, подсолнечник.*

Гармала обыкновенная *(Peganum harmala* L., Zygophyllaceae) многолетнее, многостебельное травянистое растение с сильным специфическим запахом высотой 40-50 (70) см. Корень многоглавый, мощный, глубоко проникающий в почву. Стебли ветвистые, извилистые, голые, густолиственные. Листья сидячие, очередные, длиной 4-5 см, дланевидно-рассеченные на 3 обычно повторно-рассеченных сегмента, дольки которых линейные, мясистые. Цветки многочисленные, сидят по 1-3 на верхушках стеблей и ветвей. Чашечка до основания рассеченная на 5 линейных чашелистиков, остающихся при плоде. Венчик из 5 желтоватых лепестков. Тычинок 12-15. Плод-сухая 3-гнездная коробочка до 1 см в поперечнике, содержащая до 100 мелких темно-коричневых трехгранноклиновидных семян. Цветет в мае-июле, плоды созревают в июле-августе. Встречается преимущественно в виде зарослей. Отдельные крупные кусты имеют до 150 стеблей при диаметре кроны 100-150 см. Отрастание и интенсивный рост надземной части происходят в конце марта и в апреле. Бутонизация начинается в апреле. Вегетация заканчивается в августе, иногда она продолжается до осенних заморозков. Гармала широко распространена во всех республиках Средней Азии и на юге Казахстана, часто произрастает также в сухих степях в южных районах европейской части страны и на Кавказе. Семена гармалы в медицинских целях используются как антисептическое средство. В Индии их поджигают для окуривания ран. Народная медицина азиатских стран рекомендует отвар из семян гармалы для возбуждения центральной нервной системы при некоторых заболеваниях. Также применяется для снятия болей в животе, при проблемах с сердечно-сосудистой системой, при *радикулите*.

Экспериментальная часть

Получение масла: 268г семян гармалы после измельчения поместили в делительную воронку емкостью на 1 мл и заливали петролейным эфиром до образования зеркального слоя (12 часов). Петролейное эфирное извлечение сливали, сырье залили новой порцией экстрагента. Эту операцию повторили до истощения растительного масла в сырье (проба на фильтровальной бумаге). Объединенный петролейно-эфирный экстракт перегоняли и сгущали под вакуумом. Выход масла -28,31г (10,6%).

Изучены некоторые показатели качества масла семян: ρ^{20} 0,908-0,912; число омыления 170-178; йодное число 115-125; кислотное число – 2.4; эфирное число – 167,6.

Для определения состава жирных кислот образец масла гидролизовали 10 % метанольным раствором KOH в соотношении образец : раствор 1:10 ,при кипячении на водяной бане в течение 1 часа. Полученные мыла разлагали 50% водным раствором H_2SO_4. Жирные кислоты экстрагировали трижды диэтиловым эфиром. Далее эфирные вытяжки промывали дистиллированной водой до нейтральной среды, сушили над сульфатом натрия, затем эфир отгоняли. Жирные кислоты метилировали свежеприготовленным диазометаном. Очистку полученных метиловых эфиров проводили в тонком слое силикагеля в системе растворителей гексан:диэтиловый эфир 4:1, зону МЭ проявили в парах J_2 и метиловые эфиры десорбировали с силикагеля хлороформом. После удаления хлороформа МЭ растворяли в гексане и анализировали на приборе *Agilent Technologies 6890 N* с плазменно-ионизированным детектором, используя капиллярную колонку длиной 30м с внутренним диаметром 0,32мм с нанесенной фазой HP-5 при температуре от 150 до 270 °С. Газ-носитель – гелий.

Таблица 1

СРАВНЕНИЕ ЖИРНО-КИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ИССЛЕДУЕМОГО ОБРАЗЦА С НЕКОТОРЫМИ РАСТИТЕЛЬНЫМИ МАСЛАМИ (% ОТ МАССЫ КИСЛОТ)

Кислота	Масло семян P.harmala	Масло расторопши	Масло клещевины (касторовое)	Масло миндаля	Масло подсолнечника
Миристиновая	0.09	-	-	-	0,10
Пальмитиновая	6.89	7,50	1,43	4,00	4,95
Пальмитолеиновая	0.14	-	-	0,80	-
Маргариновая	0.08	-	-	-	-
Стеариновая	2.88	4,00	1,29	3,50	3,20
Олеиновая	21.74	21,00	4,17	73,25	32,00
Линоленовая	1.22	1,50	5,54	1,20	0,95
Линолевая	65.64	64,50	-	20,00	58,00
Арахиновая	0.63	-	-	-	0,90
Эйкозеновая	0.28	-	-	-	-
Бегеновая	0.33	1,50	-	-	-
Лигноцериновая	0.08	-	-	-	-
Рицинолевая	-	-	87,57	-	-

Из данных таблицы видно, что основной жирной кислотой масла является эссенциальная жирная кислота 18:2 (линолевая) составляющая около 66% от массы кислот. Содержание олеиновой (18:1) и линоленовой кислоты (18:3), составило около 23%. Среди насыщенных кислот в исследуемом образце преобладают пальмитиновая (16:0) и стеариновая (18:0).

Фитохимический анализ. Обезжиренные семена высушивали при комнатной температуре 22- 25 ^{0}C и экстрагировали 95% этиловом спиртом. Экстрагирование продолжали до получения бесцветного экстракта. Фитохимический скрининг проводили для определения присутствия следующих соединений: алкалоидов, флавоноидов, аминокислот, белков и кумаринов.

Алкалоиды. Пять миллилитров спиртового экстракта выпаривали досуха на водяной бане. Добавляли в экстракт десять миллилитров 10% -ной хлористоводородной кислоты $CHCl_3$. Добавляли к водному слою концентрированный аммиак, чтобы получить pH в интервале от 8 до 9. Раствор затем экстрагировали в делительной воронке с хлороформом. Хлороформное извлечение выпаривали досуха в перегонной колбе на водяной бане. Остаток растворяли в 10 мл HCl и раствор был разделен на три отдельные пробирки. К первому пробирку был добавлен от двух до трех капель реагента Майера, второму то же количество реагента Бертрана, в то время как третья пробирка служил в качестве эталона. Появление обильного осадка или интенсивного определение с реагентами указывало на присутствие алкалоидов.

Флавоноиды. Десять миллилитров экстракта выпаривали досуха. Остаток растворяли в 4 мл 50%-ного метанола нагреванием, добавили 6 г металлического магния и 8 капель концентрированной соляной кислоты. Красный цвет раствора указывает на наличие флавоноидов.

Кумарины. Для обнаружения кумаринов проделали реакцию образования азокрасителя появление слабо коричнево-красного образования. Исследование показывает наличие кумаринов.

Аминокислоты. 1 мл растительного экстракта прибавляли 2 мл раствора нингидрина. Образуется фиолетовый цвет, что показывает присутствие свободных аминокислот.

Белки. 1 мл экстракта добавляют 1 мл 5% $CuSO_4$, добавляют 1% 1 мл NaOH. Темно-синий цвет указывает на положительные результаты.

Таблица 2

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЕМЯН *PEGANUM HARMALA*

№	Фитохимические анализ	Растворитель-этанол
1.	Алкалоиды	+++
2.	Флаваноиды	+
3.	Аминокислоты	+
4.	Белки	+
5.	Кумарины	+

Выделение и изучения алкалоидов масло гармалы.

Объектом исследования служили обезжиренные семена: высушивали при комнатной температуре 22-25 °С, экстрагировали 95% этиловым спиртом. Экстрагирования продолжали до получения бесцветного экстракта. Объединённые спиртовые извлечения пропустили через колонку, заполненную кислотной формой катионита КУ-1. Скорость потока 15-20 капель в минуту. В элюатах проверяли присутствие алкалоидов реактивом Драгендорфа. Колонку с катионитом после ионного обмена с растительными основаниями, промывали этиловым спиртом до получения бесцветного элюата. Их объединяли со спиртовым извлечением, перешедшим через колонки с катионитом (спиртовой экстракт нейтральных и кислотных веществ). Спиртовой элюат упаривали и высушивали в термостате до постоянной массы. Выход суммы алкалоидов – 9,50 г (3,5%).

Таким образом, фитохимический анализ этанолового экстракта семян показал наличие алкалоидов, флавоноидов, кумаринов, аминокислот и белков.

Выводы

1. Из семян Peganum harmala методом экстракции выделено растительное масло – 10,6 %.
2. Определён жирнокислотный состав и числовые показатели масла, жирнокислотный состав сравнительно изучен с такими маслами, как масло расторопши, масло клещевины, масло миндаля, масло подсолнечника. Содержание ненасыщенных жирных кислот составляет 89,02%
3. Сумма алкалоидов в семенах 3,5 %, в масле 0,29%.
4. Методом скрининга в масле также обнаружены кумарины, белки, аминокислоты и флаваноиды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Растительное лекарственные средства Абу Али ибн Сино: справочник. – Ташкент, 2003. – 457 с.
2. Алкалоиды. Юнусов С.Ю. – Т., 1984 г. – 116 с.
3. Тележенецкая М. В., Юнусов С. Ю. Алкалоиды Peganum harmala. Химия природ. соединений, 1977; 6:731-743.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL STUDIES OF PEGANUM HARMALA SEEDS

Kamolova S.G., 1st year postgraduate student
The Tashkent pharmaceutical Institute, 100015, Tashkent,
Oybek street, 54, the Republic of Uzbekistan

The extraction method isolated vegetable oil from the seeds of harmal. The fatty acid composition and numerical indexes of oil of seeds of harmal are determined. Phytochemical analysis of the ethanol extract of seeds showed the presence of alkaloids, flavonoids, coumarins, amino acids and proteins.

Keywords: *Peganum harmala, oil, seeds, silybum, ricinus, almond, sunflower.*

REFERENCES

1. Herbal medicines Abu Ali Ibn Sino: a Handbook. – Tashkent, 2003. – 457 p.

2. Alkaloids. Yunusov S. Yu. –T., 1984 –116 p.

3. Telezsnickaya M.V., Yunusov S.Y. Alkaloids of Peganum harmala. Chemistry of natural. Connections, 1977; 6: 731-743.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТИВОПРОСТУДНЫХ СРЕДСТВ НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

Кашина Д.О., студ. 1 курса; Павлеченков Д.В., студ. 1 курса

Руководитель: **Радько С.В.**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия**,**

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

***E-mail**:* vecher.dobriiy@gmail.com

Целью работы была оценка выраженности седативного действия у различных противопростудных препаратов. Для этого были использованы поведенческие методики – открытое поле и приподнятый крестообразный лабиринт. Дополнительно изучалось влияние на физическую работоспособность в тесте «вынужденное плавание». В результате установлено, что исследуемые препараты «Ринза» и «Колдрекс» не оказывают влияния на поведение животных в проведенных тестах. Так же препараты не оказывают влияния на физическую работоспособность.

Ключевые слова: *противопростудные средства, седативный эффект, вынужденное плавание, поведенческие методики.*

Наличие седативного действия у препаратов, используемых для симптоматической терапии простудных заболеваний, приводит к снижению качества жизни пациентов. Поэтому исследование выраженности эффекта позволяет оценить их влияние на повседневную активность и способность выполнять работы, требующие сохранения повышенной концентрации внимания.

Экспериментальная часть

Исследования проведены на аутбредных мышах самцах линии массой 22-24 г. Животные содержались по 10 особей в клетке в стандартных условиях вивария.

Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Мыши были разделены на 4 группы по 25 особей в каждой. Группы 1, 2 и 3 получали исследуемые препараты в дозе 84,3 мг/кг (перерасчет человеческой дозы), 4-я – контрольная, получала 0,9% NaCl. Растворы препаратов готовились перед экспериментом и вводились внутрижелудочно с помощью зонда за 30 минут до начала тестов. Взвешивания животных проводились непосредственно перед каждым опытом.

Серия тестов состояла из трех частей: приподнятый крестообразный лабиринт, открытое поле, вынужденное плавание

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0».

Данное исследование носило скрининговый характер. Оценивалось действие препаратов при однократном введении здоровым животным для оценки влияния на поведенческие особенности и физическую работоспособность. Следует обратить внимание на состав исследуемых препаратов. Все исследуемые комплексные препараты содержали в своем составе парацетамол и фенилэфрин. «Ринза» и «Колдрекс» содержали кофеин, в составе «Ринзы» содержится хлорфенамин, в «Колдрексе» – тирпингидрат. Возможно, при курсовом введение хлорфенаминосодержащие препараты могут оказывать более выраженное седативное действие, а препараты, в состав которых входит кофеин, оказывать истощающее действие, в том числе может наблюдаться снижение их активирующего эффекта вследствие развития привыкания (теизму) [1].

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ В ТЕСТАХ

	Контроль	**Ринза**	**Колдрекс**
Вынужденное плавание			
Время плавания, мин	6:24 ± 0:47	5:13 ± 0:36	5:57 ± 0:49
Приподнятый крестообразный лабиринт			
Время в закрытом рукаве (сек)	116,26 ± 6,29	128,77 ± 6,57	126,91 ± 5,29
Время в открытом рукаве (сек)	33 ± 6,55	25 ± 5,49	29 ± 4,79
Двигательная активность (кол-во пересеченных квадратов)	78 ± 4,84	65 ± 4,39	83 ± 4,13
Вертикальная активность (кол-во стоек)	12,96 ± 0,9	11,9 ± 0,89	13,3 ± 0,91
Открытое поле			
Горизонтальная активность на периферии	70,96 ± 3,26	68,17 ± 3,8	68 ± 4,22
Горизонтальная активность в центре	18,42 ± 1,55	21,92 ± 1,68	21,0 ± 1,76
Вертикальная активность	17 ± 1,28	18 ± 1,69	16 ± 1,95
Исследовательская активность	3 ± 0,49	2,35 ± 0,4	3,3 ± 0,41
Дефекации	0,88 ± 0,16	0,91 ± 0,16	1,27 ± 0,23

В результате исследования было установлено, что исследуемые препараты не оказывают влияния на горизонтальную (количество пересеченных квадратов) и вертикальную (количество стоек) двигательную активность в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» (табл. 1).

Предпочтение пребыванию в центральной зоне «открытого поля» характерно для препаратов, снижающих тревожность, либо обладающим седативным эффектом. Было установлено, что во всех группах время пребывания как на периферии, так и в центральной зоне, не имеет достоверных различий.

Показатели вертикальной и горизонтальной двигательной активности у всех групп остаются на уровне таковых у контрольной, что говорит об отсутствии влияния ориентировочно-исследовательское поведения, седативного эффекта и о сохранении двигательной активности в целом.

Так же противопростудные препараты не вызывают достоверное увеличение времени нахождения животных в открытом рукаве в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», характерного для седативных препаратов [2,3].

Изменения в «эмоциональности» (оцениваемой по количеству дефекаций) характерны для препаратов снижающих либо повышающих тревожность [3]. Было отмечено недостоверное повышение в 1,44 раза увеличение данного показателя у группы, получавшей «Колдрекс» и в 1,09 раза в группе «Ринза».

Средства, обладающие седативным эффектом, снижают исследовательскую активность животных [3]. В группе «Ринзы» – показатель исследовательской активности снизился на 22% по сравнению с контролем. В группе получавшей «Колдрекс» – недостоверно увеличился на 10%.

В целом, исследуемые препараты не вызывают достоверного снижения или повышения исследовательской активности и не оказывают влияния на эмоциональность животных в тесте «Открытое поле». Оба показателя остаются на уровне контрольной группы.

В тесте «Вынужденное плавание» было установлено, что применение исследуемых препаратов также не вызывает статистически значимого снижения физической работоспособности. Результаты в группе, получавшей «Ринзу», ниже в 1,18 раза чем, в контрольной группе, и в 1,1 раза в группе, получавшей «Колдрекс». Из этого можно сделать вывод, что при однократном введении данные препараты не оказывают угнетающего действия на физическую работоспособность, а недостоверное снижение вызвано стандартной дисперсией в группах. Во всех группах показатель «максимальное время плавания» оставался на уровне контрольной группы.

Выводы

1. Противопростудные препараты не оказывают влияния на показатели двигательной активности в поведенческих тестах, не обладает анксиогенным или анксиолитическим действием, не проявляет седа-

тивного эффекта, не оказывает влияния на ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональность животных.

2. Противопростудные препараты не оказывают негативного влияния на показатели физической работоспособности.

3. Оценка совокупности параметров поведенческих методик и физической работоспособности свидетельствует о сопоставимости фармакологических эффектов всех исследованных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харкевич Д.А. Фармакология 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 908 с.

2. Alicia A. Walf and Cheryl A. Frye The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. Nature Protocols 2, 2007: 322-328

3. Sestakova N., Puzserova A., Kluknavsky M., et al. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. Interdisciplinary Toxicology Sep., 2013; 6(3): 126-135.

SUMMARY

ASSESMENT EFFECT OF ANTIFLU DRUGS ON BEHAVIORAL ACTIVITY AND PHYSICAL PERFORMANCE

Kashina D.O, 1st year student; Pavlechenkov D.B., 1st year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation

The aim of the work was to evaluate the severity of sedation in various antiflu drugs. To do this, behavioral techniques have been used – an open field, and elevated plus maze. In addition, we studied the effect on the physical performance of the test in the "forced swimming". As a result, found that the study drugs «Rinza» and «Coldrex» do not affect the behavior of animals in tests conducted. As drugs have no effect on physical performance.

Keywords: *antiflu drugs, sedation, forced swimming, behavioral techniques.*

REFERENCES

1. Kharkevich D.A. Pharmacology 10th ed. M .: GEOTAR Media, 2010. – 908.

2. Alicia A. Walf and Cheryl A. Frye The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. Nature Protocols 2, 2007: 322-328

3. Sestakova N., Puzserova A., Kluknavsky M., et al. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. Interdisciplinary Toxicology Sep., 2013; 6(3): 126-135.

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ФЕНИЛХРОМАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ α-ГЛЮКОЗИДАЗЫ IN VITRO И IN SILICO

Клочков В.Г.,[1] студ. 4 курса; Демидов М.Р.,[2] асп. 2-ого года
Руководитель: **Бабков Д.А.**,[1]к.х.н., м.н.с
Консультант: **Осипов Д.В.**,[2] к.х.н., с.н.с.
[1]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ
[2]ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» Минобрнауки РФ
400131, Волгоградская область, город Волгоград, площадь Павших борцов, дом 1, Российская Федерация

E-mail*:* klochkov1995@yandex.ru

Проведено исследование ингибирующей α-глюкозидазу активности в ряду синтезированных соединений фенилхроманового ряда. Для наиболее активного соединения изучена модель связывания методом

молекулярного докинга в сравнении с применяемым в клинической практике препаратом – акарбозой. Также разработаны рекомендации по модификации структур для повышения их активности.

***Ключевые слова**: α-глюкозидаза, фенилхроманы, молекулярный докинг, скрининг.*

Сахарный диабет – хроническое заболевание, развивающееся при недостаточной выработке поджелудочной железой инсулина или при развитии инсулинорезистентности. Распространенность этого заболевания в последние годы неуклонно растет[1]. Так же следует отметить, что более 80% из всех случаев этого заболевания составляет сахарный диабет 2 типа.

Для изучения нами были выбраны вещества фелнихроманового ряда в связи с их схожестью с веществами, содержащимися в растениях – флавоноидами, а в частности родоначальник их ряда – 2-фенилхроманом или флаваном. На рис. 1 представлена схожесть химических структур исследуемых соединений с катехином [2], в табл. 1 приведены структуры исследуемых соединений.

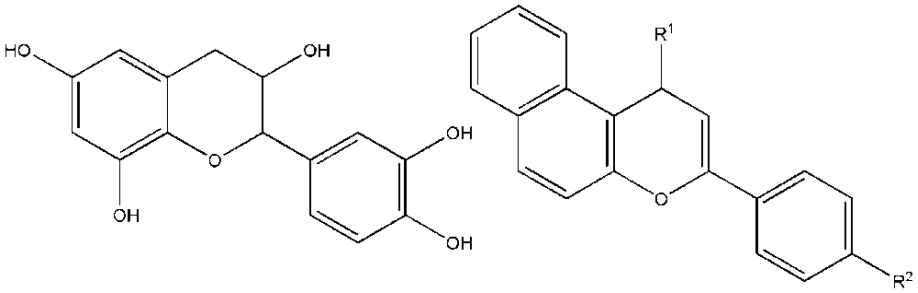


Рис. 1. Структура катехина (слева) и исследуемых соединений (справа).

Таблица 1

СТРУКТУРА ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Соед.	R^1	R^2
14082	-	-
14086	3,4-$(MeO)_2C_6H_3$	-
14087	4-ClC_6H_4	Me
14088	4-ClC_6H_4	Cl
14089	Ph	-

Материалы и методы. Для исследования использовались вещества фенилхроманового ряда, синтезированные в Самарском государственном техническом университете под руководством д.х.н. Ю.Н. Климочкина.

Оценка активности α-глюкозидазы. Исследуемые вещества преинкубировали в заданной концентрации в 50 мкл 0,1 М фосфатного буферного раствора (pH 6,8) с 25 мкл 5 мМ раствора субстрата – 4-нитрофенил-α-D-глюкопиранозида – при 37°С в течение 5 минут. Затем вносили 25 мкл раствора α-глюкозидазы (*S.cerevisiae*, Sigma, США), полученного растворением 1 мг фермента в 100 мл 0,1 М фосфатного буферного раствора (pH 6,8), содержащего 200 мг бычьего сывороточного альбумина, и инкубировали при 37°С в течение 15 мин. Определяли прирост оптической плотности при длине волны 400 нм, используя микропланшетный ридер Infinite M200 PRO (Tecan, Австрия). В качестве положительного контроля использовали акарбозу (Sigma, США)[2]. Для скрининга использовалась концентрация веществ 1 мМ, а при определении зависимости доза-активность диапазон концентраций от 0,1 мкМ до 1 мМ.

Молекулярный докинг. Исследование проводилось с помощью программы AutoDockVina1.1.2. Конформации лигандов с минимальной потенциальной энергией были получены с помощью программы MarvinSketch в силовом поле MMFF94. Для анализа взаимодействий лигандов с аминокислотами белка использовалась программа DiscoveryStudio 2016 (Biovia).

Экспериментальная часть

Был проведен скрининг синтезированных соединений фенилхроманового ряда с выделением наиболее активного соединения, для которого проводилось концентрационное исследование, а также молекулярный докинг in silico для выявления взаимодействий с аминокислотными остатками активного центра.

Были получены экспериментальные величины ингибирования, представленные на рис. 2. Значения величин ингибирования фермента относительно отрицательного контроля для данных соединений и акарбозы были получены путем скрининг-исследования in vitro в концентрации 1 мМ.

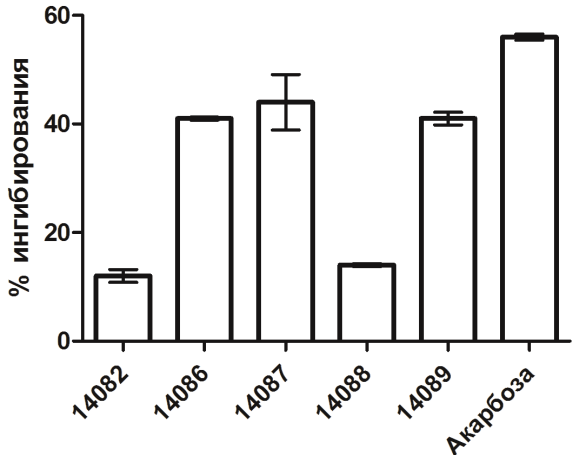


Рис. 2. Процент ингибирования α-глюкозидазы соединениями фенилхроманового ряда и акарбозы.

Затем для наиболее активного соединения было проведено концентрационное исследования для расчета показателя IC_{50}. Для соединения 14087 он составил 7432 мкМ, а для акарбозы 543,6 мкМ. Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии у исследуемых соединений концентрационно-зависимого ингибирующего влияния на α-глюкозидазу.

С использованием молекулярного докинга была получена конформация связывания соединения 14087 для сравнения аминокислот активного центра фермента, участвующих во взаимодействии с ингибиторами. Диаграммы взаимодействия исследуемого соединения и акарбоза пентасахарида представлены на рис. 3.

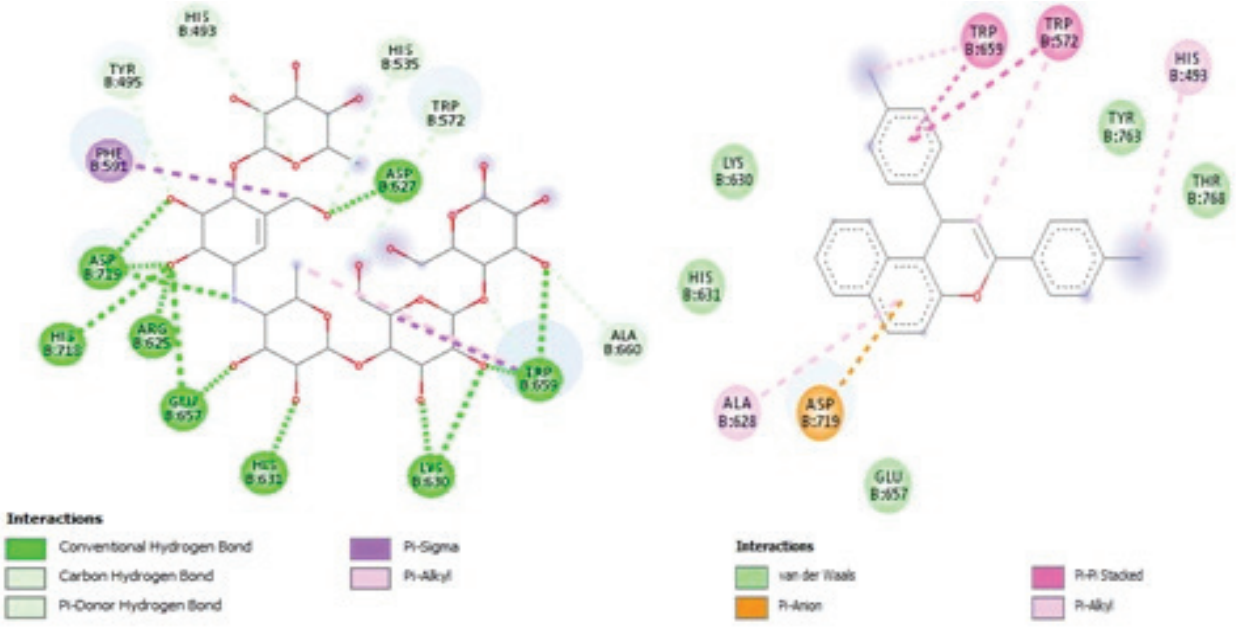


Рис. 3. Диаграмма взаимодействия модифицированного акарбоза пентасахарида и вещества 14087 с ферментом *T. Martima.*

При изучении полученных данных молекулярного докинга, а также руководствуясь анализом поверхности активного центра фермента, возможно сделать следующие выводы о взаимосвязи структура-активность данного класса веществ:

• Введение ароматического заместителя в положение R_2 увеличивает ингибирующее влияние на α-глюкозидазу, причем его алифатическое разветвление также оказывает положительные влияние на активность.

• Согласно гидрофобной характеристике поверхности активного центра, увеличение числа гидрофильных радикалов должно привести к увеличению энергии взаимодействия вещество-фермент, за счет образования дополнительных водородных связей, что подтверждается увеличением активности вещества 14087 по сравнению с остальными производными фенилхромана.

Выводы

По результатам проведенного исследования, возможно сделать вывод о том, что данные вещества оказывают ингибирующее влияние на α-глюкозидазу in vitro, а основные аминокислоты, участвующие во взаимодействии лиганд-фермент практически идентичны таковым для акарбозы. В связи с этим можно сделать вывод о перспективности дальнейшего исследования веществ данного ряда. Также сформулированы предположения по модификации химической структуры веществ для увеличения их активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Isbn., 2016; 978: 88.

2. Nair S.S., Kavrekar V., Mishra A. In vitro studies on alpha amylase and alpha glucosidase inhibitory activities of selected plant extracts. Eur. J. Exp. Biol., 2013; 3(1): 128-132.

SUMMARY

STUDY OF NOVEL PHENYLCHROMANE DERIVATIVES AS α-GLUCOSIDASE INHIBITORS IN VITRO AND IN SILICO

Klochkov V.G., 4th year student; Demidov M.R., postgraduate student
Volgograd State Medical University;
1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russian Federation

A study of α-glucosidase inhibition activity of synthesized phenylchromane derivatives. For the most active compound studied model of molecular docking binding and compared to clinically used drug – Acarbose. Also have been developed suggestions for modification of structures to increase their activity.

Keywords: *α-glucosidase, phenylchromanes, molecular docking, screening study.*

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Isbn., 2016; 978: 88.

2. Nair S.S., Kavrekar V., Mishra A. In vitro studies on alpha amylase and alpha glucosidase inhibitory activities of selected plant extracts. Eur. J. Exp. Biol., 2013; 3(1): 128-132.

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ИНГИБИТОРОВ α-ГЛЮКОЗИДАЗЫ В РЯДУ СИНТЕТИЧЕСКИХ ХРОМАНОВ МЕТОДОМ СТРУКТУРНОГО СХОДСТВА К ПРИРОДНЫМ ХРОМАНАМ

Клочков В.Г., студ. 4 курса
Руководитель: **Васильев П.М.** докт. биол. наук, ст. науч. сотр.
Консультант: **Бабков Д.А.** канд. хим. наук
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ,
400131, Волгоградская область, город Волгоград, площадь Павших борцов, дом 1, Российская Федерация

E-mail*:* klochkov1995@yandex.ru

Создана база данных по структуре и активности производных природных хроманов, ингибирующих α-глюкозидазу. Методом структурного сходства к ним проанализированы синтетические фенилхроманы, показана возможность прогноза их активности данным способом.

Ключевые слова: *ингибиторы α-глюкозидазы, природные хроманы, синтетические хроманы, скрининг in silico, метод сходства к эталонам.*

В настоящее время ведется большое число исследований, направленных на выявления ингибирующей α-глюкозидазу активности среди различных классов соединений растительного происхождения, с целью создания новых противодиабетических препаратов. В связи с этим, особое внимание обращается на соединения фенилхроманового ряда, поскольку они обладают схожим строением с природными веществами – флавоноидами.

Целью настоящего исследования является выяснение возможности компьютерного прогноза ингибирующей α-глюкозидазу активности синтетических хроманов по базе данных о структуре и активности природных хроманов.

Экспериментальная часть

Была создана фокусированная БД, включающая в себя литературные сведения о 211 природных флавоноидных соединениях, исследованных на ингибирование α-глюкозидазы. Данные по их активности были подвергнуты кластеризации методом k-средних по показателям максимальной ингибирующей способности Δ% и показателю полумаксимального ингибирования $lg(1/IC_{50})$. Найдено 3 кластера: 42 соединения с высокой активностью, 111 соединений с умеренной активностью и 58 соединений с низкой активностью.

Прогноз *in silico* ингибирующей α-глюкозидазу активности 12 новых синтетических производных фенилхромана был выполнен с использованием модуля TestSim 17.01.28 пакета ИТ «Микрокосм» [1], реализующего метод сходства к эталонам и основанный на вычислении QL-модифицированного коэффициента сходства Танимото [2]. Для каждого нового синтетического соединения вычислялся максимальный коэффициент сходства T_{Max} к природному хроману из БД, с указанием шифра и уровня активности этого ближайшего аналога. По результатам виртуального скрининга из 12 структур были отобраны 10 соединений с прогнозной оценкой активности «умеренная», которые затем были изучены экспериментально *in vitro* по методике [3]. Препаратом сравнения служила акарбоза. Вещества были любезно предоставлены сотрудниками кафедры органической химии Самарского государственного технического университета. Прогнозные и экспериментальные оценки ингибирующей α-глюкозидазу активности новых соединений приведены в табл. 1.

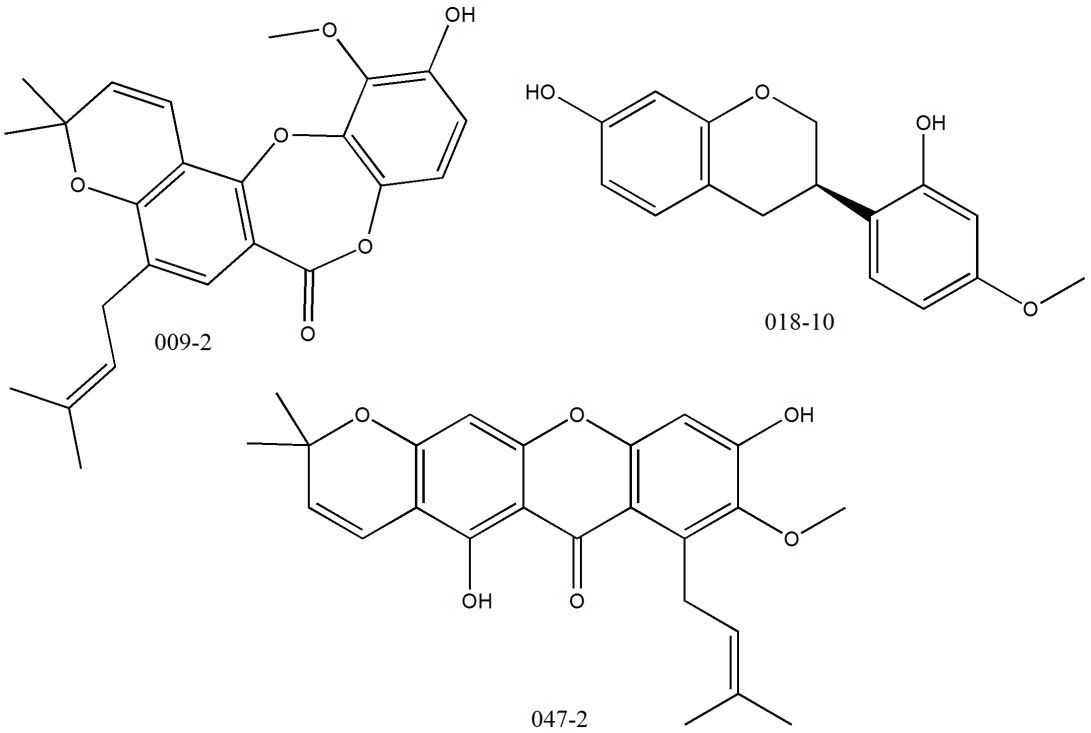
Таблица 1

ПРОГНОЗНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОЦЕНКИ ИНГИБИРУЮЩЕЙ α-ГЛЮКОЗИДАЗУ АКТИВНОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ФЕНИЛХРОМАНОВ

Шифр	T_{Max}	Шифр аналога в БД	Активность аналога	Экспериментальная активность, Δ%[1)]
14081	0,3201	047-2	умеренная	-19,44±41,87
14082	0,3360	009-2	умеренная	10,77±4,09
14086	0,3643	047-2	умеренная	***43,71±0,67***
14087	0,3599	047-2	умеренная	***47,65±8,50***
14088	0,3478	047-2	умеренная	14,86±0,11
14089	0,3407	009-2	умеренная	***39,59±3,31***
14093	0,3464	047-2	умеренная	***91,66±4,54***
14124	0,3876	018-10	умеренная	19,70±5,78
14136	0,3367	009-2	умеренная	18,26±1,51
14138	0,3897	047-2	умеренная	***36,08±6,42***
Акарбоза				**56,93±0,76**

1 – При концентрации вещества 10^{-3} М.

На рис. 1 приведены структуры природных соединений, наиболее сходных с синтезированными фенилхроманами.



009-2	018-10	047-2
Brevipsidone B	(3R)-Vestitol	9-Hydroxycalabaxanthone

Рис. 1. Структуры природных соединений, наиболее схожих с синтезированными производными фенилхромана.

По данным экспериментального тестирования (табл. 1), из 10 перспективных по прогнозу соединений пять обладают достаточно высокой способностью ингибировать α-глюкозидазу. Таким образом, точность поиска методом структурного сходства ингибиторов α-глюкозидазы в ряду синтетических фенилхроманов по базе данных о структуре и активности природных хроманов составила 50%.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что метод сходства к эталонам может быть использован для поиска *in silico* новых синтетических ингибиторов α-глюкозидазы в ряду производных фенилхромана по их структурному сходству с ранее испытанными природными хроманами. Точность поиска составила 50%, что позволило выявить пять соединений для дальнейшего детального фармакологического изучения.

Исследование выполнено в ВолгГМУ за счет гранта РНФ № 14-25-00139.

ЛИТЕРАТУРА

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011618547. ИТ «Микрокосм» / Васильев П.М., Кочетков А.Н. (Россия). – № 201616643; заявл. 02.09.2011; зарег. 31.10.2011.

2. Васильев П.М., Спасов А.А., Кочетков А.Н., Ворфоломеева В.В., Яналиева Л.Р. Консенсусный подход к поиску *in silico* противодиабетических соединений // Мишень-ориентированный поиск антидиабетических средств: монография / Под ред. А.А. Спасова, В.И. Петрова. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2016. – 232 с. – Гл. 9. – С. 126-181.

3. Nair S.S., Kavrekar V., Mishra A. In vitro studies on alpha amylase and alpha glucosidase inhibitory activities of selected plant extracts. Eur. J. Exp. Biol., 2013; 3(1): 128-132.

SUMMARY

VIRTUAL SCREENING OF α-GLUCOSIDASE INHIBITORS AMONG SYNTHETIC CHROMANES BY STRUCTURAL SIMILARITY TO NATURAL CHROMANES

Klochkov V.G. 4th year stud.
Volgograd State Medical University;
1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russian Federation

Created a database that contains information about the nature compounds that inhibit α-glucosidase. New synthetic phenylchromane derivatives were analyzed using the method of structural similarity to them, that showed possibility to predict activity of new phenylchromane derivatives with this method.

Keywords: *α-glucosidase, natural chromanes, synthetic chromanes, in silico screening, similarity to standart.*

REFERENCES

1. The certificate of state registration of the computer program № 2011618547. IT "Microcosm" / Vasilyev P.M., Kochetkov A.N. (Russia). – № 201616643; appl. 02.09.2011; eV. 31.10.2011

2. Vasilyev P.M., Spasov A.A., Kochetkov A.N., Vorfolomeeva V.V., Yanalieva L.R. The consensus approach to search in silico antidiabetic compounds // target-oriented search antidiabetic agents: monograph / Ed. AA Spassov, VI Petrova. – Volgograd: Publishing house Volgmu, 2016 – 232 p. – Ch. 9. – P. 126-181.

3. Nair S.S., Kavrekar V., Mishra A. In vitro studies on alpha amylase and alpha glucosidase inhibitory activities of selected plant extracts. Eur. J. Exp. Biol., 2013; 3(1): 128-132.

ЭЛЕМЕНТ КУРСА «ЛЕКЦИЯ» В СУО «MOODLE»

Князева С.П., студ. 2 курса
Руководитель: **Апраксин В.Ф.**
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: knyazeva@anchem.pro

В СУО «Moodle» создана лекция на тему «Гравиметрический метод анализа», показано, как влияет ее прохождение студентами на результаты последующего контрольного мероприятия по соответствующему материалу.

Ключевые слова: *СУО, СДО, электронное обучение, Moodle.*

Moodle – система управления курсами, также известная как система управления обучением. Представляет собой свободное веб-приложение, предоставляющее возможность создавать сайты для онлайн-обучения, используется для разработки, управления и распространения учебных онлайн-материалов с обеспечением распределенного доступа, отслеживания выполнения, проведения контрольных мероприятий текущего контроля и самопроверки. В состав системы входят различного рода индивидуальные задания и учебные элементы, основанные как на содержательном компоненте, так и на коммуникативном.

Элемент курса «Лекция» в СУО «Moodle» представляет серию динамических HTML-страниц для студента, которого, как правило, просят сделать выбор из определенного контента, представленного на странице, или ответить на вопрос по выданному материалу. В зависимости от сделанного выбора студент может быть отправлен на страницу, содержащую новую информацию или дополнения и пояснения к уже пройденному.

В лекции могут быть использованы вопросы как закрытого типа («Множественный выбор», предоставляющий возможность дать один или более правильных ответов, «Вопрос на соответствие», который так же можно использовать для создания вопроса на составление последовательности), так и открытого типа («Краткий ответ», «Числовой»). Помимо страниц с вопросами в элементе курса «Лекция» могут встречаться простые информационные страницы, включающие теоретические справки, выдержки из литературы, графические изображения, видео- или аудио-контент.

Таким образом элемент курса «Лекция» можно использовать как для мониторинга деятельности студента преподавателем, так и для преподнесения необходимой информации в удобной форме.

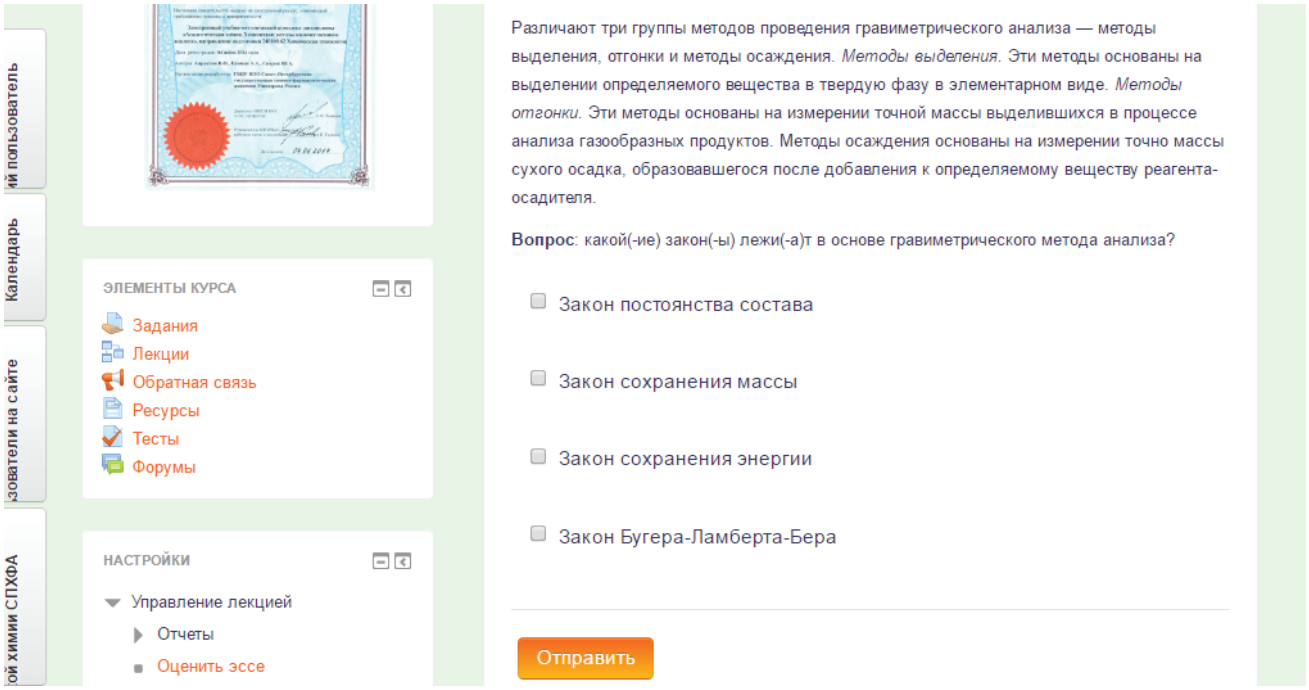


Рис. 1. Пример страницы, содержащей вопрос типа «Множественный выбор».

Ввиду того, что в курсе «Аналитическая химия. Химические методы количественного анализа» для химиков-технологов не предусмотрено время для аудиторного изучение темы «Гравиметрические методы анализа», целесообразно использовать интерактивный элемент курса «Лекция», позволяющий студентам наиболее полно ознакомиться с материалом по теме. Поэтому мы предприняли попытку создания лекции, содержащей необходимый материал и контрольные вопросы в интерактивной форме.

Экспериментальная часть

При составлении лекции за основу было взято учебно-методическое пособие «Гравиметрический (весовой) анализ» (Яковлев К.И., Алексеева Г.М. – СПб, 2014), содержащее теоретическую информацию о методе и задания для самостоятельной работы.

Разработанная лекция условно разделена на три блока, в каждом из которых представлен теоретический материал по теме, соответствующие вопросы различных видов и примеры решения типовых задач. Каждый блок заканчивается расчетной задачей по предоставленному материалу. В случае неправильного решения итоговой задачи, студент возвращается в начало соответствующего блока. Аналогично, в случае неправильного ответа на промежуточный вопрос, студент возвращается на страницу, предоставляющую теоретический материал по данному вопросу.

Семьдесят шесть студентов 2 курса факультета промышленной технологии лекарств Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, выполнивших домашнее задание по теме «Гравиметрический анализ», представляющее собой расчетные задачи в форме теста с ограничением по времени – 2 недели, были разделены на группы от шестнадцати до двадцати трех человек, в зависимости от количества набранных ими баллов. Первая группа: студенты, набравшие от 12.00 до 11.60 баллов (17 человек), вторая группа – от 11.50 до 10.80 баллов (23 человека), третья группа – от 10.60 до 8.60 баллов (20 человек), четвертая группа – от 8.40 до 0.00 баллов (16 человек). Из них двадцать три студента завершили лекцию со средним результатом 76.71%.

Выяснилось, что 52.18 % студентов, завершивших лекцию, попали в первую (8.70 % со средним результатом 11.85 баллов) или вторую (43.48 % со средним результатом 11.20 баллов) группу.

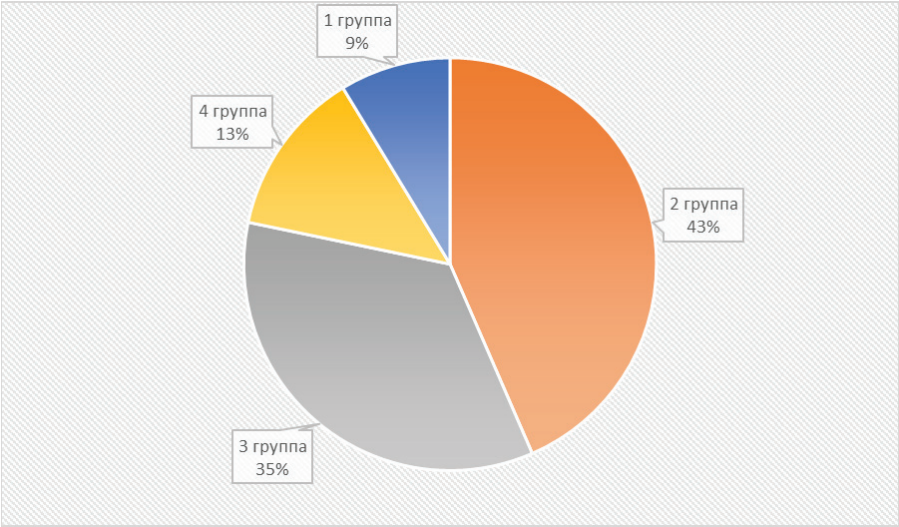


Рис. 2. Распределение по группам студентов, завершивших лекцию.

Основываясь на данных наблюдениях, можно предварительно отметить, что большая часть студентов, прошедших описанную выше лекцию, успешно справилась с выполнением домашней работы по теме «Гравиметрический анализ», что в свою очередь демонстрирует состоятельность модуля «Лекция» как способа подготовки к контрольным мероприятиям.

Вывод

Использование элемента курса «Лекция» в СУО «Moodle» может плодотворно влиять на усвоение студентами учебной программы, развитие у них необходимых для дальнейшего обучения и работы навыков самостоятельного поиска и фиксирования информации, обеспечивает интерактивность учебного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В.П. Аналитическая химия. В 2 кн. Кн. 1. Титриметрические и гравиметрические методы анализа: Учеб. для студ. вузов, обучающихся по химико-технол. спец. 5-е изд., стереотип. – Москва: Дрофа, 2005. – 366 с.

2. Васильев В.П. Аналитическая химия. В 2 кн. Кн. 2. Физико-химические методы анализа: Учеб. для студ. вузов, обучающихся по химико-технол. спец.– 6-е изд., стереотип. – М.: Дрофа, 2007. – 383 с.

3. Яковлев К.И., Алексеева Г.М. Гравиметрический (весовой) анализ: Методические указания к изучению курса количественного химического анализа, 2005. – 27 с.

SUMMARY

ELEMENTS OF THE COURSE "LESSON" THE LMS "MOODLE"

Knyazeva S.P., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The LMS " Moodle" created a lesson on "The gravimetric method of analysis", shows the effect of its passage by students on the results of subsequent control activities related materials.

Keywords: *LMS, DLS, E-learning, Moodle.*

REFERENCES

1. Vasil'ev, V.P. Analytical chemistry. In 2 books. Bk. 1. Titrimetric and gravimetric methods of analysis: Textbook for students enrolled in the chemical and primary process. specialist. 5th ed., a stereotype – Moscow: Bustard, 2005. – 366 p.

2. Vasil'ev, V.P. Analytical chemistry. In 2 books. Bk. 2. Physico-chemical methods of analysis: Textbook for students enrolled in the chemical and primary process. specialist. / V.P. Vasiliev. 6 th ed., a stereotype – Moscow: Bustard, 2007. – 383 p.

3. Yakovlev K.I., Alekseyeva G.M. Gravimetric (weight) analysis: Methodical instructions to study the course of quantitative chemical analysis, 2005. – 27 p.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ТРАВЫ КОПЕЕЧНИКА КУСТАРНИКОВОГО

Коган Е.Г., асп. 3 года обучения; Власова Ю.С., студ. 5 курса
Руководитель: **Кисилёва А.Н.**, канд. фарм. наук, доц.
Смоленский государственный медицинский университет,
214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, Российская Федерация

***E-mail**:* e.g.kogan@yandex.ru

В ходе работы были получены водное (настой) и спиртовое (настойки 40% и 70%) извлечения из травы копеечника кустарникового (*Hedysarum fruticosum*) с целью определения острой токсичности. В эксперименте установлено, что однократное введение полученных извлечений не влияет на общее состояние животных, симптомы острого отравления не регистрировались.

Ключевые слова: *копеечник кустарниковый, острая токсичность, настой, настойка.*

Копеечник (*L. Hedysarum*) – род в семействе бобовых – *Fabaceae*. Он насчитывает в мире порядка 285 видов, широко распространенных в лесах, на сырых лугах, по берегам рек, степях.

В народной медицине растения рода копеечник нашли свое применение как антибактериальные, ранозаживляющие, противовоспалительные, диуретические, спазмолитические средства. В медицинской практике используются лишь один культивируемый вид рода копеечник: копеечник альпийский. Трава копеечника альпийского входит в состав препарата «Алпизарин», который применяется в виде таблеток и линимента для лечения вируса герпеса у взрослых [2].

Разностороннее применение данного вида в медицинской практике дает предпосылки для изучения новых видов рода копеечник. Одним из таких растений, является копеечник кустарниковый (*Hedysarum fruticosum Pallas*). В фармакологическом плане данное растение не изучено. Поэтому целью нашей работы явилось изучение острой токсичности и противовоспалительной активности травы копеечника кустарникового.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили надземные части копеечника кустарникового, собранные в июле 2014 г. на территории района Южный лагерь в окрестностях Улан-Удэ.

Для фармакологических исследований использовали настой и настойки 70% и 40%, полученные из травы копеечника кустарникового. Лекарственные формы готовили по методике ГФ XI издания [3]. Эксперименты проводили в соответствии с установленными документами «Об утверждении Правил лабораторной практики» [1].

Острую токсичность оценивали согласно «Методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» на белых мышах-самцах линии СВА массой 17,0-24,0 г. Растворы препаратов вводили внутрь однократно при помощи внутрижелудочного зонда в объёме 0,5 мл, что соответствует дозе 2000 мг/кг веса (в пересчете на сухое сырье). Животные контрольных групп получали соответствующий объем растворителя. Наблюдение за группой животных вели в течение 6 часов после введения препарата в первые сутки, затем дважды в день в течение 14 дней. Оценивали общее состояние животных, динамику изменения массы тела (ежедневно) [5].

Исследование острой токсичности изучаемых водного извлечения (настоя) и спиртовых извлечений (настоек) показало, что в течение эксперимента сразу же после введения анализируемых растворов у животных наблюдалась вялость, угнетение двигательной активности, заторможенность. Однако было установлено, что к концу суток поведение животных нормализовалось и не отличалось от интактных (таблица 1).

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАСТОЕК И НАСТОЕВ ИЗ ТРАВЫ КОПЕЕЧНИКА КУСТАРНИКОВОГО

Группы животных (n=6)	Доза мг/кг	Количество животных	
		Выжило	Погибло
Интактная группа (вода)	-	6	Гибель не наблюдалась
Интактная группа (спирт этиловый 40%)	-	6	Гибель не наблюдалась
Интактная группа (спирт этиловый 70%)	-	6	Гибель не наблюдалась
Настой (1:10)	2000	6	Гибель не наблюдалась
Настойка 40% (1:10)	2000	6	Гибель не наблюдалась
Настойка 70% (1:10)	2000	6	Гибель не наблюдалась

Данные таблицы показывают, что внутрижелудочное введение мышам настоя копеечника кустарникового в дозе 2000 мг/кг гибели животных не вызвало, что позволяет считать данный препарат не токсичным в испытанном диапазоне доз. В силу того, что в ходе эксперимента не наблюдалось гибели животных при введении настоя в максимальной допустимой дозе, LD_{50} в опытах не устанавливалось. Основываясь на полученные результаты, можно сделать предположение, что настой травы копеечника кустарникового относится к классу практически нетоксичных.

В эксперименте установили, что однократное введение настойки копеечника кустарникового в дозе 2000 мг/кг не влияет на общее состояние животных, симптомы острого отравления не регистрировали, падеж животных отсутствовал. Так как исследуемая доза препарата не привела к гибели ни одного животного, сделали вывод, что LD50 > 2000 мг/кг и, в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития (OECD), анализируемые препараты на основе копеечника кустарникового относятся к IV классу опасности (малотоксичные вещества), как и практически все суммарные фитопрепараты [4].

В течение всего периода наблюдения поведенческие реакции животных экспериментальной группы были в пределах физиологической нормы: отмечались обычное питьевое и пищевое поведение, нормальная координация движений, обычная частота и глубина дыхательных движений, нормальная консистенцию фекальных масс, частота мочеиспускания и окраска мочи. За это время мыши прибавили в весе.

Вывод

Приготовленный настой копеечника кустарникового при внутрижелудочном введение мышам в дозе 2000 мг/кг гибели животных не вызвал, что позволяет считать данный препарат не токсичным в испытанном диапазоне доз.

Однократное введение приготовленные настойки с использованием этилового спирта 40%-й и 70%-й концентрации в дозе 2000 мг/кг не влияет на общее состояние животных, симптомы острого отравления не регистрировали, падеж животных отсутствовал, а значит, относятся к IV классу опасности (малотоксичные вещества).

ЛИТЕРАТУРА

1. «Об утверждении правил лабораторной практики» / Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н.

2. Вичканова С.А., Шипулина Л.Д., Фатеева Т.В. и др. Алпизарин – эффективное противовирусное средство, выделенное из растений рода Fabaceae и Anacardiaceae.// В кн.: Труды Всероссийского научно-исследователь-ского института лекарственных и ароматических растений «Химия, технология, медицина». – с. 210-218.

3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа // МЗ СССР. – 11-е изд. – М., 1987. – 336 с.

4. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов,– М., 2000. – 352 с.

5. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

SUMMARY

THE STUDY OF ACUTE TOXICITY OF EXTRACTS OF THE HEDYSARUM FRUTICOSUM

Kogan E.G., 3th year post-graduate training, Vlasova Y.S., 5th year student
Smolensk State Medical University;
28, Krupskaya St., Smolensk, 214019, Russian Federation

During work were obtained water (infusion) and alcohol (tincture 40%, and 70%) of herb extract Hedysarum (Hedysarum fruticosum) to determine the acute toxicity. The experiment found that a single injection of extracts derived no effect on the general condition of the animals, the acute symptoms of poisoning have been reported.

Keywords: *Hedysarum fruticosum, acute toxicity, infusion, tincture.*

REFERENCES

1. «On approval of rules for laboratory practice» / Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of August 23, 2010. № 708n.

2. Vechkanova S. A., Shipulina L. D., Fateeva T. V., etc. Alpizarin is an effective antiviral agent, isolated from plants of the genus Fabaceae и Anacardiaceae.// In the book: Works of all-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants «Chemistry, technology, medicine» – p. 210-218.

3. State Pharmacopoeia of the XI edition, Vol. 1, Moscow: Medicine, 1987. 332 S.

4. Sernov L.N., Hatsura V.V. Elements of experimental pharmacology. – Moscow, 2000. – 352 p.

5. Khabriev R.U. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. – Moscow: Medicine, 2005. – 832 p.

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ *SCORZONERA HISPANICA*

Копица В.В., студ. 4 курса
Руководитель: **Хочава М.Р.,** канд. Фарм. наук, доц.
Кубанский государственный медицинский университет,
350063, г. Краснодар, ул. Седина, д.4, Российская Федерация

E-mail: vika.kopitsa.95@mail.ru

Объектом исследования явилось растительное сырье – трава скорцонеры испанской, заготовленная на территории Краснодарского края. По результатам качественного и количественного анализа было установлено присутствие фенольных веществ, органических кислот и полисахаридов и количественно определено содержание флавоноидов, дубильных веществ, аскорбиновой и органических кислот.

Ключевые слова: *фармакогностический анализ, Scorzonera hispanica, трава скорцонеры испанской, тонкослойная хроматография, УФ-спектрофотометрия, флавоноиды, полисахариды, витамины, дубильные вещества.*

В Краснодарском крае достаточно широко распространено пищевое растение – козелец испанский (скорцонера испанская) (*Scorzonera hispanica* L., Asteraceae), имеющее значительную надземную сырьевую массу и издавна используемое в народной медицине для лечения сахарного диабета. Тем не менее, до настоящего времени данное растение не достаточно изучено в отношении химического состава содержащихся в нем биологически активных веществ (БАВ) и не применяется в научной медицине [2,3]. В связи с этим представляло интерес провести фармакогностическое изучение травы скорцонеры с целью выявления основных групп БАВ и обосновать возможность использования данного сырья в научной медицине.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служила трава скорцонеры испанской, заготовленная в сентябре 2016 г. на территории Краснодарского края.

Качественное и количественное определение основных биологически активных веществ (полисахаридов, флавоноидов, дубильных веществ и органических кислот) проводилось по методикам Государственной фармакопеи РФ [1]. Методом тонкослойной хроматографии анализировали извлечения сырья, полученные с помощью 95% и 70% спирта этилового, на наличие флавоноидов; водные извлечения использовали для обнаружения полисахаридов и органических кислот. Хроматографирование проводили восходящим методом в системе растворителей БУВ (н-бутанол, уксусная кислота и вода в соотношении 4:1:5 и 4:1:1). При этом были использованы пластинки «Silufol UV 254», «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ».

Для количественной оценки содержания суммы флавоноидов был использован метод дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на лютеолин с использованием спиртового раствора алюминия хлорида. Исследования проводились на спектрофотометре СФ-56 в кюветах с толщиной слоя 10 мм. Количественное определение полисахаридов в траве проводилось гравиметрическим методом [1].

С использованием качественных реакций и хроматографического анализа в траве скорцонеры испанской идентифицировали достаточно разнообразный состав БАВ. Полученные данные свидетельствуют о том, что среди фенольных соединений присутствуют рутин, кверцетин, лютеолин, кофейная кислота, кумаровая кислота, галловая и коричная кислоты. В составе сахаров были обнаружены глюкоза, лактоза, мальтоза, арабиноза, ксилоза. Идентифицированы соединения, относящиеся к группе органических кислот – аскорбиновая, винная, яблочная, лимонная и янтарная кислоты.

При определении количественного содержания БАВ в траве скорцонера испанского было установлено, что в ней содержится 5,6% дубильных веществ. Содержание органических кислот, в т.ч. аскорбиновой, оказалось довольно незначительным (около 1%). Количественное содержание суммы флавоноидов, в пересчете на лютеолин, составило 0,79%; количественное содержание суммы полисахаридов – 7,95% (таблица 1).

Таблица 1

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТРАВЕ СКОРЦОНЕРЫ ИСПАНСКОЙ

Группа БАВ	Метод определения	Количественное содержание, %
флавоноиды в пересчете на лютеолин	УФ – спектрофотометрия	0, 79
дубильные вещества	Перманганатометрия	5,60
полисахариды	Гравиметрия	7,95
аскорбиновая кислота	Алкалиметрия	0,032
органические кислоты	Алкалиметрия	1,06

Примечание: приведены средние результаты пяти определений

Как видно из табл. 1, основными группами БАВ травы скорцонеры испанской являются флавоноиды, фенолокислоты, дубильные вещества и полисахариды.

Выводы

Таким образом, в результате фармакогностических исследований травы скорцонеры установлено присутствие и определено количественное содержание БАВ: органических кислот, полисахаридов, дубильных веществ, флавоноидов. Полученные результаты позволяют прогнозировать перспективность дальнейшего изучения травы скорцонера испанского с целью внедрения в научную медицину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 13 изд.: в 3 т. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml.

2. Борисов А.Г., Оробинская В.Н. , Казуб В.Т. Кинетика процессов экстрагирования полисахаридов из корнеплодов скорцонера испанского под воздействием электрического разряда. Вестник ТГТУ, 2011; 17(2): 410-416.

3. Анискин В. Козелец и козлобородник. Русский плодоовощной журнал (RussiafriuT), 2015; 2: 26-28.

SUMMARY

PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF THE HERB SCORZONERA HISPANICA

Kopitsa V.V., 4th year student
Kuban State Medical University;
4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russian Federation

The object of study were the raw vegetable materials – herb Scorzonera hispanica, harvested in the territory of Krasnodar region. By the results of the qualitative and quantitative analysis in the herb Scorzonera hispanica were established the presence of phenolic compounds, organic acids and polysaccharides also the content of flavonoids, tannins, ascorbic and organic acid were quantitatively determined

Keywords: *pharmakognostic analysis, Scorzonera hispanica, thin-layer chromatography, UF-spectophotometery, flavonoids, polysaccharides, vitamins, tannins.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – 13th ed.: in 3 T. M.: Ministry of health of the Russian Federation, 2015. – Mode of access: http://www.femb.ru/feml.

2. Borisov A.G., Orobinsky V.N., Kozub V.T. Kinetics of extraction of polysaccharides from the roots of scorzonera hispanica under the influence of electrical discharge. Vestnik TGTU, 2011; 17(2): 410-416.

3. Aniskin V. Scorzonera and Tragopogon. Russian fruit and vegetable magazine (RussiafriuT), 2015; 2: 26-28.

ВЫБОР УСЛОВИЙ АНАЛИЗА РОЗМАРИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ИЗ ТРАВЫ ЧЕРНОГОЛОВКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ МЕТОДОМ ДЕНСИТОМЕТРИИ

Королёва Д.С., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Бузук Г.Н.,** докт. фарм. наук, проф.
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
210023, г. Витебск, пр-т. Фрунзе, 27, Республика Беларусь

E-mail: Koroleva28-05@mail.ru

Подобрана подвижная фаза и оптимальная концентрация проявляющего реактива для определения розмариновой кислоты в траве черноголовке лекарственной методом денситометрии.

Ключевые слова: *подвижная фаза, проявляющий реактив, реактив Брентда.*

Розмариновая кислота – сложный эфир кофейной кислоты и 3-(3,4-дигидроксифенил) молочной кислоты [1]. Одним из растений содержащих данное соединение является черноголовка лекарственная (Prunella vulgaris). Растение имеет длительную историю применения в традиционной медицине разных стран мира и обладает большим количеством полезных свойств.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служила трава черноголовки лекарственной. Образцы исследуемого сырья, заготовлены из дикорастущих популяций в окрестностях города Витебска с июля по август 2016 года.

Для приготовления извлечения брали точную навеску измельченного сырья, заливали 70% спиртом этиловым в соотношении 1:10 и нагревали с обратных холодильником на водяной бане в течение 30 минут.

Охлаждали и фильтровали. В качестве растворов сравнения использовали 0,2% раствор розмариновой кислоты в 70% спирте этиловом.

Хроматографическое разделение проводили на пластинках «Silica gel 60» фирмы «Merck», 5 мкл пробы с помощью градуировочного капилляра наносили в виде небольших полос длиной 10 мм и шириной 2 мм, хроматографирование проводили в следующих системах растворителей:

этиловый спирт: уксусная кислота: вода (20: 1: 1);
этилацетат: муравьиная кислота: вода (8: 1: 1);
этилацетат: уксусная кислота: вода (5: 1: 1);
бутанол: уксусная кислота: вода (4: 1: 2);
хлороформ: метанол: вода (13: 6: 1);
этилацетат: толуол: уксусная кислота: вода (10: 1: 10: 1);
хлороформ: гексан: этиловый спирт: вода (40: 40: 2: 1);
хлороформ: этиловый спирт: вода (14: 6: 0,2);
бутанол: муравьиная кислота: этилацетат (5: 4: 1);
толуол: этилацетат: уксусная кислота (36: 12: 5);
этилацетат: муравьиная кислота: уксусная кислота: вода (100: 11: 11: 26).

Полученные хроматограммы погружали на 1-2 минуты в раствор проявляющего вещества. В качестве проявляющего реактива использовали реактив Брентда, который достаточно широко применяется для проявления бумажных и тонкослойных хроматограмм, а также для количественного определения фенольных соединений в растворах и растительных экстрактах [2].

Фенольные соединения проявлялись в виде полос темно-синего цвета, а наилучшее разделение наблюдалось на хроматограммах, помещенных в систему растворителей, состоящую из этилацетата: муравьиной кислоты: уксусной кислоты: воды в соотношении (100: 11: 11: 26). Затем проводили корректировку подвижной фазы и окончательный состав системы растворителей это этилацетат: муравьиная кислота: уксусная кислота: вода, в соотношении (100: 5: 11: 26).

После выбора оптимального состава подвижной фазы экспериментально подбирали оптимальную концентрацию проявляющего реактива. Реактив готовили смешиванием равных объемов водных растворов железа хлорида (III) и гексацианоферрата (III) калия. Наилучшие результаты при минимальной окраске фона были получены при концентрации проявляющего реактива, равной 0,6%.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена подходящая система растворителей, состоящая из этилацетата: муравьиной кислоты: уксусной кислоты: воды, в соотношении 100: 5: 11: 26, и подобрана оптимальная концентрация проявляющего вещества (реактива Брентда) равная 0,6% для анализа розмариновой кислоты в извлечениях травы черноголовки лекарственной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Razzaque A., Ellis B.E. Rosmarinic acid production in Coleus cell cultures. Planta, 1977; 137: 287-291.

2. Шаршунова М., Шварц В., Михалц Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии/ под ред. В.Г. Березкина, С.Д. Соколова. – М.: Изд. Мир, 1980. – 621 с.

SUMMARY

SELECTION OF ANALYSIS CONDITIONS ROSMARINIC ACID FROM PRUNELLA VULGARIS EXTRACTIONS BY DENSITOMETRY

Korolyova D.S., 2nd year post-graduate student
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
27, Frunze Prospect, Vitebsk, 210023, Republic of Belarus

Picked up the mobile phase and the optimal concentration of the developing reagent for the determination of rosmarinic acid in Prunella vulgaris by densitometry.

Keywords: *mobile phase, developing reagent, Brandt reagent.*

REFERENCES

1. Razzaque A., Ellis B.E. Rosmarinic acid production in Coleus cell cultures. Planta, 1977; 137: 287-291.

2. Sharshunova M., Schwartz B., Mihaltz C. Thin-layer chromatography in pharmacy and clinical biochemistry /ed. V.G. Berezkin, S.D. Sokolov. – M .: Mir, 1980. – 621 p.

АДСОРБЦИЯ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ И ОКСИДЕ ЖЕЛЕЗА (III)

Коряковская М.О., студ. 2 курса; Пюрбеева А.А., студ. 2 курса

Руководитель: **Эрдни-Гаряев С.Э.,** асп. 2 года обучения

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: maria-field@yandex.ru

Исследован процесс адсорбции диклофенака натрия на активированном угле и Fe_2O_3. Количество адсорбированного диклофенака определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом.

Ключевые слова: *адсорбция, диклофенак натрия, активированный уголь, Fe_2O_3, спектрофотометрия.*

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике. Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС. Большая «популярность» НПВС объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях.

Диклофенак является наиболее широко используемым НПВС в мире.

В настоящее время в разных странах мира в водной среде зафиксированы более 180 лекарственных препаратов (анальгетики и противовоспалительные средства, антибиотики, бета-блокаторы, контрастные вещества, гиполипидемические, психиатрические, гормональные и антисептические препараты) и их метаболитов, сохраняющих биологическую активность. Из их числа наиболее часто выявляют диклофенак и другие. [1,2]

Целью данного исследования является изучение сорбционного метода очистки сточных вод от диклофенака натрия на поверхности активированного угля и оксида железа (III).

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовалась натриевая соль диклофенакаа: натриевая соль 32-(2-(2,6-Дихлорфениламино)фенил)уксусной кислоты. – $C_{14}H_{11}C_{l2}NO_2$, молекулярная масса – 319,148 в виде лекарственной формы – раствор для внутримышечного введения «Диклофенак натрия» 75 мг/3 мл №10 производства ООО ФК «Славянская аптека».

Количество адсорбированного диклофенака определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом [3].

Для определения адсорбции в 5 колб вводилось по 50 мл растворов натриевой соли диклофенака различной концентрации (0,25%, 0.15%, 0.075%, 0.05%, 0,025%), затем в каждую колбу добавлялось по 0,5 г. активированного угля (или 1,0 Fe_2O_3), растворы выдерживались более часа. Растворы периодически перемешивались, затем отфильтровывались и определялись концентрации исходных растворов и растворов после адсорбции спектрофотометрическим методом [3]. Измерения проводились на спектрофотометре СФ 2000. Предварительно найдена аналитическая длина волны для водного раствора натриевой соли диклофенака – 276 нм. Далее проводились измерение оптической плотности (D) исследуемых растворов при длине волны 276 нм. Построен калибровочный график D – C (рис.1). Из графика видно, что калибровочный график отражает линейный характер зависимости оптической плотности от

концентрации (С) анальгетика. Определены концентрации диклофенака в растворах до адсорбции и после адсорбции. По разнице концентраций растворов диклофенака до адсорбции и после адсорбции рассчитывали количество адсорбированного анальгетика [3]. Результаты расчетов представляли в графической форме (рис. 2).

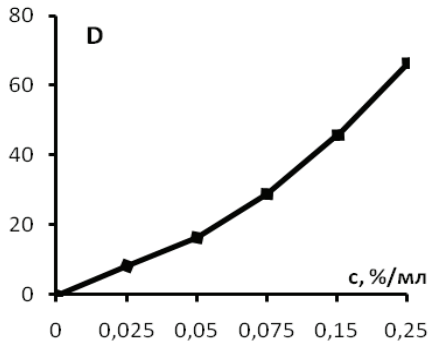


Рис. 1. Зависимость D – с для растворов диклофенака.

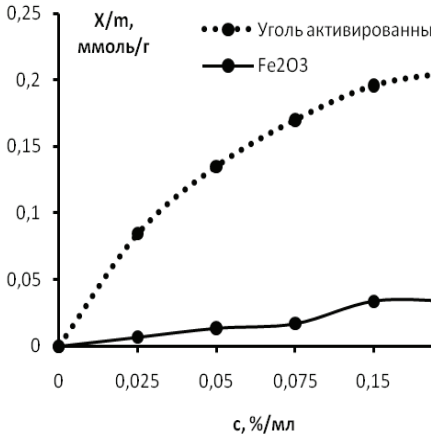


Рис. 2. Зависимость адсорбции диклофенака на угле и Fe_2O_3 от концентрации.

Выводы

В работе установлено, что сорбционная способность активированного угля по отношению к диклофенаку значительно превосходит Fe_2O_3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Judd S., Judd C. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment. – Elsevier Ltd.; Great Britain, 2006. – 342 p.

2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource. View at http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.

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

SUMMARY

ADSORPTION OF «DICLOFENAC SODIUM» ON ACTIVATED CARBON AND IRON (III) OXIDE

Koryakovskaya M.O., 2nd year student; Pyurbeeva A.A., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The process of adsorption of diclofenac sodium was studied on activated carbon and Fe_2O_3. The amount of adsorbed diclofenac was determined by the change of solution concentration before adsorption and after adsorption by spectrophotometry.

Keywords*: adsorption, diclofenac sodium, activated carbon, Fe_2O_3, spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Judd S., Judd C. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment. – Elsevier Ltd.; Great Britain, 2006. – 342 p.

2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at. :http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.

3. Physical and colloid chemistry. Practicum. / ed. A.P. Belyaev – M.: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

ВЛИЯНИЕ L-ОРНИТИНА L-АСПАРТАТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

Краснова М.В., студ. 4 курса; Радько С.В., аспирант 3-го года
Руководитель: д.м.н., профессор **Оковитый С.В.**
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

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

Проведена оценка влияния L-орнитина-L-аспартат (ОА) на физическую работоспособность лабораторных мышей при аэробно-анаэробных физических нагрузках в тесте вынужденного (предельного) плавания в тренирующем режиме. Изучена способность препарата повышать физическую работоспособность, а так же наличие у него последействия через одну и две недели поле окончания тренировок.

Ключевые слова: *L-орнитина-L-аспартат, физическая работоспособность.*

Существует много факторов, которые могут играть роль в развитии мышечного утомления и ограничения работоспособности. Во время упражнений высокой интенсивности, усталость может быть обусловлена, истощением субстратов для производства АТФ или нарушением образования энергии из-за изменений во внутренней среде мышечных волокон, изменениями pH, температурой или накоплением побочных продуктов энергетического обмена, которые могут препятствовать метаболическим процессам [1].

Экспериментальная часть

Эксперимент проводили на белых беспородных мышах самцах массой 22-26 г. Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

В качестве основного тренирующего режима использовали метод вынужденного плавания, который проводили в специальном плавательном бассейне (длина 1,8 м, ширина 0,15 м, высота 0,3 м), разделенном перегородками на 8 отсеков 0,15х0,15 м каждый. Бассейн заполняли до половины десатурированной водой температуры 22-24ºС. Десатурацию воды проводили путем предварительного отстаивания воды в течение суток.

Перед рандомизацией проводили оценку максимального времени вынужденного плавания животных с грузом 7,5% от массы тела, соответствующее аэробно-анаэробному уровню нагрузки, для исключения мышей с крайними значениями показателя [2]. Утяжеляющий груз фиксировали у основания хвоста с помощью резинки. После проведения теста все животные были разделены на 5 группы по 8 животных в каждой: первая (интактная) получала 0,9% раствор NaCl и не тренировалась, вторая (контрольная) получала 0,9% раствор NaCl (после тренировки), третья – препарат сравнения этилтиобензимидазола гидрохлорид в дозе 25мг/кг (сразу после окончания тренировки), четвертая получала ОА в дозе 2г/кг сразу после окончания тренировки, пятая – ОА в дозе 2г/кг за 30 минут до начала тренировки. Введение препаратов осуществляли внтурижелудочно с помощью зонда.

Во время тренировки утяжеляющий груз, составлявший 10% от массы тела, фиксировали у основания хвоста с помощью резинки, затем животных помещали в соответствующий отсек бассейна и сразу включали секундомер. Критерием окончания тренировки являлось погружение животного с носом под воду при неудачной попытке всплыть более трех секунд, после чего его извлекали из бассейна, обсушивали мягкой тканью и помещали в стандартную клетку. Тренировки проводились три раза в неделю через день в течении 6-ти недель.

Начиная с 4-й недели, в конце каждой недели осуществляли промежуточную оценку физической работоспособности, оценивая максимальное время плавания с грузом 7,5% . Завершающим этапом эксперимента было исследование остаточного действия препаратов методом вынужденного плавания с грузом 7,5% от массы тела через одну и две недели после окончания тренировок.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде: средняя арифметическая (M) ± стандартное отклонение (SD). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

Через 4 недели тренировок во всех группах животных, кроме интактной, отмечались изменения в физической работоспособности. В контрольной группе она практически не увеличилась за время трениро-

вок, и хотя во время оценочных тестов на 5-й и 6-й неделях этот показатель был больше начального в 1,14 и 1,17 раза соответственно, он не достиг достоверных различий с начальным уровнем. В ходе оценочных тестов после окончания тренировок на 7-й и 8-й неделе было установлено, что показатель «время плавания животных» остается на том же уровне и выше исходного в 1,19 и 1,15 раза соответственно.

В группе животных, получавших ОА до тренировок, исследуемый показатель недостоверно увеличился в 1,32 раза относительно исходного и в 1,38 раза относительно соответствующего показателя контрольной группы. Во время оценочных тестов на 5-й и 6-й неделях, этот показатель был достоверно выше исходного в 1,41 и 1,44 раза соответственно, превышая таковой в контрольной в 1,23 и 1,22 раза , но не достигая достоверных значений. В ходе оценки последействия было установлено, что спустя неделю после окончания введений препарата и тренировок, физическая работоспособность сохранялась на прежнем уровне, превосходя исходные значения в 1,46 раза ($p<0,05$) и показатель контрольной группы в 1,22 раза ($p<0,1$). Показатель был недостоверно в 1,24 раза ниже, чем в группе препарата сравнения. На 8-й неделе показатель работоспособности снизился до значений контрольной группы, но превосходил исходное значение в 1,19 раза.

Физическая работоспособность животных, получавших ОА после тренировки, возросла в 1,47 раза относительно исходных значений ($p<0,1$) и в 1,72 раза относительно контроля ($p<0,05$) на 4-й неделе тренировок. На 5-й и 6-й неделе исследуемый показатель превосходил начальный в 1,49 и 1,53 раза соответственно ($p<0,1$) и показатель контрольной группы в 1,46 и 1,47 раза ($p<0,05$). Через одну и две недели после окончания тренировок, показатель работоспособности остался на прежнем уровне, превышая исходный в 1,57 и 1,54 раза соответственно ($p<0,5$) и в 1,47 и 1,50 раза показатель контрольной группы ($p<0,05$). Относительно группы препарата сравнения, этот показатель на 7-й и 8-й неделях был в 1,05 и 1,13 раза ниже, но эти значения были статистически недостоверны.

У животных, получавших этилтиобензимидазола гидрохлорид, к 4-й неделе физическая работоспособность достоверно увеличилась в 1,6 раза ($p<0,05$), превосходя таковой показатель контроля в 1,63 раза и в 1.05 ($p<0,05$) раза в группе препарата сравнения. На 5-й и 6-й неделе увеличение относительно исходных значений составило 1,76 и 1,78 раза соответственно ($p<0,05$), и было в 1,51 и 1,49 раза выше, чем в контрольной группе. При оценке последействия, было установлено, что физическая работоспособность сохранялась и оставалась выше в 1,87 и 2,0 раза ($p<0,05$) выше исходных значений и в 1,52 и 1,69 раза ($p<0,05$) выше, чем в контроле.

Выводы

1. L-орнитин L-аспартат повышает физическую работоспособность при курсовом введении в течении 4-х недель, увеличивая максимальное время плавания с грузом.
2. Более предпочтительным является введение ОА после нагрузки.
3. Повышение работоспособности при применении ОА сопоставимо с таковым у эталонного актопротектора ЭТБИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оковитый С.В. Радько С.В. Применение сукцинатов в спорте. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015; 6: 59-65.

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

SUMMARY

EFFECT OF L-ORINITIN L-ASPARTATE ON PHYSICAL PERFORMANCE OF LABORATORY MICE

Krasnova M.V., 4rd year student); Radko S.V. , 3rd year postgraduate
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg. 197376, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the influence of L-ornithine-L-aspartate (OA) on the physical performance of laboratory mice in train mode. It was found that the studied pharmacological substance increases physical working capacity at course introduction before or after a workout in the 1.32 and 1.47 times respectively, for the

fourth week of training. For both routes of administration appears aftereffect, which consists in maintaining the physical performance a week after training.

Keywords: *L-ornithin L-aspartate, physical performance.*

REFERENCES

1. Okovity S.V., Radko S.V. Application of succinates in sport // Issues of balneology, physiotherapy and medical physical training. 2015; 6: 59-65.

2. Karkischenko N.N., Uiba V.V., Karkischenko V.N., Shustov E.B. Sketches of sports pharmacology. Volume 1. The vectors extrapolation. / edited Karkischenko N.N. and Uiba V.V. – Moscow, St. Petersburg : Icing, 2013 – 288 p.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИРОДНО И ИСКУССТВЕННО ОКРАШЕННЫХ ВОЛОС ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Крысько М.В., асп. 1-го года обучения; Родионова Д.Ю., студ. 5 курса
Руководитель: **Стрелова О.Ю.**, канд. хим. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: krysko.marina@pharminnotech.com

Определялось влияние природной матрицы на возможность обнаружения лекарственных веществ в природно и искусственно окрашенных волосах.

Ключевые слова*: природно окрашенные волосы, искусственно окрашенные волосы, ферментативный гидролиз, химопсин, химотрипсин, папин, трипсин, кислотный гидролиз, щелочной гидролиз.*

В последнее время значительно возрос интерес судебной и клинической токсикологии к обнаружению веществ в образцах волос. Данный биообъект предоставляет больше возможности для обнаружения наркотических, психотропных средств или других токсических веществ в организме человека, а анализ данного биообъекта повышает достоверность диагностики употребления наркотических и психотропных веществ [1].

В современном мире волосы ежедневно подвергаются различным механическим, термическим и химическим воздействиям, что может сказаться на их структуре. Они повреждаются даже после однократного окрашивания стойкой краской для волос, содержащей обесцвечивающие вещества. Сейчас около 75% женщин красят свои волосы постоянно. Также окрашивание волос используется, чтобы закрасить седину. При окраске получение желаемого цвета волос происходит путем окисления цветообразующих компонентов. При этом происходит частичное или полное разрушение естественного пигмента волос. В процессе окрашивания поверхность волоса становится открытой, и естественные пигменты удаляются в зависимости от природного цвета в большей или меньшей степени, а место, где находился пигмент волоса, занимает частица краски. Оттуда она уже не смывается, так как закрепляется достаточно глубоко [2]. Из вышесказанного следует, что накопление лекарственных веществ в искусственно окрашенных волосах может отличаться от природных, краситель может оказывать влияние на результаты анализов и потребует разработки новых методик.

В наших ранее опубликованных работах была показана эффективность методики ферментативного гидролиза для изолирования некоторых лекарственных веществ (фенобарбитал, димедрол) из природно неокрашенных волос для целей диагностики употребления их, в том числе и с немедикаментозной целью [1, 3].

Цель исследования. Разработка методики изолирования и определения лекарственных веществ в природно и искусственно окрашенных волосах.

Экспериментальная часть

Определялось влияние природной матрицы на возможность обнаружения лекарственных веществ в природно и искусственно окрашенных волосах. В эксперименте были использованы лабораторные животные: рыжие и черные морские свинки.

Для эксперимента было использовано 6 самцов морских свинок черной окраски и 6 самцов рыжей окраски. В первый день эксперимента произвели отбор шерсти животных со спины, с правого и левого боков хирургическими ножницами максимально близко в коже. На 28 день эксперимента обесцветили шерсть у животных с помощью специального красителя. После этого произвели повторно отбор шерсти у подопытных животных со спины, с правого и левого боков хирургическими ножницами максимально близко в коже. Полученные навески шерсти промывали от внешних загрязнений водой очищенной, затем метанолом в объеме 9 мл, до покрытия частиц биообъекта, однократно. Высушенные при комнатной температуре навески сначала измельчали ножницами до размера 3-5 мм длиной, затем в шаровой мельнице до порошкообразной массы. Режим измельчения в шаровой мельнице: 15 мин при 23 ГГц. Затем на аналитических весах отвешивали точную навеску со средней массой 0,3000 г.

Обесцвечивание проводили при помощи красителя Estel Professional De Luxe – оксигент 6%, Estel Professional De Luxe Ultra Blond – пудра для обесцвечивания волос. Процедуру проводили по методике, описанной в инструкции. Для этого смешивали пудру с оксигентом (1:2) и выдерживали в течение 20 мин.

Выполняли кислотный и щелочной гидролиз по следующей методике: к навеске образца шерсти в пенициллиновом флаконе добавляли 4 мл 6М раствора хлористоводородной кислоты или 2М раствора калия гидроксида, укупоривали и нагревали при 37^{0}С 12 ч. Гидролизат охлаждали и экстрагировали 3 мл хлороформа 3 раза при pH 2 и при pH 9 среды. Сухой остаток объединенной вытяжки растворяли в 500 мкл комплексного растворителя (дихлорметан, дихлорэтан, гептан, пропанол-2) и исследовали методом газовой хроматографии на хроматографе Agilent 7890 A с масс-селективным детектором 5977 MSD. Условия анализа: газ-носитель гелий, скорость потока через колонку 0,8 мл/мин, температура испарителя 280 ^{o}С, температура интерфейса МС детектора 290 ^{o}С, температура колонки программируемая: начальная – 80 ^{o}С в течение 0,4 мин, нагревание со скоростью 50 ^{o}С/мин до 100 ^{o}С, далее 30 ^{o}С/мин до 300 ^{0}С с выдержкой при конечной температуре 5 мин. Режим сканирования: по полному ионному току (SCAN) в диапазоне масс m\z 40-500 а.е.м.

Ферментативный гидролиз химопсином, трипсином и химотрипсином выполняли в следующих условиях: раствор фермента готовили в соотношение фермент:субстрат 1:50. Навеску фермента растворяли в фосфатном буфере с pH 7,4 среды, затем нагревали при 37^{o}С 3 ч. Полученные пробы центрифугировали при 4600 об/мин 10 мин. Затем отбирали центрифугат. К осадку добавляли вторую порцию раствора фермента в равном объеме, перемешивали и нагревали следующие 3 ч. Процедуру повторяли ещё один раз. Общее время гидролиза составило 9 ч. Затем проводили экстракцию вышеописанным способом и исследовали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.

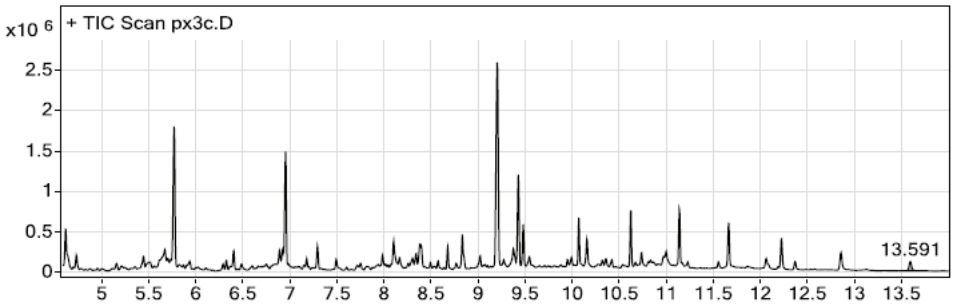


Рис. 1. Хроматограмма из извлечения природно рыжих волос после ферментативного гидролиза.

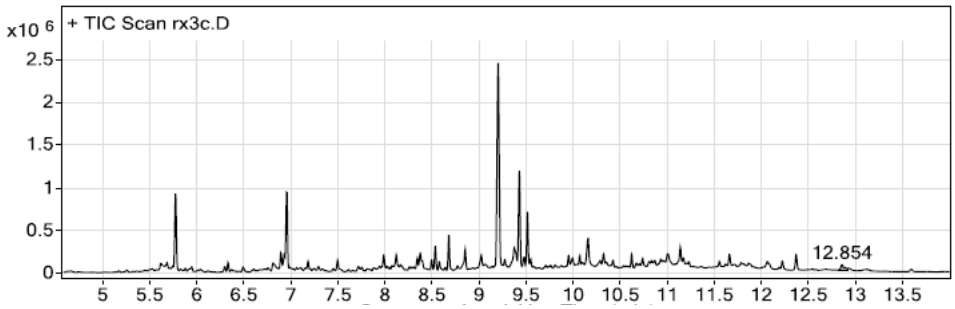


Рис. 2. Хроматограмма из извлечения природно черных волос после ферментативного гидролиза.

На хроматограммах (рис. 1, рис. 2) наблюдаются пики эндогенных веществ, таких как пропиловый эфир дексагеновой кислоты, фенилэтиловый эфир декановой кислоты, дециловый эфир декановой кислоты, пропиловый эфир октодекановой кислоты, L-аланин, L-фенилаланин, дипропиловый эфир бутендиоевой, оксодеканы, гексадеканы, октодеканы, олеиновая кислота, холестерин, октодекановая кислота, гексадекановая кислота, которые были идентифицированы с помощью базы данных прибора.

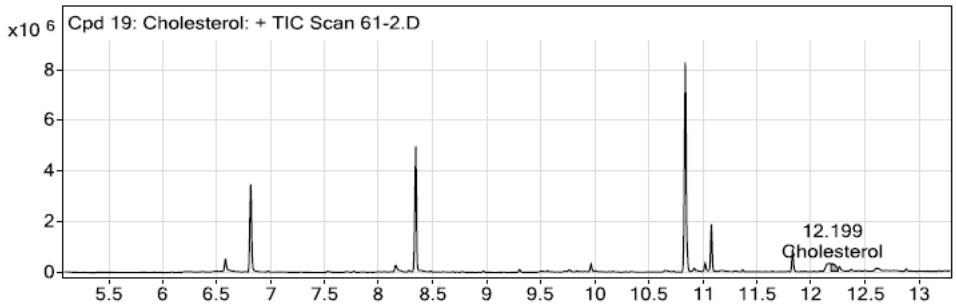


Рис. 3. Хроматограмма из извлечения обесцвеченных рыжих волос после ферментативного гидролиза.

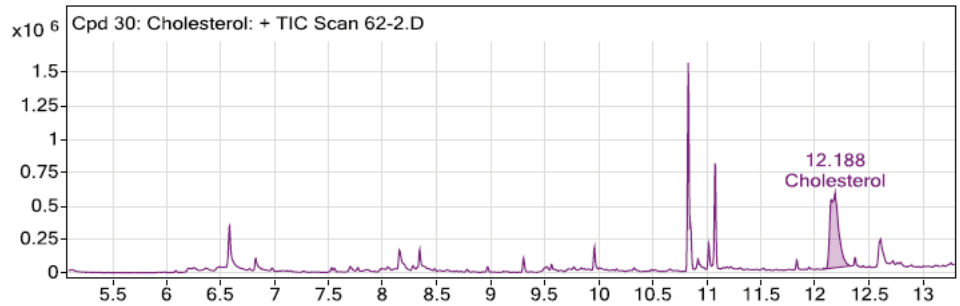


Рис. 4. Хроматограмма из извлечения обесцвеченных черных волос после ферментативного гидролиз.

На хроматограммах (рис. 3, рис. 4) наблюдаются пики эндогенных веществ, таких как дециловый эфир декановой кислоты, октодеканы, холестерин, октодекановая кислота, десмостреол, которые были идентифицированы с помощью базы данных прибора.

Выводы

Определено влияние природной матрицы на ход определения лекарственных веществ в гидролизатах волос методом ГХ-МС. Анализ природно окрашенных (черных и рыжих) образцов волос показал, что их состав идентичный, но интенсивность пиков существенно выше у природно рыжих образцов. Анализ природно окрашенных и обесцвеченных волос показал, что количество и интенсивность пиков меньше в обесцвеченных волосах; причем, сравнивая обесцвеченные черные и рыжие волосы, отмечено, что интенсивность пиков выше у обесцвеченных черных волос, хотя состав идентичный.

В дальнейшем планируется использовать методику для обнаружения димедрола, фенобарбитала и фенибута в природно и искусственно окрашенных волосах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Слустовская Ю.В., Крысько М.В. Определение производных барбитуровой кислоты в волосах с использованием методики кислотного и ферментативного гидролиза. Молодая фармация – потенциал будущего: материалы научной конференции. Санкт-Петербург, 25-26 апреля 2016 г. – СПб.: СПХФА, 2016: 704-707.

2. Плотникова И.Ю., Черниченко Т.А. Технология парикмахерских работ: учебное пособие для нач. проф. образования. – 9-е изд., стер. – М.: Издательский центр «Академия», 2013. – 189 с.

3. Чувина Н.А. Изолирование лекарственных средств из плазмы крови с применением протеолитических ферментов : автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Фарм. Наук: 14.04.02 / Чувина Наталия Александровна; СПХФА. – Санкт-Петербург, 2013. – 122 с.

SUMMARY

COMPARATIVE CHARACTERICS OF NATURAL AND DYED HAIR FOR CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS

Krys'ko M.V., 1st year Postgraduate, Rodionova D. Y., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg 197376, Russian Federation

Has been determined the influence on the natural matrix to the opportunity to detect drugs in natural and dyed hair. In the experiment have been used laboratory animals: white, ginger and black guinea pigs.

Keywords*: natural and dyed hair, enzymatic hydrolysis, himopsin, chymotrypsin, papain, trypsin, acid hydrolysis, alkaline hydrolysis.*

REFERENCES

1. Slustovskaya Y.V., Krysko M.V. Definition of derivatives of barbituric acid in hair using the methodic of acid and enzymatic hydrolysis. Young pharmacy – the potential of the future : the materials of science conference. Saint-Petersburg, 25-26 of April 2016. – SPb.: SPCPA, 2016: 704-707.

2. Plotnikova I.Y. The technology of hairdressing works: tutorial for initial vocational training/ I.Y. Plotnikova, T.A. Cherchenko. – 9th edition, ster. – M. : Publishing center "Academy", 2013. – 189 p.

3. Chuvina N. Izolirovanie lekarstvennykh sredstv iz plazmy krovi s primeneniem proteoliticheskikh fermentov: Avtoref. dis. … kand. farm. nauk. SPb. 2013. (In Russ.)

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ПОСЛЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ДИФРАКЦИИ

Кузнецова А.Д., интерн; Анфимова Е.В., маг. 2 года обучения;
Никифорова М.В., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Успенская Е.В.**, канд. хим. наук, доцент
Российский университет дружбы народов, Медицинский институт
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Российская Федерация

E-mail: anya.kuzneczova.93@list.ru

Проведена кинетическая оценка растворимости АФИ (активного фармацевтического ингредиента) лактозы моногидрат группы «углеводы и метаболики» после механической обработки с использованием ножевой мельницы методом лазерной дифракции света. Рассчитаны константы скорости растворимости в воде с различным изотопным составом по водороду ${}^{2}_{1}H(D)$. Показано отсутствие кинетического изотопного эффекта в растворах механоактивированных образцов лактозы моногидрат.

Ключевые слова: *кинетика растворимости, лазерная дифракция, константа скорости, механическая активация.*

В фармации под растворимостью понимают количество лекарственного вещества (ЛВ), которое растворимо в данном объеме растворителя. В мировых фармакопеях, включая фармакопею США, Евросоюза, РФ данный показатель определяется визуально в проходящем через пробирку с раствором субстанции свете и не оценивается количественно [1,2]. Метод лазерной дифракции света (малоуглового рассеяния лазерного света, *low-angle laser light scattering, LALLS*) включён в ГФ РФ XIII для контроля качества АФИ и готовых лекарственных средств (ЛС) по показателю «Размер частиц и их распределение» [3]. Регистрируемым параметром является величина *laser obscuration*, которая характеризует потерю интенсивности света при введении образца в измерительную ячейку. Преимущества LALLS-метода перед визуальным определением растворимости: возможность объективной оценки растворимости АФИ и позволяет рассчитать константу скорости $k(c^{-1})$ [4].

Ранее было показано существование кинетического изотопного эффекта, связанного с изотопной природой растворителя, – воды. Независимо от фармакологических и химических свойств АФИ скорость

растворимости в воде, обедненной по дейтерию, превышает скорость растворимости в деионизованной высокоомной воде, примерно в 1,5 раза [5]. Однако, исследования не касались растворимости АФИ после механохимического воздействия. Известно, что активация субстанций измельчением является одним из способов ускорения физико-химических процессов [6]. Цель работы – кинетическая оценка растворимости механоактивированных АФИ в воде с различным изотопным составом по водороду.

Экспериментальная часть

Объект исследования – фармацевтическая субстанция лактозы моногидрат 200 mesh, производства Химмед, используемая в фармации в качестве наполнителя и вспомогательного вещества. Структурная формула АФИ представлена на рис.1.

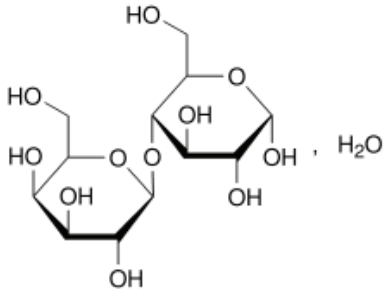


Рис. 1. Структурная формула лактозы моногидрат
(O-*β*-D-галактопиранозил-(1→4)-α-D-глюкопиранозы моногидрат.

Исследуемые образцы были диспергированы в механической ножевой мельнице в течение 5-7 минут. Изменение размеров частиц после диспергирования контролировали методом оптической микроскопии с помощью микроскопа «Альтами» БИО-2 (рис. 2).

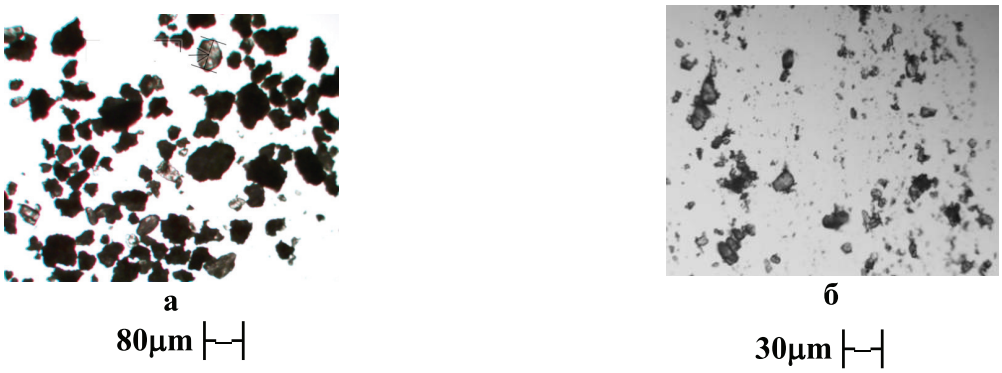


Рис. 2. Внешний вид и размеры кристаллов субстанции лактозы моногидрат:
а) без механического воздействия; б) после механического воздействия.

Проведение механической обработки исходного порошка лактозы монгогидрат привело к практически полному разрушению крупных частиц, средний размер частиц уменьшился в 2,5 раза (см. рис. 2).

Для измерения была взята навеска субстанции массой 0,2000 г (согласно фармакопейных данных о ее растворимости), которую помещали в кювету, снабженную магнитной мешалкой, и добавляли растворитель объемом 3 мл. Предварительно производили измерение затемнения фонового раствора, в качестве которого выступал растворитель – вода, обедненная дейтерием (deuterium-depleted water, DDW) 4 ppm и вода MiliQ 140 ppm. Измерение величины laser obscuration начинали с момента добавления растворителя в кювету и продолжали с интервалом в 5 сек до полного растворения навески. Проводили повторные измерения, анализируя три репрезентативных образца одной серии.

При исследовании растворимости механоактивированной субстанции лактозы моногидрат обнаружена экспоненциальная зависимость величины *laser obscuration* от времени в водных средах с разным содержанием тяжелого изотопа (рис. 3).

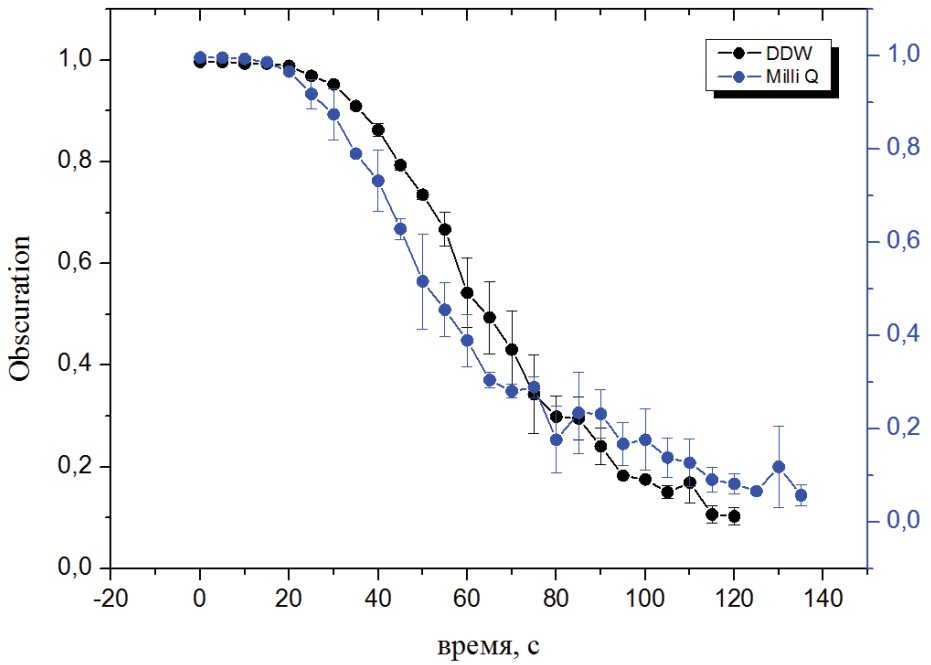


Рис. 3. Зависимость величин laser obscuration (t,сек) при растворении диспергированной лекарственной субстанции лактозы моногидрат серий в воде с разным содержанием ${}^{2}_{1}H(D)$ (n ≥ 3, P = 0,95).

Как видно из рисунка 3, кинетика растворения механоактивированной субстанции в воде с разным содержанием ${}^{2}_{1}H(D)$ представляет собой двустадийный процесс: резкое изменение регистрируемого параметра растворимости в первые 80 секунд от начала растворения сменяется на постепенное снижение величины *laser obscuration* до выхода на плато через 90-100 секунд. Растворимость кристаллов АФИ в воде интерпретирована с позиции кинетики псевдопервого порядка. Однако, изотопной зависимости кинетики растворимости не наблюдалось. Это было подтверждено при расчёте констант скорости растворимости в координатах: x=ln laser obscuration, y=t так, как описано в [5]: в воде с содержанием тяжелого изотопа 140ppm **(*k* ± *Sr*): 2,** 79 ± 0,45)·10^{-2} **c^{-1}** и воде с содержанием тяжелого изотопа 4ppm: 2,85 ± 0,92)·10^{-2} c^{-1}.

Выводы

В работе были проведены исследования кинетики растворимости лактозы моногидрата после механической активации методом лазерной дифракции. Показано отсутствие изотопной зависимости скорости растворимости АФИ: скорость растворимости лактозы моногидрат в воде MiliQ 140 ppm сравнима по величине с растворимости в воде, обедненной дейтерием.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. 8th ed. 2013.
2. Pharmacopoeia of the United States. USP 36/NF 31. 2013.
3. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th edition. V. 1. Moscow; 2015. Available from: http://femb.ru/feml (in Russian).
4. Плетенева Т.В., Попов П.И., Сыроешкин А.В., и др. Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции. Ведомости НЦ ЭСПМ. 2007; 4: 104-107.
5. Анфимова Е.В., Успенская Е.В., Плетнева Т.В., Сыроешкин А.В. Исследование кинетики растворимости лекарственных субстанций методом лазерной дифракции в водных растворах с различным изотопным составом по водороду. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017;1 (18):152-157.
6. Шахтшнейдер Т.П., Кузнецова С.А., Михайленко М.А. и др. Влияние механохимической обработки на физико-химические и противоопухолевые свойства смесей диацентат бетулина с арабиногалактаном. Химия природных соединений. 2013;3: 401-404.

SUMMARY

KINETICS OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES SOLUBILITY AFTER MECHANICAL ACTIVATION BY LASER DIFFRACTION METHOD

Kuznetsova A.D., intern student; Anfimove E.V., 2nd year graduate student;
Nikiforova M.V., 2nd year postgraduate student
Peoples Friendship University of Russia (RUDN University);
6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russian Federation

Investigations of lactose monohydrate solubility have been performed by laser diffraction after machining with the cutter mill. Rate constant of dissolution in water of API has been calculated. It was show the miss of the kinetic isotope effect in solutions of mechanically activated samples of lactose monohydrate.

Keywords: *solubility kinetics, laser diffraction, the rate constant, mechanical activation.*

REFFERENCES

1. European Pharmacopoeia. 8th ed. 2013.

2. Pharmacopoeia of the United States. The National Formulary. USP 36/NF 31. The United States Pharmacopeial Convention; 2013.

3. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th edition. V.1. – Moscow; 2015. Available from: http://femb.ru/feml

4. Pleteneva T. V., Popov P. I., Syroeshkin A. V. Berljand A.S., Shanazarov K.S., Lesnikov E.V., Bagirova V.L. i dr. Vedomosti NC JeSPM. 2007; 4: 104-107 (in Russ.).

5. Anfimova E.V., Uspenskaja E.V., Pletneva T.V., Syroeshkin A.V. Issledovanie kinetiki rastvorimosti lekarstvennyh substancij metodom lazernoj difrakcii v vodnyh rastvorah s razlichnym izotopnym sostavom po vodorodu. Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. 2017; 18: 152-157 (in Russ.).

6. Shahtshnejder T.P., Kuznecova S.A., Mihajlenko M.A. i dr. Vlijanie mehanohimichesko obrabotki na fiziko-himicheskie i protivoopuholevye svojstva smesej diacentat betulina s arabinogalaktanom. Himija prirodnyh soedinenij. 2013; 3: 401-404 (in Russ.).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСИ МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОДУКТЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА С ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛОМ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Кузьмин Д.С., студ. 3 курса ФПТЛ
Руководитель: **Генералова Ю.Э.**, асс. каф. аналитической химии;
Чернов Н.М., науч.сотр.отдела химического синтеза
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: denis.kuzmin022@gmai.ru

Разработана методика качественного и количественного определения примеси малеиновой кислоты в продукте взаимодействия малеинового ангидрида с диэтиламиноэтанолом, с использованием ион-парного реагента – перхлората лития, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: *ВЭЖХ; анализ; перхлорат лития; идентификация, аминосоединения.*

Одним из ключевых показателей качества лекарственных средств являются посторонние (родственные) примеси. Для биологически активных веществ (БАВ), полученных путём химического синтеза, выделяют следующие основные пути появления примесей в фармацевтических субстанциях (ФС): непрореагировавшие исходные продукты синтеза, продукты побочных реакций, продукты деструкции при хранении [1].

Целью данной работы стала идентификация и количественное определение примеси малеиновой кислоты (МК), не вступившей в реакцию в ходе синтеза биологически активного соединения на основе МК и диэтиламиноэтанола (ДЭАЭ) (рис. 1).

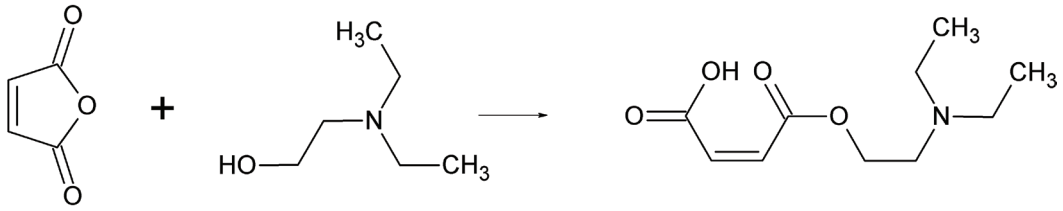


Рис. 1. Схема синтеза.

Экспериментальная часть

Для определения посторонних примесей был выбран фармакопейный метод анализа высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) в обращенно-фазовом (ОФ) варианте с фотометрическим детектированием. Этот метод характеризуется высокой селективностью, низкими пределами обнаружения, широким диапазоном линейности (1-1000 мкг/л) и является приоритетным методом анализа примесей в фармацевтических субстанциях [1].

Для выбора аналитической длины волны, при детектировании были сняты ультрафиолетовые спектры поглощения $1\times10^{-2} – 1\times10^{-4}$ М водных растворов стандартных веществ МК, ДЭАЭ и продукта БАВ в диапазоне от 190 до 300 нм. Длины волн и коэффициенты экстинкции при максимумах поглощения ($\lambda_{мах}$) исследуемых соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛИНЫ ВОЛН $\lambda_{мах}$ И МОЛЯРНЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ ПОГЛОЩЕНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Соединение	$\lambda_{мах}$, нм	ε, моль$^{-1}$×см$^{-1}$×л
Малеиновая кислота	210	8294
ДЭАЭ	Не поглощает УФ-свет	
Полупродукт БАВ	209	7329

Для детектирования выбрана $\lambda_{мах}$ = 210 нм.

Анализируемое аминосоединение является полярным соединением, в связи с чем плохо удерживается обращенно-фазовым сорбентом. Для увеличения времён удерживания в систему вводят ион-парные реагенты – алкилсульфаты и алкиламины, но эти соединения обладают заметным поглощением в области коротких длин волн 200-210 нм, что затрудняет детектирование. Поэтому в качестве ион-парного реагента, на основании литературных данных [2], был выбран перхлорат лития в хлорной кислоте (0,2 М $LiClO_4$ в 0,005М $HClO_4$, pH=2,6), а в качестве подвижной фазы их смесь с ацетонитрилом в соотношении 90:10.

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном микроколоночном хроматографе «Милихром А-02», в изократическом режиме, при следующих хроматографических условиях:

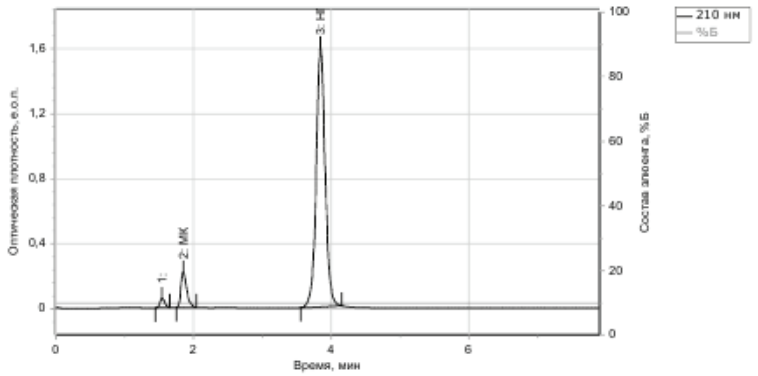
Колонка	ProntoSIL 120-5-C18 AQ 75 мм × 2 мм × 5 мкм,
Подвижная фаза	0,2 М $LiClO_4$ в 0,005М $HClO_4$ (pH=2,6) : ацетонитрил (90:10)
Скорость потока	0,1 мл/мин
Температура колонки	40° С
Длина волны детектора	210 нм
Объём пробы	2 мкл

В качестве растворителя, для приготовления исследуемых растворов веществ, использовали смесь вода:ацетонитрил (90:10). В ходе анализа были сняты хроматограммы подвижной фазы, растворителя, стандартного раствора МК и продукта. Хроматограммы подвижной фазы и растворителя показали наличие системного пика небольшой интенсивности в диапазоне времени выхода несорбируемого компонента

(мёртвое время около 1,5 минут). Хроматограмма продукта синтеза (рис. 2) показала наличие трёх пиков, идентификацию которых проводили путём сравнения времён удерживания с пиками на хроматограммах стандартных веществ.

ОТЧЕТ

График:



Параметры пиков:

No.	Tr	h	S	k	Rs	N	A	Имя
	мин	е.о.п.	мкл*е.о.п.			т.т.		
1	1,54	0,057	0,4682	0,03	2,22	2226	1,45	Системный пик
2	1,85	0,219	2,1191	0,24	10,63	2523	1,79	МК
3	3,85	1,599	24,0712	1,57		4544	1,09	Целевой продукт
Сумма			26,6585					

Рис. 2. Хроматограмма продукта.

Далее, для установления линейной зависимости, хроматографировали каждый из градуировочных растворов, начиная с наименьшей концентрации, регистрируя не менее 3 хроматограмм каждого раствора.

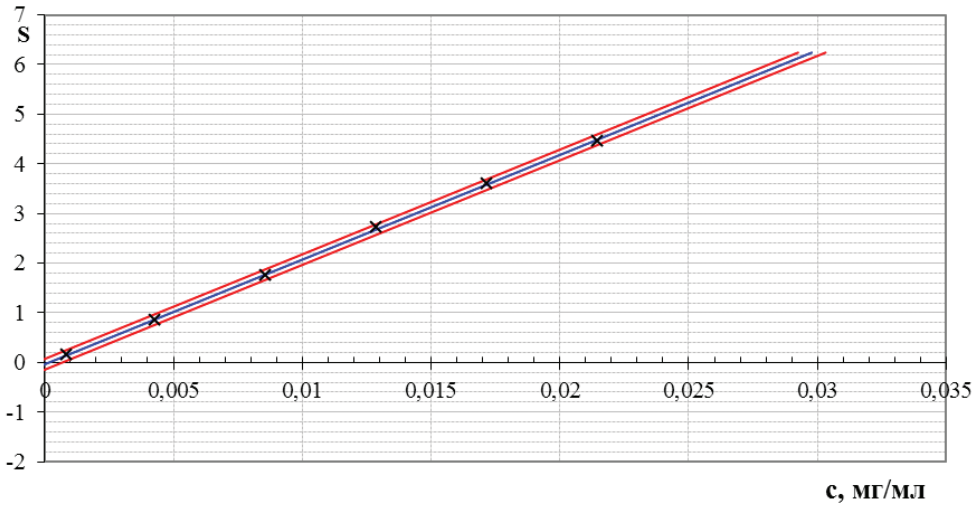


Рис. 3. График зависимости площадей пика малеиновой кислоты от концентрации растворов.

Приведённая на рис. 3. линейная зависимость аппроксимируется уравнением $y = 0{,}0211x - 0{,}0351$. На основании полученного уравнения зависимости площадей пиков МК от концентрации в растворе, была выполнена статистическая обработка данных, которая показала, что наличие линейной зависимости для растворов МК наблюдается в широком диапазоне концентраций от $8{,}58\times10^{-4}$ до $2{,}14\times10^{-2}$ мг/мл с высоким значением коэффициента корреляции 0,99989.

Количественный анализ содержания малеиновой кислоты проводили методом внешнего стандарта. Содержание МК в продукте синтеза составило 0,495±0,006 %.

Выводы

Таким образом, в ходе эксперимента разработана методика определения примеси малеиновой кислоты в продуктах взаимодействия малеинового ангидрида с диэтиламиноэтанолом методом ВЭЖХ, которая позволяет вести контроль примесей в ходе синтеза БАВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. Том 1. – М.: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2015. – 1470 с.

2. Азарова И.Н., Барам Г.И. Применение перхлората лития в обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии аминосоединений. Сорбционные и хроматографические процессы, 2014; 1: 858-867.

SUMMARY

CERTAIN IMPURITIES OF MALEIC ACID IN THE REACTION PRODUCT OF MALEIC ANHYDRIDE WITH DIETHYLAMINOETHANOL HPLC

Kuzmin D.S., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Method of qualitative and quantitative determination of impurities of maleic acid was developed in the product from the reaction of maleic anhydride diethylaminoethanol, using the ion-pair reagent – lithium perchlorate, by high performance liquid chromatography.

Keywords: *HPLC; analysis; lithium perchlorate; identification, amino compound.*

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. Volume 1. – M.: "Scientific Center for Expertise of Medical Products", 2015. – p. 1470.

2. Azarova I.N., Baram G.I. The use of lithium perchlorate in reversed-phase high performance liquid chromatography amine compounds. Sorption and chromatography processes, 2014; 1: 858-867 (in Russ.).

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ ПОЛУПРОДУКТОВ СИНТЕЗА АНИЛИДОВ 3,5-ДИХЛОРСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИГЕЛЬМИНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Кузьминых М.Р., студ. 4 курса
Руководители: **Алексеева Г.М.**, канд. хим. наук, доц.; **Дударев В.Г.**, канд. хим. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* maksim.kuzminych@pharminnotech.com

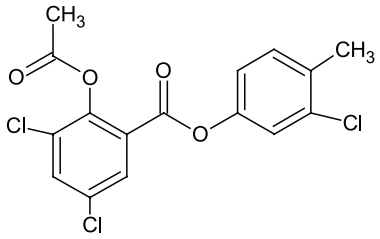
Разработана методика количественного анализа полупродуктов синтеза анилидов 3,5-дихлорсалициловой кислоты, обладающих антигельминтной активностью методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Ключевые слова: *ВЭЖХ, 3,5-дихлорсалициловая кислота.*

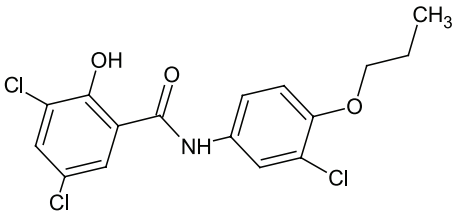
Паразитарные болезни являются причиной задержки психического и физического развития детей, снижают трудоспособность взрослого населения. Длительное использование одних и тех же антигельминтиков постепенно приводит к распространению резистентных популяций паразитов.

Под руководством проф. Д. П. Севбо и Ф. С. Михайлицына в СПХФА были найдены малотоксичные анилиды 3,5-дихлорсалициловой и 3,5-дихлорацетилсалициловой кислоты, превосходящие известный препа-

рат фенасал по эффективности и спектру действия: N-(4-пропилокси-3-хлорфенил)-3,5-дихлорсалициламид (МСТ-26) и N-(4-метил-3-хлорфенил)-2-ацетокси-3,5-дихлорбензамид (МСТ-02) (формулы 1 и 2).



(1)



(2)

Синтез 3,5-дихлорсалициловой кислоты (ДХСК), являющейся полупродуктом для получения МСТ-02 и МСТ-26, проводили методом окислительного хлорирования в среде уксусной кислоты по химической схеме (3):

Реакция хлорирования салициловой кислоты имеет свою специфику. Так, ранее с помощью ТСХ было установлено прохождение побочной реакции заместительного хлорирования с образованием 2,4,6-трихлорфенола (ТХФ) и продуктов его окисления, например, 2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинона (хлоранила).

Поэтому, является актуальной разработка методик производственного контроля полупродуктов синтеза хлорсодержащих салициланилидов, и прежде всего, ДХСК, которая в России не производится.

Целью исследования являлась разработка методики количественного определения состава реакционной массы с помощью метода ВЭЖХ для контроля выхода основного вещества (ДХСК) по отношению к побочным продуктам реакции (схема 3).

Экспериментальная часть

Для проведения количественного анализа реакционной массы методом ВЭЖХ предварительно были сняты УФ спектры индивидуальных веществ, предположительно входящих в ее состав. Концентрация испытуемых водных растворов составляла 0,02 мг/мл (0,0002%). На основании анализа УФ спектров в качестве рабочей длины волны для детектирования методом ВЭЖХ возможных побочных продуктов реакции получения 3,5-дихлорсалициловой кислоты выбрана длина волны 210 нм.

Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Милихром А-02» при следующих подобранных условиях хроматографирования: колонка – ProntoSIL 120-5-C18 AQ 75мм×2мм×5мкм; подвижная фаза – смесь ацетонитрила (АН) и ортофосфорной кислоты в соотношении 50:50 с pH=2,02; скорость подвижной фазы – 100 мкл/мин; температура колонки – 40 °С, объем вводимой пробы – 2 мкл. Растворителем для всех стандартных растворов являлась смесь АН с водой в соотношении 1:1, что обусловлено лучшей растворимостью веществ в данной системе. Для приготовления раствора рабочего стандартного образца (РСО) ДХСК около 25 мг (точная навеска) ДХСК помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 15 мл растворителя, встряхивали до растворения, объем раствора доводили растворителем до метки, после чего раствор перемешивали, дегазировали, фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. РСО остальных веществ были приготовлены аналогично.

Для подтверждения возможности разделения был проведен анализ смеси ТХФ, 3-хлорсалициловой кислоты (3-ХСК), 5-хлорсалициловой кислоты (5-ХСК), ДХСК. Результат анализа представлен на рис. 1.

В силу схожего строения 3-ХСК и 5-ХСК разделение их не представляется возможным. В дальнейшем они определяются совместно и именуются монохлорсалициловой кислотой (МХСК).

Раствор образца реакционной массы после окончания стадии синтеза ДХСК, полученной по схеме (3), приготовлен следующим образом: около 10 мг (точная навеска) высушенной реакционной массы помеща-

ли в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 35 мл растворителя (смесь АН с водой в соотношении 1:1), встряхивали до растворения, объем раствора доводили растворителем до метки, дегазировали, фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Хроматограмма, полученная при анализе образца реакционной массы, представлена на рис. 2.

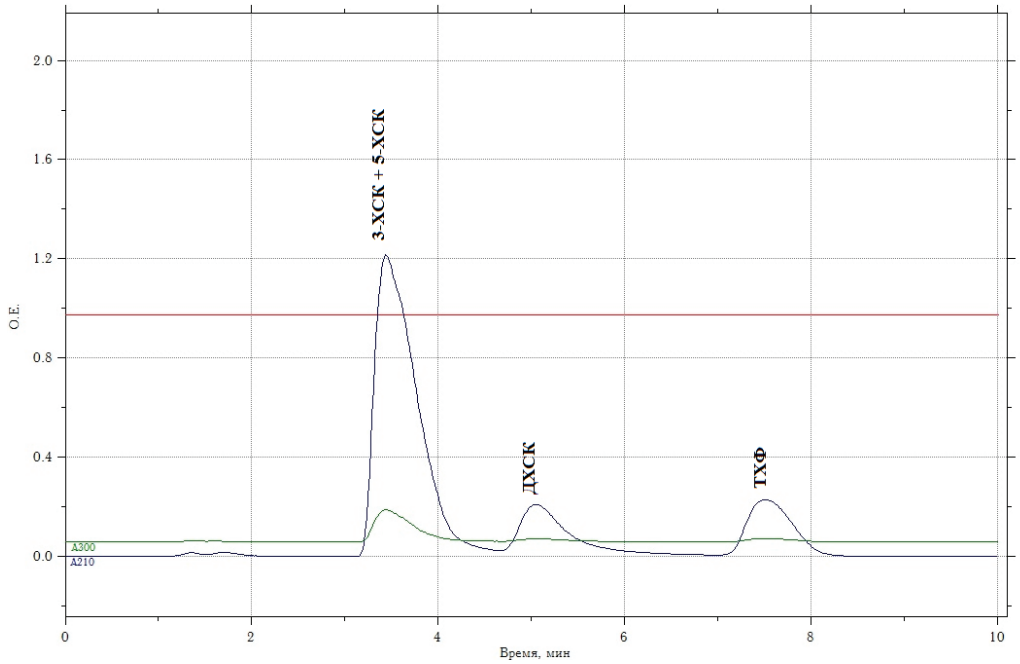


Рис. 1. Хроматограмма смеси 3-ХСК, 5-ХСК, ДХСК, ТХФ.

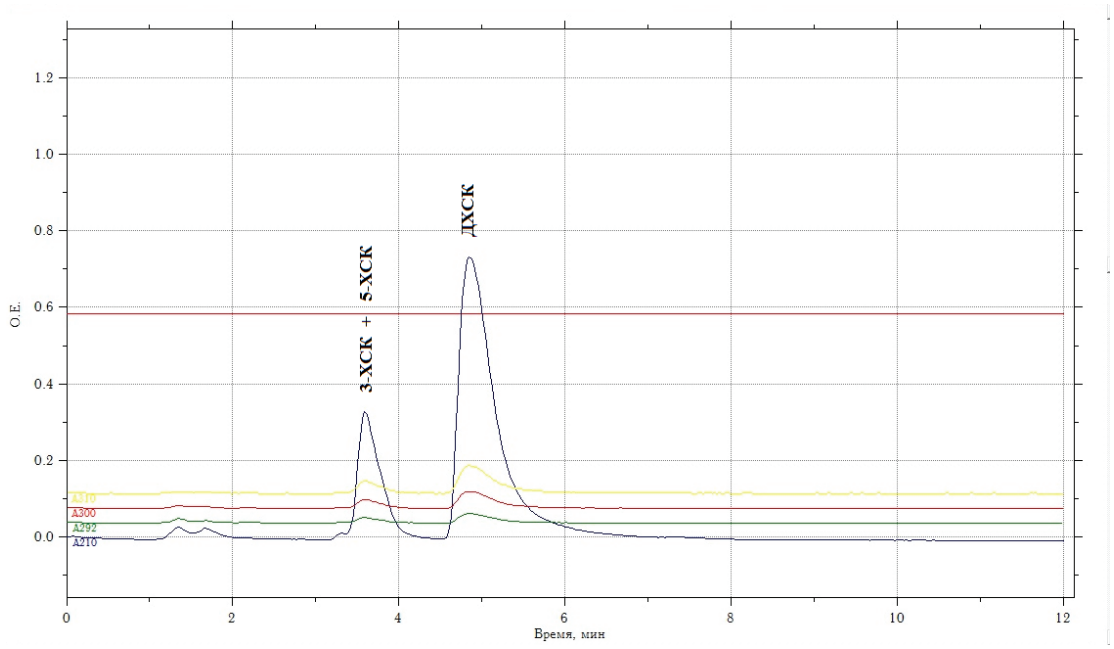


Рис. 2. Хроматограмма раствора образца реакционной массы.

С целью проверки линейности разработанной методики для количественного определения веществ, содержащихся в реакционной массе, были приготовлены растворы МХСК и ДХСК следующих концентраций: 0,5 мг/мл; 0,25 мг/мл; 0,125 мг/мл; 0,05 мг/мл; 0,01 мг/мл. Более разбавленные растворы стандартных образцов были получены методом последовательного разбавления. Для каждого раствора было получено не менее 3 хроматограмм. Полученные градуировочные графики представлены на рис. 3.

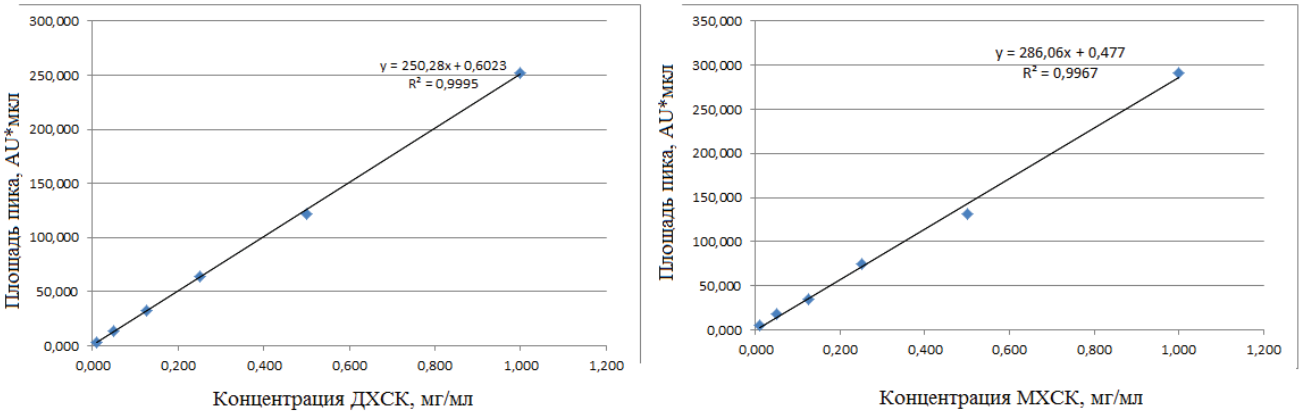


Рис. 3. Градуировочные графики ДХСК и МХСК.

Наличие линейной зависимости площади пиков для растворов ДХСК и МХСК наблюдается в широком диапазоне концентраций с высоким значением коэффициента корреляции 0,9997 и 0,9983 соответственно. Таким образом, количественное определение ДХСК и МХСК можно вести, используя как градуировочную прямую, так и аналитическое уравнение, связывающее концентрацию вещества и площадь соответствующего ему пика. Предварительный анализ реакционной массы позволил установить содержание ДХСК и МХСК 75% и 20% соответственно.

Вывод

Разработана методика количественного анализа полупродуктов синтеза производных 3,5-дихлорсалициловой кислоты, обладающих антигельминтным действием методом ВЭЖХ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Payan M.R., Lopez M., Fernandez-Torres R. HPLC determination of ibuprofen, diclofenac and salicylic acid using hollow fiber-based liquid phase microextraction (HF-LPME). Analytica Chimica Acta. 2009; 653.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE METHOD OF PRODUCTION CONTROL ANILIDES INTERMEDIATES SYNTHESIS OF 3,5-DICHLOROSALICYLIC ACID DERIVATIVES HAVING ANTHELMINTIC ACTION

Kuzminykh M.R., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The developed method for quantitative analysis of intermediates of the synthesis of anilides 3,5-dichlorosalicylic acid possessing anthelmintic activity by HPLC.

***Keywords*:** *HPLC, 3,5-dichlorosalicylic acid.*

REFERENCES

1. Payan M.R., Lopez M., Fernandez-Torres R. HPLC determination of ibuprofen, diclofenac and salicylic acid using hollow fiber-based liquid phase microextraction (HF-LPME). Analytica Chimica Acta. 2009; 653.

АКТИВАТОРЫ ГЛЮКОКИНАЗЫ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Майка О.Ю., асп. первого года обучения
Руководитель: **Спасов А.А**., д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
400131, Волгоградская область,
город Волгоград, площадь Павших борцов, дом 1, Российская Федерация

***E-mail*:** 9889800088@mail.ru

Изучено влияние соединений ряда производных имидазобензимидазолов под лабораторным шифром RU на активность печеночной глюкокиназы человека. Представлены экспериментальные данные о влиянии выбранных соединений на активность глюкокиназы *in vitro*, проанализирована взаимосвязь «структура-активность».

Ключевые слова: *сахарный диабет, сахарный диабет 2 типа, глюкокиназа, активаторы глюкокиназы.*

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является актуальной проблем современного здравоохранения [1]. Одной из перспективных мишеней для создания новых противодиабетических средств является глюкокиназа (ГК) [3]. Активаторы глюкокиназы представляют собой новый класс перспективных противодиабетических препаратов, которые обладают надежным гипогликемическим эффектом, связанным с повышением активности глюкокиназы печени и поджелудочной железы, доказанным в доклинических исследованиях [2].

Цель: провести направленный поиск перспективных активаторов глюкокиназы среди соединений – производных имидазобензимидазолов.

Экспериментальная часть

В работе были изучены соединения, синтезированные в НИИ ФОХ ЮФУ (г. Ростов-на-Дону) под руководством к.х.н. Анисимовой Веры Алексеевны. Активность глюкокиназы (ГК человеческой печени рекомбинантная, экспрессированная в *E. coli*, Sigma, США) определяли посредством сопряженной реакции образования глюкозо-6-фосфата с генерацией НАДН с помощью глюкозо-6-фосфатдегидрогиназы (Г6ФДГ *L. mesenteroides*, 550-1100 ЕД/мг, Sigma, США) [5].

Анализ проводили при 37 °С в 96-луночном прозрачном полистиреновом планшете с плоским дном (Costar 9018, США) в конечном инкубируемом объеме 210 мкл. Инкубационная смесь содержала: 25 мМ HEPES (pH 7,2), 25 мМ KCl, 5 мМ D-глюкозы, 1 мМ АТФ, 1,8 мМ НАД, 2 мМ MgCl2, 1 мМ дитиотретола, изучаемые соединения в 5% растворе ДМСО, 1,8 ед/мл Г6ФДГ и 2 мкг/мл ГК. Тестируемые соединения вносили в 5% ДМСО и предварительно инкубировали с ГК в термостатируемом шейкере PST-60HL (Biosan, Латвия) в течение 10 мин до достижения температурного равновесия, а затем инициировали реакцию введением 10 мкл раствора D-глюкозы.

За меру активности ГК принимали повышение оптической плотности при длине волны 340 нм в течение 20 мин инкубирования после начала реакции. Измерения проводили с помощью микропланшетного ридера Infinite M200 PRO (Tecan, Австрия). В лунки, содержавшие 5% ДМСО без тестируемого соединения, добавляли ГК в количестве, достаточном для того, чтобы за 20 мин инкубирования достичь повышения оптической плотности от 0,08 до 0,1 ед. В качестве положительного контроля использовали активатор глюкокиназы PF-04991532 (CAS 1215197-37-7).

Результаты и обсуждение. Ранее нами были описаны производные имидазобензимидазолов, проявляющие гипогликемическую активность на целых животных [4]. Целью настоящей работы стала проверка возможности реализации их эффекта через влияние на глюкокиназу. Были отобраны наиболее перспективные соединения под лабораторным шифром RU для экспериментального изучения на изолированном ферменте.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПОД ЛАБОРАТОРНЫМ ШИФРОМ RU НА АКТИВНОСТЬ ГЛЮКОКИНАЗЫ *IN VITRO*

Шифр соед.	Активирование ГК в концентрации 100 мкМ, %[1]	EC_{50}, мкМ
RU-47	58,43±3,94*	
RU-51	109,10±10,10*	
RU-52	222,41±14,78*	517,6
RU-53	167,85±4,97*	563,5
RU-57	90,66±5,48*	165,8
RU-68	214,08±3,46*	>1000
RU-688	136,03±4,17*	2416
PF-04991532	55,34±2,91*	45,11

*Среднее по результатам трех измерений, ±стандартная ошибка среднего.

** Данные достоверны по отношению к отрицательному контролю (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$).

Результаты исследования изученных производных представлены в таблице 1. У соединений под шифром RU-52, RU-57, RU-688 выявлено концентрационно-зависимое активирующее влияние на ГК in vitro. При этом активность соединений уступает таковой у вещества сравнения PF-04991532.

Все описываемые в работе соединения содержат имидазобензимидазольное ядро. Однако, соединения RU-52, RU-57, RU-688 оказались активнее в отношении глюкокиназы, чем соединения RU-47, RU-53, RU-51, RU-68.

Проанализировав взаимосвязь «структура-активность» вышеуказанных соединений было выявлено, что структуры, содержащие в N_1-положении бензильный или метильный фрагмент, проявили меньшее влияние на глюкокиназу. Умеренную активность проявили соединения, содержащие алкильные заместители (диэтиламиноэтил или пиперидинометил). Наибольшую активность показали структуры с электронодонорными заместителями в ароматическом кольце, такими как метокси-группа и бензимидазольные заместители.

Выводы

Выявленные по результатам скрининга активаторы глюкокиназы создают предпосылки для выявления новых закономерностей «структура-активность» и создания прототипов новых антидиабетических агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.

2. Ishikava M., Nonoshita K., Ogino Y. Et al. Discovery of novel 2-(pyridine-2-yl)1H-benzimidazole derivatives as potent glucokinase activators. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2009; 9: 4450-4454.

3. Matschinsky F.M., Porte D. Glucokinase activators (GKAs) promise a new pharmacotherapy for diabetics. F1000. Med. Reports. 2010; 43 (2): 1776-1783.

4. Spasov A. A., Lenskaya K. V., Vasil'ev P. M. Hypoglycemic Potential of Benzimidazole Derivatives. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015; 49(8): 495-500.

5. Taha M.O. Ligand-based modeling followed by in vitro bioassay yielded new potent glucokinase activators. J. Mol. Graph. Model. 2015; 56: 91-102.

SUMMARY

GLUCOKINASE ACTIVATORS IN THE SERIES OF IMIDAZOBENZIMIDAZES

Maika O.Yu., 1st year postgraduate student
Volgograd State Medical University;
1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russian Federation

We have screened compounds of imidazobenzoimidazole chemical class, named "RU", and selected the most promising compounds that were further studied in vitro to determine their influence on glucokinase activation. SAR study is also provided.

Keywords: *diabetes, type 2 diabetes (T2D), glucokinase, glucokinase activators.*

REFERENCES

1. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.

2. Ishikava M., Nonoshita K., Ogino Y. Et al. Discovery of novel 2-(pyridine-2-yl)1H-benzimidazole derivatives as potent glucokinase activators // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2009; 9: 4450-4454.

3. Matschinsky F.M., Porte D. Glucokinase activators (GKAs) promise a new pharmacotherapy for diabetics. F1000. Med. Reports. 2010; 43 (2): 1776-1783.

4. Spasov A. A., Lenskaya K. V., Vasil'ev P. M. Hypoglycemic Potential of Benzimidazole Derivatives // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015; 49(8): 495-500.

5. Taha M.O. и др. Ligand-based modeling followed by in vitro bioassay yielded new potent glucokinase activators // J. Mol. Graph. Model. 2015; 56: 91-102.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ

Макаров А.В., студ. 3 курса
Руководитель: **Апраксин В.Ф.,** ст. преп. кафедры аналитической химии
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* makarov@anchem.pro

Рассмотрены и сравнены фармакопейные методики определения остаточных растворителей в фармацевтических субстанциях методом газовой хроматографии.

Ключевые слова*: остаточные растворители, газовая хроматография.*

Остаточные органические растворители – летучие растворители, которые используются или образуются на любой стадии производства (например, получение или очистка) фармацевтических субстанций (ФС), вспомогательных веществ или лекарственного препарата (ЛП) и полностью не удаляются после завершения технологического процесса.

Согласно современным нормативным документам, остаточные органические растворители классифицируются по классам токсичности:

1 класс – высокотоксичные растворители (генотоксичные канцерогены), применяемые в фармацевтическом производстве в исключительных случаях, когда нельзя отказаться от их использования (галогеноалканы, бензол и пр.).

2 класс – негенотоксичные растворители. Нормирование их в лекарственных средствах (ЛС) обусловлено максимально допустимым количеством, принимаемым в составе суточной дозы ЛС (ацетонитрил, ксилол, кумол, метанол, толуол, хлороформ и пр.).

3 класс – растворители низкой токсичности, содержание которых до 0.5% не требует подтверждения (ацетон, пентан, анизол, уксусная кислота и пр.).

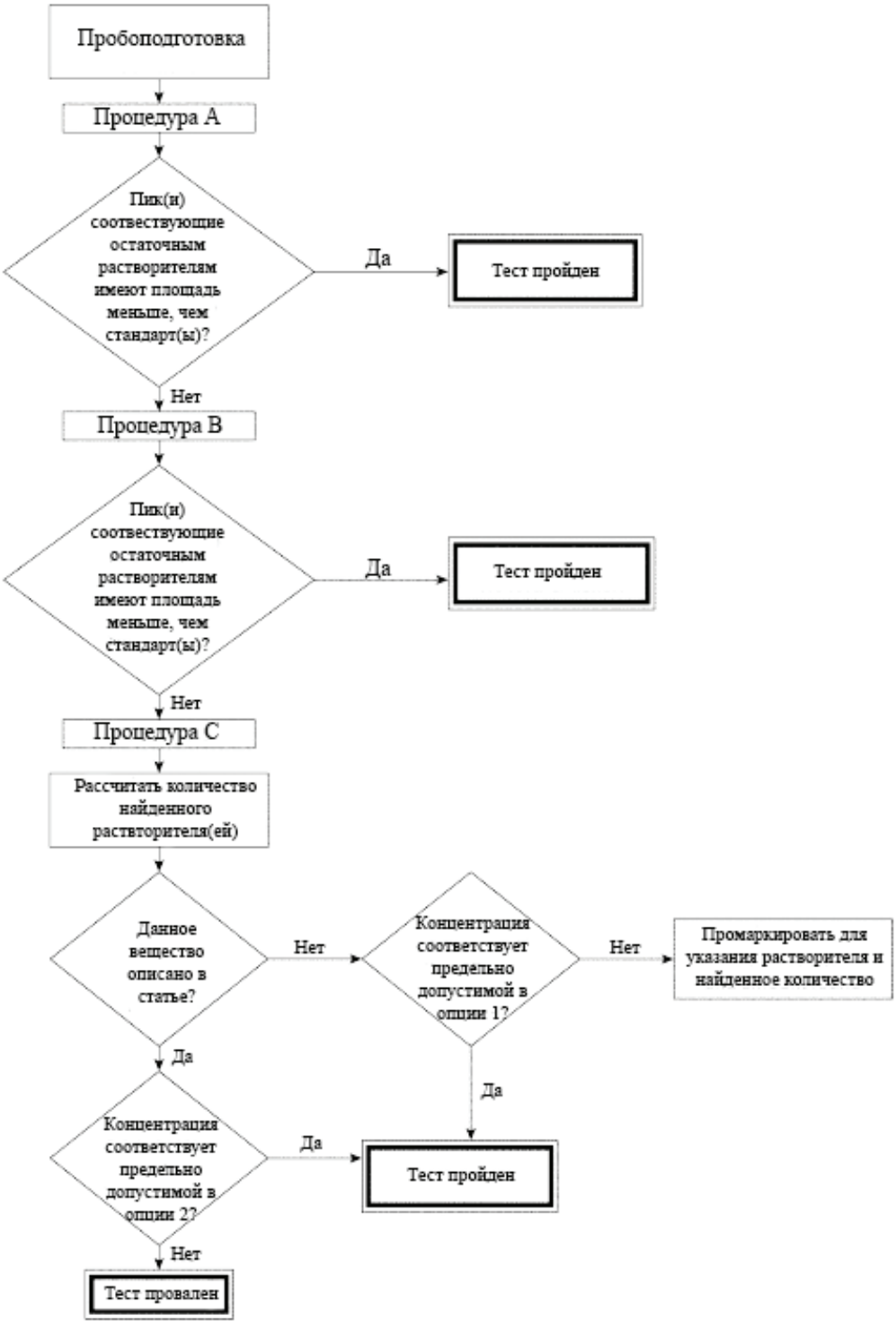


Рис. 1. Блок-схема, демонстрирующая схему анализа ФС при определении остаточных органических растворителей.

Контролю на содержание органических растворителей подлежат ФС и вспомогательные вещества, а также ЛП, независимо от способа применения.

Нормативная документация, регламентирующая качество таких ФС и вспомогательных веществ, а также ЛП, должна иметь раздел «Остаточные растворители», в котором указывается методика, а по возможности и то, какие именно растворители использовались в ходе производства.

В Государственной фармакопее РФ XIII издания говорится о том, что в частной статье на ЛП, в ходе производства которого используются остаточные растворители, должны быть указаны методики для их определения; в отличие от издания USP 38 в котором приводятся методики определения, общие рекомендации и некоторая информация о остаточных растворителях.

В 8 издании Европейской фармакопеи существуют две статьи о остаточных растворителях; в первой описываются методики и общие рекомендации по проведению анализа, которые, в целом, совпадают с методиками, указанными в USP 38; во второй приводится информация о растворителях (классификация, предельно допустимое содержание и пр.

Общие аспекты методик определения остаточных растворителей

Так как в ГФ РФ XIII предполагается описание методик определения в частных статьях, а не в общей, то рассмотрим общие аспекты методик определения остаточных растворителей на примере USP 38 и EP 8.0.

Растворители класса 3, определяют методом потери при высушивании (‹731› USP 38), если они при этом составляют больше 0,5 %, то проводят дополнительные испытания, указанные выше, как и для растворителей 1 и 2 класса.

Основное внимание при определении остаточных органических растворителей уделяется веществам первого и второго классов токсичности. На первом этапе определения (Процедура А, рис 1.) проводят качественное определение остаточных растворителей находящихся в исследуемой ФС газохроматографически, с пламенно-ионизационным детектором, в режиме программирования температуры, на капиллярной колонке с неподвижной фазой умеренной полярности типа DB-624. Если площадь пика остаточного растворителя в исследуемом образце меньше, чем площадь соответствующего пика в растворе стандарта, то дальнейшее исследование не проводится. В противном случае приступают ко второму этапу (Процедура В, рис. 1) – подтверждение идентификации пиков. Определение проводят аналогично процедуре А, но используют капиллярную колонку с полиэтиленгликолевой неподвижной фазой. Если площадь пика остаточного растворителя в исследуемом образце меньше, чем площадь соответствующего пика в растворе стандарта, то дальнейшее исследование не проводится, то тест пройден, дальнейшее исследование не проводится. В противном случае, проводят количественное определение (Процедура С, рис. 1).

Для количественного определения используют метод стандартных добавок. Готовят растворы стандартной добавки, исследуемого образца и раствор исследуемого образца со стандартной добавкой. Затем последовательно вводят одинаковые объемы равновесной паровой фазы (около 1 мл), приготовленных растворов, записывают хроматограммы и измеряют площади пиков. Считают количество (ppm) каждого остаточного растворителя, найденного в исследуемом образце. После того, как концентрация остаточного растворителя определена, её сравнивают с предельно допустимой; в случае превышения – фармацевтическую субстанцию бракуют.

Выводы

Выделены и охарактеризованы основные этапы определения остаточных органических растворителей в фармацевтических субстанциях, использующиеся в настоящее время в различных фармакопеях.

ЛИТЕРАТУРА

1. United States Pharmacopoeia, ‹467› Residual solvents.

2. European Pharmacopoeia – 8.0 edition.

XIII Государственная фармакопея Российской Федерации. – Т. 1. – [Электронный ресурс]. – Электрон. текст. дан. – Дата обращения: 25.02.2017. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_ 1/HTML/#849/z – Загл.с экрана.

SUMMARY

COMPENDIAL TECHNIQUES FOR DETERMINING RESIDUAL SOLVENTS IN PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

Makarov A.V., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Considered and compared compendial techniques for determining residual solvents in pharmaceutical substances by using gas chromatography.

Keywords: *residual solvents, gas chromatography.*

REFERENCES

1. United States Pharmacopoeia, ‹467› Residual solvents.
2. European Pharmacopoeia – 8.0 edition.
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the XIII ed., Vol. 1 [Electronic resource]. – Electronic data. – Date accessed: 25.02.2017. – Access: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#849/z – The title screen.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АМИНОЭТАНОЛА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ МЫШЕЙ В Т-ЛАБИРИНТЕ

Морозова Ю.В., студ. 4 курса; Радько С.В., асп. 3 года; Титович И.А., асп 3 года
Руководитель: **Оковитый С.В.,** д.м.н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия**,**
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail*:* morozkina93@list.ru

В ходе исследования оценивалась способность нового производного аминоэтанола в дозе 10 и 75 мг/кг влиять на обучаемость животных в тесте Т-лабиринт. Дополнительно изучалась воспроизводимость навыка на 5-й и 10-й день после окончания обучения.

Было установлено, что исследуемые препараты увеличивают количество обучившихся животных ($p<0,05$). Исследуемое соединение в дозе 75 мг/кг достоверно превосходит по данному показателю и по выраженности последействия препарат сравнения – эталонный ноотроп пирацетам.

Ключевые слова: *Т-лабиринт, память, аминоэтанол, пирацетам.*

Повышенные умственные нагрузки и необходимость созданий стойкого следа в памяти при изучении больших объемов информации делает актуальным изыскание фармакологических средств, улучшающих когнитивные функции.

Одними из наиболее эффективных препаратов, используемых с данной целью, являются препараты, оптимизирующие холинергическую передачу, участвующую в механизмах формирования долговременной памяти. Среди прекурсоров ацетилхолина большой интерес представляют производные аминоэтанола, в частности, диэтиламиноэтанола.

Модели обучения животных в лабиринтах являются наиболее адекватными для изучения процессов памяти лабораторных животных [6], так как создаваемые в них условия соответствуют условиям естественной среды обитания грызунов. Хорошо развитая пространственная память мелких грызунов позволяет исследовать их поведение в лабиринтах различной степени сложности. Т-образный лабиринт с пищевым подкреплением является одной из распространенных моделей лабиринтного обучения [1, 2].

Экспериментальная часть

Материалы и методы. Исследование проводилось на мышах самцах линии СВА, ранее не участвовавших в исследованиях. Животные были разделены на четыре группы. Первая группа получала производное диэтиламиноэтанола (ФДЭС) в дозе 75 мг/кг, вторая группа – производное аминоэтанола в дозе 10 мг/кг , третья – референсный препарат пирацетам (900 мг/кг) , четвертая – контрольная группа эквиобъемное количество 0,9% раствора NaCl. Препараты вводились внутрижелудочно с помощью зонда. Согласно экспериментально-фармакологической характеристике ноотропного действия «эталонного» ноотропа пирацетама, его особенностью является улучшение процессов обучения и памяти у животных как в норме, так и при патологии [3, 4, 5, 6].

Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Мышей помещали в Т-лабиринт, где в конце обоих рукавов находилось приманка в виде корма. Животному давалось время выбрать рукав и съесть корм. Выбранный рукав в последствии обозначался как «неправильный» и закрывался перегородкой на время обучения. Обучение происходило на протяжении пяти дней, в конце открытого «правильного» рукава находилось вознаграждение. Каждое животное осуществляло 10 заходов.

Тесты по оценке памяти проводились на 1-й, 5-й и 10-й день после окончания обучения. В оценочном тесте оба рукава были открыты, при этом вознаграждением находилось в «правильном». Фиксировалось количество посещений «правильного» и «неправильного» рукава в серии из 10 попыток.

Критерием оценки обучаемости было осуществление более 8 заходов в правильный рукав в ходе 10 попыток.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде: средняя арифметическая (M) ± стандартное отклонение (SD). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

Результаты. В тесте Т-лабиринт было установлено, что в контрольной группе животные не обучились заходить в правильный рукав. В то время как, при введении ФДЭС 10 мг/кг и 75 мг/кг в 1-й день количество обученных животных составило 50% и 87,5% соответственно, а в группе пирацетама – 25% (таблица 1).

На 5-й день после окончания обучения, число животных, сохранивших навык, в группе ФДЭС в дозах 10 мг/кг и 75 мг/кг составил 62,5% и 87,5%, а получавшие пирацетам – 25%.

На 10-й день животные, совершавшие 8 и более заходов в правильный рукав, группе ФДЭС обеих дозах составил 50%, однако в группе пирацетама навык выбора верного рукава утратился.

Таблица 1

КОЛИЧЕСТВО ЖИВОТНЫХ, СОХРАНИВШИЕ НАВЫК ВЫБОРА «ПРАВИЛЬНОГО» РУКАВА

Группа	Количество животных, сохранившие навык выбора «правильного» рукава после окончания обучения, %		
	1 –й день	5-й день	10-й день
Контроль	0 (7/0)	0 (7/0)	0(7/0)
Пирацетам	$28,5^{1}$(7/2)	$28,5^{1}$ (7/2)	0(8/0)
ФДЭС (10 мг/кг)	50^{1} (8/4)	$62,5^{1,2}$(8/5)	$50^{1,2}$ (8/4)
ФДЭС (75 мг/кг)	$87,5^{1,2}$(8/7)	$87,5^{1,2}$(8/7)	$50^{1,2}$(8/4)

1 – достоверные отличия от контрольной группы ($p<0,05$);

2 – достоверные отличия от группы пирацетама ($p<0,05$).

Количество заходов в правильный рукав в группе ФДЭС (75 мг/кг) достоверно превосходит как группу пирацетама, так и контрольную в 1,22 и 1,53 раза в 1-й день; в 1,26 и 1,45 раза на 5-й день и в 1,22 и 1,34 раза на 10-й после окончания обучения соответственно (таблица 2).

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ФДЭС В ТЕСТЕ «Т-ЛАБИРИНТ» НА КОЛИЧЕСТВО ЗАХОДОВ В ПРАВИЛЬНЫЙ РУКАВ

Группа	1-й день	5-й день	10-й день
Контроль	5,71±0,28	5,85±0,25	5,48±0,17
Пирацетам	7,14±0,27[1]	6,71±0,31[1]	6,42±0,23[1]
ФДЭС (10 мг/кг)	7,5±0,26[1]	8±0,26[1,2]	7,75±0,44[1,2]
ФДЭС (75 мг/кг)	8,75±0,35[1,2]	8,5±0,26[1,2]	7,87±0,23[1,2]

Примечание: 1 – достоверные отличия от контрольной группы ($p<0,05$);
2 – достоверные отличия от группы пирацетама ($p<0,05$).

Количество правильных заходов в группе ФДЭС (10 мг/кг) превосходит таковой у группы пирацетама в 1,05 на 1-й, в 1,19 раза на 5-й день и в 1,12 раза на 10-й день. Этот показатель так же достоверно выше в 1,31 раза 1-й, в 1,36 раза на 5-й день и в 1,23 раза на 10-й относительно контрольной группы.

В группе, получавшей пирацетам, количество правильных заходов достоверно в 1,25 раза выше 1-й, в 1,14 раза на 5-й день и в 1,09 раза на 10-й по сравнению с контрольной группой.

Выводы

1. Производное аминоэтанола повышает обучаемость животных в неосложненных условиях.
2. Оптимальная доза исследуемого соединения – 75 мг/кг.
3. По своему влиянию на процесс обучаемости исследуемый препарат превосходит пирацетам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Островская Р.У. Экспериментальное изучение препаратов с ноотропным типом действия. Ведомости Фармакологического комитета. 1998; 2: 25-31.

2. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. – Волгоград, 1990. – 368 с.

3. Николаева И.Г., Дымшеева Л.Д. Разработка средства, обладающего ноотропной активностью. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010; 2 (72): 201-204

4. Giurgea C. Clinical significance of nootropil. Symposium UCB. – Belgium, 1976. – P. 1-10.

5. Scondia V. Nootropil. Symposium UCB. – Belgium, 1977. – P. 5-20.

6. Scondia V. Nootropic drugs. 21 Ann. Chechoslovak Psychopharmacological Meeting. – Iesenik Spa, 1979. – P. 40-54.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECT OF NEW AMINOETHANOL DERIVATIVE ON COGNITIVE FUNCTION IN MICE T-LABYRINTH

Morozova Y.V. , 4th year student; Radko S.V., 3rd year postgraduate; Titovich I.A., 3rd year postgraduate
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation

The study assessed the ability of the new aminoethanol derivative (10 and 75 mg/kg) to influence animals learning in T-maze test. In addition, the reproducibility of skill was studied on the 5th and 10th day after the end of training.

Keywords: *T-maze, memory, aminoethanol.*

REFERENCES

1. Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. Experimental study of neuroprotective drugs with the type of action. Sheets of the Pharmacological Committee. 1998; 2: 25-31.

2. Kovalev G.V. Nootropics – Volgograd, 1990. – 368 p.
3. Nikolaeva I.G., Dymsheeva L.D. Development means having nootropic activity. Bulletin ESSC SB RAMS. 2010; 2 (72): 201-204
4. Giurgea C. Clinical significance of nootropil. Symposium UCB. – Belgium, 1976. – P. 1-10.

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Моругина К.И., студ. 4 курса
Руководитель: **Елисеева Н.В.,** к.м.н.
Волгоградский государственный медицинский университет
400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: kmorugina@gmail.com

Изучена анальгетическая активность новых производных бензимидазола в сравнении с буторфанолом. Исследование проводилось с помощью метода оценки термической соматической боли на кожной поверхности дистальной трети хвоста животного. Показано достоверное налоксон-обратимое анальгетическое действие двух новых соединений.

Ключевые слова: *анальгетическая активность, каппа-опиоидные рецепторы, агонисты, производные бензимидазола.*

В настоящее время по-прежнему остается актуальным поиск новых анальгетиков, обладающих агонистической активностью по отношению к каппа-опиоидным рецепторам. Такие препараты являются предположительно более безопасными за счет отсутствия привыкания и лекарственной зависимости [1]. В ходе предыдущих экспериментов по направленному скринингу новых производных гетероциклических систем в тестах in vitro было выявлено, что фторфенилпроизводные бензимидазола проявляют каппа-агонистическую активность различной степени выраженности [2].

Экспериментальная часть

Исследования выполнены на нелинейных крысах-самцах массой 200-250 г. Содержание животных проводилось в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище, естественным свето-темновым режимом (ГОСТ Р 50258-92).

В работе использовались фторфенилпроизводные бензимидазола под шифрами KOR-1, KOR-2, KOR-3, KOR-4, KOR-5, KOR-6, KOR-7, KOR-8. В качестве препарата сравнения использовался буторфанола тартрат (ОАО «Московская Фармацевтическая фабрика», Россия).

Для изучения анальгетической активности использовался метод оценки термической соматической боли – тест отдергивания хвоста (поведенческая реакция отведения при воздействии инфракрасным излучением на кожную поверхность дистальной трети хвоста животного), с помощью прибора «Tail-flick analgesia-meter» (UgoBasile, Италия).

Исследуемые соединения вводились внутрибрюшинно в изоэквимолярных дозах эталонному препарату – буторфанолу тартрату – агонисту каппа- и парциальному агонист/антагонисту мю-опиоидных рецепторов (1 мг/кг) за 30 мин до эксперимента. Контрольным животным вводился эквивалентный объем дистиллированной воды. Латентный период (время избавления от болевого раздражителя) реакции отдергивания хвоста регистрировался в сек. Максимальное время экспозиции – 15 сек расценивали как 100% аналгезию. Об уровне анальгетического эффекта судили по достоверному увеличению латентного периода после введения веществ по сравнению с контрольной группой.

Для подтверждения специфичности опиоидного характера действия исследуемых соединений проводились тесты с антагонистом опиоидных рецепторов – налоксоном, который вводился подкожно в дозе 1 мг/кг за 20 мин до введения тестируемых веществ.

Результаты обрабатывали статистически при помощи компьютерной программы «GraphPad Prism 5.0» с использованием критерия Манна-Уитни.

По результатам, полученным в ходе эксперимента (табл. 1) мы видим, что в контрольной группе латентный период ноцицептивного ответа на болевой раздражитель составил 3,2±0,3 сек.

Наглядно видно, что 6 из 8 изучаемых веществ не продемонстрировали достоверной анальгетической активности. Соединения под лабораторными шифрами KOR-7 и KOR-8 вызывали статистически значимое увеличение порога болевой реакции относительно контроля на 47% и 35% соответственно, тогда как для буторфанола тартрата это значение составило 61%. Предварительное подкожное введение антагониста опиоидных рецепторов налоксона приводило к статистически значимому уменьшению болевого порога.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ИЗУЧАЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ В/БР ВВЕДЕНИИ НА ВЕЛИЧИНУ БОЛЕВОГО ПОРОГА В ТЕСТЕ TAIL-FLICK (M±m)

Шифр соединений	Латентный период, сек
Контроль	*3,2±0,3*
KOR-1	3,6±0,4
KOR-2	2,9±0,4
KOR-3	2,8±0,2
KOR-4	4,5±0,5
KOR-5	3,4±0,5
KOR-6	3±0,3
KOR-7	8,1±0,8*
KOR-8	7,2±1,7*
Буторфанол	9,8±1,1*

Примечание: * – достоверно по отношению к контролю ($p \leq 0,05$)

Вывод

На основании полученных данных показано достоверное налоксонобратимое анальгетическое действие двух из восьми новых соединений – производных бензимидазола. При этом действие KOR-7 сопоставимо с буторфанолом по эффективности, что делает целесообразным дальнейшее изучение веществ данного химического класса как источника соединений с каппа-опиоидным агонистическим действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kivell B., Prisinzano T.E. Kappa opioids and the modulation of pain. Psychopharmacology. 2010; 210(2): 109-119.

2. Спасов А.А., Гречко О.Ю., Елисеева Н.В. и др. Фторфенилпроизводные конденсированных бензимидазолов, селективные каппа-агонисты. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010; 73: 83.

SUMMARY

ANALGESIC ACTIVITY OF THE NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Morugina K.I., 4th year student
Volgograd State Medical University;
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

We have studied the analgesic activity of eight new benzimidazole derivatives compared to butorphanol in thermal somatic pain test (tail-flick). It was shown significant naloxone-reversible analgesic effect of two novel compounds.

Keywords: *analgesic activity, kappa-opioid receptors, agonists, benzimidazole derivatives.*

REFERENCES

1. Kivell B., Prisinzano T.E. Kappa opioids and the modulation of pain. Psychopharmacology. 2010; 210(2): 109-119.
2. Spasov A.A., Grechko O.U., Eliseeva N.V., et al. Ftuorophenyl derivatives of benzimidazol, selective kappa-agonists. Experimental and Clinical Pharmacology. 2010; 73: 83.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

Назарова К.В., студ. 3 курса; Федченко М.А., студ. 3 курса;
Чуднов А.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Коноплева Е.В.**, канд. мед. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail**:* kse-naza@yandex.ru

В качестве экспресс-метода оценки безопасности лекарственных средств и диагностики функционального состояния организма предложен метод электропунктурной диагностики (ЭПД) по Фоллю. При воспалительных изменениях верхних дыхательных путей повышаются показатели ЭПД выше исходного, отмечено нарушение их симметричности на правой и левой руке. При рациональном использовании лекарственных средств, показатели ЭПД нормализуются.

Ключевые слова: *электропунктурная диагностика, функциональное состояние, симметричность показателей.*

Проблема безопасности лекарственных средств становится все более актуальной во всем мире. Это связано, прежде всего, с внедрением в широкую медицинскую практику фармакологических препаратов с высокой биологической активностью.

В качестве экспресс-метода оценки безопасности лекарственных средств и диагностики функционального состояния организма предложен метод электропунктурной диагностики (ЭПД) по Фоллю [1]. Метод основан на измерении электрофизиологических характеристик биологически активных точек (БАТ). Исследования биоритмов по динамике электрофизиологических параметров репрезентативных БАТ в целях определения интервала времени наибольшего благоприятствования для проведения фармакотерапии и прогнозирования результатов лечения проводились в 2016 г в рамках СНО кафедры фармакологии и клинической фармакологии СПХФА [2]. На показатель БАТ влияют эмоции, которые испытывает пациент в момент исследования. Особенно сильное влияние эмоции оказывают на потенциал точки больного органа [3].

Целью исследования стало определение реакции биологически активных точек и разработка методики фармакологической оценки лекарственных средств в зависимости от функционального состояния организма.

Экспериментальная часть

В течение 3-х месяцев с периодичностью один раз в неделю наблюдали 20 человек. Проводилось подробное изучение образа жизни, эмоционального состояния, социальных условий, собирался подробный анамнез.

Анализ значений электрокожного сопротивления (ЭС) проводился по величине абсолютных показателей аппарата для ЭПД серии «МИНИ-ЭКСПЕРТ-ДТ» (в условных единицах), стабильности и симметричности показаний в процессе измерения. Исследования проводили еженедельно по вторникам с 9.00 до 10.45 у студентов 3 курса ФПТЛ и с 15.00 до 15.30 у студентов 3 курса фармацевтического факультета.

Результаты исследований. У большинства студентов 3 курса (90%) наблюдались жалобы функционального характера. Среди них: диспепсические расстройства – 50%. Жалобы со стороны нервной системы – 40%. В ряде случаев отмечали жалобы на проявления острого катарального воспалительного процесса ЛОР-органов – 20%. Проводилось подробное изучение образа жизни, эмоционального состояния, социальных условий, собирался подробный анамнез болезни.

При проведении тестирования по Фоллю отмечено, что для острого катарального воспалительного процесса ЛОР-органов характерны величины ЭС БАТ сосуда лимфатической системы, меридиана легких в пределах 81-66 усл.ед. Отмечена асимметрия показателей в точках сосуда лимфатической системы, меридиана легких, меридиана толстой кишки, сосуда нервной дегенерации, меридиана кровообращения (перикарда), сосуда аллергии или внутрисосудистых поражений, сосуда дегенерации эпителия и паренхимы органов, меридиана тройного обогревателя, меридиана сердца, меридиана тонкой кишки. В процессе лечения препаратами безрецептурного отпуска отмечали снижение величины ЭС в интервале 65-51 усл.ед. Субъективное улучшение состояния наступало медленнее, чем нормализация БАТ. В утренние часы с 9.00 до 10.45 у студентов 3 курса ФПТЛ чаще отмечены показатели, близкие к «идеальной» норме – 50 усл.ед.

Выводы

1. Данные, полученные с помощью метода Фолля, не противоречат данным, полученным другими методами.
2. Электропунктурная диагностика по Р. Фоллю в динамике позволяет определять функциональное состояние.
3. Колебания значений электрокожного сопротивления и асимметрия показателей БАТ может быть использована для фармакологической оценки действия лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коноплева Е.В. Исследование возможностей метода Фолля для определения качества здоровья Сборник материалов конференции Инновации в здоровье нации, СПб. – СПХФА, 2014; 162-163
2. Коноплева Е.В., Назарова К.В., Чуднов А.А. Разработка методики контроля эффективности и безопасности лекарственных средств на основе определения биоритмов электропунктурной диагностикой по методу Р.Фолля Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», СПб. – СПХФА, 2016; 351-355.
3. Коноплева Е.В., Собко А.Г. Исследование эмоционального состояния пациентов при проведении электропунктурной диагностики по Фоллю Актуальные вопросы гомеопатии. Место и возможности гомеопатического метода в практическом здравоохранении. Материалы 22 научно-практической конференции, СПб. – 2012; 44-45.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF TECHNIQUES PHARMACOLOGICAL EVALUATION DRUG DEPENDING ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE ORGANISM

Nazarova K.V., 3rd year student; Fedchenko M.A., 3rd year student; Chudnov A.A., 3rd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

As a rapid method for assessing the safety of medicines and diagnostics of the functional state of the body suggested a method of electro-diagnostics (EPD) Voll. In inflammatory changes of the upper respiratory tract are increased above the original performance EPD, noted a violation of the symmetry of the right and left hand. When rational use of medicines, EPD indicators are normalized.

***Keywords*:** *electroacupuncture diagnostics, functional status, symmetry indicators.*

REFERENCES

1. Konopleva E.V. Research opportunities Voll method for determining the quality of health, Collection of materials of the conference Innovations in Health of the Nation, SPb.: SPHFA. 2014; 162-163.
2. Konopleva E.V., Nazarova K.V. Chudnov A.A. Development of methods of control effectiveness and safety of medicines on the basis of the definition of electro-diagnostics biorhythms method R.Foll, Collection of materials conference “Innovations in the health of the nation”, SPb.: SPHFA, 2016; 351-355.

3. Konopleva E.V., Sobko A.G. The study of emotional state of patients during the electro-diagnostics by Voll Topical issues of homeopathy. Location and opportunities homeopathic method in practical public health. Materials of scientifically-practical conference, SPb.: 2012; 44-45.

АНАТОМО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЛИСТА *NEPETA CATARIA* L.

Нгуен Тхи Хай Иен, асп. 2 года обучения
Руководитель: **Тернинко И.И.**, докт. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: nguyenhaiyen20190@gmail.com

Проведен микроскопический анализ листьев котовника кошачьего (*Nepeta cataria* L.) в результате которого установлены анатомо-диагностические признаки, являющиеся элементом стандартизации лекарственного растительного сырья (ЛРС). Полученные результаты позволяют достоверно идентифицировать сырье котовника и будут использованы при разработке проекта нормативной документации на данный вид ЛРС.

Ключевые слова: *анатомо-диагностические признаки, Nepeta cataria L., стандартизация, подлинность.*

Микроскопические признаки являются важным параметром стандартизации ЛРС в части определения «Подлинности». Однако данный вид анализа следует рассматривать не только как метод идентификации, но и как один из этапов определения доброкачественности ЛРС.

Nepeta cataria L. (котовник кошачий) – травянистое многолетнее растение из семейства Яснотковых (*Lamiaceae*), широко распространенное в различных климато-географических зонах в т.ч. на территории РФ. Культивируется повсеместно как эфиромасличное растение и имеет значительные сырьевые ресурсы [1].

Трава котовника в эксперименте оказывает спазмолитическое, антидепрессивное и седативное действие. Установлен высокий профиль антимикробной, иммуностимулирующей и антиоксидантной активности [3-5], который связывают с наличием эфирного масла, флавоноидов и гидроксикоричных кислот. Несмотря на значительные сырьевые запасы и богатый опыт применения в народной медицине, трава котовника не является в РФ официнальным и фармакопейным сырьем. Одна из причин – отсутствие подходов к стандартизации травы котовника кошачьего. На сегодняшний день данные по анатомическому строению сырья *Nepeta cataria L.* незначительны. В этой связи целью работы было изучение анатомо-диагностических признаков листа котовника как параметра идентификации.

Экспериментальная часть.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования были использованы листья котовника кошачьего, заготовленные в питомнике лекарственных растений СПХФА (Ленинградская область, Всеволожский район, пос. Лемболово) в июле-августе 2016 г.

Изучение анатомических признаков ЛРС осуществляли в соответствии с требованиями ГФ РФ XIII ОФС 1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [2]. Для микроскопического анализа изготавливали временные микропрепараты листьев с поверхности. Срезы производили при помощи лезвия от руки. Кусочки сырья помещали в пробирку с 25 г/л раствором натрия гидроксида и кипятили в течение 2–3 минут (для размягчения и просветления). Сырье после просветления тщательно промывали водой, помещали на предметное стекло в каплю раствора глицерина. Просмотр, фотографирование препаратов и обработку изображений проводили с помощью светового микроскопа фирмы Carl Zeiss Axio Lab.A1 (окуляр 10× и объективы ×5, ×10, ×20, ×40), камеры AxioCam MRCS 5 и программ Zen lite 2011. Для улучшения качества изображения использовали программу Helicon focus.

Результаты и их обсуждение. При изучении препарата листа *Nepeta cataria* L. с поверхности обнаруживается разница в строении клеток эпидермиса верхней и нижней стороны. Эпидермис верхней стороны

листа имеет многоугольные, крупные клетки с каплями эфирного масла. Видны четковидные утолщения стенок клеток эпидермиса (рис 1-А). Клетки эпидермиса нижней стороны листа имеют вытянутую форму и сильно извилистые стенки (рис. 1-Б).

Устьица многочисленные, окружены двумя клетками эпидермиса, общая стенка которых перпендикулярна устьичной щели (диацитный тип устьичного аппарата), встречаются на обеих сторона листовой пластинки (амфистоматический лист), но преобладают на нижней (в 5 раза больше, чем на верхней) и имеют чечевицевидную форму (рис. 1).

По всему листу на обеих сторонах наблюдаются простые толстостенные 1-3-клеточные волоски с прямой или слабоизогнутой конечной клеткой: на верхней стороне листа преобладают 1-2, а на нижней – 2-3 клеточные волоски. В местах прикрепления простых волосков клетки эпидермиса образуют розетку. Также на обеих сторонах встречаются головчатые волоски, имеющие одноклеточную ножку и одно- или двухклеточную головку с очень тонкими оболочками (рис. 1).

На нижней стороне листа расположены многочисленные эфиромасличные железки, сидящие на короткой ножке и содержащие 4-6 выделительных клеток, расположенных радиально; в центре видна круглая ножка. В месте прикрепления железки окружены клетками эпидермиса в виде розетки (рис. 1). На верхней стороне листа железки обнаружены не были.

По краю листа и вдоль жилок встречаются простые толстостенные волоски, которые по строению похожи на волоски листовой пластинки, но отличаются изогнутой конечной клеткой (рис. 2, 3). Вдоль жилок присутствует большое количество простых и головчатых волосков, железок и иногда встречаются коленчатые волоски. Клетки эпидермы, располагающиеся над жилками, прозенхимные (рис. 3).

В анатомии эпидермиса черешка проявляются признаки сходства с эпидермисом нижней стороны листа, но отличаются тем, что все простые волоски имеют бородавчатую поверхностью (рис. 4).

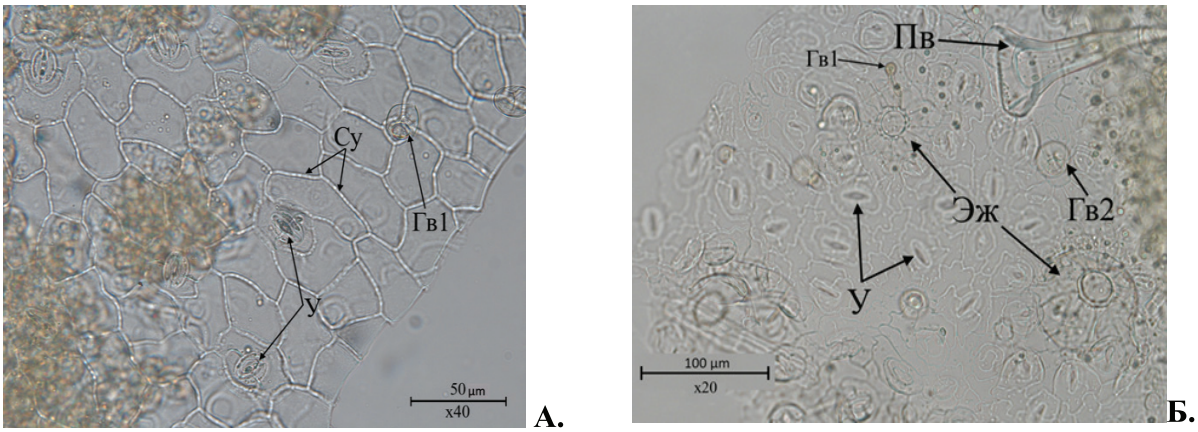


Рис. 1. Эпидермис верхней (**А**) и нижней (**Б**) стороны листа.

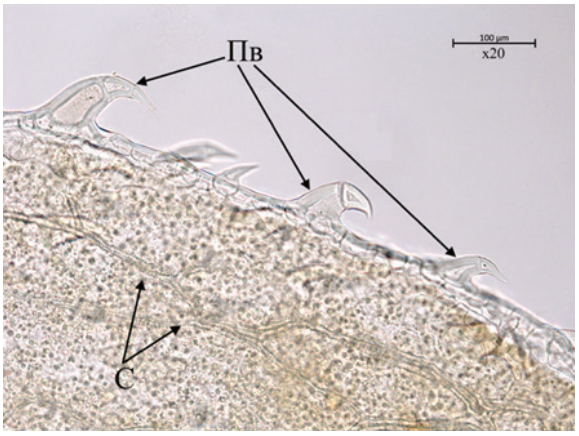


Рис. 2. Край листовой пластинки.

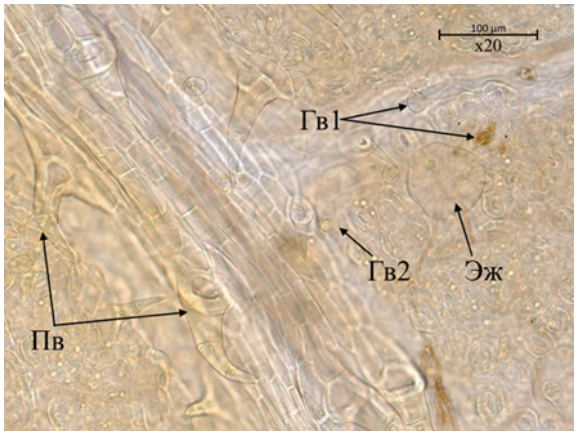


Рис. 3. Эпидермис над жилкой.

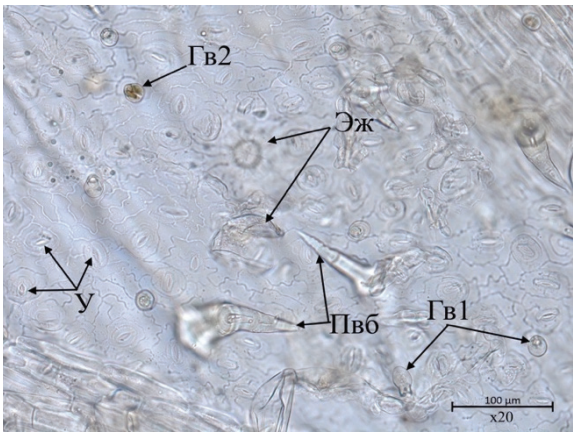


Рис. 4. Эпидермис черешка.

Примечания: У – устьице; Су – четковидное утолщение стенки; Эж – эфиромасличная железка; Гв1 – головчатый волосок с 1-клеточной головкой; Гв2- головчатый волосок с 2-клеточной головкой; Пв – простой волосок; Пвб- простой волосок с бородавчатой поверхностью; С – спиральный сосуд.

Выводы

В результате проведенного микроскопического анализа был выделен ряд анатомо-диагностических признаков листа котовника кошачьего: диацитный тип устьичного аппарата, простые 1-3 клеточные волоски без / с бородавчатой поверхностью (иногда с коленчато изогнутой терминальной клеткой), головчатые волоски, эфиромасличные круглые железки, состоящие из 4-6 клеток. Эти данные в дальнейшем будут использованы при разработке проекта нормативной документации на траву котовника кошачьего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аскерова Р. К. Котовники (род *Nepeta* L.) Кавказа: Автореферат дисс. … канд. биол. наук. – Ленинград, 1954. – 18 с.

Федеральная электронная медицинская библиотека [Электронный ресурс]: Государственная фармакопея РФ – XIII издание, Т. II – Москва: Государственная фармакопея РФ, 2015. – 1004 с. Режим доступа: http://femb.ru/feml

Adiguzel A. et al. Antimicrobial and antioxidant activity of the essential oil and methanol extract of *Nepeta cataria*. Pol J Microbiol. 2009; 58 (1): 69-76.

Duda S.C. et al. Changes in major bioactive compounds with antioxidant activity of *Agastache foeniculum, Lavandula angustifolia, Melissa officinalis* and *Nepeta cataria*: Effect of harvest time and plant species. Industrial Crops and Products. 2015; 77: 499-507.

Prescott T.A.K. et al. Direct inhibition of calcineurin by caffeoyl phenylethanoid glycosides from *Teucrium chamaedrys* and *Nepeta cataria*. Journal of ethnopharmacology. 2011; 137 (3): 1306-1310.

SUMMARY

ANATOMICAL-DIAGNOSTIC FEATURES OF THE LEAF OF THE NEPETA CATARIA L.

Nguyen Thi Hai Yen, graduate student of the 2nd year of study
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376

Conducted microscopic analysis of the leaves of the Catnip (*Nepeta cataria* L.) which established anatomic-diagnostic signs, which is the element of standardization of medicinal raw materials. The main diagnostic criteria of the Catnip leaf common are the presence of stomata of the diacytic type, simple

trichomes composed of 1-3 cells without a warty surface or with a warty surface, capitate trichomes, rounded glandular trichomes composed of 4-6 cells. The received results allow to identify authentically raw materials of the Catnip and will be further used in the development of normative documents on this type of medicinal raw materials.

***Keywords**: anatomic-diagnostic features, Nepeta cataria L., standardization, authenticity definition.*

REFERENCES

1. Askerova R.K. Catnip (род *Nepeta* L.) flora the Caucasus. Abstract of the dissertation on competition of the scientist degrees of the candidate of biological sciences, 1954. 18 p.

State Pharmacopoeia of the XIII edition, Vol. 2, Moscow: Medicine, 2016. 1004 S. (http://femb.ru/feml)

2. Adiguzel A. et al.. Antimicrobial and antioxidant activity of the essential oil and methanol extract of *Nepeta cataria*. Pol J Microbiol. 2009; 58 (1): 69-76.

3. Duda S.C. et al.. Changes in major bioactive compounds with antioxidant activity of *Agastache foeniculum, Lavandula angustifolia, Melissa officinalis* and *Nepeta cataria*: Effect of harvest time and plant species. Industrial Crops and Products. 2015; 77: 499-507.

4. Prescott T.A.K. et al.. Direct inhibition of calcineurin by caffeoyl phenylethanoid glycosides from *Teucrium chamaedrys* and *Nepeta cataria*. Journal of ethnopharmacology. 2011; 137 (3): 1306-1310.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛИСТЬЕВ ГИНОСТЕММЫ ПЯТИЛИСТНОЙ (*GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM*), ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ

Низамова А.А., студ. 4 курса

Руководитель: **Галиахметова Э.Х.,** к. фарм. н., доцент

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3, Российская Федерация

E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru

Проведено микроскопическое исследование листьев гиностеммы пятилистной (*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino), интродуцированной на территории Республики Башкортостан. Определены анатомо-диагностические признаки исследуемого сырья и проведена количественная оценка диагностически значимых признаков, что позволяет стандартизировать лекарственное растительное сырье, используя микроскопический метод анализа.

***Ключевые слова:** гиностемма пятилистная, Gynostemma pentaphyllum, микроскопический анализ, диагностически значимые признаки.*

Гиностемма пятилистная (южный женьшень) – травянистая лиана семейства тыквенных (Cucurbitaceae), широко используемая в восточной медицине в качестве средства, повышающего иммунитет, замедляющего старение клеток, улучшающего кровообращение, укрепляющего сердце и сосуды. Современные исследования выделяют также другие ценные фармакологические свойства: предупреждение онкологических заболеваний, нормализация уровня холестерина, снижение уровня сахара в крови, регулирование и защита функции мозга и нервной системы, участие в комплексном лечении гипертонии и использование при других патологиях [3]. Для России это потенциально новое растение, которое прекрасно адаптируется к условиям Урала. На кафедре фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии БГМУ удалось вырастить из семян гиностемму пятилистную. Учитывая широкий спектр фармакологической активности данного растения, изучение ее представляет научный и практический интерес.

Для внедрения в медицинскую практику новых видов лекарственного растительного сырья необходимо проведение ряда исследований, позволяющих разработать нормативный документ, который будет

регламентировать качество исследуемого сырья. Метод микроскопического анализа в проведении стандартизации и контроля качества гиностеммы пятилистной играет важную роль.

Экспериментальная часть

Объектом исследования служили листья гиностеммы пятилистной, интродуцированной в Уфимском районе Республики Башкортостан. Сырье сушили в тени в проветриваемом помещении.

Подготовку образцов и технику выполнения микроскопического исследование сырья проводили согласно общей статье ГФ XIII «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [1].

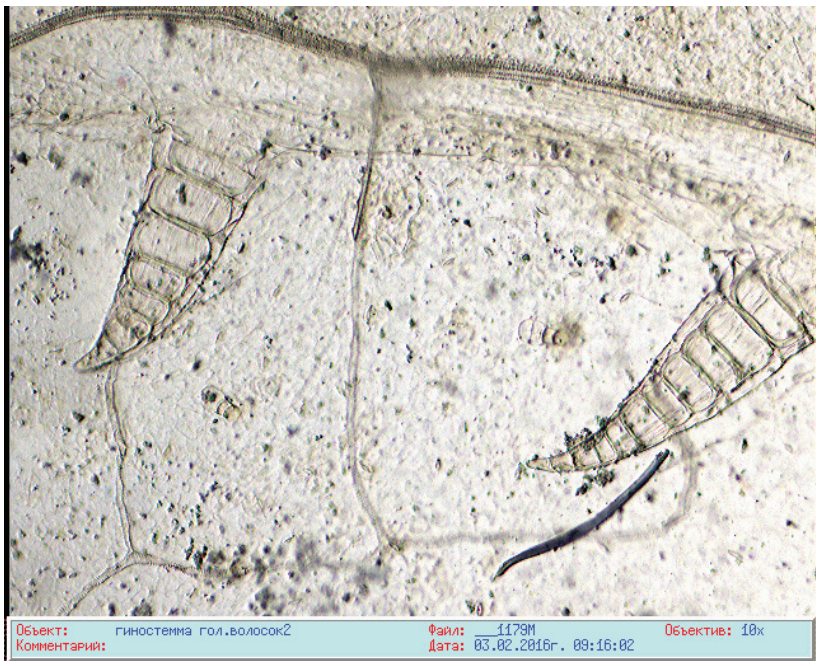


Рис. 1. Плоскостной микропрепарат листа гиностеммы пятилистной (простые и головчатые волоски)
По расположению столбчатого и губчатого мезофилла лист дорсовентрального строения.

В ходе проведенного микроскопического исследования нами были выявлены анатомические признаки листа и черешка с поверхности и в поперечном сечении, которые в дальнейшем явились диагностическими показателями подлинности исследуемого сырья. Полученные микропрепараты рассматривали, используя микроскоп «Minimed 501» и микровизор «mVizo-101».

При рассмотрении листа с поверхности видны: клетки верхнего эпидермиса с извилистыми стенками, клетки нижнего эпидермиса с менее извилистыми стенками, которые четковидно утолщены. По расположению устьиц листовая пластинка относится к амфистоматическому типу. В устьичном аппарате количество околоустьичных клеток колеблется от 3 до 5 (аномоцитный тип). Устьица крупные, по поверхности листа распределены беспорядочно, с выраженной устьичной щелью (рис. 2). По всей поверхности, а также по жилкам и по краям листа (переходящие в зубцы) видны простые, крупные, многоклеточные (4-10), толстостенные, часто изогнутые волоски. В местах прикрепления к эпидермису простые волоски образуют розетку с круглым валиком в центре. Также по всей поверхности присутствуют в большом количестве мелкие головчатые волоски, состоящие из короткой двуклеточной ножки и одно-, реже двуклеточной шарообразной или овальной головки (рис. 1). В местах прикрепления к эпидермису волоски также могут образовывать розетку. С нижней стороны листа головчатые волоски встречаются чаще.

Черешок листа на поперечном сечении с адаксиальной стороны имеет характерную выемку. Под эпидермой в несколько слоев, особенно по ребрам, расположена колленхима. Склеренхима непрерывным слоем армирует весь черешок. Проводящая система пучкового типа. Количество проводящих пучков ва-

рьирует от 2-3 крупных, до 6-8 мелких. В субэпидермальном слое наблюдаются крупные паренхимные клетки (рис. 3).

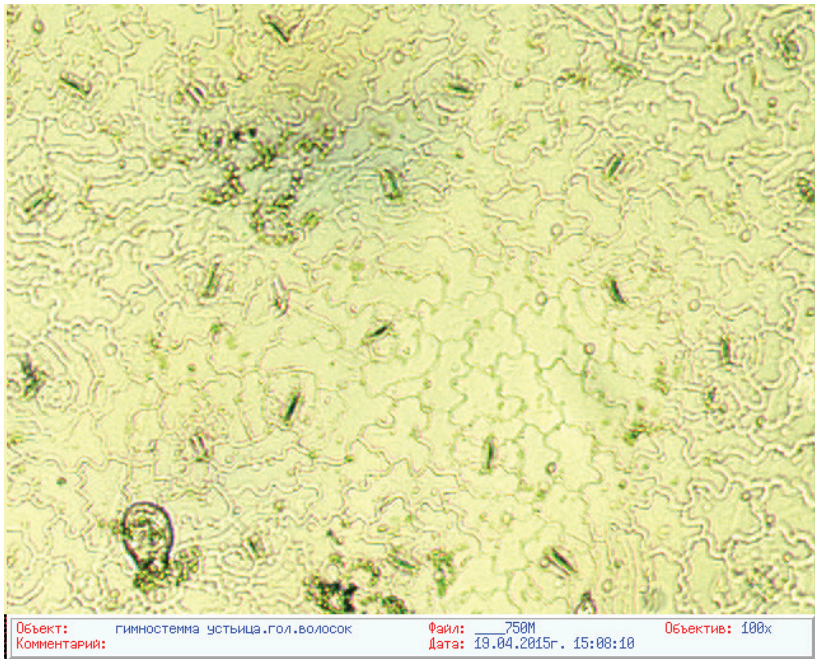


Рис. 2. Плоскостной микропрепарат листа гиностеммы пятилистной (клетки эпидермиса, устьичный аппарат, головчатый волосок).

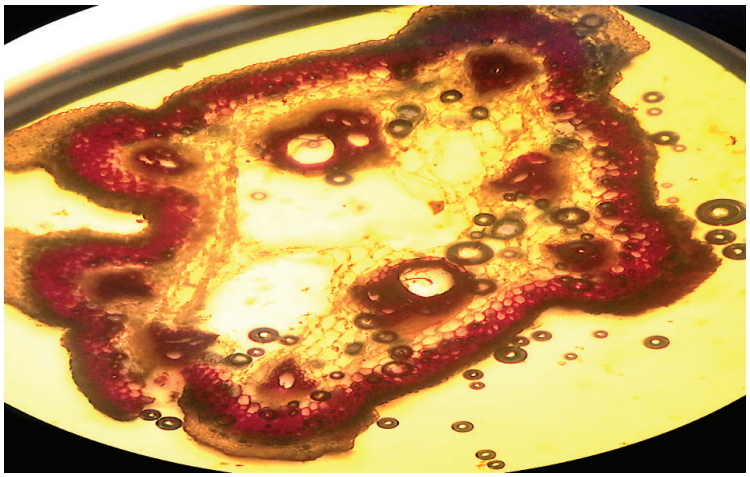


Рис. 3. Микропрепарат поперечного среза черешка листа гиностеммы пятилистной.

Выявление диагностически значимых признаков (ДЗП) позволяет использовать микроскопический метод анализа для стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья. Для этого нами проведена количественная оценка проявления ДЗП [2]. Для подсчета диагностически значимых и незначимых признаков получили порошки сырья, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм. Наблюдение проводили при различных увеличениях 4*0,10*37,5; 10*0,25*7,63; 40*0,65*0,63 в 15 повторностях на предметном стекле, предварительно размеченном на квадраты. Подсчитывали количество диагностически значимых частиц, количество диагностически незначимых частиц, общую сумму частиц. Анализ проб проводили по методике, разработанной И. А. Самылиной и О. Г. Потаниной [2].

Результаты исследования проявляемости ДЗП в исследуемом сырье представлены в таблице.

Таблица

ПРОЯВЛЯЕМОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПРИЗНАКОВ

n	*f*	$\bar{x}$	$S_{\bar{x}}$	*P*	*t(P,f)*	*ε*	*ε,%*
15	14	71,08	0,63	95%	2,15	1,35	1,91

В ходе исследования было выявлено, что проявляемость диагностически значимых признаков в листьях гиностеммы пятилистной составило 71,08±1,35%. Ошибка единичного опыта не превысила 5%, что подтверждает воспроизводимость использованной методики.

Выводы

1. С использованием микроскопического анализа исследованы листовая пластинка, черешок гиностеммы пятилистной и выявлены основные диагностические признаки.

2. Микроскопический метод использован не только как показатель подлинности сырья, но и как метод стандартизации путем подсчета проявления диагностически значимых признаков в порошке листьев гиностеммы пятилистной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. Том 2. [Электронный ресурс] – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2015. – 1004 с. – Режим доступа: http://www.femb.ru/feml

2. Потанина О.Г., Самылина И.А. Оценка доброкачественности лекарственного растительного сырья с учетом диагностически значимых признаков. Фармация, 2003; 4: 12-14.

3. Растительные ресурсы России. Том 2. – Санкт-Петербург – Москва, 2009. – С. 91-93.

SUMMARY

STANDARDIZATION OF LEAVES OF GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM, INTRODUCED ON THE TERRITORY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN MICROSCOPIC METHOD

Nizamova A. A., 4th year student
Bashkir state medical University
3, Lenin St., St. Ufa, 450000, Russian Federation

Conducted microscopic examination of the leaves of *Gynostemma pentaphyllum*, grown in the territory of the Republic of Bashkortostan. Defined anatomical and diagnostic characteristics of the studied materials and conducted quantitative evaluation of diagnostically relevant signs, which helps to standardize medicinal plant raw materials using microscopic method of analysis.

Keywords: *Gynostemma pentaphyllum, microscopic analysis, diagnostically significant features.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition, vol. 2 [Electronic resource] – M.: Scientific center of expertise of medical application products, 2015. – 1004 p. – Mode of access: http://www.femb.ru/feml.

2. Potanina O.G., Samylina I.A. Assessment of the purity of medicinal plant raw materials with the diagnostically relevant signs. Pharmacy, 2003; 4: 12-14.

3. Plant resources of Russia. Vol. 2. – St.-Petersburg – Moscow, 2009. – S. 91-93.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПРИРОДНЫХ ВОД ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Никитин М.С., студ. 2 курса; Асанова Г.Г., студ. 2 курса; Суворова А.В., студ. 2 курса
Руководитель: **Кучук В.И.**, кандидат хим. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

На примере одного из бессточных водных бассейнов исследованы физико-химические параметры природных вод, позволяющие достаточно объективно оценить ряд их основных характеристик и сделать выводы о природе возможных загрязнений системы.

Ключевые слова: *природные воды, физико-химические характеристики, экология.*

В настоящее время остро встаёт вопрос о загрязнении окружающей среды, в частности, природных вод; кроме того сфера деятельности химика-технолога зачастую связана и с решением экологических проблем производства. В ряд этих проблем на предприятиях химической промышленности входит производственный контроль за составом сточных вод. Существует огромный банк тестов, основанных на качественном и количественном анализе [1,2], включающих дорогостоящую аппаратуру и являющихся высоко трудо- и материалозатратными. Однако, на начальном этапе исследования, измеряя физико-химические характеристики образца, мы можем получить первичные представления о наличии тех или иных классов соединений, позволяющие оптимизировать в дальнейшем процесс удаления нежелательных примесей.

Цель данной работы – определение основных физико-химических параметров природных вод методами физической химии. Полученные данные могут быть интересны не только с точки зрения оценки типов «загрязнений» системы для дальнейшей разработки наиболее эффективного метода очистки, но также и для последующего сравнения с водами других природных источников, что может косвенно указывать на экологические особенности среды их происхождения.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования были использованы образцы воды из бессточного реликтового горного озера, поскольку в подобных бассейнах может накапливаться большое количество загрязнений, солей и сторонних примесей. Параметры образцов сравнивались с данными дистиллированной воды и водных растворов химически чистых солей (1М раствор NaCl).

Физико-химические характеристики образцов определялись при температуре 20ºС, аналогичные параметры воды взяты как из справочников, так и измерены экспериментально. Помимо измерения параметров исходного образца для ряда характеристик, таких как поверхностное натяжение, водородный показатель, удельная электропроводность, были получены концентрационные зависимости.

Измерение водородного показателя pH проводилось с использованием в качестве индикаторного стеклянного электрода на лабораторном pH-метре pH-637M. Значение удельной электропроводности образца получены на кондуктометре Hanna Hi 8733 высокого класса точности, позволяющего проводить измерения в диапазонах от 0-199 мкСм/см до 0-199 мСм/см. Определение показателя преломления проводилось на рефрактометре ИРФ- 45М, поверхностного натяжения – на тензиометре Дю-Нуи (метод отрыва кольца). Плотность определялась с помощью пикнометров, предварительно откалиброванных при 20ºС по дистиллированной воде. Помимо этого были измерены спектры поглощения озерной воды в сравнении с растворами NaCl и водой в интервале длин волн 320-1000 нм на спектрофотометре КФК-3КМ, а также вязкость на капиллярном вискозиметре ВПЖ-2. В таблице 1 представлены основные показатели исследуемой природной воды в сравнении с аналогичными параметрами воды дистиллированной.

Представленные в таблице данные свидетельствуют о наличие в исследованном образце значительного солевого фона (удельная электропроводность образца в $2 \cdot 10^4$ раз превышает таковую у дистиллированной воды и существенно больше электропроводности 1М раствора NaCl – составляющей порядка

$90 \cdot 10^3$ мкСм/см). На значительное содержание щелочей указывает величина водородного показателя pH 9.3-9.6. Присутствие большого количества растворенных компонентов подтверждается также повышенным показателем преломления и большой плотностью образца (превышающую и плотность 1М раствора NaCl- 1,0374 г/мл).

Таблица 1

СВОДНЫЕ ДАННЫЕ
ПО СРАВНИТЕЛЬНЫМ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ ВОДЫ

Параметр при t = 20℃	Вода дистиллированная	Исходный образец воды Mono Lake
Водородный показатель pH	5.7 – 5.9	9.3 – 9.6
Плотность ρ, г/см^3	0.9982*	1.0735
Показатель преломления n	1.333*	1.347
Электропроводность æ, мкСм/см	5	$102 \cdot 10^3$
Поверхностное натяжение σ, Дж/м^2	$72.7 \cdot 10^{-3}$*	$55.8 \cdot 10^{-3}$

* – табличные данные

На этом фоне удивительным кажется понижение поверхностного натяжения, которое у исходного образца на 20-22% ниже, чем у чистой воды. Хорошо известно, что растворы электролитов в водной среде ведут себя как поверхностно-инактивные вещества (ПИВ), незначительно (но при данных концентрациях существенно), повышающие поверхностное натяжение. В данном случае наблюдается эффект его уменьшения, характерный для растворов поверхностно-активных веществ (ПАВ). Изотерма поверхностного натяжения, приведенная на рис. 1., показывает, что при всех исследованных степенях разведения поверхностное натяжение остается значительно ниже, чем у чистой воды. Имеются сведения, что в водах озера находят некоторые микроорганизмы, способные существовать в крайне «жесткой» среде. Возможно, кроме того, и присутствие различных веществ группы ПАВ, чье воздействие на поверхностное натяжение (при данной концентрации) значительно превышает эффект, производимый неорганическими солями.

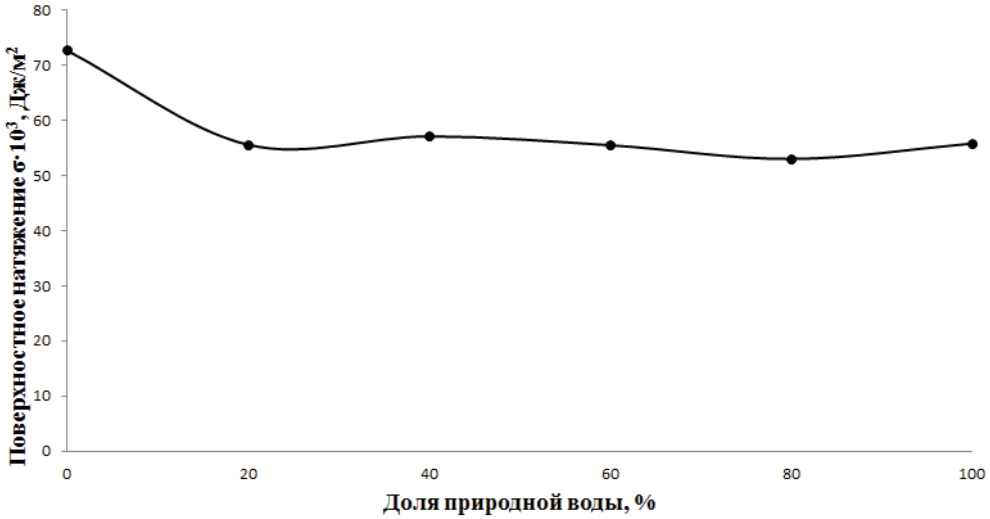


Рис. 1. Изотерма поверхностного натяжения образца природной воды.

Выводы

Результаты исследования показывают, что полученные данные достаточно информативно описывают физико-химические свойства пробы. Они также могут являться основополагающими в дальнейшем при выборе методики более глубокого анализа исследуемой воды, а также (при необходимости) её очистки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Слепченко Г.Б., Пикула Н.П., Дубова Н.М., Щукина Т.И., Жаркова О.С. Электрохимический контроль качества вод (обзор). Известия Томского политехнического университета, 2009; 3: 59-70.

2. Таныгина Е.Д., Шевелева О.А. Анализ эффективности очистки сточных вод производства монометиланилина. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки, 2014; 1: 169-175.

SUMMARY

THE STUDY OF NATURAL WATER PARAMETERS BY PHYSICOCHEMICAL METHODS

Nikitin M.S., 2nd year student; Asanova G.G., 2nd year student; Suvorova A.V., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

On the example of one of barred water basins the physicochemical parameters of natural waters allowing to estimate rather objectively a number of their main characteristics and to draw conclusions on the nature of possible pollution of system are investigated.

Keywords: *natural waters, physicochemical characteristics, ecology.*

REFERENCES

1. Slepchenko G.B., Picula N.P., Dubova N.M., Shchukin T.I., Zharkov O.S. Electrochemical water quality control (review). Bulletin of the Tomsk Polytechnic University, 2009; 3: 59-70.

2. Tanygina E.D., Sheveleva O.A. Analysis of efficiency of sewage water of mono-methylaniline manufacture. Bulletin of the Tambov University. SERIES: natural sciences and engineering, 2014; 1: 169-175.

РАЗРАБОТКА ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИСТЬЕВ МОРОШКИ

Новикова П.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Ефимова К.Н.**, к. фарм. н.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail*:* polina.novikova@pharminnotech.com

Установлены числовые показатели, характеризующие качество сырья «Морошки листья». Установленные показатели могут быть включены в раздел «Испытания» проекта ФС на листья морошки.

Ключевые слова: *Rubus chamaemorus, морошка, листья, числовые показатели, влажность, зола общая, зола не растворимая в хлористоводородной кислоте.*

Морошка приземистая (*Rubus chamaemorus* L.) – многолетнее травянистое растение семейства розоцветных (*Rosaceae*), довольно широко распространенное в лесотундровой и таежной зонах европейской части СНГ и Сибири, на Дальнем Востоке [2].

В листьях морошки обнаружены фенольные соединения: фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, танниды [2].

На сегодняшний день листья морошки не являются официнальным сырьем, но они входили в первую отечественную фармакопею в качестве диуретического средства [2]. В эксперименте была показана антимикробная активность водного, спиртового и этилацетатного экстрактов листьев морошки в отношении грамположительных и грамотрицательных организмов. Для исследованных экстрактов листьев морошки установленная минимальная ингибирующая концентрация (МИК) в отношении *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* была сравнима с МИК водного экстракта листьев толокнянки. В отношении *Escherichia coli* МИК водного экстракта листьев толокнянки значительно превышала МИК водного, спиртового и этилацетатного экстрактов листьев морошки [3].

Таким образом, листья морошки являются перспективным объектом для использования в научной медицине [4]. Целью настоящей работы явилась разработка числовых показателей на сырье морошки, что актуально в свете разработки проекта фармакопейной статьи на листья морошки.

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили образцы листьев морошки, заготовленные в 2015-2016 году на территории европейской части России, характеристика образцов представлена в таблице 1.

Таблица 1

СПИСОК ИССЛЕДОВАННЫХ ОБРАЗЦОВ ЛИСТЬЕВ МОРОШКИ

№ образца	Место сбора	Год и месяц сбора
1	Республика Коми, муниципальный район «Печора», окрестности д. Бызовая	Июнь 2015 г
2	Ленинградская обл., Всеволожский р-н, окрестности п. Стеклянный	Июнь 2016 г
3	Республика Коми, муниципальный район «Печора», окрестности д. Бызовая	Июнь 2016 г

Определение числовых показателей проводили в соответствии со следующими общими фармакопейными статьями [1]: «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» *(ОФС.1.5.3.0007.15),* «Зола общая» *(ОФС.1.2.2.2.0013.15),* «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» *(ОФС.1.5.3.0005.15).*

В результате анализа были получены данные, представленные в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ТОВАРОВЕДЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛИСТЬЕВ МОРОШКИ

Показатели	№ образца		
	1	2	3
Влажность, %	6,19±0,31	6,91±0,18	6,23±0,15
Зола общая, %	3,58±0,02	4,29±0,02	3,77±0,03
Зола, нерастворимая в 10% хлористоводородной кислоте, %	0,27±0,01	0,08±0,004	0,13±0,006

Предельное значение показателей ($X_{пред}$, в %) определяли по следующей формуле:

$$X_{пред} = X_{max} + 2 \times \Delta x,$$

где X_{max} – максимальное значение показателя, %; Δx – ошибка среднего арифметического используемой методики, в % (в нашем случае эта ошибка составляет 5%).

Величина предельного значения влажности составила: $X_{пред} = 6,91 + 0,18 \times 2 = 7,27\%$, или приблизительно 8%.

Величина предельного значения содержания золы общей составила: $X_{пред} = 4,29 + 0,02 \times 2 = 4,33\%$, или приблизительно 5%.

Величина предельного значения содержания золы не растворимой в 10% хлористоводородной кислоте составила: $X_{пред} = 0,27 + 0,01 \times 2 = 0,29\%$, или приблизительно 0,5%.

Выводы

Таким образом, в раздел «Испытания» проекта ФС на листья морошки могут быть включены следующие показатели качества: влажность не более 8%; золы общей не более 5%; золы, не растворимой в 10% хлористоводородной кислоте – не более 0,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Т.1, Т.2. – М., 2015.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hydrangeaceae – Haloragaceae / Отв. ред. П.Д. Соколов. – Л. : Наука, 1987. – 326 с.
3. Караваева А. В., Новикова П. В., Ефимова К. Н. Исследование антимикробной активности суммарных экстрактов листьев морошки. Материалы научно-методической конференции Санкт-Петербургской Государственной Химико-Фармацевтической Академии «Гаммермановские чтения-2017». – СПб., 2017. – С. 44-48.
4. *Новикова П. В., Буракова М. А., Ефимова К. Н. Листья морошки – перспективное сырье для разработки состава и технологии геля, способствующего нормализации функционального состояния мочевыводящей системы. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». – СПб, 2016. – С. 456-459.*

SUMMARY

DETERMINATION OF NUMERICAL VALUES OF RUBUS CHAMAEMORUS LEAVES

Novikova P.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Such standards as moisture content, total ash, acid-insoluble ash, extractive values were determined for crude drugs obtained from *Rubus chamaemorus* leaves. Determined numerical values can be recommended to include in the section «Tests» of the monograph «Rubus chamaemorus folia» for the new edition of the State Pharmacopeia of Russian Federation.

Keywords: *Rubus chamaemorus, leaves, numerical values, moisture content, total ash, acid-insoluble ash.*

REFERENCES

1. The State pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. Vol. 1, 2. – Moscow, 2015.
2. Plant resources of the USSR: Flowering plants, chemical composition, usage. Hydrangeaceae – Haloragaceae. – Leningrad, 1987. – 326 p.
3. Karavaeva A. V., Novikova P. V., Efimova K. N. Issledovanie antimikrobnoj aktivnosti summarnyh jekstraktov list'ev moroshki. Materialy nauchno-metodicheskoj konferencii Sankt-Peterburgskoj Gosudarstvennoj Himiko-Farmacevticheskoj Akademii «Gammermanovskie chtenija-2017». – SPb., 2017. – P. 44-48.
4. Novikova P. V., Burakova M. A., Efimova K. N. List'ja moroshki – perspektivnoe syr'e dlja razrabotki sostava i tehnologii gelja, sposobstvujushhego normalizacii funkcional'nogo sostojanija mochevyvodjashhej sistemy. Sbornik materialov III Vserossijskoj nauchno-praktiche¬skoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii». – SPb, 2016. – P. 456-459.

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛОДОВ ОВСА ПОСЕВНОГО

Нуруллаева Д.Х., магистрант 2 курса
Руководитель: **Фарманова Н.Т.**, канд. фарм. наук, доц.
Ташкентский фармацевтический институт, Республика Узбекистан
100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбек, 45

E-mail: naukapharmi@yandex.com

Изучена гиполипидемическая активность плодов овса посевного, культивируемого на территории Республики Узбекистан. В результате было установлено, что плоды обладают достоверной гиполипидемической активностью.

Ключевые слова: *овёс посевной, липиды, атеросклероз, гиполипидемическая активность.*

В настоящее время многофакторная природа развития атеросклероза неоднократно доказана в ряде популяционных, клинических и экспериментальных исследований. Атеросклероз – это системное заболевание, связанное с поражением крупных и средних артерий мышечного типа, представляющее собой совокупность изменений всех слоев сосудистой стенки, сопровождающееся локальным воспалением, отложением патологически модифицированных липидов, дисфункцией эндотелия, пролиферацией и изменениями сократимости гладкомышечных клеток, развитием фиброзной ткани и кальцификацией с последующим стенозом или окклюзией, приводящими к гемодинамическим нарушениям в зоне ответственности пораженного сегмента сосуда [1].

На основании вышеуказанного можно сделать вывод, что изучение нового сырья растительного происхождения является актуальной задачей.

Целью исследования является изучение гиполипидемической активности плодов овса посевного, культивируемого на территории Республики Узбекистан.

Экспериментальная часть

Материалы и методы исследования. Все исследования проводили на здоровых животных, прошедших карантин не менее 10-14 дней [2]. Для исследования нами были использованы плоды овса посевного, культивируемого на территории Республики Узбекистан. Изучение гиполипидемической активности плодов овса посевного проводили по способности препарата снижать уровень липидов плазмы крови интактных животных [2]. Эксперименты были проведены на белых беспородных крысах (обоего пола) массой тела 200-230 г, по 10 животных в каждой группе, всего использовано 30 животных. Для изучения гепатопротекторной активности, из плодов овса посевного готовили настой по ГФ XI, в соотношении 1:5 (степень измельчения семян не более 0,5 мм). Животные перорально однократно и ежедневно получали испытуемый препарат, в виде настоя, в течении двадцати дней:

1. контрольная группа (контроль) – животные без манипуляций;

2. испытуемая группа – животные перорально получали настой семян овса посевного, в дозе 15 мл/кг, в объёме 1,5 мл/100 г;

На двадцать первые сутки у животных производили забор крови (под хлороформным наркозом) из сердечной области, и изучали изменения липидов в плазме крови. Критерием оценки фармакологической активности препарата служило уменьшение уровня липидов (холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды) в плазме крови, по сравнению с контролем. Во время эксперимента все животные содержались в стандартных условиях вивария и находились на полноценном пищевом и водном рационе.

Изучение уровня липидов в плазме крови проводили на анализаторе биохимическом «HUMALYZER Primus» (полуавтоматический), с метрологической характеристикой: 340, 405, 500, 546, 620 нм расход реагента 400 мкл. Забранную кровь для изучения биохимических анализов помещали в пробирку без добавления антикоагулянта. Сыворотку для биохимических анализов крови получали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 минут. Результаты обработаны методом вариационной статистики по критерию Стьюдента при p=0,05 [2]. В таблице 1 приведены средние арифметические значения (M), соответствующие им стандартные ошибки среднего значения (m), критерий Стьюдента (t), количество выборок (n), доверительные границы (нижняя доверительная граница÷ верхняя доверительная граница).

Результаты и их обсуждение. Изучение гиполипидемической активности настоя овса посевного на интактных животных показало наличие статистически достоверного уменьшение уровня липопротеидов низкой плотности, по сравнение с контролем (таблица 1). При этом не было установлено достоверных изменений уровня холестерина, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЯ ПЛОДОВ ОВСА ПОСЕВНОГО (M± TM; P=0,05; N=10)

Наименования группы	Холестерин (Chol) ммоль/л	Липопротеиды высокой плотности (HDL) ммоль/л	Липопротеиды низкой плотности (LDL) ммоль/л	Триглицериды (Trig) ммоль/л
Контроль	0,4250 (0,3014÷0,5486)	0,8640 (0,7739÷0,9541)	28,450 (23,558÷33,342)	0,3930 (0,2894÷0,4966)

Наименование группы	Холестерин (Chol) ммоль/л	Липопротеиды высокой плотности (HDL) ммоль/л	Липопротеиды низкой плотности (LDL) ммоль/л	Триглицериды (Trig) ммоль/л
Настой плодов овса посевного	0,2720 (0,2137÷0,3303)	0,7720 (0,6615÷0,8825)	16,000 (13,644÷18,356)	0,3610 (0,2844÷0,4376)

Данный факт говорит о хорошей гиполипидемической активности, т.к. липопротеиды высокой плотности являются естественным антиатерогенным фактором, в то время как липопротеиды низкой плотности наоборот являются причиной развития гиперлипидемий и атеросклероза [3]. Избирательное действие на липопротеиды плодов овса посевного, указывают на перспективность изучения в качестве средства для лечения гиперлипидемий и атеросклероза.

Вывод

Изучена гиполипидемическая активность плодов овса посевного, культивируемого на территории Республики Узбекистан. В результате было установлено, что плоды обладают достоверной гиполипидемической активностью, избирательно действующие на липопротеиды низкой плотности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухаммед А.А. Исследование гиполипидемических свойств веществ природного происхождения на основе чеснока, растительных масел и пищевых волокон [Текст]: дис. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук: 14.03.06 / Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский Государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова». – Москва, 2014. – 165 с.

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

3. Кукес В. Г. Клиническая фармакология.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.

SUMMARY

STUDY HYPOLIPIDEMIC ACTIVITY FRUITS OAT SOWING

Nurrullaeva D.T. 2nd master student
Tashkent Pharmaceutical Institute;
45, st. Aybek, Mirabad district, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100015

Studied lipid-lowering activity oat sowing fruits that grow on the territory of the Republic of Uzbekistan. As a result, it was found that oat sowing fruits that grow on the territory of the Republic of Uzbekistan have trustworthy lipid-lowering activity.

Keywords: *oat sowing, lipids, atherosclerosis, lipid-lowering activity.*

REFERENCES

1. Mohammed A.A. The study of lipid-lowering properties naturally occurring substances on the basis of garlic, vegetable oil and fiber [Text]: diss. on compet. scientists. degree cand. pharm. sciences: 14.03.06 State Affordable Educational Institution of Higher Professional Education «First Moscow's State Medical University in the name of I.M. Sechenov». – Moscow, 2014. – 165 p.

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

3. Kukes V.G. Clinical Pharmacology. – M .: GEOTAR Media, 2006. – 944 p.

РЕЗИНКА ЖЕВАТЕЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ И МЕТОДЫ ЕЕ СТАНДАРТИЗАЦИИ

Орлова А.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Криштанова Н.А.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** nadezhda.krishtanova@pharminnotech.com

Лекарственная жевательная резинка – форма, имеющая ряд преимуществ. Разработка адекватных методик контроля их качества является необходимым шагом для расширения номенклатуры лекарственных средств. Введение общей фармакопейной статьи на тест Растворение для жевательных резинок – актуальная задача современного фармакопейного анализа.

Ключевые слова: *резинки жевательные лекарственные, тест растворение.*

Лекарственные жевательные резинки представляют собой твердую дозированную лекарственную форму с нерастворимой жевательной основой, содержащей одно или несколько действующих веществ, которые высвобождаются в процессе жевания. Медицинская жевательная резинка не предназначена для проглатывания [1,2].

Применение медицинской жевательной резинки может быть направлено на оказание локального (в ротовой полости) или системного лечебного эффекта.

Достижение системного эффекта возможно двумя путями:

1 «традиционный» способ всасывания в ЖКТ после проглатывания активной субстанции;

2. всасывание лекарственного вещества через слизистую оболочку рта.

Медицинские жевательные резинки являются перспективной системой доставки лекарств ввиду присущих им преимуществ [4,5]:

- высокая биологическая доступность (в случае всасывания ДВ через слизистую оболочку рта, оно не претерпевает изменений в желудочно-кишечном тракте, отсутствует эффект первопрохождения через печень), благодаря чему возможно снижение дозы вещества;
- быстрое начало действия;
- меньшее количество побочных эффектов;
- нет необходимости запивания водой, что облегчает прием препарата;
- не требует глотания, что важно для пациентов, страдающих от дисфагии, и детей;
- лекарственный препарат готов к использованию;

высокая стабильность включённых в состав терапевтических и лекарственных средств, благодаря защите от кислорода, света и влаги;

привлекательность лекарственной формы в маркетинговом плане.

На данный момент на российском рынке зарегистрированы жевательные резинки «Никоретте» (Швеция), содержащие никотин и предназначенные для облегчения отказа от курения. Кроме того, запатентованы жевательные резинки и с другими фармакологическими эффектами. Среди них жевательная резинка с ранозаживляющим, антимикробным и дезодорирующим действием, содержащая комплекс экстрактов лекарственных растений (крапивы двудомной, тысячелистника обыкновенного, мать-и-мачехи), эфирное масло мяты перечной, экстракт каротиноидов из свежего томатного сырья. В целях обезболивания, седации и стабилизации вегетативной нервной системы при выполнении медицинских манипуляций разработана и запатентована жевательная резинка с клофелином, метамизолом, диазепамом; для местного лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний – жевательная резинка, содержащая экстракт из листьев боярышника кроваво-красного[3]. Широкое распространение данная лекарственная форма имеет на зарубежных рынках. Это медицинские жевательные резинки, содержащие натрия фторид, хлоргексидин, кофеин, дименгидринат и т.п [6].

В настоящее время в Европейской фармакопее 8.0 и ряде других иностранных фармакопей имеется общая фармакопейная статья Резинки жевательные лекарственные, где описаны технология, испытания: описание, однородность массы, потеря в массе при высушивании, растворение, однородность дозирования; особенности упаковки, маркировки, хранения [1].

Для проведения испытания растворения резинок жевательных лекарственных европейская и казахская фармакопеи предлагают применение одного из двух аппаратов, действие которых основано на механическом разминании кусочка жевательной резинки, помещенного в небольшую камеру, симулирующую процесс жевания. Процесс происходит при поддержании определенной температуры в подходящей среде растворения, также устанавливается количество циклов «жевания» в минуту. Через заданные промежутки времени отбираются пробы, в которых в дальнейшем определяется количественное содержание высвободившегося активного вещества [1,2].

Вывод

Учитывая преимущества, присущие лекарственной форме – жевательная резинка, можно сделать вывод, что она является достаточно интересным и перспективным продуктом. К сожалению, в действующей Государственной фармакопее отсутствуют как общая фармакопейная статья на резинки жевательные лекарственные, так и статья по растворению для резинок жевательных лекарственных, что, безусловно, затрудняет вывод на рынок новых лекарственных средств в данной форме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейская Фармакопея 8.0.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.
3. Патенты России [Электронный ресурс]. URL: http://ru-patent.info.
4. Прессованная медицинская жвачка – от рецептуры до готового продукта // Специальный выпуск «Ингредиенты для фармации». Фармацевтическая отрасль. 2014; № 5 (46): 34-36.
5. Anand S. Surana. Chewing gum: a friendly oral mucosal drug delivery system. International journal of pharmaceutical sciences review and research. 2010; №4 (2): 68-71.
6. Prashant K. Pagare, Chandrakant S. Satpute, Varsha M. Jadhav, Vilasrao Kadam. Medicated chewing gum: a novel drug delivery system. Journal of applied pharmaceutical science. 2012; №2 (06): 40-54.

SUMMARY

CHEWING GUM OF DRUG AND METHODS OF ITS STANDARDIZATION

Orlova A.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg 197376, Russian Federation

Medicated chewing gum – form, having a number of advantages. Developing adequate methods of quality control is a necessary step to expand the range of medicines. The introduction of a common monograph on the Dissolution test for medicated chewing gums is an actual task of modern pharmacopoeial analysis.

Keywords: *medicated chewing gums, dissolution test.*

REFERENCES

1. European pharmacopoeia 8.0.
2. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan.
3. Patents of Russia [Electronic resource]. URL: http://ru-patent.info.
4. Pressed medicated chewing gum – from formulation to finished product // Special edition "Ingredients for pharmacy". Pharmaceutical industry. 2014; №5 (46): 34-36.
5. Anand S. Surana. Chewing gum: a friendly oral mucosal drug delivery system. International journal of pharmaceutical sciences review and research. 2010; №4 (2): 68-71.
6. Prashant K. Pagare, Chandrakant S. Satpute, Varsha M. Jadhav, Vilasrao Kadam. Medicated chewing gum: a novel drug delivery system. Journal of applied pharmaceutical science. 2012; №2 (06): 40-54.

О ВОЗМОЖНОСТИ ОЧИСТКИ СТОЧНЫХ ВОД ОТ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕМАНТАДИН МЕТОДОМ АДСОРБЦИИ НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ

Парфененкова А.Н., студ. 2 курса
Руководитель: **Чухно А.С.,** канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anna.parfenenkova@pharminnotech.com

Исследован процесс адсорбции Ремантадина на активированном угле. Количество адсорбированного Ремантадина определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции/

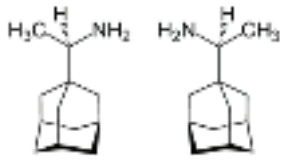
Ключевые слова: *ремантадин, адсорбция, активированный уголь*.

В 21-й веке в связи с активной деятельностью человека на Земле качество воды, необходимое для существования живых организмов на нашей планете, постоянно ухудшается. В ней растворено огромное количество химических веществ, как органических, так и неорганических. Особый интерес представляют загрязнения бытовых и производственных сточных вод фармацевтическими препаратами. Медикаменты в разных количествах уже замечены во многих объектах окружающей среды, но особую тревогу вызывает устойчивость лекарственных препаратов к химическому и биологическому разложению. Как считают ученые, более 50% фармацевтических стоков в мире сбрасываются в водоемы без очистки [1,2]. Исследования, посвященные разработке методов очистки сточных вод от загрязнения фармацевтическими препаратами, безусловно, актуальны.

Задача настоящей работы заключается в нахождении метода очистки сточных вод, позволяющего достичь наибольшей степени чистоты воды на примере одного лекарственного препарата – Ремантадин.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовалась чистая субстанция Ремантадин. Ремантадин обладает противовирусным действием.



Структурная формула Ремантадина (альфа-Метилтрицикло[3.3..1\3,7] 1декан-1-метанамин (в виде гидрохлорида)) $C_{12}H_{21}N$. Ремантадин относится к слабым электролитам. В работе определена константа диссоциации Ремантадина в водных растворах кондуктометрическим методом [3]. Для этого готовились водные растворы Ремантадина с концентрацией (С) – 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0,01%. Далее с помощью кондуктометра фирмы Mettler Toledo измерялись электропроводности растворов (æ) и рассчитывались молярные проводимости растворов (λ) по формуле $\lambda = æ/C$. Данные определения электропроводности растворов Ремантадина и рассчитанные значения λ для этих растворов приведены в таблице. Для определения молярной проводимости при бесконечном разведении – λ_∞ строилась графическая зависимость λ – С (рис.1) и проводилась экстраполяция на нулевую концентрацию раствора Ремантадина.

Таблица

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЙ РАСТВОРОВ РЕМАНТАДИНА

№	Концентрация растворов, моль/л, $C\cdot10^3$	$æ\cdot10^4$, $см\cdot м^{-1}$	λ, $\frac{см\cdot м^2}{моль}$	λ_∞, $\frac{см\cdot м^2}{моль}$	$\alpha = \lambda/\lambda_\infty$	$K = \frac{C\cdot\alpha^2}{1-\alpha}$
1	H_2O	2,6	-	-	-	-
2	0,559	45,1	0,0076	0,009	0,84	0,0024
3	1,12	72,2	0,0062	-	0,69	0,0017

№	Концентрация растворов, моль/л, $C \cdot 10^3$	$æ \cdot 10^4$, $см \cdot м^{-1}$	λ, $\frac{см \cdot м^2}{моль}$	λ_∞, $\frac{см \cdot м^2}{моль}$	$\alpha = \lambda/\lambda_\infty$	$K = \frac{C \cdot \alpha^2}{1 - \alpha}$
4	1,67	105,1	0,0061	-	0,67	0,0022
5	2,24	138,6	0,0060	-	0,67	0,003
6	2,80	187,0	0,0059	-	0,65	0,003
$K_{CP} = 0,0025$						

Из результатов кондуктометрических определений были рассчитаны степени дисоциации Ремантадина при различных концентрациях, молярные электрические проводимости, λ_∞ и константа диссоциации. Из значений константы диссоциации следует, что Ремантадин является слабым основанием. Зная константу диссоциации слабого электролита на практике можно прогнозировать его адсорбционные свойства на полярных и неполярных сорбентах.

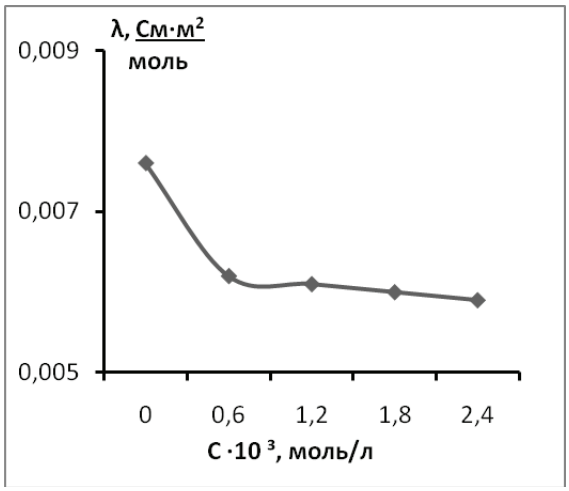


Рис. 1. Зависимость молярной проводимости от концентрации растворов Ремантадина.

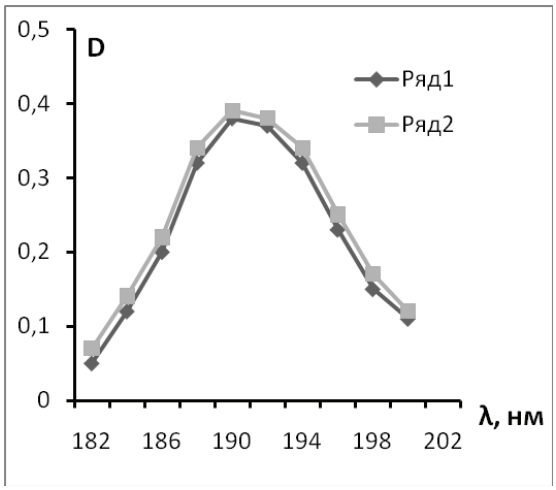


Рис. 2. Зависимость D – λ для растворов Ремантадина с концентрацией 0,02%:
1 – до адсорбции; 2 – после адсорбции.

Адсорбция Ремантадина на активированном угле изучалась в нейтральной области pH. Для определения адсорбции в 5 колб вводилось по 50 мл растворов Ремантадина различной концентрации (0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0,01%), затем в каждую колбу добавлялось по 1 г. активированного угля, растворы выдерживались более часа. Растворы периодически перемешивались, затем растворы отфильтровывались и определялись концентрации исходных растворов и растворов после адсорбции спектрофотометрическим методом. Измерения проводились на спектрофотометре СФ 2000. Предварительно найдена аналитическая длина волны для Ремантадина – 191 нм. Далее проводились измерение оптической плотности (D) исследуемых растворов при длине волны 191 нм. Построен калибровочный график D – C. Определены концентрации Ремантадина в растворах до адсорбции и после адсорбции. Концентрации растворов не изменились, что свидетельствует об отсутствии адсорбции Ремантадина на активированном угле. На рис. 2. приведены кривые зависимости оптической плотности растворов от длины волны λ для одной концентрации до адсорбции и после. Видно, что кривые совпадают, что свидетельствует об отсутствии адсорбции. Необходимо выявить факторы, препятствующие адсорбции Ремантадина на активированном угле и подобрать условия способствующие адсорбции или подобрать другие сорбенты, что будет выполнено в последующих работах. Следует отметить, что известны случаи медленной адсорбции Ремантадина в желудочно-кишечном тракте человека.

Выводы

В работе установлено, что:

1. Ремантадин не адсорбируется на активированном угле из водных растворов в нейтральной области pH.
2. Значение константы диссоциации Ремантадина в водном растворе составляет 0,0025.

ЛИТЕРАТУРА

1. Judd, S. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment / S. Judd, C. Judd, Elsevier Ltd. – Great Britain, 2006. – 342 p.
2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at :http: // www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.
3. Физическая и коллоидная химия. Практикум. / Под ред. Беляева А.П. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2012. – 350 с.

SUMMARY

ABOUT THE POSSIBILITY OF WASTEWATER TREATMENT FROM THE DRUG «RIMANTADINE» BY ADSORPTION ON ACTIVATED CARBON

Parfenenkova A.N., 2th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

We investigated the process of adsorption of the drug «Rimantadine» on activated carbon. The amount of adsorbed «Rimantadine» was determined by the change in the concentration of solutions before and after adsorption.

Keywords: *rimantadine, absorption, activated carbon.*

REFERENCES

1. Judd, S. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment / S. Judd, C. Judd, Elsevier Ltd. – Great Britain, 2006. – 342 p.
2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at :http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.
3. Physical and colloid chemistry. Practicum. / ed. A.P. Belyaev – M.: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТРАВЕ ГРАВИЛАТА РЕЧНОГО *(GEUM RIVALE* L.*)*

Погудина С.А., Инизарова Д.Р., студ. 3 курса
Руководитель: **Полухина Т.С.,** канд. фарм.наук, доц.
Астраханский государственный медицинский университет,
414000, Астрахань, ул. Бакинская, д.121, Российская Федерация

***E-mail*:** pogudina97@inbox.ru

С помощью общепринятых качественных реакций было изучено присутствие некоторых биологически активных соединений, а именно, дубильных веществ и сапонинов, в траве Гравилата речного (*Geum rivale* L.), произрастающего на территории Южного Федерального Округа (ЮФО), с целью определения перспективности использования данного растения в качестве лекарственного.

Ключевые слова: *Гравилат речной, качественные реакции, дубильные вещества, сапонины.*

Все чаще в современном мире человек сталкивается с проблемой расстройства пищеварения. Для лечения желудочно-кишечного тракта, в частности, дисбактериоза, в основном принято назначать синтетические лекарственные препараты. Но, стоит отметить, что эти препараты, помимо достаточно высокой стоимости, имеют ряд побочных эффектов и, соответственно, противопоказаний к применению. Поэтому актуальным на сегодняшний день становится поиск новых и малоизученных потенциально

лекарственных растений с целью выявления их перспективности использования в медицинской практике в виду более выраженной безопасности.

На наш взгляд, Гравилат речной (*Geum rivale L.*), относящийся к семейству Розоцветные (*Rosáceae*), целесообразно рассматривать как перспективный источник производства новых фитопрепаратов. Литературные данные подтверждают, что в состав указанного растения входят эфирные масла, гликозиды, флавоноиды, витамины А, Е, С, микроэлементы (С, О, Mg, Al, Si, Ca, Fe, Na, Zn, Cu, P, S и др.) [1]. Однако, отсутствие доступных источников информации о химическом составе Гравилата речного, произрастающего на территории ЮФО, актуализирует проведение нашего исследования.

Экспериментальная часть

Целью данного фрагмента научно-исследовательской работы послужило определение некоторых биологически активных веществ (БАВ), содержащихся в траве Гравилата речного, с использованием общепринятых методик реакций обнаружения.

Объектом исследования служила измельченная трава Гравилата речного, собранная в начале цветения (май-июнь) 2016 года. Для определения дубильных веществ в изучаемом сырье готовили водное извлечение по следующей методике: навеску измельченного сырья массой 1,0 г помещали в коническую колбу объемом 200,0 мл, затем приливали 100,0 мл воды очищенной. Тщательно перемешивали стеклянной палочкой и помещали в водяную баню на 20-30 минут, соединив ее с обратным холодильником. После охлаждения полученное извлечение фильтровали через бумажный фильтр и проводили качественные реакции по следующим методикам:

1) к 2,0-3,0 мл извлечения прибавляли несколько капель 1% раствора желатина и в результате наблюдали помутнение, исчезающее при добавлении избытка желатина;

2) к 2,0-3,0 мл извлечения добавляли 5 капель раствора железоаммониевых квасцов; при этом наблюдали появление черно-зеленого окрашивания, что свидетельствует о наличии гидролизуемых дубильных веществ.

3) к 1,0 мл извлечения добавляли 2,0 мл 10% кислоты уксусной и 1,0 мл 10% средней соли ацетата свинца; наблюдали образование осадка, указывающего на присутствие гидролизуемых дубильных веществ [2].

Для качественного определения сапонинов в исследуемом сырье готовили водное извлечение, и проводили следующую качественную реакцию:

5,0 мл фильтрата помещали в пробирку и интенсивно встряхивали в течение 30 секунд, в результате чего образовывалась стойкая пена, которая не исчезала в течение длительного времени, что подтверждает присутствие сапонинов в изучаемом сырье [3].

Выводы

При проведении анализа травы Гравилата речного (*Geum rivale* L.), были качественно определены такие биологически активные соединения как сапонины и дубильные вещества. Таким образом, можно предположить, что изучаемое растение является перспективным для дальнейшего его изучения по содержанию в нем различных групп БАВ и для использования сырья в качестве источника при получении новых фитопрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурченко Т.В., Лазарев А.В. Химический состав гравилата городского (*Geum urbanum* L.) в зависимости от условий произрастания. Вестник КрасГАУ. 2010; 7: 96-100.

2. Калинкина Г.И., Сальникова Е.Н., Исайкина Н.В., Коломиец Н.Э. Методы фармакогностического анализа лекарственного растительного сырья. В 2-х ч. Ч. II. Химический анализ: учебное пособие / – Томск: СибГМУ, 2008. – 55 с.

3. Лозовицкая-Щербинина Е.Ф. Лекарственные растения и сырье, содержащие сапонины: методические указания для студентов / – Пятигорск: Изд-во Пятигорской ГФА, 2009. – 55 с.

SUMMARY

STUDY OF THE BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE HERB GEUM RIVER (GEUM RIVALE L.)

Pogudina S.A., Inizarova D.R., 3th year student
Astrakhan State Medical University;
121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation

With conventional qualitative reactions was studied the presence of some biologically active compounds, namely, tannins and saponins in the grass Geum Rivale (*Geum rivale* L.), grown in the Southern Federal District (SFD), to determine the prospects of using this plant in as a medicament.

Keywords: *Geum Rivale, qualitative reactions, tannins, saponins.*

REFERENCES

1. Burchenko T.V., Lazarev A.V. The chemical composition of urban avens (*Geum urbanum* L.) depending on the growing conditions. Vestnik KrasGAU. 2010; 7: 96-100.

2. Kalinkina G.I. Salnikov E.N., Isaykina N.V, Kolomiets N.E. Methods Farmakognostichesky analysis of medicinal plants. In 2 hours. Part II. Chemical analysis: a tutorial / – Tomsk, Siberian State Medical University, 2008. – 55 p.

3. Lozovitskaya – Shcherbinina EF Medicinal plants and raw materials containing saponins: guidance for students / – Pyatigorsk: Publishing House of Pyatigorsk HFA, 2009. – 55 p.

СОХРАНЕНИЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА *RUBUS* (НА ПРИМЕРЕ МАЛИНЫ СОРТА БАРНАУЛЬСКАЯ) В КРИО И *IN VITRO* КОЛЛЕКЦИЯХ

Позднякова К.Ш., студ. 4 курса
Руководитель: **Ухатова Ю.В.,** мл. науч. сотр.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** poli-vera3@yandex.ru

Данная статья описывает результаты проведенного сравнение спектров ДНК посткриогенных регенерантов сортов малины и исходных микрорастений с использованием SCoT-маркеров.

Ключевые слова: *малина, криоконсервация, генетическая стабильность, SCoT-маркеры.*

Малина – ценная ягодная культура. В плодах малины содержатся сахара, среди которых преобладают фруктоза и глюкоза, белок, органические кислоты (яблочная, лимонная, винная и другие), способствующие лучшему перевариванию пищи. Кроме этого они губительно действуют на вызывающие кишечные инфекции микроорганизмы. Содержание в плодах малины салициловой кислоты обуславливает их бактерицидные, потогонные, жаропонижающие и обезболивающие свойства.

Малина относится к вегетативно размножаемым культурам, для надежного сохранения клонов которых в генетических банках растений рекомендуется дублировать материал в полевых, *in vitro* – и/или криоколлекциях. *In vitro* коллекция служит для среднесрочного хранения микроразмножения, оздоровления образцов и является основой для различных биотехнологических программ (адвентивная регенерация, трансформация), а также для создания криоколлекции. Исследования по созданию криоколлекции отечественных сортов малины в ВИРе начаты в 2015 году с использованием метода дроплет-витрификации.

Проблемы изучения генетической стабильности получаемых на разных растительных объектах криорегенерантов весьма актуальны (Castillo *et al.* 2010; Kaczmarczyk *et al.* 2011; Wang *et al*. 2014). В частности, для малин такая работа была выполнена N.R. Castillo с соавторами (2010). Для выявления возможных генетических изменений в культуре *in vitro* и у криорегенерантов применяют различные типы

маркеров (RAPD, ISSR, AFLP, MSAP), позволяющих осуществлять фингерпринтинг – одновременный анализ большого числа анонимных локусов генома. В настоящем исследовании мы использовали относительно недавно разработанные SCoT (Start Codon Targeted) маркеры, которые представляют собой тип маркеров, основанный на амплификации коротких (18 п.о.) консервативных последовательностей вокруг инициирующего кодона ATG (Collard and Mackill 2009, Gorji *et al*. 2011; Sankhla *et al*. 2015). Полиморфизм, детектируемый SCoT-маркерами, связан с сайтами инициации трансляции и, следовательно, отсутствие изменений в этих участках может служить показателем стабильности изученных последовательностей.

Экспериментальная часть

Изучение генетической стабильности криорегенерантов. Для изучения генетической стабильности криорегенерантов малины были получены препараты ДНК исходных микрорастений и криорегенерантов двух сортов (Барнаульская и Самарская плотная). Было исследовано по 10 криорегенерантов каждого сорта из разных повторностей опыта.

Выделение ДНК. Выделение тотальной ДНК проводили из исходных *in vitro* растений, использованных как источник эксплантов для криоконсервации, а также из растений-регенерантов в возрасте 2 и 6 месяцев. Для выделения ДНК использовали модифицированный метод CTAB-экстракции (Gavrilenko *et al*. 2013).

Проведение ПЦР. Для изучения генетической стабильности регенерантов были использованы SCoT-праймеры, которые подбирали по литературным источникам (Таблица).

Реакцию ПЦР проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей 40 нг ДНК малины; однократный реакционный буфер (Диалат); 2.5 мМ $MgCl_2$; 300 мкМ каждого из дезоксинуклеотидов; 0,8 мкмоль праймера и 1 единицу Taq-полимеразы (Диалат, Москва, http://dialat.ru). Программа ПЦР состояла из следующих этапов: 94°С в течение 4 минут, затем 37 циклов [94°С – 45 с, T°m – 1.5 мин, 72°С – 2 мин] и в заключение 72°С – 5 минут.

Таблица

SCOT-ПРАЙМЕРЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ПРИ СРАВНЕНИИ ДНК-СПЕКТРОВ ИСХОДНЫХ МИКРОРАСТЕНИЙ И РЕГЕНЕРАНТОВ МАЛИНЫ ПОСЛЕ ЗАМОРАЖИВАНИЯ-ОТТАИВАНИЯ

Primer name	Sequence (5′–3′)	Tm	Reference
SCoT4	CAACAATGGCTACCACCT	50°C	Collard and Mackill 2009
SCoT12	ACGACATGGCGACCAACG	50°C	Collard and Mackill 2009
SCoT13	ACGACATGGCGACCATCG	50°C	Collard and Mackill 2009
SCoT16	ACCATGGCTACCACCGAC	50°C	Collard and Mackill 2009

Разделение амплификационных фрагментов. Полученные продукты полимеразной цепной реакции разделяли электрофорезом в горизонтальных агарозных (2.5%) гелях в буфере ТВЕ (трис 0.089 М; H_3BO_3 0.089 М; ЭДТА 0.002 М; pH 8.2), напряжение составляло около 5V на 1 см длины геля. После электрофореза гели окрашивали бромистым этидием. Фрагменты ДНК визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью общепринятых статистических методов.

Результаты и обсуждение

Изучение генетической стабильности криорегенерантов. В совокупности из четырех использованных праймеров SCoT (SCoT4, SCoT12, SCoT13, SCoT16) ПЦР-продукты были получены только для SCoT4 и SCoT13, которые генерировали 18 фрагментов. Анализ электрофореграмм (рис.) у сортов малины Барнаульская и Самарская плотная по всем выявленным фрагментам не выявил различий между спектра-

ми ДНК исходных микрорастений и криорегенерантов вне зависимости от возраста последних (2 или 6 месяцев).

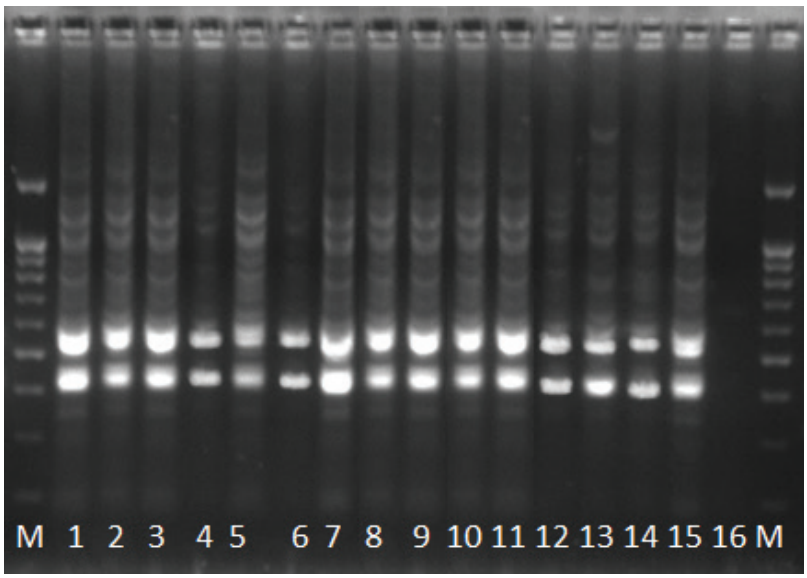


Рис. Электрофореграмма образцов ДНК малины сорта Самарская плотная с праймером SCoT4
M – маркер молекулярного веса (100 bp + 1500, СибЭнзим),
1 – исходное растение сорта Самарская плотная – источник эксплантов для криоконсервации,
2-15 – растения-криорегенераты сорта Samarskaya Plotnaya, 16 – вода.

В большинстве работ по криоконсервации показана стабильность изученных локусов ДНК у криорегенерантов, полученных разными методами с использованием различных типов ДНК-маркеров (Schäfer-Menuhr *et al*. 1997; Keller *et al*. 2006; Mix-Wagner *et al*. 2002; Kaczmarczyk et al. 2010; Castillo *et al*. 2010; Zhang *et al*., 2015).

Полученные результаты согласуются с этими данными.

В настоящем исследовании мы использовали SCoT (Start Codon Targeted) маркеры. Поскольку SCoT праймеры могут случайным образом связываться в нескольких участках генома, для исследуемого образца генерируется значительное число ПЦР-продуктов, различия которых отражают степень проявления полиморфизма нескольких локусов одновременно. Популярность такого типа маркеров объясняется простотой их использования и возможностью анализировать большое число анонимных локусов, не имея информации о последовательностях ДНК у исследуемого объекта. Дополнительным преимуществом SCoT–маркеров является их связь с инициирующими кодонами, то есть с экспрессирующимися последовательностями.

Вывод

При помощи ПЦР со SCoT-маркерами показано соответствие ДНК-спектров исходных микрорастений и посткриогенных регенерантов малины. Исследования генетической стабильности криорегенерантов будут продололжены с привлечением большего числа маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Castillo N.R.F., Bassil N.V., Wada S., Reed B.M. Genetic stability of cryopreserved shoot tips of *Rubus* germplasm. In Vitro Cell Dev Biol–Plant. 2010; 46: 246-256.

2. Collard B.C.Y., Mackill D.J. Start Codon Targeted (SCoT) Polymorphism: A simple, novel DNA marker technique for generating gene-targeted markers in plants. Plant Mol Biol Rep. 2009; 27: 86.

3. Gavrilenko T., Antonova O., Shuvalova A., Krylova E., Alpatyeva N., Spooner D., Novikova L. Genetic diversity and origin of cultivated potatoes based on plastid microsatellite polymorphism. Genetic Resources and Crop Evolution. 2013; 60: 1997-2015.

SUMMARY

CONSERVATION OF SAMPLES OF RUBUS (BY THE EXAMLE OF SORT OF BARNAUL`S RASPBERRY) IN CRIO AND IN VITRO COLLECTIONS

Pozdniakova K.S., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article presents results of comparison o trueness-to-type of recovered after cryoconservation raspberry plants usin the SCoT-markers.

Keywords: *raspberry, cryoconservation, genetic stability, SCoT-markers*.

REFERENCES

1. Castillo N.R.F., Bassil N.V., Wada S., Reed B.M. Genetic stability of cryopreserved shoot tips of *Rubus* germplasm. In Vitro Cell Dev Biol–Plant. 2010; 46: 246-256.

2. Collard B.C.Y., Mackill D.J. Start Codon Targeted (SCoT) Polymorphism: A simple, novel DNA marker technique for generating gene-targeted markers in plants. Plant Mol Biol Rep. 2009; 27: 86.

3. Gavrilenko T., Antonova O., Shuvalova A., Krylova E., Alpatyeva N., Spooner D., Novikova L. Genetic diversity and origin of cultivated potatoes based on plastid microsatellite polymorphism. Genetic Resources and Crop Evolution. 2013; 60: 1997-2015.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА В ФАРМАКОГНОЗИИ

Протасова Я.А., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Жохова Е.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Показана необходимость дальнейшего изучения и разработки нормативно-технической базы для введения в фармацевтическую практику молекулярно-генетического анализа.

Ключевые слова: *молекулярно-генетический анализ, дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), полимеразная цепная реакция (ПЦР), фармакогностический анализ, молекулярно-генетические маркеры*.

Вопрос определения подлинности и обеспечения качества препаратов на основе лекарственного растительного сырья является актуальным в связи с широким использованием фитопрепаратов.

Одним из наиболее современных и перспективных инновационных методов, позволяющих расширить арсенал характеристик определения подлинности лекарственного растительного сырья, является молекулярно- генетический анализ.

Методики определения подлинности лекарственного растительного сырья с помощью молекулярно-генетического метода разрабатываются учеными из Японии, Индии и Китая с начала XXI века. В Японии статья «Испытание чистоты лекарственного растительного сырья с использованием генетической информации» включена в Фармакопею XV издания. В данной статье приводится методика идентификации высушенного сырья корневищ атрактилодеса [1].

В Российской Федерации в Государственную фармакопею XIII издания впервые была включена общая фармакопейная статья 1.7.2.0013.15 «Полимеразная цепная реакция» для оценки качества иммунобиологических препаратов. В данной статье описаны общие принципы пробоподготовки, проведения реакции и детекции продуктов амплификации [2].

Молекулярно-генетический анализ предполагает применение ДНК-маркеров для так называемого ДНК-типирования образцов растительного сырья. В настоящее время в зависимости от техники исполне-

ния и характеризуемой части генома выделяют большое количество разнообразных ДНК-маркеров: RFLP, AFLP, RAPD, CAPS, SSR, SCAR, SNP и др. Одним из наиболее ранних методов получения ДНК-маркеров является ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов), называемый также RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism). Принцип метода основан на детекции специфических нуклеотидных последовательностей в геномной ДНК, расщепленной эндонуклеазами рестрикции, с помощью так называемой «блот-гибридизации», предложенной E. M. Southern в 1975 году. Данный метод анализа до сих пор востребован, но в области идентификации и установления различий между растениями, ему на смену пришли методы, основанные на ПЦР-амплификации ДНК с использованием случайно выбранных праймеров или праймеров, комплементарных известным участкам генома [5].

На основе ПЦР были созданы современные технологии секвенирования. На сегодняшний день существует множество модификаций ПЦР. Так, одной из самых распространенных стала техника ПЦР «в реальном времени», разработанная в начале 90-х годов прошлого столетия R. Higuchi с соавторами, которые предложили регистрировать накопление ДНК непосредственно в ходе ПЦР [3]. Одной из последних стала разработанная в 2003 году совместно лабораториями University of Utah и Idaho Technology, Inc (Salt Lake City, UT) модификация под названием High-resolution melting analysis (Bar-HRM), где наличие различий в последовательности нуклеотидов ДНК выявляется по изменению флуоресценции в момент достижения температуры денатурации двойной цепи ДНК (Tm) [4].

Одним из важнейших аспектов внедрения молекулярно-генетического метода в фармацевтическую практику является поиск участков ДНК, которые содержат достаточное число информативных позиций и в тоже время будут легко амплифицироваться и секвенироваться, и, чтобы скорость накопления замен в ней соответствовала поставленной таксономической проблеме. К настоящему времени среди исследуемых последовательностей ДНК растений преобладают хлоропластные. Чаще и ранее других для молекулярно-генетических исследований использовался ген большой субъединицы рибулозодифосфаткарбоксилазы (rbcL). Используются также гены trn (транспортной РНК), гены rps (белков малой рибосомной субъединицы), гены rpl (белков большой рибосомной субъединицы), белков, участвующих в фотосинтетических реакциях (гены psa, psb, pet), аденозинтрифосфатсинтетазы (гены atp), никотиамиддегидрогеназы (гены ndh). В последние годы много работ выполнено с использованием гена matK (фермента матуразы). Но бóльшая часть наследственной информации содержится все же в ядерном геноме. Гены рибосомных РНК давно привлекли к себе внимание исследователей. Последовательности ITS1 и ITS2 оказались полезными для исследования отношений близкородственных таксонов (уровня семейства и ниже) [6]. Учеными из CBOL Plant Working Group в 2009 году после изучения 907 образцов, представляющих 550 видов растений, предложили в качестве универсального сочетание регионов rbcL+matK [7]. В 2011 году Y. Li с соавторами были разработаны универсальные праймеры для данных регионов, что очень важно для успешного проведения молекулярно-генетического анализа [8].

Вывод

Проведенный анализ литературных источников показал, что молекулярно-генетический анализ является универсальным и позволяет избежать ошибок в определении подлинности лекарственного растительного сырья, свойственных классическим фармакогностическим методам, а также его широкую распространенность в Европе, США, Японии, Китае, Индии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакопея Японии XV издание – Япония: [б. и.], 2006. – Т. 124 – С. 260-271.

2. Государственная фармакопея XIII издания. – М.: Медицина, 2015. – Том 2. – 1292 с.

3. Ребриков Д.В., Саматов Г.А, Трофимов Д.Ю. ПЦР «в реальном времени» / под ред. д. б. н. Д. В. Ребрикова. – Москва: БИНОМ, 2009. – 223 с.

4. Osathanunkul M., Madesis P., de Boer H. J. Bar-HRM for authentication of plant-based medicines: evaluation of three medicinal products derived from Acanthaceae species. [электронный ресурс] // PloS ONE. – 2015. – Режим доступа: 10.1371/journal.pone.0128476.

5. Шамшин И.Н. Оценка генетического разнообразия сортов и форм яблони с использованием ДНК-маркеров // дисс. докт. биол. наук, 03.02.07 Генетика, 06.01.05 Селекция и семеноводство с/х растений – Мичуринск-наукоград РФ, 2014.

6. Гончаров М.Ю., Повыдыш М.Н., Яковлев Г.П. Систематика цветковых растений / под.ред. д.б.н. Д. Д. Соколова – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФА, 2015. – С. 19 – 22.

7. CBOL Plant Working Group A DNA barcode for land plants. [электронный ресурс] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 2009; 106(31): 794-797 – Режим доступа http://www.pnas.org/content/106/31/12794.long – Электр. версия печ. публикации.

8. Li Y., Gao L.M., Poudel R.C., Li D.Z., Forrest A. High universality of matK primers for barcoding gymnosperms // Journal of Systematics and Evolution. 2011; 6: 211-214.

SUMMARY

SOME ASPECTS OF USING MOLECULAR-GENETIC METHOD IN PHARMACOGNOSY

Protasova Y.A., 2th year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A detailed analysis of scientific literature allowed authors to identify necessity of upgrading of normative-technical base for introducing molecular-genetic method in pharmaceutical practice in Russian Federation.

Keywords: *molecular-genetic analysis, deoxyribonucleic acid (DNA), polymerase chain reaction(PCR), pharmacognostic analysis, molecular-genetic markers.*

REFERENCES

1. Japanese Pharmacopeia XVth edition – Japan, 2006. – Vol. 124 – P. 260-271.

2. Russian Pharmacopeia XIIIth edition. – M.: Medicine, 2015. – Vol. 2. – 1292 c.

3. Rebrikov D.V., Samatov G.A., Trofimov D.Y. "Real time" PCR. – M.: BINOM, 2009. – 223 p.

4. Osathanunkul M., Madesis P., de Boer H.J. Bar-HRM for authentication of plant-based medicines: evaluation of three medicinal products derived from Acanthaceae species. [Internet] // PloS ONE. – 2015. – Available from: 10.1371/journal.pone.0128476.

5. Shamshin I.N. Evaluation of genetic diversity of apple tree's kinds and forms using DNA-markers [dissertation]. [Michurinsk]: Michurinsk-naukograd RF; 2014: 251p.

6. Goncharov M.Y., Povydysh M.N., Yakovlev G.P. Systematic of flowering plants. – St. Petersburg: publishing house of SPCPA, 2015. – P. 19 -22.

7. CBOL Plant Working Group A DNA barcode for land plants. [Internet] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 2009; 106(31): 794-797. – Available from: http://www.pnas.org/content/106/31/12794.long.

8. Li Y., Gao L.M., Poudel R.C., Li D.Z., Forrest A. High universality of matK primers for barcoding gymnosperms // Journal of Systematics and Evolution. 2011; 6: 211-214.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФТОРИРОВАНИЯ ЗУБНОЙ ЭМАЛИ НА ЕЕ ГИДРОФОБНОСТЬ И УСТОЙЧИВОСТЬ К КИСЛОТЕ

Резниченко А., студ. 4 курса; Израилов А., студ. 4 курса*
Руководители: **Гришин В.В.,** канд. хим. наук, доц., **Маслов В.В.,** доц.*
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация;
*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Российская Федерация

***E-mail*:** reznichenko2011.1994@mail.ru

Проведено исследование устойчивости зубной эмали к действию кислоты до и после процедуры фторирования. Произведена оценка глубины проникновения фторидов в эмали.

Ключевые слова: *эмаль зуба, гидроксиапатит, реминерализация, деминерализация, угол смачивания, гидрофобность, фторирование.*

Кариес зубов является самым распространенным заболеванием твердых тканей зуба. Одним из самых популярных способов профилактики кариеса является фторирование эмали. Для этого широко используются следующие профилактические средства – растворы, гели, лаки и т.д. Их эффективность варьируется в зависимости от длительности и кратности применения, концентрации фторидов и других факторов. Механизм действия данной процедуры заключается в снижении растворимости эмалевых призм за счет перехода гидроксиапатита в более устойчивое соединение – фторапатит [2].

Экспериментальная часть

На зубах без признаков деминерализации, удаленных по медицинским показаниям, изучалась гидрофобность эмали методом «сидячей капли» (патент № 2484763, авторы: Гришин В.В., Гришин В.В., Маслов В.В., Маслов М. В., Маслова Т.В., Антонова И.Н., Ткаченко Т.Б.) до и после фторирования 2% раствором NaF и фторсодержащим ополаскивателем 220 ppm F. На каждый зуб дозированно микропипеткой наносилась капля раствора генцианвиолет объёмом 2 мкл. Положение капли фиксировалось цифровыми методами. Угол смачивания измерялся с помощью программы MB-ruler [4]. Количество вымытого из эмали кальция определяли методом комплексонометрии в смывках 36% соляной кислотой [3].

Также оценивалась средняя гидрофобность эмали на глубине 5, 10, 15 мкм.

В результате, после фторирования гидрофобность эмали уменьшалась в среднем на 16%, кислоторезистентность при этом увеличивалась в среднем на 27%. Глубина действия фторидов не превысила 15 мкм (рис.).

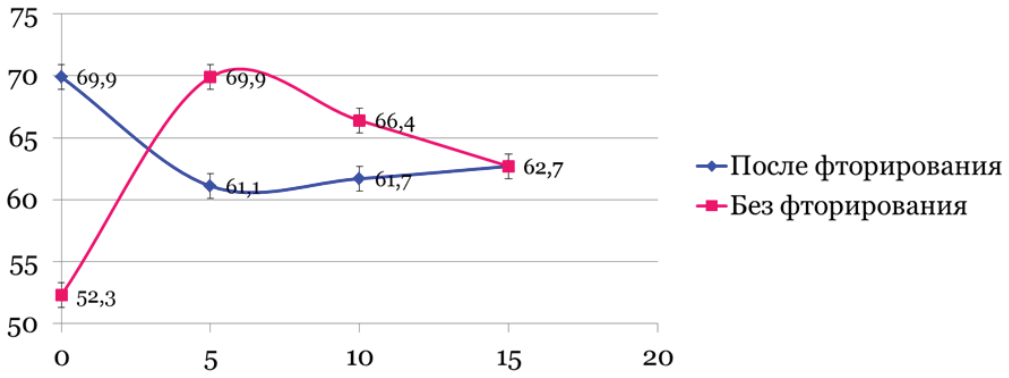


Рис. Зависимость угла смачивания эмали от глубины сошлифовки после воздействия избытком 2% (20000 ppm) NaF без примесей; T = 120 секунд.

Вывод

Фторирование эмали фторсодержащими препаратами (2% раствор NaF и ополаскиватель 220 ppm F) является действенным способом профилактики кариеса за счет увеличения устойчивости эмали к кислотам, однако поверхностное фторирование воздействует на небольшую глубину эмалевого слоя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия полости рта: Учебное пособие/ О.В. Островский, В.А. Храмов, Т.А. Попова; под ред. проф. О. В. Островского. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2010. – 184 с.

2. Бутвиловский А.В., Бурак Ж.М., Наумович Д.Н., Винникова Н.Н., Кухмар Н.Г. Глубокое фторирование твердых тканей зубов: механизм действия, показания к применению // Современная стоматология. 2010; №1: 30-33.

3. Основы аналитической химии. Под редакцией Ю.А. Золотова. Учебник для вузов. Т.2. – М.: Высшая школа, 2004. – С. 361.

4. Способ определения состояния поверхности эмали зуба: патент №2484763 / Гришин В.В., Гришин В.В., Маслов В.В, Маслов М.В., Маслова Т.В., Ткаченко Т.Б.

5. Беляев А.П., Скворцов А.М., Кучук В.И., Дмитриева И.Б., Бахолдина Л.А., Чухно А.С., Гришин В.В., Купина Н.А., Малахова Е.Е. Физическая и коллоидная химия. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие. / Под ред. проф. А.П.Беляева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 320 с.

SUMMARY

The study of the interaction of tooth enamel with acids before and after fluoridation. Evaluation of fluorides penetration depth into the enamel.

Keywords: *tooth enamel, hydroxyapatite, remineralization, demineralization, the wetting angle, hydrophobic behavior, fluoridation.*

REFERENCE

1. Biochemistry of the oral cavity: a manual / O. C. Ostrowski, B.A. Temples, I.A. Popov; Ed. by Prof. O.C. Ostrowski. – Volgograd: Publishing house, Volga, 2010. – 184 c.

2. Butvilovsky A.V., J.M. Burak, N. D., Vinnikov N.N., N.G. Kuhmar A deep fluoridation of the hard tissue of the teeth: a mechanism of action, the indications for use // Modern dentistry. – 2010, №1. – S. 30-33.

3. Fundamentals of analytical chemistry. Edited by Y. A. Zolotov. Textbook for high schools. Vol. 2. Moscow, Higher school. – 2004. S. 361.

4. Method of determining the state of the enamel surface of the tooth/ Patent No. 2484763 Grishin.V.V., Grishin.V.V.., Maslov V.V, Maslov, M. V., Maslova T.V., Tkachenko T.B.

5. Belyaev A.P., Skvortsov A.M., Kucuk V.I., Dmitrieva I.B., Bakholdina L.A., Chukhno A.S., Grishin V.V., Kupina N.A., Malakhova E.E. Physical and colloid chemistry. A guide to practical training: a training manual [Fizicheskaja i kolloidnaja himija. Rukovodstvo k prakticheskim zanjatijam: uchebnoe posobie]. Under the editorship of prof. A.P. Belyaev M.: GEOTAR-Медиа, 2012. – 320 p.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЫРЬЯ «ЦВЕТКИ С ЛИСТЬЯМИ» НЕКОТОРЫХ ВИДОВ БОЯРЫШНИКА

Сагарадзе В.А., асп. 2 года обучения
Руководители: **Каленикова Е.И.**, докт. фарм. наук
Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова;
Бабаева Е.Ю., канд. биол. наук, доц.
Российский Университет Дружбы Народов
Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова,
119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, к. 1, Российская Федерация

***E-mail*:** valentina.sagaradze@yandex.ru

Данное исследование посвящено изучению структуры перспективного вида сырья боярышника – «цветки с листьями». Проведена сравнительная оценка содержания суммы флавоноидов в исследуемом виде сырья некоторых видов *Crataegus* методом дифференциальной спектрофотометрии.

Ключевые слова: *Crataegus*, *цветки с листьями, флавоноиды, спектрофотометрия.*

Сырье боярышника широко используется в российском и зарубежном фармацевтическом производстве препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В Российской Федерации Государственной Фармакопеей XI издания (ГФ XI), для медицинского использования боярышника были разрешены цветки и плоды [1]. Следует отметить, что листья и цветки с листьями боярышника как отдельные виды сырья утверждены многими зарубежными Фармакопеями. В настоящее время возрастает интерес к изучению листьев отечественных видов боярышника с последующей перспективой использования в фармацевтическом производстве [3]. Фармакогностическое изучение листьев боярышника с целью вклю-

чения данного вида сырья в ГФ XIII проводилось Трофимовой С.В. и соавторами [5]. Таким образом, использование комплексного сырья «цветки с листьями боярышника» также представляется перспективным, так будет способствовать повышению продуктивности заготовки. Кроме того, присутствие цветков будет дополнительно указывать на период сбора сырья, который невозможно проконтролировать в сырье «Листья». Так как максимальное накопление флавоноидов – основной группы веществ, отвечающей за фармакологическую активность препаратов боярышника, достигается в период цветения [3,5], что позволит обеспечить качество комплексного сырья боярышника и препаратов из него.

Цель настоящего исследования – изучение структуры сырья «цветки с листьями» некоторых видов боярышника и определение содержания суммы флавоноидов.

Экспериментальная часть

В работе были изучены опытные партии сырья «цветки с листьями боярышника» (соцветия собирали с прицветными листьями), заготовленные от производящих растений рода *Crataegus* (*C. sanguinea* Pall., *C. maximowiczii Pojark., C. chlorosarca* Maxim., *C. ambigua* C.A. Mey. ex A.K. Becker) в фазу массового цветения на территории Главного ботанического сада, РАН (Москва) в 2016 г. Для определения фракционного состава аналитической пробы листья отделили от соцветий и стеблей и высушили отдельно. Массовую долю отдельной фракции рассчитывали как процентное отношение массы фракции к обшей массе (рис. 1).

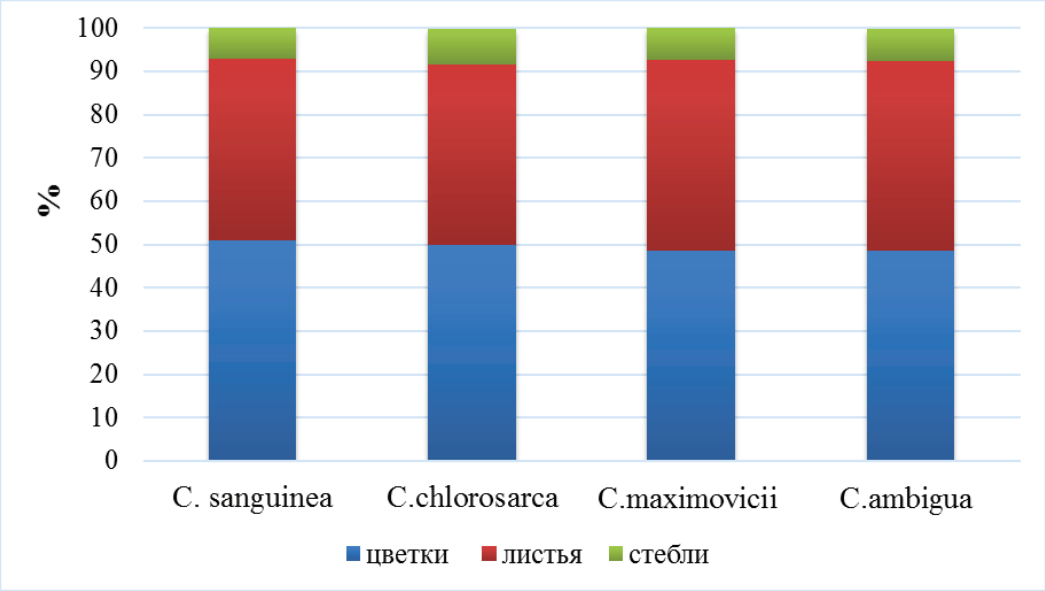


Рис. 1. Изучение структуры сырья «цветки с листьями» некоторых видов боярышника (n=3, p<0,05).

Было установлено, что цветки и листья в изученных образцах находятся в приблизительно равном по массе соотношении. Листья составили в среднем 42,9 %, а цветки – 49,5 %. Стеблей в изучаемом ЛРС гораздо меньше: всего 7,6 %. Также следует отметить, что фракционный состав аналитической пробы ЛРС от растений разных видов различался между собой несущественно, (p<0,05).

Количественное определение суммы флавоноидов. Экстракцию проводили в соответствии с методикой для листьев боярышника кроваво–красного [4]. *Испытуемый раствор*: к 1 мл извлечения приливали 1 мл 3 % спиртового раствора алюминия хлористого и доводили 70 % спиртом этиловым до метки в колбе 25 мл и перемешивали. *Раствор сравнения*: в мерную колбу 25 мл приливали 1 мл извлечения и доводили до метки этим же спиртом. Оптическую плотность растворов измеряли через 40 мин на спектрофотометре Cary 100 Varian в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 410 нм.

Расчет содержания суммы флавоноидов (%) проводили по градуировочному графику (рис. 2). Зависимость оптической плотности ГСО гиперозида в комплексе с 3% хлористым алюминием от концентрации линейна и соответствует критерию приемлемости (R >0,995) [2].

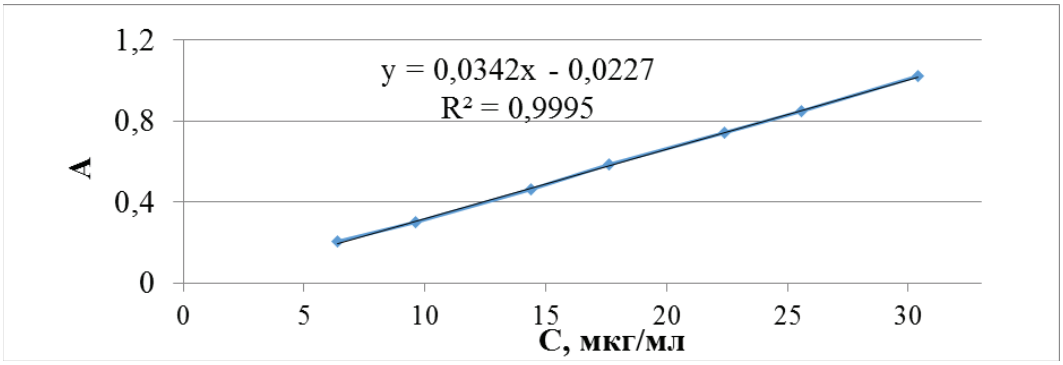


Рис. 2. Зависимость оптической плотности раствора гиперозида в комплексе с 3% $AlCl_3$ от его концентрации в диапазоне концентраций 6,2 – 31,8 мкг/мл.

Процентное содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{C \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100}{m \cdot 1 \cdot (100 - W)}\%;$$ где

C – концентрация испытуемого раствора, рассчитанная по уравнению линейной зависимости, мкг/мл
m – масса навески сырья, г
W – потеря в массе при высушивании сырья, %.
Результаты представлены в таблице.

Таблица

СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА ГИПЕРОЗИД В ЦВЕТКАХ С ЛИСТЬЯМИ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ БОЯРЫШНИКА (%)

Вид	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, ($x_{ср}$±Δx, %)%
C. sanguinea	1,77±0,10
C. maximowiczii	1,51±0,11
C. chlorosarca	1,76±0,03
C. ambigua	1,53±0,16

В изученных образцах цветков с листьями *C. sanguinea, C. chlorosarca, C. maximowiczii* и *C. ambigua* содержание флавоноидов в среднем составило 1,64%. Полученные результаты сопоставимы с представленными в литературе данными по уровню содержания флавоноидов в цветках – 1,41-1,81% [3] и 1,1-2,2 % [4] в листьях (в зависимости от сезона) фармакопейного вида боярышника кроваво-красного.

Вывод

Соотношение цветков и листьев в образцах «цветки с листьями» боярышника не зависит от вида. Сопоставимое содержание суммы флавоноидов в комплексном ЛРС изученных видов боярышника позволяет рассматривать цветки с листьями боярышника как перспективный вид ЛРС.

ЛИТЕРАТУРА

Государственная фармакопея XI изд., вып. 2. – Государственная фармакопея XIII изд., т. 1. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/ (дата обращения 15.02.2017).

1. Куркина А.В. Динамика суммы флавоноидов в листьях боярышника кроваво-красного // сб. научн. трудов Международной научн.-практ. конф. «Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине». – М.: Щербинская типография, 2016. – С. 383-386.

2. Куркина А.В. Новые подходы к стандартизации цветков боярышника *Crataegus sanguinea* Pall. // Химия растительного сырья. 2013; № 2: 171-176.

3. Трофимова С.В. Фармакогностическое изучение листьев Боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea* Pall. из флоры Башкортостана: автореф. дисс. канд. фарм.н. / С.В. Трофимова – Пермь: ПГФА, 2014. – 21 с.

SUMMARY

"FOLIA CUM FLORES CRATAEGI" THE COMPARATIVE STUDY

Sagaradze V.A., 2 th year post-graduate student
Lomonosov Moscow State University, Faculty of Basic Medicine;
27.1, Lomonosovsky ave, Moscow, 119192, Russian Federation

Leaf and flower ratio of the complex leaf and flower Crataegus herbal material was constant parameter for investigated Crataegus species. The flavonoids content observed during study, allows to consider the "flowers and leaves" of Crataegus as a perspective kind of raw material.

Keywords: *Crataegus, folia cum flores, flavonoids, spectrophotometry.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia the XI ed., Vol. 2. – State Pharmacopoeia the XIII ed., Vol. 1. [Electronic resource] // URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/(accessed 5.02.2017).

2. Kurkina A.V. The dynamics of the sum of flavonoids in the leaves of *Crataegus sanguinea* // Abstract book of Int. conf. "Biological characteristics of medicinal and aromatic plants and their role in medicine" – Moscow: Sherbinskaya publishing company, 2016. – P. 383-386.

3. Kurkina A.V. New approaches to standardization flowers of *Crataegus sanguinea* Pall. // Chemistry of plant raw materials. 2013; № 2: 171-176.

4. Trofimova S.V. Pharmacognostic studying of *Crataegus sanguinea* Pall. Flora of Bashkortostan: PhD (pharm.) thesis abstract. / S.V .Trofimova – Perm': PSPA, 2014. – 21 p.

АДСОРБЦИЯ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ

Селюгина Т.А., Козлова А.А., студ. 2 курса
Руководитель: **Чухно А.С.,** канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anna.parfenenkova@pharminnotech.com

Исследован процесс адсорбции натриевой соли бензилпенициллина на активированном угле. Количество адсорбированного бензилпенициллина определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом.

Ключевые слова: *бензилпенициллина, ,адсорбция, активированный уголь, спектрофотометрия.*

В настоящее время производство фармацевтических препаратов во всем мире достигло огромного количества, их употребление составляет 100 тыс. в год. Россия относится к странам с быстроразвивающимся фармацевтическим рынком. Во многих странах мира производится обнаружение и оценка влияние загрязнений фармацевтическими препаратами при родных и сточных вод на жизнедеятельность животных и растительных организмов. Установлено негативное влияния этих загрязнений на экологию окружающей среды. Доказано, что большинство станций очистки сточных вод не могут обеспечить эффективной очистки от них, что приводит к накоплению вредных продуктов фармацевтической промышленности в природных и с точных водах. Развитие и совершенствование современных методов очистки природных и

сточных вод является несомненно актуальной задачей. Одним из популярных методов очистки сточных вод от загрязнений является адсорбционный [1,2].

Цель настоящей работы изучение адсорбции бензилпенициллина на активированном угле.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовалась натриевая соль бензилпенициллина: натриевая соль 3,3-диметил-7-оксо-6-фенилацетамидо-4-тиа-1-аза-бицикло-[3,2,0]-гептан-2-карбоновой кислоты – $C_{16}H_{17}N_2Na0_4S$, молекулярная масса – 356,38 – в виде лекарственной формы – порошка для инъекций.

Количество адсорбированного бензилпенициллина определяли по изменению концентрации растворов до адсорбции и после адсорбции спектрофотометрическим методом [3].

Для определения адсорбции в 5 колб вводилось по 50 мл растворов натриевой соли бензилпенициллина различной концентрации (0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0,01%), затем в каждую колбу добавлялось по 1 г. активированного угля, растворы выдерживались более часа. Растворы периодически перемешивались, затем отфильтровывались и определялись концентрации исходных растворов и растворов после адсорбции спектрофотометрическим методом [3]. Измерения проводились на спектрофотометре СФ 2000. Предварительно найдена аналитическая длина волны для водного раствора натриевой соли бензилпенициллина – 322 нм. Далее проводились измерение оптической плотности (D) исследуемых растворов при длине волны 322 нм. Построен калибровочный график D – C (рис. 1).

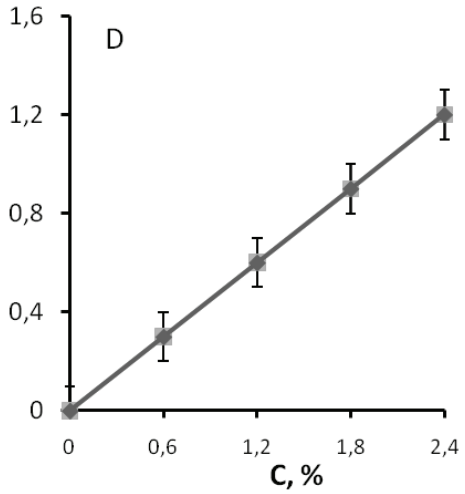


Рис. 1. Зависимость оптической плотности от концентрации бензилпенициллина.

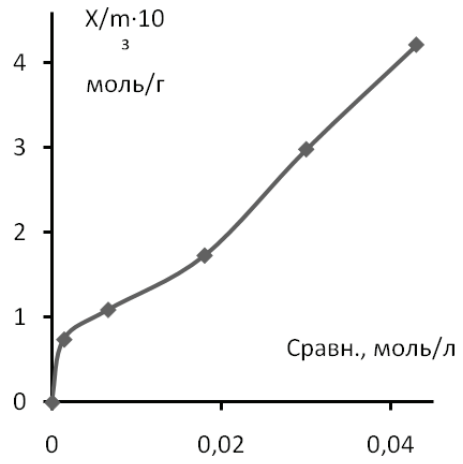


Рис. 2. Изотерма адсорбции бензилпенициллина на активированном угле.

Видно, что калибровочный график отражает линейный характер зависимости оптической плотности от концентрации (С) антибиотика. Определены концентрации бензилпенициллина в растворах до адсорбции и после адсорбции. По разнице концентраций растворов бензипенициллина до адсорбции и после адсорбции рассчитывали количество адсорбированного антибиотика [3]. Результаты расчетов представлены в графической форме (рис. 2). Видно, что изотерма не выходит на насыщение и адсорбционное способность активированного угля по отношению к бензилпенициллину велика.

Выводы

В работе установлено, что активированный уголь обладает высокой сорбционной способностью по отношению к бензилпенициллину и может быть использован для очистки сточных вод от антибиотиков класса бензилпенициллина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Judd S. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment / S. Judd, C. Judd, Elsevier Ltd. – Great Britain, 2006. – 342 p.

2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at :http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.

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

SUMMARY

ADSORPTION OF BENZYLPENICILLIN ON ACTIVATED CHARCOAL

Selyugina T.A., Kozlova A.A., 2th year students
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Investigated adsorption process of sodium salt benzylpenicillin on activated charcoal. The amount of adsorbed benzylpenicillin was determined by the change in the concentration of solutionsbefore adsorption and after adsorption spectrophotometric method.

Keywords: *benzylpenicillin, adsorption, activated charcoal, spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Judd, S. The MBR Book: Principles and Applications of Membrane Bioreactors in Water and Wastewater Treatment / S. Judd, C. Judd, Elsevier Ltd. – Great Britain, 2006. – 342 p.

2. Case Studies GE Water & Process Technologies / pharmaceutical wastewater treatment, Electronic resource, View at :http://www.gewaterxom/pd^Case%20StudiesCust/Americas/English/CS-PHAR-INDWW-EN-1106-NA%20GE%20Logo.pdf.

3. Physical and colloid chemistry. Practicum. / ed. A.P. Belyaev – M.: GEOTAR-MEDIA, 2012. – 350 p.

«ВЕНЛАФАКСИН» КАК ПРЕПАРАТ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Сервие К.И., студ. 5 курса
Руководители: **Куклин В.Н.,** докт. фарм. наук, проф.; **Апраксин В.Ф.,** ст. преп.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Разработана методика определения венлафаксина при судебно – химической и химико – токсикологической экспертизе в вещественных доказательствах и биологических жидкостях (кровь, моча).

Ключевые слова: *венлафаксин, химико-токсикологический анализ, антидепрессант, методы выделения, качественный анализ, тонкослойная хроматография, количественный анализ, УФ – спектрофотометрия.*

По официальным данным ВОЗ, с каждым годом растет количество отравлений психотропными средствами, в частности, антидепрессантами. Это связано с культурными, экономическими и другими проблемами. По данным французского Центра лечения отравлений и Центра токсикологического контроля России, за 5 лет произошло более 176 отравлений препаратом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксином, при чем отравления этим препаратом были наиболее тяжелыми [1]. Методики химико-токсикологического анализа определения венлафаксина в вещественных доказательствах и биологических жидкостях при отравлениях не разрабатывались, поэтому данное исследование является актуальным для бюро судебно – медицинской экспертизы и химико-токсикологических лабораторий наркологических диспансеров [2].

Экспериментальная часть

С целью создания рабочего стандартного образца (СО) для исследования, таблетки Венлаксина измельчали в ступке, остаток растворяли в воде очищенной (растворимость венлафаксина гидрохлорида в воде составляет 572 г/л), фильтровали от вспомогательных веществ. К фильтрату, содержащему венлафаксина гидрохлорид, добавляли натрия гидроксида 10% раствор до pH среды 12, упаривали на роторном испарителе при 40-50^{0}C. Сухой остаток перекристаллизовывали из этилацета до постоянного значения оптической плотности при длинах волн 224 и 273). Для определения чистоты и подлинности СО использовали качественные реакции и физико – химические методы анализа (тонкослойная хроматография (ТСХ), УФ, ИК – спектроскопия, масс – спектрометрия и газовая хроматография (ГХ)).

Для количественного определения венлафаксина основания в водных растворах и биологических жидкостях был использован метод УФ спектрофотометрии, построен градуировочный график зависимости концентрации исследуемого вещества от оптической плотности [3]. Предел обнаружения вещества данным методом составляет 8 мкг/мл.

Изолирование венлафаксина основания из водных растворов проводилось различными растворителями (хлороформ, этилацетат, н-гексан, хлороформ-пропанол 9:1) при значениях pH-10-12 среды, так как основание является третичным алифатическим амином с высоким pK_a. Для установления pH среды использовали боратный буферный раствор (pH=9,5 среды), раствор аммония гидроксида 25% и натрия гидроксида 10% раствор. Было установлено, что наибольший процент извлечения основания из водных растворов наблюдается при pH среды 10, установленной натрия гидроксидом при экстракции хлороформом и составляет 89%.

Для установления процента извлечения венлафаксина основания из биологических жидкостей были использованы контрольные образцы крови (донорские образцы крови были любезно предоставлены БСМЭ г.Санкт-Петербург) и мочи, полученные от здоровых добровольцев, не принимавших лекарственные препараты в течение 1 месяца до отбора проб.

Модельные смеси крови и мочи готовили, добавляя рабочий стандартный водный раствор венлафаксина гидрохлорида с концентрацией 250 мкг/мл, к биологическим жидкостям до получения концентраций 50; 100; 150 и 200 мкг/мл. Модельные смеси помещали в термостат на 2 ч (t – 37^{o}C).

Изолирование венлафаксина основания проводили с помощью метода жидкость – жидкостной экстракции хлороформом при pH – 10 среды для мочи без гидролиза и после осаждения белков и форменных элементов для крови.

Для извлечения лекарственного вещества из крови 5 мл полученного модельного комплекса разводили водой очищенной в 2 раза, затем добавляли 5 мл раствора натрия вольфрамата 10% и раствор серной кислоты 10% до pH – 2 среды. Полученный раствор переносили в центрифужную пробирку и центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 3000 об/мин. Центрифугат переносили в делительную воронку, pH среды доводили до 10, используя натрия гидроксида 10% раствор и экстрагировали хлороформом по 5 мл три раза [4]. Хлороформные извлечения объединяли, центрифугировали и пропускали через слой безводного натрия сульфата в фарфоровые чашки, испаряли до сухого остатка и определяли количественно методом УФ спектрофотомерии (таблица 1).

Таблица 1

ПРОЦЕНТ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ВЕНЛАФАКСИНА-ОСНОВАНИЯ ИЗ КРОВИ

№ п/п	Исходная концентрация, мкг/мл	Процент извлечения, %
1.	50	37
2.	100	42
3.	150	30
4.	200	35

Данный метод является пригодным для выделения лекарственного вещества из крови, в связи с умеренной степенью его связывания с белками.

Для изолирования венлафаксина основания из мочи были использованы два метода:

а. К 5 мл модельного раствора мочи добавляли 5 мл воды очищенной, вносили в пенициллиновый флакон, содержащий 0,3 мл хлористоводородной кислоты концентрированной. Флакон закрывали резиновой

пробкой, помещали в металлический контейнер и закручивали металлической крышкой. Контейнер 30 мин выдерживали в кипящей водяной бане и затем охлаждали. Содержимое флакона центрифугировали, далее проводили жидкость – жидкостную экстракцию по методике, описанной для надосадочной жидкости, полученной после центрифугирования и отделения от осадка крови.

б. К 5 мл модельного раствора мочи добавляли 5 мл воды очищенной, полученный раствор помещали в делительную воронку, устанавливали pH – 10 среды натрия гидроксидом 10% раствором и экстрагировали хлороформом по 5 мл три раза, хлороформные извлечения объединяли и пропускали через слой безводного натрия сульфата в фарфоровые чашки, испаряли до сухого остатка и анализировали (таблица 2).

Таблица 2

ПРОЦЕНТ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ВЕНЛАФАКСИНА-ОСНОВАНИЯ ИЗ МОЧИ

№ п/п	Исходная концентрация, мкг/мл	Процент извлечения после проведения кислотного гидролиза, %	Процент извлечения без кислотного гидролиза, %
1.	150	93	87
2.	100	79	78
3.	50	90	88

С целью определения чистоты выделенного из биологических жидкостей (кровь, моча) венлафаксина основания использовали метод ТСХ на пластинках «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ» в разных системах растворителей в сравнении с СО. Детекция веществ на хроматограммах осуществляли с помощью реактива Драгендорфа [5]. В результате статистической обработки полученных данных показано, что наилучшей системой растворителей для хроматографирования венлафаксина основания является система гексан – ацетон – аммиака раствор, концентрированный 25% (20:20:1) (таблица 3).

Таблица 3

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ПОДВИЖНОСТЬ ВЕНЛАФАКСИНА-ОСНОВАНИЯ

Система растворителей	Фактор удерживания (Rf)
Этанол – аммиака раствор концентрированный 25% (100:1,5)	0,83
Этилацетат – этанол – аммиака раствор, концентрированный 25% (85:10:5)	0,58
Этанол – ацетон – хлороформ – аммиака раствор концентрированный 25% (30:30:5:2)	0,80
Хлороформ – этанол (9:1)	0,48
Гексан – ацетон – аммиака раствор концентрированный 25% (20:20:1)	0,90
Гексан – ацетон (1:1)	0,40

Для определения венлафаксина основания в вещественных доказательствах были подобраны условия для цветных и осадочных реакций с использованием реактивов Вагнера, Марки, Драгендорфа и серной кислоты концентрированной и установлен их предел обнаружения (таблица 4).

Таблица 4

ЭФФЕКТЫ РЕАКЦИЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВЕНЛАФАКСИНА-ОСНОВАНИЯ С НЕКОТОРЫМИ РЕАКТИВАМИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМИ В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Реактив	Эффект реакции	Предел обнаружения
Реактив Драгендорфа	Оранжевое окрашивание	1 мкг
Реактив Марки	Красно-бурое окрашивание после нагревания	1 мкг
Серная кислота концентрированная	Оранжевое окрашивание, переходящее в бурое при нагревании	5 мкг
Реактив Вагнера	Оранжево-бурое окрашивание	10 мкг

Вывод

Разработана методика определения венлафаксина при судебно-химической и химико-токсикологической экспертизе в вещественных доказательствах и биологических жидкостях (кровь, моча).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зобнин Ю.В., Колмансон М.Л., Брусин К.М. Этиологическая структура острых отравлений по данным трех токсикологических центров / Ю.В. Зобнин, М.Л. Колмансон, К.М. Брусин // Сибирский медицинский журнал. 2007; 8 (75): 74-77.

2. Зобнин Ю.В., Савьюк Ф. Психотропные средства: отравление и пристрастие / Ю.В. Зобнин, Ф. Савьюк // Сибирский медицинский журнал. 2011; 4 (103): 146-148.

3. Баюрка С.В., Карпушина С.А., Степаненко В.И., Полуян С.М., Томаровська Т.О. Аналіз венлафаксину в крові методами тонкошарової хроматографії та УФ – спектрофотометрії / С.В. Баюрка // Украинский биофармацевтический журнал. 2015; 6 (41): 40 – 44.

4. Федоров Д.Б., Киреева А.В., Чихватова Ю.К., Куклин В.Н. Химико – токсикологическое исследование препарата цикломед / Д.Б. Федоров, А.В. Киреева, Ю.К. Чихватова, В.Н. Куклин // Судебно-медицинская экспертиза. 2015; 5 (58): 30 – 35.

5. Ваталев А.А. Химико-токсикологическое исследование некоторых нестероидных противовоспалительных средств / А.А. Ваталев, А.В. Киреева, В.Н. Куклин // Бутлеровские сообщения. 2014; 39 (7): 108-116.

SUMMARY

«VENLAFAXINE» AS A DRUG CHEMICAL-TOXICOLOGY STUDIES

Cervia Kseniya Igorevna, 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Developed a method of determination of venlafaxine in forensic – chemical and chemical – toxicology expertise in physical evidence and body fluids (blood, urine).

Keywords: *venlafaxine, chemical-toxicological analysis, antidepressant, selection methods, identification, thin-layer chromatography, a quantitative analysis, UV-spectrophotometry.*

REFERENCES

1. Zobnin J.V., Kolmanson M.L., Brusin K.M. The etiological structure of acute poisoning according to three poison control centers / J.V. Zobnin, M.L. Kolmanson, K.M. Brusin // Siberian Journal of Medicine. 2007; 8 (75): 74-77.

2. Zobnin J.V., Savyuk F. Psychotropic drugs: poisoning and addiction / J.V. Zobnin, F. Savyuk // Siberian Journal of Medicine. 2011; 4 (103): 146-148.

3. Bayurka S.V., Karpushin S.A., Stepanenko V.I., Poluyan S.M., Tomarovska T.O. Venlafaxine blood analysis by thin layer chromatography and UV – spectrophotometry / S.V. Bayurka // Ukrainian byofarmatsevtycheskyy magazine, 2015; 6 (41): 40 – 44.

4. Fedorov D.B., Kireev A.V., Chihvatova J.K., Kuklin V.N. Chemico-toxicological research tsiklomed / D.B. Fedorov, A.V. Kireyev, J.K. Chihvatova, V.N. Kuklin // Forensic – Medical Examination. 2015; 5 (58): 30-35.

5. Vatalev A.A. Himiko-toxicological research of some NSAIDs / A.A. Vatalev, A.V. Kireyev, V.N. Kuklin // Butlerov Communications. 2014; 39 (7): 108-116.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Сизова А.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Тернинко И.И.,** докт. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anna.sizova@pharminnotech.com

В статье показана возможность использования метода ТСХ для изучения хроматографического профиля ЭМ как метода выявления фальсифицированной продукции. Изучены эфирные масла мяты, шалфея и душицы 3 разных производителей в сравнительном аспекте. Показано, что эфирное масло лабораторного получения содержит меньшее количество терпенов в сравнении с образцами торговой сети.

Ключевые слова: *хроматографический профиль, эфирные масла, фальсифицированная продукция.*

Эфирные масла (ЭМ) – являются сложными природными смесями душистых веществ, относящихся к различным классам органических соединений, которые продуцируются растениями и находят свое применение как самостоятельные лекартвенные средства, так используются и в составе комплексных препаратов. За последнии десятилетия значительно возрос интерес к терапевтическому использованию ЭМ, что привело к увеличению доли фальсификатов в данном сегменте рынка фармацевтической продукции [1].

Фальсификация может быть как за счет вариации состава эфирного масла без указания о таком изменении, так и за счет получения более дешевой продукции с указанием характерных особенностей фальсификата.

В настоящее время анализ ЭМ осуществляется в соответствии с требованиями фармакопей. Так, ГФ РФ XIII [2] рекомендует контролировать такие показатели как описание; подлинность; жирные масла и осмоленные эфиры; вода; относительная плотность; оптическое вращение; показатель преломления; числовые показатели (кислотное число, перекисное число и др.) растворимость в спирте; остаток эфирного масла после выпаривания; количественное определение. Отдельные НД рекомендуют проводить качественные реакции на компоненты ЭМ. Все эти показатели дают лишь приблизительное представление о качественном и количественном составе ЭМ. Именно поэтому Международная организация по стандартизации (ISO) и ЕФ рекомендуют использовать для контроля качества ЭМ т.н. «хроматографический профиль», т.е содержание основного компонента в сочетании с определенным набором сопутствующих терпенов [3]. Поэтому изучение хроматографического профиля ЭМ является актуальным вопросом, который позволит оптимизировать подходы к их стандартизации.

Поэтому, целью работы было изучить отдельные параметры стандартизации ЭМ, выбранных в качестве объектов исследования в сравнительном аспекте и показать возможность использования хроматографических методов для определения профиля ЭМ.

Экспериментальная часть

При выборе объектов исследования руководствовались наличием параметров стандартизации на ЭМ и/или ЛРС в известных фармакопеях и доступность ЭМ в торговой (в т.ч. аптечной) сети. Исходя из заданных параметров в качестве объектов были выбраны ЭМ мяты перечной (*Mentha piperita* L.), шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.) и душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.). Один образец ЭМ приобретали в аптечной сети, второй – в организациях розничной торговли, представляющих косметическую продукцию. Также методом гидродистилляции из ЛРС данных видов, приобретенного в аптеках, было получено ЭМ (образец 3). Содержание ЭМ (как показатель качества ЛРС) при этом оказалось в пределах норм, рекомендуемых ГФ РФ XIII: листья мяты – 1%, листья шалфея- 0,9%, трава душицы- 0,2%.

Все анализируемые образцы ЭМ изначально подвергались органолептическому контролю. Были проанализированы такие показатели как растворимость, примесь спирта, примесь жирного и минерального масла. Все оборазцы соответствовали требованиям монографий на соответствующие ЭМ, приведенные в ЕФ [4].

Для идентификации различных классов БАВ использовали групповые качественные реакции [5]. При проведении реакции на фенольный гидроксил во всех образцах наблюдалось зеленое окрашивание раз-

личной степени интенсивности. Обнаружение альдегидов и кетонов проводили по нитропруссидной реакции и реакции получения оксимов. В первом случае во всех образцах наблюдалось красно-оранжевое окрашивание, кроме эфирного масла душицы, полученного методом гидродистиляции из ЛРС, а при получении оксимов наиболее выраженное розовое окрашивание наблюдали в образцах эфирного масла мяты (эффект реакции в эфирных маслах шалфея и душицы присутствовал, но был выражен слабее).

Из физических показателей качества изучали показатель преломления (n), который находился в пределах регламентируемых норм для всех образцов ЭМ.

Для изучения хроматографического профиля использовали метод тонкослойной хроматографии (ТСХ). Изучение и разделение компонентов ЭМ проводили на пластинках «Sorbfil» (ПТСХ-П-В-УФ 10х10) в системах растворителей: **А**. толуол – этилацетат (93:7), **Б**. толуол – этилацетат (90:10), **В**. этилацетат – гексан (10:90), **Г**. петролейный эфир – этилацетат (1:1). Детектирование проводили путем оценки хроматограмм в видимом и УФ свете (254 нм и 365 нм) до и после обработки их специфическими реактивами (**1** – 1% спиртовый раствор ванилина с последующей обработкой 10% спиртовым раствором кислоты серной; **2** – 10% спиртовой раствор анисового альдегида, подкисленного серной кислотой) в сравнении со значениями факторов удерживания (Rf) соответствующих референс-образцов (1 % спиртовые растворы ментола, тимола, камфоры, 1,8-цинеола).

Система **Г** показала плохую разделяющую способность, так как все стандартные образцы имели близкие индексы удерживания. Наилучшую разделяющую способность продемонстрировала система **А**. Учитывая, что проявитель **1** дает большую интенсивность окрашивания пятен чем реактив **2**, но не позволяет детектировать камфору, то результаты проявления хроматограмм обоими реагентами лучше использовать в комплексе. Результаты ТСХ-анализа эфирных масел в системе **А** приведены в таблице.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ ТСХ-АНАЛИЗА ЭМ – ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наименование ЭМ	Реагент для детектирования	Образец ЭМ		
		приобретен в аптечной сети	приобретен в торговой сети	лабораторная перегонка
		Окраска пятен и значения Rf		
ЭМ мяты	1	1 синее, Rf=0,35 (ментол) 2 сине-фиолетовое, Rf=0,55 (цинеол) 3 малиновое, Rf=0,72 (тимол)	1 синее, Rf=0,35 (ментол) 2 синее, Rf=0,55 (цинеол)	1 синее, Rf=0,35 (ментол) 2 малиновое, Rf=0,72 (тимол)
	2	1 синее, Rf=0,35 (ментол) 2 синее, Rf=0,55 (цинеол) 3 оранжевое (слабое), Rf=0,46 (камфора)	1синее, Rf=0,35 (ментол)	1 синее, Rf=0,35 (ментол) 2 оранжевое, Rf=0,46 (камформа)
ЭМ шалфея	1	1 синее, Rf=0,46 (цинеол) 2 синее, Rf=0,81 (линалил ацетат)* 3 синее, Rf=0,28 (линалоол)* 4 синее, Rf=0,1	1 синее, Rf=0,46 (цинеол) 2 синее, Rf=0,81 (линалил ацетат)* 3 синее, Rf=0,28 (линалоол)* 4 синее, Rf=0,1	1 синее, Rf=0,46 (цинеол) 2 сине-фиолетовое (слабое), Rf=0,63 (борнил ацетат)*
	2	1 синее, Rf=0,46 (цинеол) 2 синее, Rf=0,81 (линалил ацетат)* 3 синее, Rf=0,28 (линалоол)*	1 синее, Rf=0,46 (цинеол) 2 синее, Rf=0,81 (линалил ацетат)* 3 синее, Rf=0,28 (линалоол)* 4 синее Rf=0,1	1 синее, Rf=0,46 (цинеол) 2 сине-фиолетовое (слабое), Rf=0,63 (борнил ацетат)*
ЭМ душицы	1	1 малиновое, Rf=0,72 (тимол) 2 синее, Rf=0,43 (цинеол) 3 синее, Rf=0,26	1 малиновое, Rf=0,72 (тимол) 2 синее, Rf=0,43 (цинеол)	1 фиолетовое, Rf=0,58 2 фиолетовое, Rf=0,4
	2	1 розовое, Rf=0,72 (тимол)	1 розовое, Rf=0,72 (тимол)	1 фиолетовое, Rf=0,58 2 фиолетовое, Rf=0,4

Примечание: * – терпен определен по значениям Rf, приведенным в литературе.

Как видно из данных таблицы, большее количество пятен продемонстрировали образцы, приобретенные в торговой сети (в т.ч. и в аптеках). С одной стороны это может говорить о том, что условия лабораторной гидродистилляции не позволяют в полной выделить весь спектр терпенов из ЛРС, а с другой – могут свидетельствовать о техническом разбавлении ЭМ синтетическими компонентами. Тем не менее, базовые компоненты (в ЭМ мяты – ментол, в ЭМ шалфея – цинеол, в ЭМ душицы – тимол) присутствуют во всех исследуемых образцах, кроме ЭМ душицы, полученного методом гидродистилляции. При этом в данном образце ЭМ обнаружено 2 пятна фиолетового цвета, которые мы не идентифицировали ввиду отсутствия стандартных образцов и значений удерживания в аналогичной системе в доступной литературе.

Вывод

Получение хроматографического профиля ЭМ позволяет более избирательно подходить к изучению качественного и количественного состава. Более точные значения «хроматографического профиля» можно получить при использовании метода ГХ-МС (что мы планируем сделать в дальнейшей работе). Пэтому изучение хроматографических показателей ЭМ даст возможность минимализировать попадание в торговую сеть фальсифицированной продукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Писарев Д.И., Новиков О.О. Методы выделения и анализа эфирных масел // Научные ведомости белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012; 10 (129): 18.

2. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – 13-е изд. – М., 2016. – Режим доступа: http://femb.ru.

3. ГОСТ ISO 7609-2014. Масла эфирные. Анализ методом газовой хроматографии на капиллярных колонках. Общий метод. – введ. 01.01.2016. -М.: Стандартинформ, 2015. – С. 2-5.

4. European Pharmacopoeia. – 8-th ed. – Strasbourg: EDQM Council of Europe, 2014.

5. Практикум по фармакогнозии: учеб. пособие / В.Н. Ковалев, Н.В. Попова, В.С. Кисличенко и др. – Харьков: Изд-во НФаУ Золотые страницы, 2003. – С. 236-240.

SUMMARY

RELEVANCE OF THE STUDY OF THE CHROMATOGRAPHIC PROFILE OF ESSENTIAL OILS

Sizova Anna Alexandrovna, 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article shows the possibility of using the TLC method for the study of the chromatographic profile of essential oils as a method of identifying falsified products. Studied essential oils of mint, sage and oregano three different manufacturers in a comparative perspective. It has been shown that the essential oil laboratory producing contains fewer terpenes in comparison with samples of commercial network.

Keywords: *chromatographic profile, essential oils, falsified products.*

REFERENCES

1. Methods for the isolation and analysis of essential oils / D.I. Pisarev, O.O. Novikov // Scientific statements belgorodstkogo State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2012; 10 (129): 18.

2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII Ed., Moscow (2016). **[**Internet]. – Available from: http://femb.ru.

3. Standard ISO 7609-2014. Essential oils. Analysis by gas chromatography on a capillary column. Total metod. – introduced. 01.01.2016. -M .: Standartinform, 2015. – P. 2-5.

4. European Pharmacopoeia. – 8-th ed. – Strasbourg: EDQM Council of Europe, 2014.

5. Workshop on Pharmacognosy: Proc. Benefit / V.N. Kovalev, N.V. Popov, V.S. Kyslychenko etc. – Kharkiv: Publishing House of the National University of Pharmacy Golden Pages, 2003. – P. 236-240.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ВОЛОС

Слустовская Ю.В., асп. 3 года обучения; Кашеутова В.С., студ. 5 курса
Руководитель: **Стрелова О.Ю.,** канд. хим. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** ulia.slustovskaya@pharminnotech.com

Проведено сравнение эффективности методик кислотного, щелочного и ферментативного гидролиза волос на примере изолирования фенобарбитала и димедрола для природно неокрашенной и природной черной шерсти. Показана большая эффективность ферментативного гидролиза. Разработанная методика валидирована, определены характеристики.

Ключевые слова: *волосы; наркотические средства; психотропные вещества; пробоподготовка; кислотный, щелочной и ферментативный гидролиз, фенобарбитал, димедрол, валидация, трипсин, химотрипсин, химопсин, папаин.*

В последние годы получило значительное распространение незаконное употребление наркотических средств, психотропных веществ, а также немедицинское употребление лекарственных препаратов [1]. Волосы получили все большее распространение как объекты химико-токсикологического анализа, поскольку они имеют ряд преимуществ по сравнению с классическими объектами химико-токсикологических исследований: моча, кровь, слюна. Волосы способны накапливать и сохранять в течение длительного времени попавшие в организм человека токсиканты, не требуют специальных условий для отбора пробы и хранения, анализ наркотических средств в волосах может позволить сделать вывод о давности и продолжительности приема наркотических средств [2,3,4,5].

Основным и наиболее важным в анализе токсикологических веществ является этап изолирования токсических веществ из биологического объекта. Главной трудностью исследования волос является правильный подбор условий пробоподготовки для более полного извлечения токсикантов из внутренней части волоса. В соответствии со строением и спецификой образцов волос большинство исследователей выделяют несколько стадий пробоподготовки: отмывка (деконтаминация), извлечение веществ из образцов волос методами экстракции, в том числе на ультразвуковой бане; гидролиза (щелочного, кислотного, ферментативного); термического разложения, очистка полученных извлечений, экстракция органическими растворителями и анализ [2,3,4,5].

Наиболее распространенный метод извлечения токсических веществ из структуры волос в связи с простотой выполнения, доступностью реактивов это кислотный или щелочной гидролиз. Но данный метод не позволяет извлечь вещества, способные разрушаться в процессе гидролиза, что может привести к потере данных соединений и получению недостоверных результатов исследований. Сам процесс кислотного или щелочного гидролиза составляет от 6 часов при условии воздействия температуры не менее 80^0C до 12 – 14 часов при 37^0C. Полученные таким образом гидролизаты требуют дополнительной стадии очистки, в связи с присутствием большого количества сопутствующих веществ.

Проведенные ранее нами исследования показали перспективность ферментативного гидролиза крови или плазмы крови с использованием таких ферментов как папаин, трипсин, химотрипсин, химопсин и пепсин [6].

Целью данной работы стала разработка и валидация методик ферментативного гидролиза с использованием различных протеолитических ферментов для изолирования токсических веществ кислотного и основного характера на примере производных барбитуровой кислоты (фенобарбитала) и димедрола (дифенгидрамина) из волос для целей химико-токсикологических исследований.

Экспериментальная часть

Для моделирования ситуации длительного употребления лекарственных средств фенобарбитала и димедрола нами были использованы восемь белых беспородных морских свинок самцов средней массой 450 г, шесть черных беспородных морских свинок самцов средней массой 500 г. Морские свинки перорально

получали раствор димедрола в воде в количестве 100 мг/кг массы тела, фенобарбитала в воде в количестве 7 мг/кг веса животного, что в перерасчете соответствует суточной дозе человека. Контрольные животные получали равный объем воды.

Забор шерсти производили по истечению каждых 28 дней эксперимента. Шерсть срезали хирургическими ножницами максимально близко к коже. Масса полученных навесок шерсти составила от 1,582 до 3,534 г.

Полученные навески шерсти отмывали от внешних загрязнений водой очищенной и метанолом, высушивали при комнатной температуре, измельчали ножницами, затем в шаровой мельнице в течение 10 мин. Кислотный гидролиз выполняли для навесок шерсти животных, получавших раствор фенобарбитала. Щелочной гидролиз проводили для навесок шерсти животных, получавших раствор димедрола по следующей технологии: к навескам добавляли 4 мл 6 М раствора кислоты хлористоводородной или 4 мл 2 М раствора калия гидроксида соответственно и гидролизовали при 37^{0}С 12 ч. Извлечение проводили методом жидкость-жидкостной экстракцией при pH=2-3 среды для фенобарбитала и pH=8-9 среды для дифенгидрамина соответственно. Экстрагировали хлороформом порциями по 3 мл 3 раза. Полученные вытяжки объединяли и выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 500 мкл комплексного растворителя (дихлорметан, дихлорэтан, гептан, пропанол-2) и исследовали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.

Параллельно выполняли ферментативный гидролиз с использованием протеолитических ферментов: химопсин, трипсин, химотрипсин, папаин. К навескам добавляли 4 мл раствора ферментов в буферной смеси со значением pH=7,4 и выдерживали при 37^{0}С 3 ч, 6 ч и 9 ч. Затем проводили экстракцию как описано выше. Сухой остаток исследовали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием.

Анализ выполняли на хроматографе Agilent 7890 A/5977 MSD, колонка HP–5ms (30м×0.25мм×0.25мкм). Условия анализа: газ-носитель гелий, скорость потока через колонку 0,8 мл/мин, температура испарителя 260 ^{0}С, температура интерфейса МС детектора 290 ^{0}С, температура колонки программируемая: начальная – 80 ^{0}С в течение 0,4 мин, нагревание со скоростью 50^{0}С/мин до 100 ^{0}С, далее 20 ^{0}С/мин до 300 ^{0}С с выдержкой при конечной температуре 5 мин. Режим сканирования: по полному ионному току (SCAN) в диапазоне масс m\z 44-550 а.е.м.

На хроматограммах извлечений из исследуемых проб шерсти подопытных животных после гидролиза 2 М раствором калия гидроксида были получены пики небольшой интенсивности со временем удерживания 8,13 мин, что соответствует времени удерживания дифенгидрамина. На масс-спектре хроматограммы после щелочного гидролиза отмечался пик молекулярного иона 255, базовые и осколочные пики 58, 73, 165, что совпадает с библиотечными спектрами и соответствует дифенгидрамину. В шерсти контрольного подопытного животного основание димедрола обнаружено не было. Исследование извлечения после проведения щелочного гидролиза показало, что количество дифенгидрамина в извлечении шерсти белой природной окраски составило 12,10 ± 0,94 нг/мг объекта, в шерсти черной природной окраски 11,65 ± 0,14 нг/мг объекта.

На хроматограммах извлечений из исследуемых проб шерсти после гидролиза 6 М раствором хлористоводородной кислоты наблюдались пики со временем удерживания 8,98 мин, на масс-спектре отмечался пик молекулярного иона 232, базовые и осколочные пики 204, 117, 146, 161, 103, 115, 118, что совпадает с библиотечными спектрами и соответствует фенобарбиталу. В пробе шерсти от контрольного животного производное пиримидина обнаружено не было.

Исследование извлечения после проведения кислотного гидролиза 6М раствором хлористоводородной кислоты показало, что содержание фенобарабитала в извлечении шерсти белой природной окраски составило 29,77 ± 0,73 нг/мг объекта, в шерсти черной природной окраски 13,78 ± 0,69 нг/мг объекта.

После проведения ферментного гидролиза навесок шерсти подопытных животных белого природного окраса количественное содержание фенобарбитала составило от 36,06 нг/мг до 41,45 нг/мг объекта, в шерсти животных черного природного окраса количество фенобарбитала составило от 35,67 нг/мг до 41, 84 нг/мг объекта.

В извлечениях после ферментного гидролиза навесок шерсти подопытных животных белого природного окраса количественное содержание димедрола составило от 34,35 нг/мг до 35,75 нг/мг объекта, в шерсти животных черного природного окраса количество фенобарбитала составило от 31,44 нг/мг до 34, 93 нг/мг объекта.

Выводы

Извлечения после ферментативного гидролиза содержали меньше сопутствующих веществ по сравнению с кислотным и щелочным гидролизатами. Ферментативный гидролиз является более эффективным, т.к. количественное содержание обнаруженных фенобарбитала и димедрола в извлечениях после гидролиза ферментативного гидролиза превышало количественное содержание исследуемых веществ в кислотном и щелочном гидролизах. Ферментативный гидролиз проходит в более мягких условиях по сравнению с кислотным и щелочным, что может быть использовано для изолирования легкогидролизуемых токсических веществ. Время экспозиции при ферментном гидролизе составляет от 3 до 9 ч.

Оценка количественного содержания фенобарбитала и димедрола в белой и черной шерсти морских свинок показало, что вещества кислой и основной природы не накапливаются в большей степени в природно окрашенных в черный цвет волосах и эффективность использования ферментативного гидролиза сопоставима.

В связи с полученными данными можно сделать вывод, что разработанная методика ферментативного гидролиза протеолитическими ферментами может быть использована для разрушения связи токсических веществ с белками в волосах для целей химико-токсикологического анализа.

Разработанная методика была валидирована. Оценка методики проводилась по следующим характеристикам: специфичность, точность, сходимость, внутрилабораторная прецизионность, линейность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарян Д.С. Методические рекомендации по освоению дисциплины «Клиническая лабораторная диагностика наркотических средств и психотропных веществ» /Д.С. Лазарян, Ю.В Демченко // Пятигорск: ПМФИ – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ, 2014. – 113 с.

2. Симонов Е.А. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях / Е.А.Симонов, Б.Н. Изотов, А.В. Фесенко // М.: «Анахарсис», 2000. – 130 с.

3. Boumba V.A. Hair as a Biological Indicator of Drug Use, Drug Abuse or Chronic Exposure to Environmental Toxicants / V.A. Boumba, K.S. Ziavrou, T. Vougiouklakis // International Journal of Toxicology. 2006; № 25 (143): 143 – 163.

4. Савчук С.А. Идентификация наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях и волосах методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием / С.А. Савчук, Б.Н. Изотов // Информационное письмо. – М., 2014. – 42 с.

5. Савчук С.А. Идентификация синтетических каннабимиметиков, наркотических, психоактивных веществ и их метаболитов в моче, в волосах и ногтях методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием / С.А. Савчук, Б.Н. Изотов // Информационное письмо. – М., 2014. – 147 с.

6. Чувина Н.А. Изолирование лекарственных средств из плазмы крови с применением протеолитических ферментов: Автореф. дисс. … канд. фарм. наук. – СПб., 2013.

SUMMARY

APPLICATION OF ENZYME HYDROLYSIS FOR INSULATION OF HAIR MEDICINES FROM HAIR

Slustovskaya Yu.V., 3th year post-graduate student;
Kasheutova V.S., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The aim of the work is the development and validation of a method for isolating toxic substances from hair by the example of derivatives of barbituric acid and diphenhydramine by means of enzymatic hydrolysis.

The experiments were carried out using laboratory animals: white guinea pigs, black guinea pigs, which for 4 months orally received a solution of phenobarbital and diphenhydramine in water. The wool collected from the experimental animals was subjected to acid hydrolysis with a solution of 6M hydrochloric acid, alkaline hydrolysis with a 2 M potassium hydroxide solution, and enzymatic hydrolysis with solutions of chymotrypsin,

chymotrypsin, trypsin, and papain. The analysis of the obtained extracts was carried out by gas chromatography with mass-selective detection.

The developed procedure of enzymatic hydrolysis showed better results in comparison with acid and alkaline hydrolyses. Based on the results obtained, a comparative study was made of the methods of acid, alkaline and enzymatic hydrolysis. The developed methodology was validated.

Keywords: *hair, drugs, psychotropic substances, sample preparation, acidic, alkaline or enzymatic hydrolysis, phenobarbital, diphenhydramine, validation, himopsin, chymotrypsin, papain, trypsin.*

REFERENCES

1. Lasaryan D.S. Guidelines for the development of the discipline "Clinical Laboratory Diagnostics of narcotic drugs and psychotropic substances" / D.S. Lasaryan, Yu.V. Demchenko// Pjatigorsk, 2014. – 113 p.

2. Simonov E.A., Izotov B.N., Fesenko A.V. Drugs: the methods of analysis of the skin, its appendages and secretions. M.: "Anaharsis", 2000. – 130 p.

3. Boumba V.A. Hair as a Biological Indicator of Drug Use, Drug Abuse or Chronic Exposure to Environmental Toxicants / V.A. Boumba, K.S. Ziavrou, T. Vougiouklakis // International Journal of Toxicology. 2006; № 25 (143): 143-163.

4. Savchuk S.A. Identification of narcotic and psychoactive substances in biological fluids and hair by gas chromatography with mass selective detection / S.A. Savchuk, B.N. Isotov // Information writing. – M., 2014. – 42 p.

5. Savchuk S.A. Identification synthetic cannabimimetics, narcotic, psychoactive substances and their metabolites in the urine, hair and nails by liquid chromatography with mass spectrometric detection / S.A. Savchuk, B.N. Isotov // Information writing. – M., 2014. – 147 p.

6. Chuvina N.A. Isolation of drugs from plasma using proteolytic enzymes: Author. Diss. ... Cand. Pharm. Sciences. – SPb., 2013.

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ О СОСТОЯНИИ ЖИВОТНЫХ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Стародубцева О.И., студ. 5 курса; Фатеева Н.Ю., студ. 6 курса
Руководители: **Бережнова Т.А.,** докт. мед. наук, доц.;
Преображенская Н.С., канд. мед. наук, доц.
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
394065, Воронеж, ул. Студенческая, 10, Российская Федерация

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

Разработано мобильное приложение для платформы Android, позволяющее вести регистрацию показателей состояния экспериментальных животных. Приложение позволяет оценить состояние шерсти, чистоту глаз и ушей, двигательную активность, отношение к пище и воде.

Ключевые слова: *мобильное приложение, эксперимент, осмотр, животное.*

Лекарственные средства являются товаром мирового значения. По прогнозам IMS Health, к 2020 г. объем мирового фармацевтического рынка может достичь около 1,5 трлн долл. Разработка и внедрение новейших лекарственных средств затрагивает область профессиональных интересов ученых и врачей различных специальностей. Необходимым этапом в процессе создания новых препаратов являются фармакологические исследования эффективности и безопасности, требующие больших человеческих и материальных ресурсов.

Важной составляющей оценки фармакологического действия лекарственного вещества или нового хирургического метода лечения являются показатели состояния экспериментальных животных. Ежедневная оценка перечисленных показателей и их фиксация в журнале исследования являются весьма времяемкой процедурой, особенно при большом масштабе эксперимента. В то же время данные внешнего осмотра животного могут служить одним из важных критериев оценки эффективности или безопасности нового средства или метода лечения.

Цель работы: разработать приложение для сбора данных о состояниях животных в эксперименте.

Способ реализации

Мобильное приложение для смартфона реализовано на ОС Андроид с использованием встроенной СУБД (система управления базами данных) SQLite, средство разработки – Android Studio 2.2.3.

Для описания состояния здоровья животного при внешнем осмотре использованы показатели, характеризующие состояние шерсти, чистоту глаз и ушей, двигательную активность, отношение к пище и воде, реакцию на звук, а также масса тела. Для сравнения динамики изменения перечисленных показателей, и последующей статистической обработки каждый показатель выражен в баллах. При выборе каждого из оцениваемых показателей в раскрывающемся списке отображаются существующие варианты его оценки, например, выбирая показатель «состояние шерсти», экспериментатору предлагаются следующие характеристики:

- шерсть не загрязненная, без изменения окраски (0 баллов);
- наличие одного из признаков – загрязнение или изменение окраски (1 балл);
- загрязнение + изменение окраски (2 балла);
- выпадение шерсти (3 балла).

Основные характеристики мобильного приложения:

- создание локальной базы данных (БД) приложения на мобильном устройстве экспериментатора;
- использование созданной БД для хранения результатов наблюдений за состоянием животных в ходе экспериментов;
- БД содержит в себе перечень экспериментов, информацию о группах животных, о каждом животном в отдельности и его осмотрах, привязанных к дате и времени;
- многооконный интерфейс приложения позволяет управлять экспериментами: (добавлять, изменять, удалять); управлять группами в каждом эксперименте: (добавлять, изменять, удалять); управлять животными в каждой группе: (добавлять, изменять, удалять); управлять осмотрами состояния каждого животного: добавлять, изменять, удалять; сохранять все введённые параметры и показатели в БД; загружать из БД и отображать в интерфейсе все введённые ранее параметры и показатели.

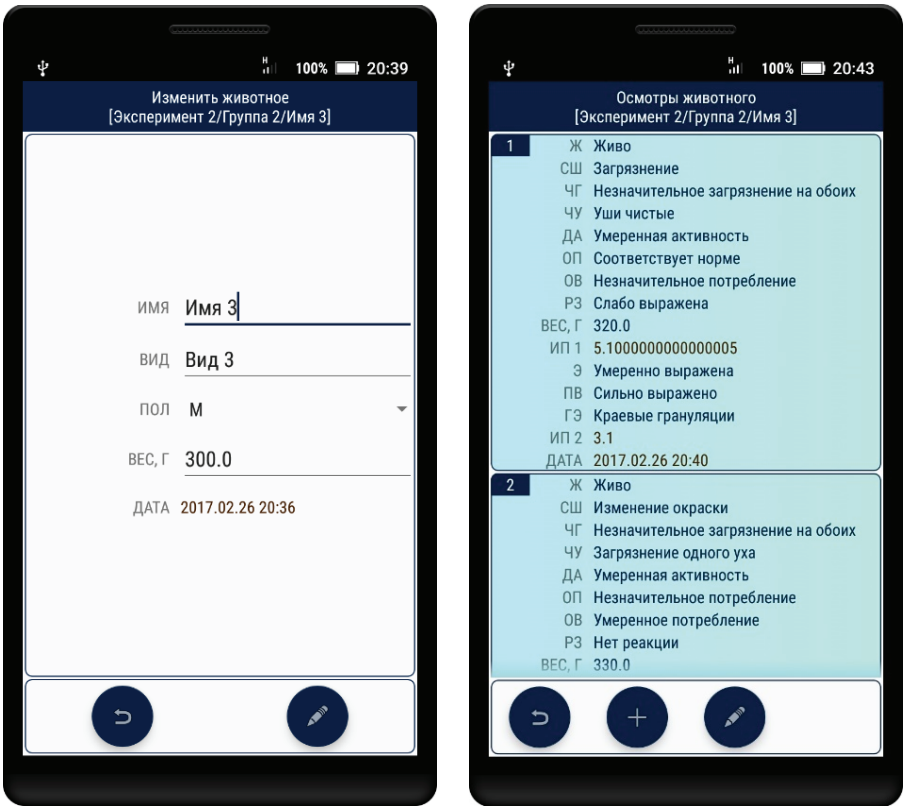


Рис. 1. Внешний вид приложения.

Рекомендации по внедрению и область применения

Разработанное приложение может применяться на любом мобильном устройстве (смартфон, планшет и т.п.) с ОС Андроид 4.1 или новее. Приложение может использоваться в экспериментальных медицинских исследованиях, включая токсикологические, фармакологические, хирургические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

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

2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. / Под ред. Р.У.Хабриева. – Второе изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

3. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н Каркищенко, С.В. Грачева– М.: Профиль-2С, 2010. – 358 с.

SUMMARY

MOBILE APPLICATION FOR REGISTRATION OF ANIMAL DATA IN PHARMACOLOGICAL EXPERIMENT

Starodutseva O.Ig., 5th year student; Fateeva N.Yu., 6th year student
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko;
10, Studentcheskaya St., Voronezh, 394065, Russian Federation

Mobile application on Android platform was developed for registration of animal health status in experiment. Application helps to organize data on state of hair, purity of eyes and ears, motor activity, eating and drinking.

Keywords: *mobile application, experiment, examination, animal.*

REFERENCES

1. The guide on preclinical research of pharmacological drugs. Part one / Editor A.N. Mironov. – M.: Grif and Ko, 2012. – 944 p.

2. The guide on experimantal (preclinical) research of novel pharmacological substances / Editor R.U. Habriev. – Second edition – M.: Medicine, 2005. – 832 p.

3. The guide to laboratory animals and alternative models in biomedical researches / Editors: N.N Karkischenko, S.V. Grachev– M.: Profile-2C, 2010. – 358 p.

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ АНАЛИЗА ДЛЯ ПРОВИЗОРА-АНАЛИТИКА АПТЕКИ

Стрелков С.В., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Подушкин В.Ю.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: stanislav.strelkov@pharminnotech.com

В целях повышения достоверности результатов и эффективности внутриаптечного контроля, а также для минимизации рисков и ошибок в работе провизора-аналитика, проведена стандартизация рабочих процессов и операций, созданы документально оформленные алгоритмы анализа.

Ключевые слова: *алгоритм анализа, провизор-аналитик, контроль качества, внутриаптечная заготовка.*

Контроль качества лекарственных средств аптечного изготовления осуществляется согласно действующим приказам, методическим указаниям и инструкциям, но они в свою очередь носят общий характер и не учитывают все стадии, характер и особенности обращения лекарственного средства аптечного изготовления в аптечной организации. Документированное сопровождение производственных процессов

обеспечивает однозначность их выполнения, уменьшает опасность появления ошибок в работе, позволяет контролировать все этапы процесса, а также уменьшает время адаптации и обучения новых сотрудников. Разработка стандартов, рабочих инструкций и алгоритмов является фундаментом системы качества на каждом этапе обращения продукции, согласно международным и национальным стандартам, и позволяет получить качественные лекарственные средства, своевременно выявлять ошибки и некачественную продукцию, а также обеспечивает всеми необходимыми документами, подтверждающими качество и правильность выполнения процесса на каждом этапе.

Экспериментальная часть

Объект исследования – структурные подразделения с рецептурно-производственным отделом аптечной сети АО «Петербургские аптеки». Были разработаны алгоритмы анализа для внутриаптечной заготовки, а также для наиболее часто встречаемых прописей.

Алгоритм анализа – это документально оформленная пошаговая инструкция по контролю качества лекарственных средств аптечного изготовления для провизора-аналитика. Алгоритм анализа включает в себя: название лекарственной формы, состав, показатели (описание, подлинность, масса отдельных доз, количественной определение, упаковка, маркировка), а также описание методик и методов контроля, требования, указание вида контроля. Пример типового алгоритма анализа представлен в таблице.

Таблица

АЛГОРИТМ АНАЛИЗА – КАПЛИ В НОС С ПРОТАРГОЛОМ

Лекарственная форма	**Жидкая лекарственная форма для наружного применения – капли в нос**		
Состав:	Протаргол 0,2 Воды очищенной 10 мл	Sol. Protargoli 2% 10 ml	
Показатели	**Методика или метод контроля**	**Требования**	**Вид контроля**
Описание:	Визуальная оценка	Темно-бурая жидкость без запаха	Органолептический
Подлинность:	К 0,5 мл раствора + 3-5 капель разведенной хлористоводородной кислоты, нагревают до кипячения и выделившийся осадок отфильтровывают. К фильтрату + 5-6 капель раствора натра едкого 10% и 1 каплю раствора сульфата меди 10% →	Сине-фиолетовое окрашивание	Химический (качественный)
Масса отдельных доз		Не менее трех упаковок каждой серии. V= 10 ml НДО: ±10 % [2]	Физический
Количественное определение	К 1 мл раствора + 0,5 мл разведенной азотной кислоты, 5-6 капель раствора железоаммонийных квасцов и титруют 0,02 М раствором роданида аммония до желто-оранжевого окрашивания. $\frac{V \times 0,0268 \times 100}{1}, 0 = \%$ V теор. = 0,74 мл	2% (± 10%) [2]	Химический (количественный)
	Анализ серии (№50): к 5 мл раствора + 0,5 мл разведенной азотной кислоты, 5-6 капель раствора железоаммонийных квасцов и титруют 0,1 М раствором роданида аммония до желто-оранжевого окрашивания. $\frac{V \times 0,13485 \times 100}{5}, 0 = \%$ V теор. = 0,76	2% (± 10%) [2]	

Упаковка	Визуальная оценка	Флаконы темного стекла с навинчиваю-щейся крышкой/ флакон-капельница, крышка капельница	При отпуске
Маркировка	Визуальная оценка	Наружное. Капли в нос. Беречь от детей. № серии. Дата изготовления. Годен до: № аптеки Цена. Хранить в защищенном от света месте. Указание способа применения: по 1-2 капли 2-3 раза в день в нос. [1]	При отпуске

Вывод

Проведена стандартизация работы провизора-аналитика и разработаны алгоритмы анализа для внутриаптечной заготовки и наиболее часто встречающихся рецептурных прописей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ МЗ РФ «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» №751н от 26 октября 2015 г.

2. Приказ МЗ РФ «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках» №305 от 16 июня 1997 г.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF ALGORYTHMS FOR A PHARMACIST IN QUALITY

Strelkov S.W., 2th year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In order to enhance the credibility and effectiveness of in-store preparing control as well as to minimize risks and errors in the work of pharmacist-analyst, standardized business processes and operations, established documented analysis algorithms.

Keywords: *algorithm analysis, pharmacist in quality, quality control, the drug pharmaceutical production.*

REFERENCES

1. Prikaz MZ RF №751n ot 26.10. 2015.
2. Prikaz MZ RF №305 ot 16.07. 1997.

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ *ARISTOLOCHIA CLEMATITIS* L.

Суина И.О., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Тернинко И.И.,** докт. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** suina.irishka@yandex.ru

Проведен предварительный фитохимический скрининг биологически активных веществ (БАВ) травы кирказона ломоносовидного *(Aristolochia clematitis* L.*)* с помощью групповых качественных реакций и метода тонкослойной хроматографии. Установлено наличие моно- и полисахаридов (в т.ч. фруктофуранозов), пектиновых веществ, флавоноидов, дубильных веществ, кумаринов, сапонинов, аминокислот и алкалоидов. Методом тонкослойной хроматографии установлено наличие лейцина, метионина, тирозина, глутаминовой и аспарагиновой кислот в траве кирказона. Предположено наличие лизина или орнитина и глутамина (пролина или цистеина). Полученные данные будут использованы для направленного фитохимического анализа травы кирказона.

Ключевые слова: *кирказон ломоносовидный, фитохимический скрининг, биологически активные вещества, тонкослойная хроматография.*

В настоящее время всё больше внимания уделяется нефармакопейным видам растений отечественной флоры, которые используются в народной медицине. Род *Aristolochia*, принадлежащий к семейству *Aristolochiaceae (Кирказоновые),* включает около 500 видов [1]. Один из его представителей кирказон ломоносовидный *(Aristolochia clematitis L.)* нашёл широкое применение в народной медицине. Его используют при заболеваниях дыхательной системы и ЖКТ, повышенной возбудимости, начальной стадии гипертонической болезни, при лечении гинекологических заболеваний. Алкалоид аристолохин, содержащийся в кирказоне ломоносовидном, увеличивает амплитуду сердечных сокращений и расширяет кровеносные сосуды [2]. Кирказон ломоносовидный имеет достаточную сырьевую базу на территории РФ. Однако это растение обладает рядом серьезных побочных эффектов. Аристолохиевая кислота, входящая в его состав, обладает нефротоксическим действием. Длительное и неконтролируемое применение кирказона ломоносовидного может привести к злокачественным новообразованиям выделительной системы [3]. В литературе нет системных данных о химическом составе кирказона. Поэтому целью нашей работы было провести предварительный фитохимический скрининг БАВ травы кирказона общими методами идентификации.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали траву кирказона ломоносовидного, заготовленную в период цветения в г. Новый Оскол, Белгородской области, в июле 2016 года.

Исследование проводили в водных (экстрагент вода очищенная), водно-спиртовых (экстрагент 70% спирт этиловый) и кислых (экстрагент 1% раствор кислоты хлористоводородной) извлечениях из лекарственного растительного сырья (ЛРС) (соотношение сырьё – экстрагент 1:5). В сырье определяли различные группы БАВ с помощью групповых качественных реакций. Для идентификации аминокислот также использовали метод тонкослойной хроматографии (пластины «Sorbfil» (ПТСХ-П-В-УФ 10х10, система растворителей: н-бутанол – кислота уксусная ледяная – вода (БУВ 4:1:2)). Идентификацию аминокислот проводили по окраске пятен после проявления хромогенным реактивом в сравнении со значениями факторов удерживания (Rf) стандартных образцов.

В результате предварительного фитохимического скрининга в траве кирказона ломоносовидного с помощью общегрупповых качественных реакций было установлено наличие моно- и полисахаридов (в т.ч. фруктофуранозы), пектиновых веществ, флавоноидов, дубильных веществ, кумаринов, сапонинов, аминокислот и алкалоидов. Эффект реакций на различные группы БАВ и их интенсивность приведена в таблице.

Таблица

Группа БАВ	Качественная реакция	Эффект	Интенсивность
Углеводы **в т.ч. фруктофуранозы**	С реактивом Фелинга	Обильный кирпично-красный осадок. После кислотного гидролиза кол-во осадка больше	+++++
	С 96% спиртом этиловым	Выпадение аморфного, устойчивого во времени осадка	+++++
	С α-нафтолом и к. кислотой серной	На границе раздела слоёв вишнёво-красное кольцо	++++
Аминокислоты	1% р-р нингидрина	Фиолетовое окрашивание, краснеющее по краям через некоторое время	+++++
Флавоноиды	10% р-р железа (III) хлорида	Тёмно-зелёное окрашивание	+++++
	Цианидиновая реакция (по Брианту)	Тёмно-оранжевое окрашивание; при добавлении бутанола органический слой – тёмно-красный, водный – оранжевый	+++
	10% р-р калия гидроксида	Ярко-жёлтое окрашивание	+++++
	2% спиртовый р-р алюминия хлорида	Грязно зелёное окрашивание	++
	10% р-р свинца ацетата	Образование жёлтого осадка, устойчивого во времени	+++
Дубильные вещества	ЖАК	Чёрно-зелёное окрашивание	++++
	1% р-р желатина	Помутнение, при избытке желатина помутнение исчезает	++
Сапонины	Пенообразование	Образуется пена устойчивая при стоянии, h=5 мм	+++
	10% р-р свинца ацетата	Образование жёлтого осадка, устойчивого во времени	+++
	Реакция Лафона	Жёлто-коричневое окрашивание	+++
	Реакция Сальковского	Жёлто-оранжевое окрашивание хлороформного слоя	++++
	Реакция Санье	Красное окрашивание	++++
Кумарины	Лактонная проба	Помутнение р-ра, устойчивое во времени	++++
Пектиновые вещества	0,1% раствор карбазола	Красно-фиолетовое окрашивание	+++++
Алкалоиды	Р-в Вагнера-Бушарда	Кристаллический осадок при стоянии	+++++
	Р-в Драгендорфа	Кристаллический осадок при стоянии	+++++
	Р-в Шейблера	Аморфный осадок	+++
	Р-в Бертрана	Аморфный осадок	+++
	Р-в Зонненштейна	Аморфный осадок	++++
	1% р-р кислоты пикриновой	Помутнение раствора	+++
	0,1% р-р танина	Помутнение раствора	+++

Примечание: «+» – положительный эффект реакции. Количество «+» означает интенсивность реакции в сравнительном аспекте.

Методом тонкослойной хроматографии в водном и солянокислом извлечениях из травы кирказона ломоносовидного было идентифицировано 7 пятен, которые после обработки пластинки 0.1% спиртовым раствором нингидрина приобретали фиолетовую окраску, со значениями Rf, которые находились на уровне соответствующих стандартов (набор аминокислот (ТУ 6-09-3147-83) в концентрации 0.1 %): лейцин (Rf~0.57), метионин (Rf~0.51), , аспарагиновая кислота (Rf~0.23), глутаминовая кислота (Rf~0.31), тирозин (Rf~0.54). Пятна со значениями Rf~0.15 соответствуют лизину и орнитину, а со значением Rf~0.27 – глутамину, пролину и цистеину и в данной системе не разделяются даже при использовании варианта хроматографирования с 3-х кратным развитием. Поэтому утверждать о наличии той или иной аминокислоты, которая соответствует указанным значениям Rf (~0.15 и ~0.27) достоверно мы не можем. Присутствие тирозина косвенно подтверждает данные литературы о наличии в траве кирказона алкалоидов изохинолинового ряда биосинтетическим прекурсором которых является данная аминокислота.

Выводы

Был проведён предварительный фитохимический скрининг травы кирказона ломоносовидного *(Aristolochia clematitis* L.*)*. С помощью групповых качественных реакций было установлено наличие моно- и полисахаридов, пектиновых веществ, флавоноидов, дубильных веществ, кумаринов, сапонинов, аминокислот и алкалоидов.

Методом тонкослойной хроматографии установлено наличие следующих аминокислот: лейцина, метионина, тирозина, глутаминовой и аспарагиновой кислот. Предположено наличие лизина или орнитина и глутамина (пролина или цистеина).

Полученные данные будут в дальнейшем использованы для направленного фитохимического анализа травы кирказона и его стандартизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Plant List: aristolochia // Aristolochia. Version 1.1. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.theplantlist.org/tpl1.1

2. Ахмедов Р.Б. Растения – твои друзья и недруги. – Уфа: Китап, 2006. – 313 с.

3. Debelle F.D., Vanherweghem J.L., Nortier J.L. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. Kidney Int. 2008; 74 (2): 158-169.

SUMMARY

PHYTOCHEMICAL SCREENING OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF THE ARISTOLOCHIA CLEMATITIS* L. *HERBS

Suina I.O., 1th year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A preliminary phytochemical screening of biologically active substances (BAS) in Aristolochia's Clematitis herb was conducted with the help of group high-quality reactions and thin-layer chromatography. The presence of mono- and polysaccharides (including fructofuranose), pectin, flavonoids, tannins, coumarins, saponins, amino acids and alkaloids. The thin-layer chromatography revealed the presence of leucine, methionine, tyrosine, glutamic and aspartic acids in herb of aristolochia. It is assumed the presence of lysine or ornithine and glutamine (proline or cysteine). The obtained data will be used for directional phytochemical analysis of aristolochia's herb.

Keywords: *Aristolochia Clematitis, phytochemical screening, biologically active substances, thin-layer chromatography.*

REFERENCES

1. The Plant List: aristolochia // Aristolochia. Version 1.1 [Internet]. – Available from: http://www.theplantlist.org/tpl1.1.

2. Ahmedov R.B. Plants – your friends and foes. Ufa: Kitap, 2006. – 313 p.

3. Debelle F.D., Vanherweghem J.L., Nortier J.L. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. Kidney Int. 2008; 74 (2): 158-169.

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА БИК-СПЕКТРОМЕТРИИ

Тарасова Ю.В., студ. 5 курса
Руководители: **Подушкин В.Ю.,** канд. фарм. наук, доц.; **Нечаева Г.А.,** соискатель
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** yuliya.tarasova@pharminnotech.com

Разработана методика идентификации фармацевтических субстанций с использованием метода БИК-спектрометрии во входном контроле на фармацевтическом предприятии. Данная методика прошла валидацию по показателям: специфичность и робастность.

Ключевые слова: *спектрометрия в ближней инфракрасной области (БИК-спектрометрия), библиотека спектров, разработка методик, валидация методик.*

В соответствии с требованиями Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (утв. Приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916; далее – Правила) сырьё, используемое для производства парентеральных лекарственных препаратов, должно быть проверено на подлинность из каждого тарного места [3].

Для соблюдения правил GMP в условиях входного контроля используется спектрометрия ближнего инфракрасного спектра (БИК-спектрометрия), позволяющая снимать спектры субстанций без предварительной пробоподготовки, без вскрытия упаковки, прямо через слой полиэтиленовой плёнки не более чем за 5-10 секунд, что позволяет снизить риск перекрестной контаминации субстанции, снизить расход реактивов, а также ускорить проведение приёмки субстанций на производстве [2].

Для внедрения данной процедуры на фармацевтическом производстве создается библиотека БИК-спектров субстанций, поставляемых в полиэтиленовых прозрачных пакетах.

Данная библиотека должна пройти процедуру валидации аналитических методик, т.к. согласно п.218 (6.15) Правил: “Методики контроля качества должны быть валидированы” [3]. Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач [2].

Согласно современным требованиям ICH Q2 для валидации методик идентификации необходимо доказать её специфичность. Также в рамках разработки методики (создания библиотеки спектров) целесообразно исследовать робастность [1].

1. Специфичность – это способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество в присутствии сопутствующих компонентов [2].

Для подтверждения специфичности методики необходимо получить положительный результат в образцах, содержащих анализируемое вещество, и отрицательный результат в образцах, которые не содержат анализируемое вещество, но входят в состав данной библиотеки (отрицательный контроль). Рекомендуется использовать в качестве отрицательного контроля соединения, наиболее близкие по структуре к анализируемому объекту [1].

2. Устойчивость валидируемой методики (робастность) – измерение её способности оставаться неизменной при малых, но преднамеренных колебаниях в параметрах метода, и быть надежной при нормальных условиях проведения [1].

Устойчивость не указывается в качестве обязательной характеристики, которую нужно доказать при валидации, но её следует рассматривать на определенной стадии при разработке аналитической методики для уточнения важных параметров проведения анализа [1].

Согласно входящей в ГФ XIII ОФС 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» устойчивость должна изучаться в тех случаях, когда валидируемая методика основана на использовании особо чувствительных к внешним условиям методов анализа [2].

При оценке робастности методики определения подлинности методом БИК-спектрометрии в условиях входного контроля рассматривают влияние таких факторов, как:

- неоднородность субстанции (влияет на количество измерений одного тарного места);
- угол наклона детектора;

• полнота прилегания пленки к поверхности субстанции;

• количество слоёв упаковочной пленки, через которое производятся измерения (одинарный или двойной слой).

Экспериментальная часть

Целью наших исследований стала разработка и валидация методики идентификации фармацевтических субстанций во входном контроле с использованием метода БИК-спектрометрии.

В ходе работы использовался БИК-Фурье спектрометр MPA компании Bruker. Он оснащен тремя элементами:

• кюветным отделением (снятие спектра пропускания);

• интегрирующей сферой (снятие интегрированного спектра);

• оптоволоконным датчиком (снятие спектра отражения).

Спектры в исследовании были получены с использованием оптоволоконного датчика.

Для создания библиотеки были сняты спектры пяти тарных мест из нескольких серий различных субстанций, используемых на конкретном предприятии для получения готовых лекарственных форм (N-метилглюкамин, акридонуксусная кислота, янтарная кислота, рибоксин, никотинамид).

После этого спектры загружались в программу OPUS и производилась факторизация референтных спектров с последующим построением 2D и 3D модели.

В том случае, если сфера одной субстанции пересекается со сферой другой субстанции, делается вывод, что идентификация данных субстанций затруднена, и метод не позволяет селективно определить конкретную субстанцию. Это может происходить при большой схожести химических структур молекул. Преодолеть данное препятствие можно увеличив выборку, то есть добавив как можно больше спектров субстанций, которые схожи между собой.

Для определения необходимого количества измерений одного тарного места и методики использования датчика при определении подлинности были проведены следующие исследования:

• пятикратное определение в разных участках тарного места;

• определение при наклоне детектора на 45°;

• определение при неполном прилегании плёнки к поверхности субстанции;

• определение через одинарный и двойной слой пленки (обусловленной стандартной упаковкой субстанций – двойной полиэтиленовый пакет).

Таким образом, были исследованы по 3 серии каждой субстанции в созданной библиотеке (N-метилглюкамин, акридонуксусная кислота, янтарная кислота, рибоксин, никотинамид).

Выводы

По результатам проведённых исследований выявлено отсутствие необходимости многократного подтверждения подлинности субстанции из одного тарного места – все субстанции дают положительный результат с первого раза. При определении подлинности каждой субстанции методом БИК-спектрометрии созданной нами библиотеки рекомендуется соблюдать следующие правила:

• достаточно проводить однократное измерение из каждого тарного места;

• прикладывать датчик строго вертикально к поверхности плёнки;

• проводить измерение через один слой полиэтиленовой плёнки (наблюдается более сильный сигнал);

• проводить определение с хорошо очищенным датчиком;

• плотно прижимать датчик к поверхности.

Следует помнить, что в будущем в некоторых случаях может потребоваться ревалидация качественной модели, состоящая в:

• добавлении новых наименований в библиотеку;

• изменении процесса производства субстанций (например, использование других растворителей, изменение степени измельчения субстанции);

• замене поставщиков сырья;

• значительных изменениях в средстве измерения (например, замена детектора, замена программного обеспечения);

• замене упаковочных материалов, через которые проводится измерение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Q2 Validation of analytical procedures: Text and Methodology. ICH harmonized tripartite guideline [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.ich.org.

2. Государственная фармакопея Российской федерации XIII издания. Том 1 [Электронный ресурс] – М., 2015. – 1470 с. – Режим доступа : http://femb.ru/fem.

3. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 г. № 916 "Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств". – М., 254 с.

SUMMARY

METHOD DEVELOPMENT AND VALIDATION FOR THE IDENTIFICATION OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES BY NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY

Tarasova J.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Near-infrared spectroscopy method of identification pharmaceutical substances in entry control was developed. The developed method was validated. Validation has included specificity test and robustness test.

Keywords: *near-infrared spectroscopy (NIR-spectroscopy), spectral library, method development, method validation.*

REFERENCES

1. Q2 Validation of analytical procedures: Text and Methodology. ICH harmonized tripartite guideline. – Retrieved from http://www.ich.org.

2. Russian National Pharmacopoeia, XIII edition, vol. 1. – Moscow, 2015. – 1470 p. – Retrieved from http://femb.ru/fem.

3. Prikaz Minpromtorga RF ot 14.06.2013 g. № 916. – M., 254 p.

ОЦЕНКА ХЕЛАТИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ АНТИГЛИКИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

Тарусова А.В., студ. 3 курса, Молчанова Н.А., студ. 3 курса,
Руднев А.Н., студ. 3 курса, Горина Т.В., студ. 3 курса
Руководитель: **Литвинов Р.А.,** канд. мед. наук
Волгоградский государственный медицинский университет
400001, Волгоград, Площадь Павших Борцов, 1, Российская Федерация

***E-mail*:** annatarusova1996@mail.ru

На методике аутоокисления аскорбиновой кислоты определена хелатирующая активность препаратов с известным антигликирующим действием.

Ключевые слова: *аутоокисление, аскорбиновая кислота, хелатирующая активность, гликирование.*

Реакция гликирования белков обуславливает развитие диабетической нейро- и ангиопатии, образование бета-амилоида и др [A. Araszkiewicz, 2016; I. Lubitz, 2016]. Препараты пиоглитазон, метформин, эпросартан, валсартан, лозартан, кандесартан и гидралазин обладают антигликирующей активностью [R. Nagai, 2012]. Одним из механизмов антигликирующего действия, по данным S. Galiniak, (2015), считается хелатирование двухвалентных ионов. Целью работы явилась оценка хелатирующего действия данных препаратов по методу аутоокисления аскорбиновой кислоты.

Экспериментальная часть

Объекты исследования: препараты эпросартан, валсартан, лозартан, кандесартан, гидралазин, метформин, пиоглитазон и липоевая кислота. Исследование проводили по методу металл-зависимого аутоокисления аскорбиновой кислоты [D. L. Price, 2001], с модификациями. В качестве веществ сравнения избрали известные хелаторы ЭДТА-Na и ЭГТА-Na. В контроле растворы веществ заменяли растворителем (ДМСО 99%). Для оценки хелатирующих свойств использовали 100 мкМ/л раствор аскорбиновой кислоты. В качестве катализатора аутоокисления применяли раствор сульфата меди (II). Комплексообразование проводили предварительным смешением раствора катализатора аутоокисления (конечная концентрация 150 мкМ/л) и раствора тестируемого вещества (конечная концентрация 75 мкМ/л) или растворителя, и инкубированием 5 минут при t=37°C на водной бане. Запускание реакции аутоокисления осуществляли добавлением проинкубированной смеси к раствору аскорбиновой кислоты. Окисление аскорбиновой кислоты регистрировали спектрофотометрически, по показателю оптической плотности (спектрофотометр APEL PD 303 UV, Япония; длина волны λ=265 нм, длина пути l=10 мм), от момента добавления веществ до момента выхода кривой на плато, с интервалом фиксации значений 5 секунд. На графике падения оптической плотности определяли точки 60 секунд и 120 секунд после добавления веществ, и отмеченные значения оптической плотности сравнивали с контрольными значениями с применением критерия ANOWA (пост-тест Туке, $p \leq 0.05$). Скорость протекания реакции определяли через показатель времени протекания полуреакции ($T_{1/2}$), выявляемый по методу нелинейной регрессии. Статистическую обработку данных проводили в программном пакете GraphPad Prism 5.0.

В группе контроля, при добавлении смеси ДМСО и раствора сульфата меди (II), наблюдали снижение оптической плотности со значением времени протекания полуреакции 34.8 секунд. Вещества сравнения ЭДТА-Na и ЭГТА-Na подавляли реакцию аутоокисления аскорбиновой кислоты, превосходя по активности все протестированные соединения. Значения оптической плотности раствора аскорбиновой кислоты и $T_{1/2}$ для исследуемых веществ приведены в таблице.

Таблица

ОПТИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ РАСТВОРА НАТИВНОЙ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ (λ=265 НМ, ДЛИНА ПУТИ l=10 ММ, 100 МКМ/Л) ПРИ ДОБАВЛЕНИИ СМЕСИ РАСТВОРА СУЛЬФАТА МЕДИ (II) (КОНЕЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ 150 МКМ/Л) С РАСТВОРОМ ТЕСТИРУЕМОГО ВЕЩЕСТВА (КОНЕЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ 75 МКМ/Л), ПРОИНКУБИРОВАННОЙ 5 МИНУТ

Время после введения веществ, с / Вещества	0	60	120	$T_{1/2}$, с
Контроль	1238,3±14,2	425,7±15,3	326,3±15,2	34,8
ЭДТА	1274,0±46,1	1102,3±24,4*	1060,6±17,5*	>1000
ЭГТА	1231,5±30,0	1281,3±15,1*	1319,0±41,5*	763
Пиоглитазон	1265,3±9,8	823,3±29,0*	491,3±9,2	61,3
Метформин	1239,0±8,6	493,0±101,9	312,3±18,4	39,2
Валсартан	1132±15,6	1030,2±48,4*	958,8±61,9*	163,5
Эпросартан	1173,3±21,3	1025,7±31,2*	918,0±23,4*	152,2
Лозартан	1284,3±21,3	894,3±54,3*	626,5±44,2*	91,2
Кандесартан	1279,3±24,2	901,2±26,6*	618,3±27,1*	73,5
Гидралазин	1305,0±52,5	1153,0±86,0*	937,3±105,4*	197,5
Липоевая кислота	1262,9±8,8	569,6±41,9	337,8±7,4	46,3

***Примечание:* *** – статистически значимые различия с группой контроля, критерий ANOWA, пост-тест Туке.

Препараты пиоглитазон, валсартан, эпросартан, лозартан, кандесартан и гидралазин проявили статистически значимую активность, замедляя протекание реакции аутоокисления. Препараты метформин и липоевая кислота в условиях данной экспериментальной модели не проявили активности.

Вывод

В результате исследований по влиянию веществ на способность ионов меди вызывать аутоокисление аскорбиновой кислоты установили, что замедлять данную реакцию способны препараты эпросартан, валсартан, лозартан, кандесартан, гидралазин и пиоглитазон. Вероятно, это связано с наличием хелатирующей активности. Такие вещества, как липоевая кислота и метформин, в условиях данной методики не проявили активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nagai R., Murray D. B., Metz T. O., Baynes J. W. Chelation: A Fundamental Mechanism of Action of AGE Inhibitors, AGE Breakers, and Other Inhibitors of Diabetes Complications // Diabetes. 2012; 61(3): 549-559.

2. Lubitz I., Ricny J., Atrakchi-Baranes D., Shemesh C. et al. High dietary advanced glycation end products are associated with poorer spatial learning and accelerated Aβ deposition in an Alzheimer mouse model // Aging Cell. 2016; 15(2): 309-16.

3. Araszkiewicz A., Gandecka A., Nowicki M., et al. Association between small fiber neuropathy and higher skin accumulation of advanced glycation end products in patients with type 1 diabetes // Pol Arch Med Wewn. 2016; 126(11): 847-853.

4. Galiniak S., Bartosz G., Sadowska-Bartosz I. Is Iron Chelation Important in Preventing Glycation of Bovine Serum Albumin in Vitro? Cell Mol Biol Lett. 2015; 20(4): 562-570.

5. Price D. L., Rhett P. M., Thorpe S. R., Baynes J. W. Chelating Activity of Advanced Glycation End-product Inhibitors. The journal of biological chemistry. 2001; 276(52): 48967-48972.

SUMMARY

EVALUATION OF CHELATING ACTIVITY OF ANTIGLYCATED COMPOUNDS

Tarusova A. V., 3th year student, Molchanova N. A., 3th year student, Rudnev A. N., 3th year student,
Gorina T.V., 3th year student
Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation

We were investigated the chelating activity of antiglycated compounds using the method of metal-dependent ascorbate autoxidation.

Keywords: *autoxidation, ascorbate, chelating activity, glycation.*

REFERENCES

1. Nagai R., Murray D. B., Metz T. O., Baynes J. W. Chelation: A Fundamental Mechanism of Action of AGE Inhibitors, AGE Breakers, and Other Inhibitors of Diabetes Complications // Diabetes. 2012; 61(3): 549-559.

2. Lubitz I., Ricny J., Atrakchi-Baranes D., Shemesh C. et al. High dietary advanced glycation end products are associated with poorer spatial learning and accelerated Aβ deposition in an Alzheimer mouse model // Aging Cell. 2016; 15(2): 309-16.

3. Araszkiewicz A., Gandecka A., Nowicki M., et al. Association between small fiber neuropathy and higher skin accumulation of advanced glycation end products in patients with type 1 diabetes // Pol Arch Med Wewn. 2016; 126(11): 847-853.

4. Galiniak S., Bartosz G., Sadowska-Bartosz I. Is Iron Chelation Important in Preventing Glycation of Bovine Serum Albumin in Vitro? Cell Mol Biol Lett. 2015; 20(4): 562-570.

5. Price D. L., Rhett P. M., Thorpe S. R., Baynes J. W. Chelating Activity of Advanced Glycation End-product Inhibitors. The journal of biological chemistry. 2001; 276(52): 48967-48972.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ (2Е)-4-[2-(ДИЭТИЛАМИНО)ЭТОКСИ]-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВОЙ КИСЛОТЫ БУТАНДИОАТА В ТЕСТЕ «УСЛОВНАЯ РЕАКЦИЯ ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ БОЛЕВОГО РАЗДРАЖЕНИЯ»

Титович И.А., асп. 3 года обучения; Сысоев Ю.И., асп. 2 года обучения;
Загладкина Е.В., студ. 4 курса, Романюк А.С., студ. 4 курса, Шепелева Д.Ю., студ. 4 курса
Руководитель: **Болотова В.Ц.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

В ходе исследования оценивалась способность нового нейропротекторного средства на основе (2е)-4-[2-(диэтиламино)этокси]-4-оксобут-2-еновой кислоты бутандиоата (ФДЭС) в дозе 10 и 75 мг/кг влиять на обучаемость животных в тесте «Условная реакция пассивного избегания болевого раздражения» (УРПИ).

Было установлено, что ФДЭС в обеих дозах полностью восстанавливал процесс запоминания и воспроизведения памятного следа через 2 часа (кратковременная память) и 24 часа (долговременная память) после введения скополамина, по сравнению с группой контроля и был сопоставим с препаратом сравнения пираметамом.

Ключевые слова: *УРПИ, пирацетам, аминоэтанол.*

Основной группой препаратов, используемых для лечения нарушения памяти, являются ноотропные средства, среди которых большой интерес представляют прекурсоры ацетилхолина, а именно производные диэтиламиноэтанола ДЭАЭ, оптимизирующие холинергическую передачу, участвующую в механизмах формирования долговременной памяти.

Экспериментальная часть

Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказ Минздрава России от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», согласно утвержденному письменному протоколу. Тест УРПИ был выполнен на 60 белых беспородных крысах самцах весом 200-250 г. Животные были получены из питомника РАМН «Рапполово» (г. Санкт-Петербург). В качестве объекта исследования было выбрано соединение аминоэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС) в дозах 10 и 75 мг/кг. Референсным препаратом был пирацетам в дозе 900 мг/кг (ЮСБ Фарма С.А. Шемин дю Форе, В-1420 Брайн-л' Аллю, Бельгия) выбор дозы был обоснован на основании анализа литературных данных[2,3,5]. Препараты вводили внутрижелудочно каждый день в течение 14 дней. Животные контрольной группы получали натрия хлорид 0,9% в эквиобъемных количествах.

Условная реакция пассивного избегания болевого раздражения (УРПИ) проводилась в двухкамерной установке PACS-30 (Columbus Instruments, США). Использовался ток силой 1 мА, который предъявлялся в течение 3-х секунд, однократно. В эксперимент отбирали животных с наличием норкового рефлекса. За 30 минут до обучения животным внутрибрюшинно вводили скополамина гидробромид (Sigma, США) в дозе 1,5 мг/кг. Далее в течение 2-х минут регистрировали: количество обученных крыс (не зашедших в тёмную камеру на протяжении 2 минут через 2 и 24 часа после обучения), время нахождения животных в тёмной и светлой камерах через 2 и 24 часа после обучения [1,4].

В результате установлено, то в тесте «УРПИ» в контрольной группе происходило снижение времени нахождения в светлой камере и увеличение времени нахождения в темной камере, что может говорить о снижении процессов запоминания и воспроизведения информации через 2 и 24 часа.

В группах ФДЭС в дозах 10 мг/кг и 75 мг/кг при курсовом введении оказывает защитное влияние на процессы консолидации и воспроизведения памятного следа через 2 часа после введения скополамина. Из полученных данных видно, что заходы животных в тёмную камеру были ошибочными и на непро-

должительный срок, т.к. время нахождения в светлой камере преобладает над временем нахождения в тёмной камере (таблица).

Введение ФДЭС в обеих дозах также оказывает защитное влияние на процессы воспроизведения долговременной памяти через 24 часа после введения скополамина. Заходы животных в тёмную камеру на данном этапе также были ошибочными и на непродолжительный срок, о чём говорит время нахождения в светлой камере, которое преобладает над временем нахождения в тёмной камере.

Таблица

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ФДЭС НА ФОРМИРОВАНИЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ПАМЯТНОГО СЛЕДА ПРИ ОЦЕНКЕ МЕТОДИКИ «УРПИ»

Экспериментальная группа (n = 12)	Показатели, M±m					
	Латентный период первого захода в тёмную камеру через 2 часа, с	Время нахождения в тёмной камере через 2 часа, с	Время нахождения в светлой камере через 2 часа, с	Латентный период первого захода в тёмную камеру через 24 часа, с	Время нахождения в тёмной камере через 24 часа, с	Время нахождения в светлой камере через 24 часа, с
Интактные	107,7±8,3	10,8±7,3	109,3±7,3	104,9±9,0	9,8±6,6	110,2±6,6
Контроль	39,8±11,7[1]	37,5±9,4[1]	82,5±9,4[1]	57,0±13,2[1]	47,3±11,6	72,8±11,6[1]
Пирацетам + Скополамин	102,3±11,0[2]	12,0±7,8[2]	108,0±7,8[2]	110,5±9,5[2]	8,6±8,6[2]	111,4±8,6[2]
ФДЭС (10 мг/кг) + Скополамин	94,8±13,2[2]	3,5±2,0[2]	116,5±2,0[2]	113,5±6,5[2]	1,3±1,3[2]	118,8±1,3[2]
ФДЭС (75 мг/кг) + Скополамин	94,4±13,4[2]	12,3±8,5[2]	107,8±8,5[2]	104,8±10,3[2]	1,8±1,2[2]	118,3±1,2[2]

Примечание: 1 – достоверные отличия по сравнению с интактными животными ($p \leq 0,05$); 2 – достоверные отличия по сравнению с контрольными животными ($p \leq 0,05$).

Выводы

1. Препарат ФДЭС показал эффективность при курсовом приёме, сравнимую с действием ноотропного препарата пирацетама.
2. Дозозависимости в выраженности фармакологического эффекта у тестируемых доз препарата ФДЭС не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т. А. Экспериментальная психофармакология ноотропов. Фармакология ноотропов (ред. Вальдман А. В., Воронина Т. А.). – М.: Медицина, 1989. – С. 91–98.

2. Николаева И.Г., Дымшеева Л.Д. Разработка средства, обладающего ноотропной активностью // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010; 2 (72): 201-204.

3. Giurgea C. Clinical significance of nootropil / C. Giurgea // Symposium UCB. – Belgium, 1976; 1–10.

4. Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Trofi mov S.S., Kravchenko E.V., Firova F.A., Molodavkin G.M., Voronina T.A., Seredenin S.B. GVS-111 an acyl-prolyl-containing dipeptide with nootropic properties.In: Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic drugs. – Graff ham Press Ltd. Edngurgh,UK. Eds S.B.Seredenin, V.Longo, G. Gaviraghi. 1994; 79–91.

5. Scondia V. Nootropic drugs // 21 Ann. Chechoslovak Psychopharmacological Meeting. – Iesenik Spa. 1979; 40–54.

SUMMARY

THE STUDY OF NEUROPROTECTIVE AGENTS ON THE BASIS OF ON THE (2E)-4-[2-(DIETHYLAMINO), ETHOXY]-4-EXABOT-2-ENVOY ACID IN BUTANEDIOATE IN THE TEST «CONDITIONAL REACTION OF PASSIVE AVOIDANCE OF PAINFUL STIMULATION»

Titovich I.A., 3rd year postgraduate; Sysoev U.I., 2d year postgraduate;
Zagladkina E.V., 4th year student, Romanyuk A.S., 4th year student, Shepeleva D.Y., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The study assessed the ability of a new neuroprotectant-tion-based tools on the basis of (2E)-4-[2-(diethylamino), ethoxy]-4-exabot-2-envoy acid butanedioate at a dose of 10 and 75 mg/kg to influence the learning ability of animals in the test "Conditional reaction of passive avoidance of a painful irritation" (passive avoidance reaction).

Keywords: *passive avoidance reaction, piracetam, aminoethanol.*

REFERENCES

1. Voronina T.A. Experimental study of neuroprotective drugs with the type of action / T.A. Voronin, R.U. Ostrovskaya // Sheets of the Pharmacological Committee. – 1998. – № 2. – P. 25-31.

2. Nikolaeva I.G., Dymsheeva L.D. Development means having nootropic activity / Bulletin ESSC SB RAMS. 2010; 2 (72): 201-204.

3. Giurgea C. Clinical significance of nootropil / C. Giurgea // Symposium UCB. – Belgium, 1976; 1–10.

4. Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Trofi mov S.S., Kravchenko E.V., Firova F.A., Molodavkin G.M., Voronina T.A., Seredenin S.B. GVS-111 an acyl-prolyl-containing dipeptide with nootropic properties.In: Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic drugs. – Graff ham Press Ltd. Edngurgh,UK. Eds S.B.Seredenin, V.Longo, G. Gaviraghi. 1994; 79–91.

5. Scondia V. Nootropic drugs // 21 Ann. Chechoslovak Psychopharmacological Meeting. – Iesenik Spa. 1979; 40–54.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *POTENTILLA ANSERINA* L.

Тютрина Е.С., студ. 5 курса
Руководитель: **Савельева Е.Е.,** канд. фарм. наук, доц.
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,
660022, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Российская Федерация

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

Представлен один из этапов процесса разработки методики количественного определения водорастворимых полисахаридов в надземной части Potentilla anserina L. – подбор оптимальных параметров экстракции водорастворимых полисахаридов, с использованием гравиметрического метода анализа.

Ключевые слова: *полисахариды, гравиметрия, Potentilla anserina*.

Лапчатка гусиная (*Potentilla anserina* L.) – многолетнее травянистое растение сем. *Rosaceae,* широко распространенное в лесной, лесостепной и степной зонах Сибири и Дальнего Востока [1].

Лапчатка гусиная обладает вяжущим, противовоспалительным, антисептическим, ранозаживляющим, мочегонным действием. Неофицинальные препараты на её основе применяют при катарактах желудка и кишечника, язвенной болезни желудка, при поносах, дизентерии, маточных кровотечениях. В народной медицине отвар всего растения пьют при желудочных заболеваниях, при болях, нервных судорогах у детей, экземах [2]. Так же, выявлена антиоксидантная [3], иммуномодулирующая активность полисахаридной фракции [4].

Лапчатка гусиная очень интересный объект для изучения, в связи с имеющимися данными о ее разнообразном химическом составе и фармакологических свойствах, которыми она обладает за счет этих веществ. В надземной части установлено содержание флавоноидов – гликозидов кемпферола (астрагалин,тилирозид), кверцетина (кверцитрин, изокверцитрин, 3-O-β-D-ксилозид и глюкуронид),мирицетина (мирицитрин), танинов, кумаринов (умбелиферон, скополетин) фенолкарбоновых кислот (галловая, ванилиновая, гентизиновая), полисахаридов [5].

Столь широкая область применения *P. anserina* L. обусловлена комплексом БАС, где не маловажное значение имеют полисахариды. Цель данной работы – определение оптимальных параметров экстракции водорастворимых полисахаридов из надземной части P. anserina L. для дальнейшей разработки методики количественного определения.

Экспериментальная часть

Надземная часть *P. anserina* L. была собрана во время цветения в Ермаковском районе Красноярского края. Сушили сырье в сухом, хорошо проветриваемом, прохладном месте.

Содержание водорастворимых полисахаридов определяли гравиметрически по следующей методике.

Аналитическую пробу сырья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм. Около 10,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в колбу со шлифом вместимостью 500 мл, прибавляли 200 мл воды очищенной. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и кипятили на электрической плитке в течение 30 мин. Экстракцию повторяли ещё 2 раза, используя по 200 и 100 мл воды в течение 30 мин каждый раз. Водные извлечения центрифугировали с частотой вращения 2500 об/мин в течение 20 мин и декантировали в мерную колбу вместимостью 500 мл через 5 слоев марли, вложенной в стеклянную воронку диаметром 66 мм и предварительно смоченной водой. Фильтр промывали водой и доводили объем раствора водой до метки (раствор А).

25,0 мл раствора А помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 75 мл спирта 95 %, перемешивали, подогревали на водяной бане при 60 °С в течение 5 мин. Через 30 мин извлечение центрифугировали с частотой вращения 2500 об/мин в течение 20 мин. Надосадочную жидкость фильтровали под вакуумом при остаточном давлении 13-16 кПа через высушенный до постоянной массы при температуре 100-105 °С стеклянный фильтр ПОР 16 диаметром 40 мм. Затем осадок количественно перенесли на тот же фильтр и промывали 15 мл смеси спирта 95 % и воды (3:1) и10 мл смеси этилацетата и спирта 95 % (1:1). Фильтр с осадком сушили сначала на воздухе, затем при температуре 100-105 °С до постоянной массы [6].

Содержание суммы полисахаридов в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 500 \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

где m_1 – масса фильтра, г;

m_2 – масса фильтра с осадком, г;

a – навеска сырья, г;

W – влажность сырья, %.

Для подбора оптимальных условий экстрагирования водорастворимых полисахаридов из надземной части лапчатки гусиной варьировали степенью измельчения сырья, а так же соотношением сырье : экстрагент.

Влияние степени измельчения сырья на выход биологически активных веществ, как правило, носит обратно пропорциональный характер: чем меньше степень измельчения, тем выше выход веществ. Данный факт связан с увеличением поверхности контакта фаз сырья с растворителем. Результаты исследования влияния степени измельчения надземной части лапчатки гусиной на выход водорастворимых полисахаридов представлен в таблице 1 (среднее значение из трёх определений). Как видно из таблицы, в качестве оптимальной степени измельчения является значение 1,0-2,0 мм, при котором извлекается наибольшее количество водорастворимых полисахаридов.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ НА СТЕПЕНЬ ЭКСТРАКЦИИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *P. ANSERINA* L.

Содержание суммы полисахаридов,%	Степень измельчения, мм		
	0,5-1,0	1,0-2,0	2,0-3,0
$\overline{x}$, %	4,65	4,89	4,20

Результаты определения влияния соотношения сырье: экстрагент на выход водорастворимых полисахаридов представлены в таблице 2 (среднее значение из трёх определений). Оптимальным соотношением сырье : экстрагент является 10:200.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ СООТНЕШЕНИЯ СЫРЬЕ : ЭКСТРАГЕНТ НА СТЕПЕНЬ ЭКСТРАКЦИИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *P. ANSERINA* L.

Содержание суммы полисахаридов,%	Соотношение сырье : экстрагент	
	10:200	10:300
$\overline{x}$, %	4,89	4,37

Вывод

Анализ полученных данных показывает, что трехкратная экстракция водорастворимых полисахаридов из надземной части лапчатки гусиной со степенью измельчения сырья 1,0–2,0 мм при соотношении сырье: экстрагент 10:200 дает наибольший процент выхода водорастворимых полисахаридов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Е.Е. Компонентный состав эфирного масла Potentilla anserina / Е.Е. Савельева, А.А. Ефремов, Е.А. Краснов, А.Н. Нарчуганов // Химия растительного сырья. 2014; 2: 111-114.

2. Мазнев Н. И. Энциклопедия лекарственных растений, 3-е изд., испр. и доп. – М.: Мартин, 2004. – С. 250.

3. Selenylation modification can enhance antioxidant activity of Potentilla anserina L. polysaccharide / B. Zhao at al // Int. J. Biol. Macromol. 2013; 58: 320-328.

4. Immunomodulatory activity in vitro and in vivo of polysaccharide from
Potentilla anserina / J.R. Chen at al // Fitoterapia. 2010; 81 (8): 1117-1124.

5. Tomczyk M., Latte K.P. Potentilla – A review of its phytochemical and pharmacological profile // J. of Ethnopharmac. 2009; 122 (2): 184-204.

6. Государственная фармакопея XI издания, вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – 325 с.

SUMMARY

OPTIMUM PARAMETERS' DETERMINATION OF WATER-SOLUBLE POLYSACCHARIDES' EXTRACTION FROM AN ELEVATED PART POTENTILLA ANSERINA L.

Tyutrina E.S., 5th year student
Krasnoyarsk State Medical University of professor V.F.Voyno-Yasenetsky;
1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, 660022, Russian Federation

One of the stages of the process of developing methods for quantitative determination of water-soluble polysaccharides in the aboveground part of *Potentilla anserina* L. is presented. – Selection of optimal parameters of extraction of water-soluble polysaccharides, using a gravimetric method of analysis.

Keywords: *polysaccharides, gravimetry, Potentilla anserina*.

REFERENCES

1. Savel'eva E.E. Chemical composition of essential oil Potentillaanserina/ E.E. Savel'eva, E.A. Efremov, A.N. Narchuganov // Chemistry of plant raw materials. 2014; 2: 111-114.
2. Maznev N.I. Encyclopedia of Medicinal Plants, 3rd ed., Rev. and ext. – M.:. Martin, 2004. – P. 250.
3. Selenylation modification can enhance antioxidant activity of Potentilla anserina L. polysaccharide / B. Zhao at al // Int. J. Biol. Macromol. 2013; 58: 320-328.
4. Immunomodulatory activity in vitro and in vivo of polysaccharide from Potentilla anserina / J.R. Chen at al // Fitoterapia. 2010; 81 (8): 1117-1124.
5. Tomczyk M., Latte K.P. Potentilla – A review of its phytochemical and pharmacological profile // J. of Ethnopharmac. 2009; 122 (2): 184–204.
6. State Pharmacopoeia of the XI Edition, Vol. 2. – M: Medicine, 1990. – P. 325.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ СМЕСИ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТАВОЛГОЛИСТНОГО

Убайдуллаева Х.А., ассистент-соискатель
Руководитель: **Асатов С.И.,** док. фарм. наук
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбека, 45, Республика Узбекистан

***E-mail*:** ubaydullaeva.1982@mail.ru

Разработана технология получения сухого экстракта из смеси надземных частей тысячелистника таволголистного и горца птичьего, взятых в соотношении 2:1. В статье приведены результаты стандартизации сухого экстракта тысячелистника таволголистного и горца птичьего. Сухой экстракт был стандартизован в соответствии с требованием ВФС по таким показателем как описание, подлинность, потери в массе при высушивании, микробиологическая чистота и количественное определение.

Ключевые слова: *стандартизация, микробиологическая чистота, количественное определение, методы контроля качества.*

Применение препаратов растительного происхождения в мировой медицинской практике имеет стойкую тенденцию к увеличению. Поэтому в настоящее время одной из основных задач фармацевтической науки является дальнейшее освоение новых технологий, разработка современных эффективных лекарственных средств на основе растительного сырья. Особое внимание обращается на необходимость использования доступных, в том числе культивируемых природных источников сырья, перспективных в плане внедрения созданных на их основе технологий новых препаратов.

Предварительные фармакологические исследования показали, что экстракт смеси надземных частей горца птичьего тысячелистника таволголистного обладает более высокой биологической активностью, чем экстракты отдельно взятых растений, причем наилучшие результаты получены для экстрактов смеси растений, взятых в соотношении 2:1 и проявляет высокую противовоспалительную, а также обладает гемостатическим действием.

В медицинской практике широко применяются различные формы галеновых препаратов, среди которых сухие экстракты водных извлечений занимают одно из ведущих мест. Это связано с тем, что вода, как экстрагент, обладает хорошей растворяющей и извлекающей способностью для многих групп физиологически активных веществ, биологически безвредна, доступна и химически индифферентна. Сухие экстракты содержат балластных веществ меньше, чем жидкие; они более стабильные, Сухие экстракты к тому же очень технологичны (легко отвешиваются, смешиваются, растворяются), чего нельзя сказать о густых. Из сухих экстрактов легко получить жидкую, мягкую, твердую, дозированную, удобную лекарственных форму.

Экспериментальная часть

Преимущество сухих экстрактов заключается в том, что решается проблема стандартизации качества исходного сырья и готовой продукции. Сухие экстракты являются наиболее рациональным типом экс-

трактов. Количество их непрерывно растет, несмотря на относительную сложность производства. Технологический процесс получения сухого экстракта состоит из следующих основных стадий. Фракцию частиц с размером 3-5 мм загружают в экстрактор и заливают экстрагент в количестве 1:11 по отношении к сырью. Экстракцию проводят два раза при температуре 60^0С. Продолжительность экстракции 30 мин. При постоянном перемешивании экстрагент отделяют от шрота в горячем виде. Объединенный экстракт сгущают в выпарном аппарате. При этом предварительно отгоняют до 80% спирта от его первоначального объема. Сухой экстракт получали методом мацерации в 3 ступени. Установлено, что наилучшие результаты даёт экстракция сырья при температуре кипения экстрагента (100^0С). Сухой экстракт стандартизировали согласно требованиям ГФ XI по следующим показателям: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное определение действующих веществ. Сухой экстракт получали распылительной сушкой предварительно частично упаренного извлечения. По внешнему виду сухой экстракт представляет собой тёмно коричневый гигроскопичный порошок со специфическим запахом.

Установление подлинности препарата проводили по качественным реакциям на основные действующие вещества: флаваноиды и органические кислоты.

0,1 г препарата, предварительно растертого в порошок, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл воды, перемешивают и доводят объем водой очищенной до метки. К 2 мл полученного фильтрата добавляют 5-6 капель 5 % спиртового раствора железа (III) хлорида; появляется зеленое окрашивание (флавоноиды).

0,1 г препарата, предварительно растертого в порошок, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 10 мл 40 % спирта этилового, перемешивают и доводят до метки тем же растворителем. При добавлении по каплям к 5 мл полученного раствора 0,015 % раствора натрия 2,6 – дихлорфенолиндофенолята наблюдается исчезновение окраски последнего (аскорбиновая кислота).

Содержание влаги в сухом экстракте определяли согласно ГФ XI, вып. I (с. 176). Показатель составил 4-5 %.

Методика определения тяжелых металлов соответствовала ГФ XI изд. К 1 г сухого экстракта прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигают, прокаливают. Полученный остаток обрабатывают при нагревании 5 мл насыщенного раствора аммония ацетата, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды и доводят объем фильтрата водой до 200 мл. 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,01% в препарате).

Микробиологическую чистоту сухого экстракта оценивали по требованиям ГФ XI, вып.2 (с. 193) "Методы микробиологического контроля лекарственных средств" и изменения № 2 от 25.09.2005 г. (категория 3.2). При этом в экспериментах, проведенных в пяти сериях, были получены удовлетворительные результаты, соответствующие указанным требованиям.

Числовые показатели сухого экстракта приведены в таблице.

Таблица

ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТАВОЛГОЛИСТНОГО И ГОРЦА ПТИЧЬЕГО

Лекарственная форма	Выход сухого экстракта	Описание	Растворимость	Содержание влаги	Тяжёлые металлы
Сухой экстракт	22 г	Тёмно- коричневый порошок с характерным ароматным запахом и слабым кисло-сладким вкусом	Легко растворим в воде и мало этиловым спирте	3,2	Не более 0,01

Количественное определение суммы флавоноидов проводили по методике, описанной в ГФ XI, вып. 2 (с. 324): 0,1 г (точная навеска) препарата, предварительно растертого в порошок, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 50% – ного горячего этилового спирта и перемешивают. После охлаждения до комнатной температуры объем раствора доводят тем же растворителем до метки. 3 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 3 мл 2 % алюминия хлорида, 1 каплю разбавленной уксусной кислоты и доводят объем раствора 96% этиловым спиртом до метки.

Раствор перемешивают и помещают в темное место. Через 40 минут раствор фильтруют через бумажный фильтр "белая лента" и сразу измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 400 нм в кювете с толщиной слоя 10мм. В качестве раствора сравнения используют раствор, приготовленным таким же образом, но без добавления раствора алюминия хлорида. Содержание суммы флавоноидов (Х), в % в пересчете на рутин вычисляют по формуле:

$$C == \frac{D_x \times 100x25xa_{cm}(1 \times 100xP)}{D_{cm} \times a_x(3 \times 100x25x100)},$$

где:

D_x – оптическая плотность испытуемого раствора;

$D_{ст}$ – оптическая плотность раствора рутина стандартного образца вещества свидетеля (СОВС);

a_x – масса навески препарата, в г;

$a_{ст}$ – масса навески рутина стандартного образца вещества свидетеля (СОВС), в г;

Р – содержание рутина в СОВС, в %.

Выводы

Разработана технология получения сухого экстракта из тысячелистника таволголистного и горца птичьего. Изучены технологические характеристики сухого экстракта. Оценку качества сухого экстракта оценивали в соответсвии с требованием ГФ XI. Установлено, что сухой экстракт отвечает всем требованиям НД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Х.У., Асатов С.И., Убайдуллаева Х.А. Биологическая активность таблеток сухого экстракта растений горца птичьего и тысячелистника таволголистного // Инфекция Иммунитет. Фармакология. 2014; 4: 133-137.

2. Асатов С.И.,Убайдуллаева Х.А. Технология сухого экстракта смеси надземных частей горца птичьего и тысячелистника таволголистного // Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука и бизнес. – Белгород, 2012. – С. 198 –200.

3. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация // Под ред. проф. В.Л. Багировой, В.А. Северцева. – СПб.: Спец.Лит, 2001. – 223 с.

SUMMARY

STANDARDIZATION OF THE DRY EXTRACT OBTAINED FROM TERRESTRIAL PARTS OF POLYGONUM AVICULALARE L. AND ACHILLEA FILIPENDULINAE L.

Ubaydullaeva Kh.A., competitor
Tashkent Pharmaceutical institute;
45, Aybek st., Tashkent, 100015, Republic of Uzbekistan

Developed a technology for producing dry extract from *Polygonum aviculalare* L. and *Achillea filipendulinae* L. Studied technological characteristics of dry extract. Assessment of the quality of dry extract was assessed in accordance with the requirement of the GF XI. It is established that the dry extract meet all requirement of ND.

Keywords: *standardization, microbiological purity, quantification, quality control methods.*

REFERENCES

1. Aliev H.U ., Asatov S.I., Ubaydullaeva Kh.A. Study of the biological activity of tablets composition of dry extract plants mixture of Polygonum aviculalare L. AND Achillea filipendulinae L. // Infection Immunity and Pharmacology. 2014; 4: 133-137.

2. Asatov S.I., Ubaydullaeva Kh.A. Dry extract technology // Claster approach.Fharmaceutical Socity. Education,Science and bisiness.Belgorod. – 2012. – P. 198-200.

3. Tinctures and extracts, elixirs and their standardization // red. V.l. Bagirova, V.A. Severtsev. – SPв.: Spec. Lit., 2001. – 223 p.

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА У КРЫС ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Uzuegbunam B.C., студ. 5 курса, Парфентьева А.О., студ. 4 курса, Makwana T., студ. 4 курса, Modise K., студ. 4 курса
Руководитель: **Сысоев Ю.И.,** асс.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** uzuegbunamb@yahoo.com

Оценено влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологических нарушений у крыс после черепно-мозговой травмы на модели «Controlled cortical impact injury». Проведено сравнение нейропротекторного действия изучаемого соединения с существующими аналогами, а также с адренотропными средствами – еще одной группой перспективных препаратов лечения последствий травмы мозга.

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма, нейропротекторые средства, производные аминоэтанола, открытое поле, цилиндр.*

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является актуальной медико-социальной и экономической проблемой для всех развитых стран, затрагивающей более 10 млн человек ежегодно. Также, она связана с высокими показателями летальности, стойкой нетрудоспособностью, инвалидизацией наиболее социально активной части общества. В Российской Федерации летальность в результате ЧМТ занимает второе место среди всех причин и составляет при тяжелой степени тяжести 60% и более, а среди причин развития инвалидизации ЧМТ занимает первое место. Огромны и экономические потери в связи с временной или стойкой утратой трудоспособности у пострадавших с ЧМТ. Например, в США ежегодные расходы, которые включают в себя потерю потенциального дохода пациента и родственников, стоимость неотложной помощи, а также другие медицинские расходы, такие как постоянный амбулаторный уход и реабилитация, оценивают в среднем в 4 млрд долларов [1].

Целью исследования явилось изучение нейропротекторной активности нового соединения аминоэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС) на модели черепно-мозговой травмы у крыс.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. Все эксперименты проводили в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. №199н "Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики". Крыс содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе, со свободным доступом к воде. Все опытные и контрольные животные были взяты из одного привоза и прошли карантин в течение 14 суток.

Исследования выполнены на 105 белых беспородных крысах самцах весом 250-300 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово» (г. Санкт-Петербург). В контрольной группе было 20 крыс, по 10 в опытных группах, 15 – в группе интактных животных.

Черепно-мозговую травму моделировали путем нанесения удара по определенному участку сенсомоторной коры. Для создания травмы животных наркотизировали внутрибрюшинным введением раствора хлоралгидрата (400 мг/кг), после чего проводили трепанацию черепа в левой лобной части черепа над зоной сенсомоторной коры. После этого в трепанационное отверстие, помещали подвижный стальной поршень диаметром 3 мм с ходом 4 мм, по которому с высоты 10 см ударял скользящий в железной трубке груз весом 50 г. Высверленную пластину возвращали на место, зашивали разрез кожи [2].

В качестве объекта исследования было выбрано соединение аминоэтанола с бутандиовой и транс-этилен-1,2-дикарбоновой кислотами (ФДЭС) в дозах 10 и 75 мг/кг. В качестве референсных препаратов использовали средства, традиционно применяемые в терапии черепно-мозговой травмы и нарушений мозгового кровообращения: производные аминоэтанола холина альфосцерат (100 мг/кг) и цитиколин (500 мг/кг), производное пирролидона пирацетам (1000 мг/кг), а также 2 перспективных нейропротектора – агонисты

альфа-2 адренорецепторов мафедин (5 мг/кг) и клонидин (40 мкг/кг). Все лекарственные средства вводили спустя 1 час после нанесения травмы и далее каждый день в одно и то же время в течение 7 дней.

На первые сутки после операции у животных оценивали выраженность неврологического дефицита в тесте «Стимулирования конечностей». Результаты выражали в сумме баллов.

На третьи сутки состояние животных оценивали, также, в тесте «Стимулирования конечностей». Дополнительно определяли общую двигательную (ОДА) и поисково-исследовательскую активность (ПИА) в тесте «Открытое поле».

На седьмые сутки проводили тесты «Цилиндр» и «Стимулирование конечностей».

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков при малом числе наблюдений с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, оценивали значимость различий при нормальном распределении количественных признаков с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых выборок), а при ненормальном распределении – с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (для сравнения двух попарно не связанных между собой вариационных рядов). Числовые данные, приводимые в таблицах, представлены в виде: средняя арифметическая (M) ± стандартная ошибка среднего (SEM). Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%.

Результаты и их обсуждение. В ходе эксперимента установлено, что ударное повреждение зоны сенсомоторной коры у крыс вызывает стойкий неврологический дефицит, наиболее выраженный в первые сутки после операции с постепенным улучшением состояния животных в течение последующих дней.

В тесте «Стимулирование конечностей» показатели контрольной группы на 1-е, 3-е и 7-е сутки были достоверно ниже показателей здоровых животных в 12,7, 2,7 и 1,8 раза, соответственно. Все испытуемые лекарственные средства на 7-е сутки давали достоверное улучшение функции передних и задних конечностей, за исключением пирацетама. Наиболее высокий результат показали крысы, получавшие клонидин, у которых были менее выраженные двигательные нарушения передних и задних лап, что позволило им набрать большее количество баллов, чем животным контрольной группы соответственно в 1,8 и 1,4 раза на 3-й и 7-й день после травмы (таблица 1).

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТУЕМЫХ ЖИВОТНЫХ В ТЕСТЕ «СТИМУЛИРОВАНИЕ КОНЕЧНОСТЕЙ НА 1, 3 И 7 СУТКИ ПОСЛЕ ЧМТ»

Группа	1-й день	3-й день	7-й день
Интактные (n=15)	14±0,0*	14±0,0*	14±0,0*
Контроль (n=18)	**1,1±0,4**	**5,2±0,3**	**7,8±0,4**
Х. Альфосцерат, 100 мг/кг (n=9)	1,9±0,4	6,4±0,2*	9,8±0,7*
Цитиколин, 500 мг/кг (n=6)	1,7±0,7	8,3±0,6*	11,3±0,3*
Пирацетам, 1000 мг/кг (n=9)	1,6±0,6	6,9±0,6*	8,9±0,9
ФДЭС, 75 мг/кг (n=10)	1,9±0,6	8,3±1,0*	9,6±0,6*
ФДЭС, 10 мг/кг (n=9)	1,2±0,5	8,2±0,3*	10,2±0,6*
Мафедин, 5 мг/кг (n=8)	2,0±0,6	8,9±0,5*	10,6±0,7*
Клонидин, 40 мкг/кг (n=8)	2,0±0,7	9,5±0,9*	10,6±0,6*

* – $p<0.05$ по сравнению с контролем

На 3-й день после травмы у крыс контрольной группы наблюдалось достоверное снижение общей двигательной и поисково-исследовательской активности в тесте «Открытое поле» по сравнению с группой интактных животных. Группа, получавшая ФДЭС в дозе 10 мг/кг, имела достоверно более высокие значения ОДА и ПИА по сравнению с контролем соответственно в 5 и 3 раза. Также достоверное улучшение общей двигательной активности (в 3,5 раза) по сравнению с контролем продемонстрировал клонидин (таблица 2).

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ОДА И ПИА ТРАВМИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ» НА 3 СУТКИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ

Группа	ОДА	ПИА
Интактные (n=13)	27,5±2,6*	9,1±1,5*
Контроль (n=16)	**4,8±1,1**	**0,6±0,3**
Х. Альфосцерат, 100 мг/кг (n=8)	5,1±2,3	0,8±0,5
Цитиколин, 500 мг/кг (n=8)	7,5±2,1	0,7±0,3
Пирацетам, 1000 мг/кг (n=9)	6,3±1,6	0,4±0,2
ФДЭС, 75 мг/кг (n=8)	8,8±2,8	0,9±0,5
ФДЭС, 10 мг/кг (n=10)	23,9±5,4*	1,8±0,4*
Мафедин, 5 мг/кг (n=6)	3,2±1,5	0,7±0,3
Клонидин, 40 мкг/кг (n=9)	16,9±3,7*	2,2±0,8

* – $p<0.05$ по сравнению с контролем

В тесте «Цилиндр» на 7 сутки у травмированных животных можно было наблюдать статистически значимое снижение частоты использования передней лапы, расположенной контролатерально к месту повреждения. Достоверное улучшение по сравнению с контрольной группой наблюдалось у крыс, получавших пирацетам, ФДЭС (10 мг/кг) и клонидин соответственно в 4, 3 и 2,3 раза (таблица 3).

Таблица 3

ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРЕДНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ЖИВОТНЫМИ В ТЕСТЕ «ЦИЛИНДР» НА 7 СУТКИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ

Группа	ИЛ, %	КЛ, %	Обе, %
Интактные (n=13)	24,2±4,8	18,6±2,9*	57,2±5,2
Контроль (n=16)	**62,6±4,6**	**5,9±2,0**	**31,5±4,5**
Х. Альфосцерат, 100 мг/кг (n=8)	57,5±10,3	2,7±1,4	44,0±10,3
Цитиколин, 500 мг/кг (n=8)	70,8±7,0	3,8±1,8	25,4±7,0
Пирацетам, 1000 мг/кг (n=9)	57,2±6,6	24,0±7,1*	18,8±5,2
ФДЭС, 75 мг/кг (n=8)	65,5±5,0	8,3±1,0	9,6±0,6
ФДЭС, 10 мг/кг (n=10)	44,9±7,8	17,5±3,7*	37,6±7,3
Мафедин, 5 мг/кг (n=6)	58,0±7,7	12,6±3,3	29,4±8,7
Клонидин, 40 мкг/кг (n=9)	64,7±7,0	13,8±3,1*	21,5±6,3

* – $p<0.05$ по сравнению с контролем

Выводы

1. После ЧМТ новое производное диэтиламиноэтанола в дозах 10 мг/кг и 75 мг/кг продемонстрировало достоверное улучшение двигательной функции у крыс в тесте «Стимулирование конечностей» на 3-е и 7-е сутки по сравнению с группой контрольных животных. Однако, его эффективность оказалась ниже цитиколина (500 мг/кг), мафедина (5 мг/кг) и клонидина (40 мкг/кг).

2. В тесте «Открытое поле» ФДЭС (10 мг/кг) достоверно увеличивал показатели ОДА и ПИА по сравнению с контролем.

3. ФДЭС в дозе 10 мг/кг достоверно увеличивал частоту использования травмированными животными конролатеральной передней конечности в тесте «Цилиндр». Из средств сравнения схожий эффект показал только пирацетам (1000 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Amcheslavsky V.G. The use of citicoline (ceraxon) in the treatment of brain injuries. Therapy. 2016; 2(6): 76-80.
2. Isaev N.K., Novikova S.V., Stelmashook E.V. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant skqr1 decreases trauma-induced neurological deficit in rat. Biochemistry (Moscow). 2012; 77(9): 996–999.

SUMMARY

THE EFFECT OF A NEW DIETHYLAMINOETHANOL COMPOUND ON NEUROLOGIC DEFICIT IN RATS AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY

Uzuegbunam B.C., 5th year student, Parfenteva A. O., 4th year student,
Makwana T., 4th year student, Modise K., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The effect of a new diethylaminoethanol derivative on neurological deficit in rats after traumatic brain injury in the «Controlled cortical impact injury» model was assessed. In addition, neuroprotective properties of the agent under study were compared with existing analogues and most importantly, with adrenotropic drugs – one of the most perspective pharmacological group for the treatment of the outcome of brain trauma.

Keywords: *traumatic brain injury, neuroprotective drugs, aminoethanol derivatives, open field, cylinder.*

REFERENCES

1. Amcheslavsky V.G. The use of citicoline (ceraxon) in the treatment of brain injuries. Therapy. 2016; 2(6): 76-80.
2. Isaev N.K., Novikova S.V., Stelmashook E.V. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant skqr1 decreases trauma-induced neurological deficit in rat. Biochemistry (Moscow). 2012; 77(9): 996–999.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ТРАВЕ *IRIS LACTEA* (PALL.) И *SOLIDAGO CANADENSIS* (L.)

Уэйли А.К., студ. 4 курса
Руководитель: **Лужанин В.Г.,** канд. биол. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** 9968639@gmail.com

Проведен сравнительный анализ полифенолов, а именно, флавоноидов, содержащиеся в двух анализируемых нами растениях – касатике молочно-белом (*Iris lactea* (Pall.)) и золотарнике канадском (*Solidago canadensis* (L.)).

Ключевые слова: *Iris lactea, Solidago canadensis, флавоноиды, эмбинин, ВЭЖХ-анализ, экстракция.*

Основная группа полифенольных соединений, содержащиеся в *Iris lactea* и *Solidago canadensis*, являются флавоноиды. В роде *Iris* изофлавоноиды являются самой распространенной группой флавоноидов, но содержатся преимущественно в подземных органах растений. Второй по распространенности группой флавоноидов, встречаемые в роде *Iris*, являются флавоны, которые преимущественно встречаются в надземных органах. Характер гидроксилирования флавонов при этом носит различный характер. В кольце А преимущественно встречаются гидроксильные группы в положении 5 и 7, хотя часто совместно имеется дополнительное гидроксилирование в положении 6 или 8. В кольце В преимущественно имеется гидроксилирование в 4`-положении. Также часто встречается совместное О-метилирование и О-гликозилирование. В роде *Iris* редко встречаются свободные агликоны флавоноидов [1]. Характерной чертой *Iris lactea* является наличие С-гликозилирование флавонов в положении 7 [2;3;4].

В роде *Solidago* преобладающей группой флавоноидов являются флавонолы. Кольцо А чаще всего имеет гидроксилирование в положении 5 и 7, в то время как кольцо В в основном имеет 4` или 3`,4`-характер гидроксилирования. Особой чертой флавоноидов, содержащихся в *Solidago canadensis*, является О-гликозилирование гидроксила в положении 3 кольца С. Также характерной чертой травы *Solidago canadensis* является совместное присутствие как О-гликозидов флавоноидов, так и их соответствующие агликоны [4]. В результате анализа литературных данных, путем ВЭЖХ с использованием стандартов было определено содержание в *Solidago canadensis* следующих О-гликозидов флавонолов и их соответствующие агликоны – рутин, изокверцетрин, кверцетрин, гиперозид, афзелин и никотифлорин [5].

Экспериментальная часть

В траве *Iris lactea* нами были обнаружены шесть С-гликозидов. Из них один является эмбинин, а остальные пять являются его ацетатными производными. Из обнаруженных шести гликозидов нами были выделены четыре С-гликозида, включая сам эмбинин и три его ацетатных производных – два диацетата и один моноацетат – 4‴-*O*-ацетил-эмбинин, 2‴,4‴-*O*-диацетил-эмбинин и 6″,4‴-*O*-диацетил-эмбинин. Все выделенные соединения представляют собой новые природные соединения.

Из травы *Solidago canadensis* нами был получен этанольный экстракт путем мацерации измельченного сырья в 95% этаноле в течении 5 дней. Этанольный экстракт был в дальнейшим поделен на гексановую, этилацетатную, дихлорметановую и метанольную фракцию путем его нанесения на сорбент – силикагель с последующей вакуумной хроматографией. По предварительным данным ВЭЖХ-анализа при длине волны детектора – 210нм и 254нм. Большинство полифенолов содержатся в метанольной фракции. Нами была получена хроматограмма метанольной фракции (рис. 1).

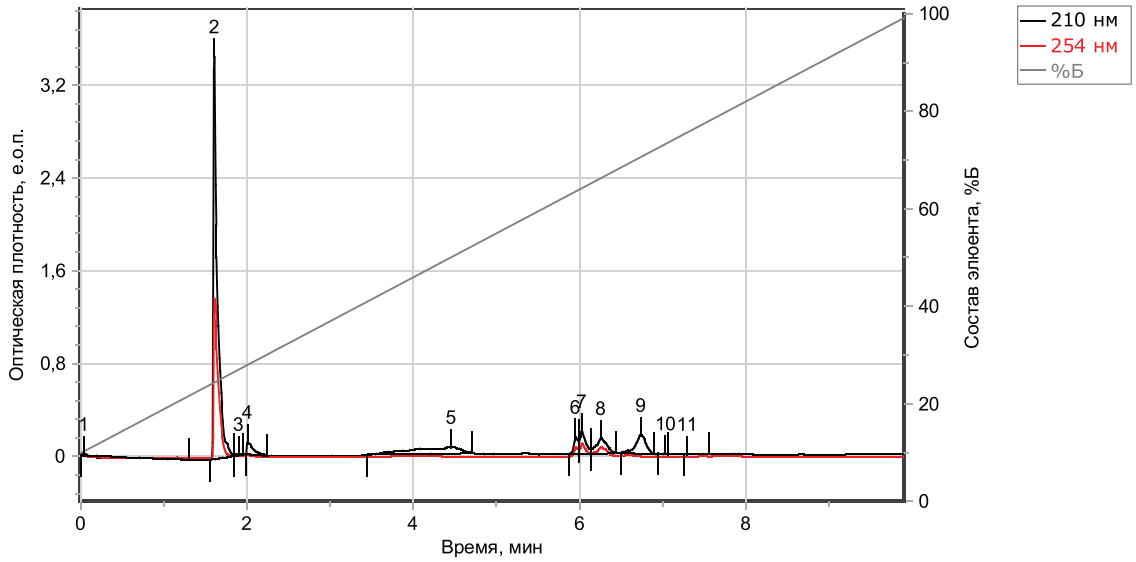


Рис. 1. Хроматограмма метанольной фракции *Solidago canadensis*.
Градиент – ацетонитрил: вода. Б – % содержания ацетонитрила в элюенте.
Черный цвет – анализ при длине волны 210 нм, красный цвет – анализ при длине волны 254 нм.

Выводы

По хроматограмме метанольной фракции *Solidago canadensis* (L.) можно сделать вывод о совместном содержании гликозидов (до t_R=2 мин) и агликонов (после t_R=6 мин) флавоноидов по поглощению при 254 нм, что соответствует данным, полученных литературным анализом. Из травы *Iris lactea* выделенные нами флавоноиды представляли собой производные 5-гидрокси-4`,7-диметоксифлавона, являющегося одним из распространенных типов флавононых структур рода *Iris*. В результате наших исследований удалось подтвердить литературные данные по распространенности флавоноидов в родах *Iris* и *Solidago* на примере двух видов – *Iris lactea* и *Solidago canadensis*. На данный момент предпринимается дальнейшее препаративное выделение и анализ компонентов полученных фракций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flavonoids of the Genus Iris (Iridaceae) Hui Wang, Yanmei Cui and Changqi Zhao. College of Life Science, Beijing Normal University, Beijing 100875, P. R. China.
2. Pryakhina N.I., Sheichenko V.I., Blinova K.F. Chem. Nat. Compd. 1984; 20: 554-559.
3. Shen W.J., Qin, M.J., Shu P., Zhang C.F. Chin. Chem. Lett. 2008; 19: 821-824.
4. Kawase A.; Yagishita K. Agric. Biol. Chem. 1968; 32: 537-538.
5. Apati P., Szentmihályi K., Balázs A. et al. Chromatographia. 2002; 56: 65.

SUMMARY

Whaley A.K., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Comparative analysis of the polyphenol content – namely flavonoids of *Solidago canadensis* (L.) and *Iris lactea* (Pall.) grass has been conducted.

Keywords: *Solidago canadensis, Iris lactea, flavonoids, embinin, extraction.*

REFERENCES

1. Flavonoids of the Genus Iris (Iridaceae) Hui Wang, Yanmei Cui and Changqi Zhao. College of Life Science, Beijing Normal University, Beijing 100875, P. R. China.
2. Pryakhina N.I., Sheichenko V.I., Blinova K.F. Chem. Nat. Compd. 1984; 20: 554-559.
3. Shen W.J., Qin, M.J., Shu P., Zhang C.F. Chin. Chem. Lett. 2008; 19: 821-824.
4. Kawase A.; Yagishita K. Agric. Biol. Chem. 1968; 32: 537-538.
5. Apati P., Szentmihályi K., Balázs A. et al. Chromatographia. 2002; 56: 65.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КАРБОНАТ-ИОНОВ МЕТОДОМ ПРЯМОЙ ПОТЕНЦИОМЕТРИИ

Филиппов Д.А., студ. 2 курса, Педченко Е.А., студ. 2 курса
Руководитель: **Родионова Е.Ю.,** канд. хим. наук, ст. преп.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** denis.filippov0@gmail.com, Jane-Ki-Tensh1@yandex.ru

Определены особенности применения метода прямой потенциометрии для измерения концентрации карбонат-ионов на pH-метре – иономере АНИОН 4100 с использованием хлорсеребряного электрода и ионоселективного плёночного электрода Вольта-4008 на определение CO_3^{2-}.

Ключевые слова: *прямая потенциометрия, карбонат-ионы, гидрокарбонат-ионы, определение концентрации, потенциал, ЭДС, плёночный электрод, pH-метр, иономер.*

Данная работа посвящена особенностям применения метода прямой потенциометрии для определения концентрации карбонат-ионов. Карбонат-ионы в больших количествах встречаются в природе в составе минералов (кальцит, доломит, магнезит, витерит и др.), в почвах и природных водах. Присутствие гидрокарбонатов кальция и магния обуславливает жёсткость воды. Так, на металлических поверхностях при повышенной температуре из этих гидракарбонатов образуется накипь. Кроме всего вышеперечисленного карбонат кальция (Е-170) используется в пищевой и непищевой промышленности как краситель, разрыхлитель, антислёживающее соединение и регулятор кислотности [1]. Формально карбонат кальция безвреден для человеческого организма и даже содержится в составе препаратов, применяемых для восполнения недостатка кальция. Он участвует в образовании костных тканей, необходим для поддержания

нормальной работы сердца и свёртываемости крови, однако при избытке или неусвояемости организмом может приводить к образованию камней, кальцинации сосудов. Сами карбонат-ионы участвуют в поддержании буферной ёмкости крови. Гидракарбонат натрия (сода) также широко используется в пищевой промышленности (Е-500) [1]. В воде он даёт щелочную реакцию и может служить, например, временным средством помощи при повышенной кислотности желудка.

В настоящее время для определения концентрации карбонат-ионов в основном используется методика кислотно-основного титрования. Регистрация точки эквивалентности может проводиться двумя методами: в присутствии индикатора – фенолфталеина или по кривой потенциометрического титрования, снятой на pH-метре. Эти методы позволяют определить концентрации от 30 мг/л ($2{,}8\cdot10^{-4}$ моль/л) [2], однако в присутствии других соединений, обладающих кислотно-основными свойствами, таких как гидрофосфат-ионы, ионы железа или даже белковые соединения, данный метод будет неточным. Основной целью данной работы является исследование возможностей применения метода прямой потенциометрии, не имеющего указанного недостатка, для определения карбонат-ионов.

Экспериментальная часть

Разработка методики определения карбонат-ионов проводилась на pH-метре – иономере АНИОН 4100 с использованием хлорсеребряного электрода и ионоселективного плёночного электрода Вольта-4008 на определение CO_3^{2-}, позволяющего определять концентрации карбонат-ионов от 0,6 мг/л (10^{-5} – $5\cdot10^{-2}$ моль/л) при значениях pH=6-9. Проведению измерений могут мешать ацетат-, сульфат- и тиоционат-ионы.

Для измерений была приготовлена серия растворов с концентрациями карбонат-ионов в диапазоне, доступном для измерения данным электродом. Параллельно с измерением ЭДС на иономере проводилось измерение pH на pH-метре Hanna HI 8314.

Согласно уравнению Нернста, потенциал плёночного электрода, используемого для определения концентрации карбонат-ионов, будет равен:

$$\varphi = \varphi_0 - \frac{RT}{zF}\ln a_{CO_3^{2-}},$$

где φ_0 – стандартный электродный потенциал плёночного электрода для определения карбонат-ионов;

R – газовая постоянная, равная 8,31 ($\frac{\text{Дж}}{\text{моль}\cdot\text{К}}$);

T – температура; z – заряд; F – число Фарадея; $a_{CO_3^{2-}}$ – активность карбонат-ионов [3].

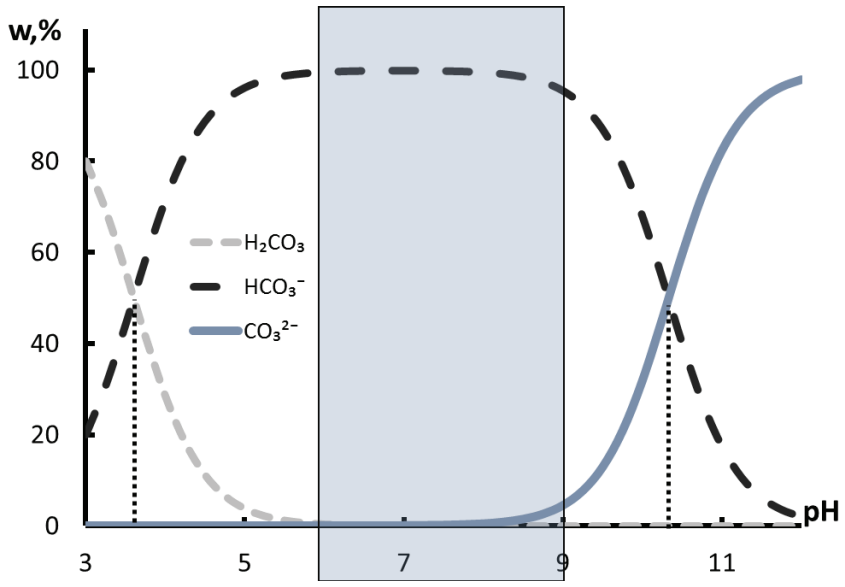


Рис. 1. График зависимости концентрации карбонат-ионов в мольных процентах от значения pH.

Потенциал хлорсеребряного электрода, заполненного насыщенным хлоридом калия $\varphi_{AgCl/Ag,\ Cl^-}$, в условиях измерения остается постоянным. Тогда зависимость ЭДС от концентрации карбонат-ионов должна быть линейной.

В водных растворах в зависимости от значений pH могут присутствовать различные формы карбонат-ионов (рис. 1).

В диапазоне pH, рекомендуемом для измерения электродом Вольта-4008, в водном растворе преимущественно находятся карбонат- и гидрокарбонат-ионы (на рис. 1 эта область выделена серым прямоугольником). Это может означать, что электрод, предназначенный для измерения CO_3^{2-}, измеряет также и концентрацию HCO_3^-. Для того, чтобы проверить, влияют ли на потенциал электрода только карбонат-ионы, или также гидрокарбонат-ионы, рассчитаем их концентрации исходя из измеренных значений pH по уравнению:

$$pH = pK_a + lg\frac{C_{A^-}}{C_{HA}},$$

где pK_a – отрицательный логарифм константы диссоциации;

C_{A^-} – концентрация анионной формы ($\frac{моль}{л}$);

C_{HA} – концентрация протонированной формы ($\frac{моль}{л}$) [3].

Из результатов расчёта и по данным измерений был построен график зависимости ЭДС от отрицательного логарифма концентраций карбонат-ионов, гидрокарбонат-ионов и общей концентрации карбоната калия (рис. 2).

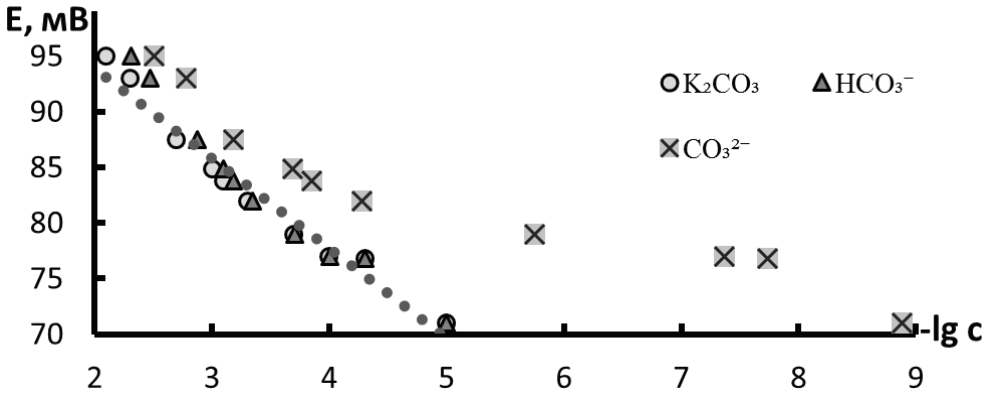


Рис. 2. График зависимости ЭДС от отрицательного логарифма концентраций карбонат-ионов, гидрокарбонат-ионов и общей концентрации карбоната калия.

Из полученного графика видно, что зависимость ЭДС от отрицательного логарифма концентрации карбонат-ионов не является линейной. Следовательно, электрод измеряет суммарную концентрацию карбонат- и гидрокарбонат-ионов, находящихся в растворе.

Выводы

Использование метода прямой потенциометрии позволяет значительно упростить измерения карбонат-ионов при наличии соответствующего оборудования и калибровочного графика. Данный метод свободен от влияния различных примесей в водном растворе, обладающих кислотно-основными свойствами, позволяет измерять суммарную концентрацию карбонат- и гидрокарбонат-ионов и может использоваться для исследования сорбции этих ионов на различных веществах, например, на гемоглобине [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Сарафанова Л.А. Пищевые добавки: Энциклопедия / Л.А. Сарафанова. – СПб: ГИОРД, 2004. – 808 с.

2. Руководство по анализу воды. Питьевая и природная вода, почвенные вытяжки / А.Г. Муравьев, В.В. Данилова, Н.А. Осадчая и др.; ред. А.Г. Муравьев. – СПб.: «Крисмас+», 2011. – 264 с.

3. Беляев А.П. Физическая и коллоидная химия: учебник. / А. П. Беляев, В. И. Кучук; ред. А. П. Беляева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 752 с.

4. Родионова Е.Ю. Электрокинетические свойства гемоглобина в водных растворах 1-, 2- и 3-зарядных ионов / Е.Ю. Родионова, И.Б. Дмитриева, А.С. Чухно // Бутлеровские сообщения. 2013; 34 (6): 135-140.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE CONCENTRATION CARBONATE IONS BY DIRECT POTENTIOMETRY

Filippov D.A., 2nd year student, Pedchenko E.A., 2nd year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The features of the method of direct potentiometry have been defined for measurement of the concentration of carbonate ions on the pH-meter – ionometer ANION 4100 by using chloro-silver electrode and ion-selective membrane electrode Volta-4008 determinating the CO_3^{2-}.

Keywords: *direct potentiometry, carbonate ions, bicarbonate ions, the determination of concentration, potential, EMF, membrane electrode, pH-meter, ionometer.*

REFERENCES

1. Sarafanova L.A. Food additives: Encyclopedia / L.A. Sarafanova. – SPb.: "GIORD", 2004. – 808 p.

2. Guidelines for water analysis. Drinking and natural water, soil extracts / A.G. Muraviev, V.V. Danilova, N.A. Osadchaya etc.; ed. A.G. Muraviev. – SPb.: "Christmas +", 2011. – 264 p.

3. Belyaev A.P. Physical and Colloid Chemistry: the textbook / A.P. Belyaev, V. I. Kuchuk; ed. A.P. Belyaev. – M.: GEOTAR Media, 2012. – 752 p.

4. Rodionova E.Y. Electrokinetic properties of hemoglobin in aqueous solutions of 1-, 2- and 3-charged ions / E.Y. Rodionova, I.B. Dmitrieva, A.S. Chukhno // Butlerov Communications. 2013; 34 (6): 135-140.

ИЗУЧЕНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ГЕЛЯ ДЕКСПАНТЕНОЛА

Хаджиметова К.Р., магистр 2 года обучения
Руководитель: **Кариева Ё.С.,** докт. фарм. наук, доц.
Ташкентский фармацевтический институт,
100015, Ташкент, ул. Ойбека, 45, Республика Узбекистан

***E-mail*:** pharmi@pharmi.uz

Проведены исследования по изучению ранозаживляющего действия воспроизведенного препарата – геля декспантенола в сравнении с мазью «Бепантен». Результаты экспериментов по изучению специфической активности разработанного генерического препарата свидетельствуют о наличии у него выраженного ранозаживляющего действия, не уступающего препарату сравнения.

Ключевые слова: *декспантенол, гель, воспроизведенный препарат, ранозаживляющее действие.*

Воспроизведенные лекарственные препараты занимают лидирующее место на мировом фармацевтическом рынке. Данное обстоятельство, прежде всего, объясняется их более низкой себестоимостью по сравнению с оригинальными препаратами. Одновременно с этим, одним из основных требований, предъявляемых к генерикам, является обеспечение фармакотерапевтической эффективности, сравнимой с данным показателем оригинального препарата [1].

Учитывая вышеизложенное, в данном сообщении приведены результаты изучения ранозаживляющего действия воспроизведенного геля декспантенола, разработанного в Ташкентском фармацевтическом институте, на модели искусственных операционных ран у крыс.

Экспериментальная часть

В качестве препарата сравнения использовали мазь «Бепантен» фирмы "Байер Консьюмер Кэр АГ", Швейцария. Опыты по определению ранозаживляющего действия обоих препаратов были проведены на 30 белых беспородных крысах массой 120±20 г по 10 голов в каждой из 3-х групп [2].

Лечение начинали сразу после воспроизведения патологии. Гель декспантенола и мазь «Бепантен» наносили 1 раз в сутки до полного выздоровления. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

МОДЕЛИ ПОСЛОЙНОЙ КОЖНОЙ РАНЫ У КРЫС

Препараты	Средняя площадь ран, мм^2					
	Исход.	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки	21 сутки
Контроль (1 группа)	21±1,1	19,0±1,4	18,6±1,2	10,7±0,6	4,5±0,2	0,75±0,004
Гель декспантенола (2 группа)	19±2,0	12,7±1,1*	11,7±0,2*	6,3±0,2*	2,5±0,04*	0±0*
Мазь «Бепантен» (3 группа)	29±2,0	13,0±1,6	12,4±1,1	7,7±0,6	2,9±0,2	0,06±0,1

*P < 0,01 по отношению к контролю

Как видно из полученных данных, у контрольных животных спустя сутки после травмы площадь ран превышала операционную в 2,1 раза. У контрольных крыс в этот период края и дно раны были отечными, на поверхности находился экссудат.

На 3-7-е сутки наблюдения характеристика ран оставалась прежней. На поверхности раны образовалась тонкая коричнево-багровая корочка, достаточно плотно прилегающая ко дну раны. У 2-х из 6 крыс наблюдали нагноение. Следует отметить, что эпителизация дефекта у контрольных крыс протекала медленно. В дальнейшем поверхность ран постепенно затягивалась, полное заживление произошло на 28-34 сутки. На месте кожного дефекта образовался полноценный регенерат с шерстяным покровом.

При цитологическом исследовании отпечатков из экспериментальных ран на 1 сутки по М.П. Покровской в контрольной группе животных обнаруживалось снижение защитной клеточной реакции, дегенеративный характер изменений. Это выражалось в значительной деструкции и дегенерации нейтрофилов, наличии выраженной микрофлоры без признаков активного фагоцитоза. Цитограммы на 7 сутки показали нейтрофильную реакцию, но при этом наблюдалась тенденция к увеличению количества макрофагов и полибластов, что подтверждает усиление репаративного процесса.

У животных, леченных гелью декспантенола и мазью «Бепантен», в течение первых 4-6 дней раны оставались сухими, не кровоточили, не нагнаивались. Образовавшаяся корочка была плотной и темной.

Спустя 6-7 суток под действием геля декспантенола и мази «Бепантен», в ранах просматривались сочные, зернистые грануляции. На 5-7 сутки корочки отпадали. Эпителиальный клин, образовавшийся на 3-7-е сутки, разрастаясь, привел к ранней и полной эпителизации кожного дефекта, завершившегося на 10-14 сутки. В дальнейшем к 14-21 суткам происходило полное восстановление эпидермиса с новообразованием дериватов (волосяных мешочков и железистых элементов).

В цитограмме на 1-3 сутки эксперимента отмечались признаки регенерации и повышения защитных клеточных реакций: нейтрофилы становились более сохранными, появлялись макрофаги, профибробласты, полибласты. В дальнейшем, процесс регенерации становился еще выраженнее: наблюдалось вызревание профибробластов в фибробласты. Наступающая эпитализация ран выражалась в образовании пластов молодых клеток плоского эпителия.

Таким образом, под влиянием геля декспантенола и мази «Бепантен» репаративные процессы при кожном дефекте у крыс протекают быстрее, чем у не леченных животных.

Также в процессе лечения проводилось динамическое наблюдение за течением раневого процесса с контролем сроков очищения и заживления ран.

На 3 сутки у животных 2 и 3 групп наблюдалось уменьшение гиперемии кожи и отек вокруг ран. Площадь ран под действием геля декспантенола сократилась на 3-и сутки лечения с 19±2,0 до 12,7±1,1 мм^2

или на 33,2% , а при применении мази "Бепантен» – с 29±2,0 мм^2 до 13±1,6 мм^2, т.е. на 55,2%. В контроле площадь раны сократилась с 21±1,1 мм^2 до 19±1,4% мм^2 или на 9,5 % по отношению к исходу.

На 7 сутки у животных этих групп перфокальные воспалительные изменения вокруг раны стихали. Поверхность раны очищалась, появлялись грануляции. К этому сроку площадь раневой поверхности по отношению к исходу уменьшилась под действием геля декспантенола с 19±2,0 до 6,3±0,2 мм^2, т.е. на 66,8%; мази «Бепантен» – с 29±2,0 мм^2 до 7,7±0,6 мм^2, или на 73,4%, тогда как в контроле площадь ран уменьшилась с 21±1,1 до 10,7±0,6 мм^2, или на 49%.

К 14 суткам у животных опытных групп раневые поверхности активно гранулировали. Площадь ран уменьшалась при применении геля декспантенола на 93%, мази «Бепантен» – на 96%, контроля – на 80%.

Результаты лечения (сроки очищения и заживления ран, а также скорость заживления ран на 7 сутки) приведены в таблице 2.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НАКОЖНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАН ГЕЛЕМ ДЕКСПАНТЕНОЛА В СРАВНЕНИИ С МАЗЬЮ "БЕНПАНТЕН" (M±m; n=10)

№, гр.	Препарат	Сроки, дни		Скорость заживления ран на 7 сутки
		Очищение ран	Заживление ран	
1	Контроль	11±1,2	31±2,0	54
2	Гель декспантенола	6±1,0	20±2,0	72
3	Мазь «Бепантен»	8±1,0	18±1,0	73

*P < 0,01 по отношению к контролю

Из таблицы видно, что очищение ран в контрольной группе животных происходило на 10-12 сутки. При применении геля декспантенола – на 5-7 сутки, мази «Бепантен» – на 7-9 сутки. При этом заживление ран в контроле происходило на 29-33 сутки, при лечении гелем декспантенола – на 18-22 сутки, мазью «Бепантен» – на 17-19 сутки. Скорость заживления ран на 7 сутки в контроле составила 49%, под действием геля декспантенола – 66,8%, мази «Бепантен» – 73,4%.

Вывод

Проведенные исследования специфической активности воспроизведенного геля декспантенола свидетельствуют о ярко выраженном ранозаживляющем действии препарата, не уступающим по эффективности препарату сравнения – мази «Бепантен».

ЛИТЕРАТУРА

1. Сарсенбаева С.С. Оригинальные препараты и генерики: качественный выбор. Ибуфен // Медицина. 2015; 3 (153): 105-110.

2. Методические рекомендации по доклиническому изучению дерматотропных лекарственных средств / Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // Под ред. Миронова А.Н. – М., 2012. – С. 944.

SUMMARY

STUDYING WOUND-HEALING ACTION OF REPRODUCTED GEL DEXPANTENOL

Khadjimetova K.R., 2th year postgraduate student
Tashkent Pharmaceutical institute;
45, Aybek st., Tashkent, 100015, Republic of Uzbekistan

There have been conducted researches on studying wound-healing action of reproductive preparation-gel dexpantenol in comparison with an ointment "Bepanten". There have been obtained results on studying specific

activity of the developed generic preparation and they are evidence of occurring in it expressive wound-healing action, which is equal with comparing preparation.

Keywords: *dexpantenol, gel, reproductive preparation, wound-healing action.*

REFERNCES

1. Sarsenbaeva S.S. Original preparations and generics: qualitative choice. Ibufen // Medicine. 2015; 3 (153): 105-110.

2. Methodical recommendations on pre-clinical studying dermatothropic medicinal substances / Instruction on conducting pre-clinical researches of medicinal substances. Part 1 // Edited by Mironova A.N. – M., 2012. – P. 944.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОКСОДОЛОЛА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ СОРБЕНТА

Черепанова Я.А., студ. 5 курса

Руководители: **Саушкина А.С.**, канд. фарм. наук, доц.; **Самоукова Т.С.**, ст. преп.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** yanina.cherepanova@pharminnotech.com

Целью исследования являлась разработка идентификации проксодолола гидрохлорида методом тонкослойной хроматографии.

Ключевые слова: *идентификация, проксодолола гидрохлорид, тонкослойная хроматография.*

Для определения подлинности субстанции проксодолола гидрохлорида использован метод тонкослойной хроматографии. Предварительно было установлено, что оптимальными для хроматографирования являются концентрация проксодолола гидрохлорида 1,25% и растворитель хлороформ.

Для приготовления анализируемого раствора 0,05 г субстанции проксодолола гидрохлорида, соответствующей требованиям нормативного документа, растворяли в 4 мл хлороформа квалификации чда.

С целью достижения оптимальной хроматографической подвижности проксодолола были исследованы хроматографические пластинки Sorbfil, Silufol, Amsorb (табл. 1), которые наиболее часто используются в Фармакопеях различных государств, в том числе и в ГФ РФ 13 издания, для аналитических целей.

На линию старта указанных хроматографических пластинок (табл.1) размером 10*5 см наносили по 0,01 мл испытуемого раствора. Пластинки с нанесенными пробами подсушивали на воздухе до удаления растворителя и помещали для хроматографирования восходящим способом в камеру с чистыми растворителями, в качестве которых использовали спирт этиловый 96%, бутанол, ацетон, этилацетат, гексан, бензол, хлороформ, хлористый метилен, петролейный эфир, четыреххлористый углерод.

Когда фронт растворителя проходил примерно 80-90% длины пластинки от линии старта, ее вынимали из камеры, сушили под тягой до полного испарения растворителя. Детекцию пятен на хроматограмме осуществляли облучением в УФ-свете при длине волны 254 нм, проявлением в парах йода и опрыскиванием реактивом Драгендорфа в модификации по Мунье.

Установлено, что в большинстве случаев лекарственное вещество оставалось на линии старта и только в спирте этиловом (рис. 1), бутаноле (рис. 2), ацетоне (рис. 3) уходило с линии старта. При этом только в ацетоне пятно вещества имело оптимальную (округлую) форму, но находилось вблизи линии старта.

Для оптимизации хроматографической подвижности проксодолола были использованы системы растворителей (табл. 1).

Наилучшие результаты хроматографирования проксодолола гидрохлорида получены в системах растворителей: спирт этиловый: раствор аммиака концентрированный (15:0,3) (система 4) (рис. 4); ацетон:

спирт этиловый: раствор аммиака концентрированный (15:5:0,3) (система 5) (рис. 5); бензол: спирт этиловый: раствор аммиака концентрированный (15:5:0,3) (система 6) (рис. 6).

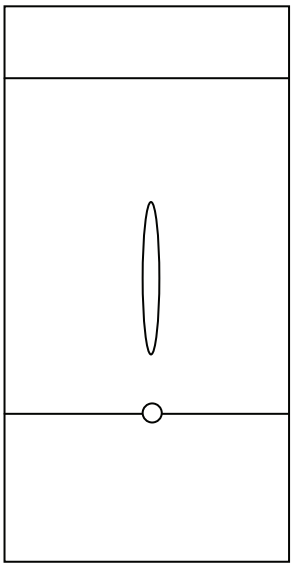


Рис. 1. Хроматограмма проксодолола гидр. в этаноле.

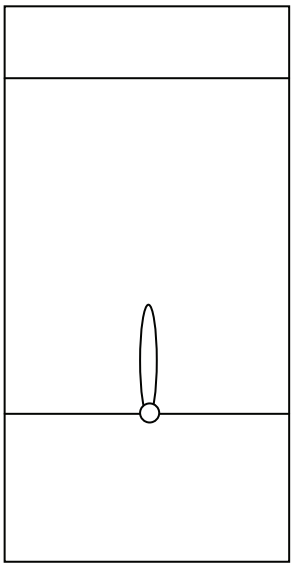


Рис. 2. Хроматограмма проксодолола гидр. в бутаноле.

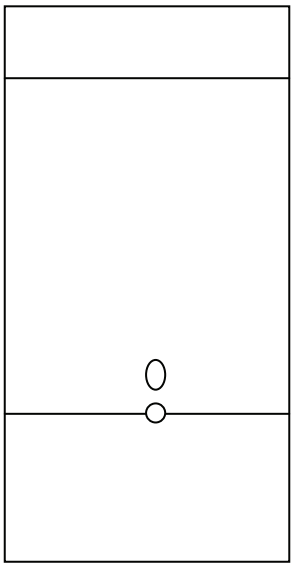


Рис. 3. Хроматограмма проксодолола гидр. в ацетоне.

Таблица 1

СИСТЕМЫ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ДЛЯ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ ПРОКСОДОЛОЛА ГИДРОХЛОРИДА

Система растворителей	Sorbfil	Silufol	Amsorb
Ацетон: спирт этиловый 96% (15:5)	на линии старта	на линии старта	на линии старта
Ацетон: спирт этиловый 96%: раствор аммиака концентрированный (15:5:0,3)	0,69±0,02	0,69±0,02	0,68±0,02
Бутанол: раствор аммиака концентрированный (15:0,3)	на линии старта	на линии старта	на линии старта
Ацетон: раствор аммиака концентрированный (15:0,3)	на линии старта	на линии старта	на линии старта
Спирт этиловый 96%: раствор аммиака концентрированный (15:0,3)	0,48±0,02	0,47±0,02	0,48±0,02
Этилацетат: раствор аммиака концентрированный (15:0,3)	на линии старта	на линии старта	на линии старта
Гексан: раствор аммиака концентрированный (15:0,3)	на линии старта	на линии старта	на линии старта
Бензол: раствор аммиака концентрированный (15:0,3)	на линии старта	на линии старта	на линии старта
Хлористый метилен: раствор аммиака концентрированный (15:0,3)	на линии старта	на линии старта	на линии старта
Бензол: спирт этиловый 96%: раствор аммиака концентрированный (15:5:0,3)	0,65±0,02	0,65±0,02	0,64±0,02

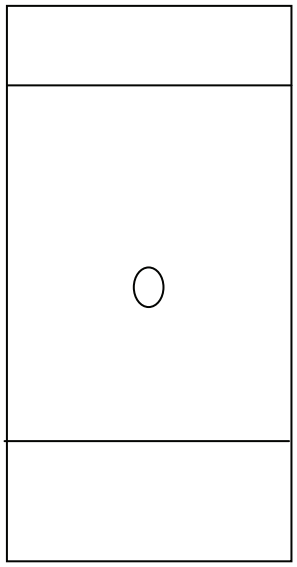


Рис. 4. Хроматограмма проксодолола гидр. в системе 4.

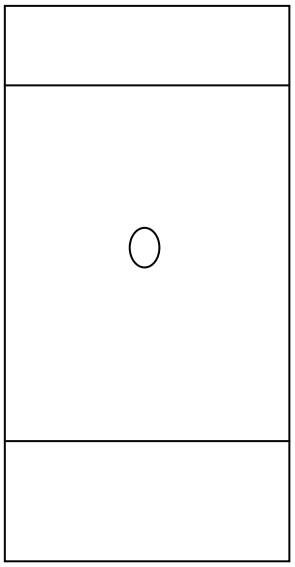


Рис. 5. Хроматограмма проксодолола гидр. в системе 5.

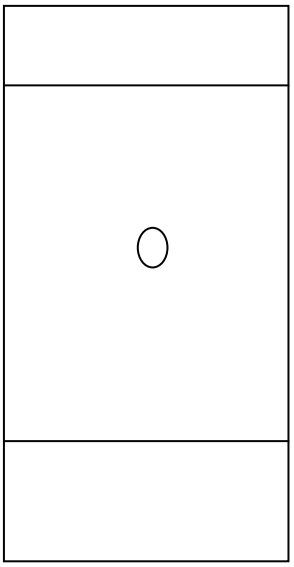


Рис. 6. Хроматограмма проксодолола гидр. в системе 6.

На хроматограммах пятна проксодолола имели округлую форму и располагались в оптимальных областях значения Rf. Для полученных хроматограмм рассчитаны значения Rf (приведены в табл. 1).

Сравнение результатов хроматографирования на различных сорбентах показало, что значения Rf в одинаковых системах отличаются незначительно, дают практически сходимые результаты и могут быть взаимозаменяемыми в условиях фармакопейного анализа.

Вывод

Разработана методика идентификации субстанции проксодолола гидрохлорида методом тонкослойной хроматографии. Для оптимальных систем растворителей рассчитаны значения Rf.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIII издания, Т. I. – М.: Медицина, 2015. – С. 482-490.

2. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: в 2 ч. Ч. 2 – М.: Мир, 1980. – С. 31-35.

SUMMARY

IDENTIFICATION PROXODOLOL HYDROCHLORIDE BY THE CHROMATOGRAPHY METHOD IN THE THIN LAYER OF SORBENT

Cherepanova Y.A., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Research objective was development of identification of a proxodolol hydrochloride by method of a thin-layer chromatography.

Keywords: *identification, proxodolol hydrochloride, thin-layer chromatography.*

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. – XIII edition, T. I. The – M.: Medicine, 2015. – P. 482-490.

2. Sharshunova M. Schwartz, B., Mihalets C. Thin-layer chromatography in pharmacy and clinical biochemistry: 2 pm, Part 2 – M.: Mir, 1980. – P. 31-35.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АЗИТРОМИЦИНА НА СПЕРМОГРАММУ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС

Чи-Гун-чжи У.А., Омелич Е.В., студ. 4 курса;
Баранников С.В., Балданов Э.В., Цыдендамбаева С.З., студ. 3 курса;
Сидоренко Д.П., Шикульский А.С., студ. 2 курса;
Григорьев Д.А., студ. 1 курса
Руководители: **Целуйко С.С.,** докт. мед. наук, проф.; **Величко Д.Н.,** канд. мед. наук, доц.
Амурская государственная медицинская академия,
675002, Благовещенск, ул. Горького, д. 95, Российская Федерация

***E-mail*:** baldanov.kizh@mail.ru

Выполнена экспериментальная работа по изучению влияния антибиотиков на спермограмму половозрелых крыс с использованием лекарственного препарата: «Азитромицин».

Ключевые слова: *макролиды, азитромицин, семенная жидкость, сперматозоиды, фертильная функция, сперматогенез.*

В настоящее время количество бесплодных пар растет. Этому могут способствовать такие факторы как: хронический стресс, алкоголь, табакокурение, воспалительные заболевания, заболевания и травмы половой системы, ожирение, а также прием некоторых лекарственных препаратов (цитостатики, антибиотики). В сезон наступления холодов возрастает количество простудных заболеваний. Многие люди идут в ближайшие аптеки и, по совету провизора, покупают «самые лучшие» лекарственные средства от болезни и начинают бесконтрольный прием препаратов. Азитромицин является антибиотиком широкого спектра действия. Антибиотик-азалид, представитель новой подгруппы макролидных антибиотиков. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности, в предстательную железу).

Был проведен опрос нескольких сетей аптек с целью узнать, какие антибактериальные средства популярны среди населения. Опрос показал, что люди предпочитают: «Амоксиклав», «Амоксициллин» и «Азитромицин».

Целью исследования является изучение влияния Азитромицина на фертильную функцию самцов половозрелых крыс.

Экспериментальная часть

Работа выполнена на 30 самцах беспородных крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария Амурской ГМА. Вес животных 200-400 г, возраст от 45 дней. Крысы были разделены на 2 группы: 1-ая группа – «А», 2-ая группа – «Б». Каждая из них состояла из контрольной подгруппы, которая получала только воду и пищу; первой экспериментальной подгруппы, которая получала терапевтическую дозу препарата (из расчета 10мг/кг/сут); второй экспериментальной подгруппы, которая получала дозу, увеличенную в два раза (из расчета 20мг/кг/сут).

Эксперимент состоял из 3-х этапов.

1-ый этап. Введение вещества (Азитромицин) перорально через зонд первой и второй экспериментальным подгруппам. Азитромицин предварительно разводили в 1 мл изотонического раствора. Продолжительность – 3 дня.

2-ой этап. Вывод крыс из эксперимента на 4 день из группы «А».

3-ий этап. Вывод крыс из эксперимента на 38 день (время полного обновления семени) из группы «Б».

При выводе крыс из эксперимента производился забор двух семенников для гистологического исследования (фрагменты ткани семенников из экваториальной зоны для идентификации стадий сперматогенного цикла) и для спермограммы (сбор эякулята, полученный из хвостовой части продольно вскрытого и освобожденного от жира эпидидимиса).

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Выводы

В ходе исследования было выявлено влияние Азитромицина на фертильную функцию, так как значение критерия U**Эмп** равно 534, а критические значения для p≤0,01 равно 1356, и для p≤0,05 равно 1486.

Это означает, что достоверность различий между сравниваемыми выборками очень высока и составляет 99%. Вывод следует из того, что 534<1356 и 534<1486.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ухов Ю.И. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников / Ю.И. Ухов, А.Ф. Астраханцев // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1983; 84 (3): 66-72.

2. Козлова Л.В. Эффективность азитромицина в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей у детей // ВСП. 2012; 1: 5-9.

3. Creasy D.M. Pathogenesis of mail reproductive toxicity /D.M. Creasy // Toicologic Pathology. 2001. Vol. 29, № 1. P. 64-76.

SUMMARY

TO STUDY THE EFFECT OF AZITHROMYCIN ON SPERM OF SEXUALLY MATURE RATS

Amurskaja State Medical Academy;
95, Gorky St., Blagoveshensk, 675002, Russian Federation

Keywords: *macrolides, azitromycin, semen, sperm, fertility function, spermatogenesis.*

REFERENCES

1.Uhov Ju.I. Morfometricheskie metody v ocenke funkcional'nogo sostojanija semennikov / Ju.I. Uhov, A.F. Astrahancev // Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii. 1983; 84 (3): 66-72.

2. Kozlova L.V. Azitromycin efficacy in treatment of pediatric out-of-hospital infections // VSP. 2012; 1: 5-9.

3. Creasy D.M. Pathogenesis of mail reproductive toxicity /D.M. Creasy // Toicologic. Pathology. 2001. Vol. 29, № 1. P. 64-76.

МЕТОДИКА ДОБРОВОЛЬНОГО БЕГА В КОЛЕСЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ СПОНТАННОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

Чистякова Е.Ю., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Оковитый С.В.,** докт. мед. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** elizaveta.chistyakova@pharminnotech.com

Приведён литературный обзор результатов исследований по облигатной и спонтанной двигательной активности мелких лабораторных животных. Отработана методика добровольного бега в колесе у мышей линии CBAxC57Bl6)F1.

Ключевые слова: *общая двигательная активность, спонтанная двигательная активность, добровольный бег, беговое колесо.*

Суммарная двигательная активность животных складывается из двух составляющих: облигатной (вынужденной) и факультативной (спонтанной) [1].

Облигатная двигательная активность связана с реализацией различных потребностей (пищевое, комфортное, половое, оборонительное, территориальное, родительское и групповое поведение). В условиях эксперимента она может быть смоделирована с использованием методики вынужденного плавания и принудительного бега на беговой дорожке (тредбан).

Под спонтанной двигательной активностью понимаются такие формы деятельности, которые не имеют очевидной направленности и не вызываются непосредственно факторами внешней среды, а в значительной степени определяются «внутренними потребностями организма».

Ряд авторов, занимающихся изучением поведения животных и зоопсихологией [2], под «потребностью в двигательной активности» подразумевают генетически обусловленное стремление животного быть физически активным. Подобная потребность присуща и человеку, при этом она дополнительно модулируется факторами окружающей среды, в том числе социальными.

Оценить спонтанную двигательную активность мелких лабораторных животных позволяет методика добровольного бега в колесе. Известно, что наличие бегового колеса в клетке для содержания животных оказывает влияние на массу тела, развитие мышечной ткани, потребление пищи и энергетический обмен [3].

В настоящее время природа стремления грызунов к бегу в колесе (как и природа спонтанной двигательной активности в целом) не установлена. В то же время эта особенность позволяет оценить изменения в поведении животных. Ряд авторов [1, 2] предполагают, что добровольный бег в колесе следует рассматривать обособленно, как отдельный параметр в дополнение к общей спонтанной активности грызунов.

Двигательная активность животных, обитающих в естественных условиях дикой природы, является таксономическим признаком. В связи с чем все виды грызунов были разделены на две группы: эврибионты – с высокой двигательной активностью (например, мыши, зайцы, белки, бурундуки) и стенобионты – с ограниченной двигательной активностью (например, крысы и кролики) [4].

Аналогичным образом отличается локомоторная активность различных линий лабораторных животных. Так установлено, что общая двигательная активность нелинейных (аутбредных) мышей, в целом, ниже, чем линейных (инбредных). При этом максимальная двигательная активность отмечается у мышей линии C57Bl/6, и в меньшей степени – CBA. Линия BAlB/c проявляет наименьшую двигательную и исследовательскую активность [5].

Дж. Де Фризом были проведены исследования по селекции мышей на высокий, средний и низкий уровни активности. Было показано, что при скрещивании между собой мышей-альбиносов и пигментированных особей в потомстве непигментированные животные проявляли наименьшую двигательную активность [2].

В связи с этим предложено использовать методику добровольного бега в колесе для оценки спонтанной двигательной активности лабораторных мышей линии CBAxC57Bl6)F1.

Экспериментальная часть

Исследование проводилось на 20 мышах-самцах линии (CBAxC57Bl6)F1 в возрасте 3 месяцев, массой 20-30 г. Животные были получены из питомника РАМН «Рапполово» (Ленинградская область). Все эксперименты выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.16 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18-26°C со свободным доступом к воде, пище, при 12-часовом цикле день/ночь. Животные также имели свободный доступ к беговому колесу 24 часа в сутки.

Для оценки спонтанной активности использовали беговое колесо для мышей (модель 1850 Ugo Basile, Италия). Установка представляет собой клетку (37×26×358 см) из прозрачной пластмассы для постоянного содержания животного, в крышку которой встроено колесо из нержавеющей стали диаметром 25 см. Колесо состоит из перекладин (2 мм в диаметре), установленных на расстоянии 7 мм друг от друга. Клетка снабжена датчиком, который автоматически подсчитывает количество полных оборотов колеса.

В результате проведённого эксперимента было показано, что животные совершали в течение 24 часов одно и тоже количество движений, равное 10,5±1,5 тысяч оборотов колеса в сутки. Спонтанная двигательная активность мышей существенно не отличалась между собой и была постоянной. Следует отметить, что грызуны – ночные животные и предпочитают тёмное время суток для активного бодрствования. Во время наблюдения за животными основная активность животных была отмечена в течение ночного периода (около 80% спонтанной активности) при соблюдении циклов день/ночь – 12/12.

Также нами было показано, что количество движений не менялось на протяжении всего периода эксперимента. Так, мышь, помещённая в клетку с колесом на 2 недели, совершала приблизительно одинаковое количество движений в сутки в течение всего срока наблюдения. Если же мышь находилась один день в клетке с колесом, а два – в обычной клетке содержания, при повторном помещении её в клетку с колесом спонтанная активность данного животного не менялась. Таким образом, можно сделать вывод, что мыши данной линии проявляют одинаковую спонтанную активность, не зависящую от количества или последовательности помещений (первичное, вторичное и т.д.), а также от длительности нахождения в клетке с колесом.

Выводы

Установлено, что расстояние, преодолеваемое животными за сутки в течение всего периода наблюдения, в целом, было постоянным и одинаковым внутри группы и зависит от освещённости. Таким, образом, полученные результаты согласуются с литературными данными. Так, исследования [6] позволили установить, что объём двигательной активности животных в течение суток является постоянной величиной, имеющей выраженные видовые и индивидуальные особенности. Постоянство двигательной активности поддерживается благодаря спонтанной активности, которая выступает в качестве компенсатора избытка или недостатка энергозатрат (механизм саморегуляции).

ЛИТЕРАТУРА

1. Куликов В.П. Потребность в двигательной активности. Физиология. Валеология. Реабилитология / В.П. Куликов, В.И. Киселев. – Новосибирск: Изд-во Наука, 1998. – 149 с.

2. Зорина З.А. Основы этологии и генетики поведения / З.А. Зорина, И.И. Полетаева, Ж.И. Резникова. – М.: Изд-во МГУ, 1999. – С. 323.

3. Novak C.M. The use of a running wheel to measure activity in rodents: relationship to energy balance, general activity, and reward / C.M. Novak, P.R. Burghardt, J.A. Levine // Neurosci Biobehav Rev. 2012; 36 (3): 1001-1014.

4. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития / И.А. Аршавский. – М.: Изд-во Наука, 1982. – 270 с.

5. Худякова Н.А. Поведенческая активность линейных и нелинейных мышей разных цветовых вариаций в тесте «Открытое поле» / Н.А. Худякова, Т.В. Баженова // Вестник Удмуртского университета. 2012; 2: 89 – 93.

6. Слоним А.Д. Экологическая физиология животных Учебное пособие. / А.Д. Слоним. – М.: Изд-во Высшая школа, 1971. – 448 с.

SUMMARY

VOLUNTARY WHEEL-RUNNING FOR EVALUATION OF SPONTANEOUS LOCOMOTOR ACTIVITY OF LABORATORY MICE

Chistyakova E.Yu., 2nd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Literature review of results of various studies on the obligatory and spontaneous locomotor activity of small laboratory animals. We have examined the technique of voluntary wheel-running in (CBAxC57Bl6)F1 mice.

Keywords: *general locomotor activity, spontaneous locomotor activity, voluntary wheel-running, running wheel.*

REFERENCES

1. Kulikov V.P. The need for physical activity. Physiology. Valeology. Rehabilitology / V.P. Kulikov, V.I. Kiselev. – Novosibirsk: Publishing House of Science, 1998. – 149 p.

2. Zorina Z.A. Fundamentals of ethology and behavioral genetics / Z.A. Zorina, I.I. Poletaeva, J.I. Reznikov. – M.: MGU, 1999. – S. 323.

3. Novak C.M. The use of a running wheel to measure activity in rodents: relationship to energy balance, general activity, and reward / C.M. Novak, P.R. Burghardt, J.A. Levine // Neurosci Biobehav Rev. 2012; 36 (3): 1001-1014.

4. Arshavskii I.A. Physiological mechanisms and patterns of individual development / I.A. Arshavskii. – M.: Publishing House of Science, 1982. – 270 p.

5. Khudyakova N.A. Behavioral activity of linear and nonlinear mice of different color variations in the test «Open Field» / N.A. Khudyakova, T. Bazhenov // Bulletin of Udmurt University. 2012; 2: 89 – 93.

6. Slonim A.D. Environmental Physiology of Animals. Publishing House of the Higher Schoo. / AD Slonim. – M.: Publishing House of the Higher School, 1971. – 448 p.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО ТРАВЫ

Шевчук С.В., магистрант
Руководитель: **Гурина Н.С.,** докт. биол. наук, проф**.**
Белорусский государственный медицинский университет,
220116, Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

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

Определены значение показателя «потеря в массе при высушивании» и содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной для кипрея узколистного травы.

Ключевые слова: *кипрей узколистный, доброкачественность, стандартизация*.

Изучение химического состава и фармакологических свойств растений народной медицины позволяет расширять перечень эффективных и доступных лекарственных средств за счет растений отечественной флоры, что является необходимым условием повышения качества лекарственного обеспечения населения. В этом плане перспективным объектом исследования является кипрей узколистный (*Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop.).

Кипрей узколистный используется в народной медицине как противовоспалительное, противомикробное, жаропонижающе, гипогликемическое, вяжущее, а также антиоксидантное средство. Наиболее часто применяется надземная часть кипрея – листья и цветки, несколько реже используют подземную – корневище.

Кипрей узколистый (*Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop.) – это многолетнее травянистое растение, принадлежащее семейству кипрейных (Onagraceae). Стебель прямой, не ветвистый, сочный, в высоту может достигать от 75 до 200 см. Листья очередные, сидячие или короткочерешковые, вытянутой формы, тонкие с заостренной верхушкой. Цветки окрашены в пурпурный или ярко-розовый цвет, широко раскрытые, собираются в коническую кисть, слегка зигоморфные, с расположенными в один ряд тычинками и опушенным при основании столбиком. Плод – вытянутая коробочка с многочисленными мелкими семенами внутри. Характерной особенностью семян кипрея является наличие хохолка (состоит из пушинок), благодаря которому семена могут разлетаться на значительное расстояние [1].

Иван-чай распространен повсеместно на территории Республики Беларусь. Также произрастает практически на всей территории Российской Федерации и Украины.

Химический состав кипрея узколистного включает различные группы биологически активных веществ (БАВ). По результатам качественного химического анализа было установлено, что в извлечениях кипрея узколистного травы содержатся флавоноиды, дубильные вещества, кумарины и сапонины. Однако, ни в водном, ни в спиртовых извлечениях не были определены сердечные гликозиды, алкалоиды и антраценпроизводные [2].

На основе травы кипрея узколистного созданы различные биологически активные добавки к пище, однако данный вид лекарственного растительного сырья не является официнальным и не включен в Государственную фармакопею Республики Беларусь, равно как и в фармакопеи других стран СНГ.

Для стандартизации и контроля качества нового вида цельного лекарственного растительного сырья использовалась номенклатура числовых показателей, принятая в Государственной Фармакопее Республи-

ки Беларусь на официнальные виды лекарственного растительного сырья: потеря в массе при высушивании, содержание золы общей, содержание золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной [3].

Целью данной работы является определение критериев доброкачественности для кипрея узколистного травы.

Задачи:

1. Установить значение показателя «потеря в массе при высушивании» для кипрея узколистного травы.
2. Определить содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной, для кипрея узколистного травы.

Экспериментальная часть

Материалом для исследования служили образцы кипрея узколистного травы, заготовленные в период цветения в Брестской, Витебской, Гомельской, Гродненской, Минской и Могилевской областях в 2015-2016 гг.

Определение потери в массе при высушивании, общей золы и золы, нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоте (HCl), в кипрее узколистного траве проводили согласно методике ГФ РБ том 1 [3].

Статистическая обработка результатов определения показателей доброкачественности была проведена с использованием Microsoft Excel 2016.

Результаты определения показателя «Потеря в массе при высушивании» образцов кипрея узколистного травы представлены в таблице 1.

Таблица 1

ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ

Область исследования	Потеря в массе при высушивании, %
Брестская	7,67±0,003
Гомельская	7,37±0,007
Гродненская	7,20±0,001
Витебская	7,21±0,002
Минская	7,10±0,004
Могилевская	7,12±0,002

Результаты определения показателя «Общая зола» образцов кипрея узколистного травы представлены в таблице 2.

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ОБЩЕЙ ЗОЛЫ

Область исследования	Общая зола, %
Брестская	6,2±0,002
Гомельская	5,8±0,007
Гродненская	6,0±0,003
Витебская	5,4±0,001
Минская	6,1±0,002
Могилевская	6,2±0,001

Результаты определения показателя «Зола, нерастворимая в 10% хлористоводородной кислоте» образцов кипрея узколистного травы представлены в таблице 3.

Таблица 3

СОДЕРЖАНИЕ ЗОЛЫ, НЕРАСТВОРИМОЙ В 10% HCL

Область исследования	Зола, нерастворимая в 10% HCl, %
Брестская	0,082±0,0001
Гомельская	0,072±0,0002
Гродненская	0,089±0,0001
Витебская	0,095±0,0001
Минская	0,087±0,0003
Могилевская	0,090±0,0003

Выводы

Для стандартизации кипрея узколистного травы в качестве числовых параметров можно рекомендовать:
- потерю в массе при высушивании: не более 9%;
- содержание золы общей: не более 7%;
- содержание золы, нерастворимой в 10% хлористоводородной кислоте (HCl): не более 0,1%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Русский Иван-чай / В.Ф. Корсун, В.К. Викторов, Е.В. Корсун, Е.А. Даньшин – М.: Артес, 2013. – 140 с.
2. Шевчук С.В. Фармакогностическй анализ Chamaenerion angustifolium (L.) SCOP. (Epilobium angustifolium L) / С.В. Шевчук. – Сборник материалов конференции «Молодая фармация-потенциал будущего». — СПб., 2016.– С. 746-749.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь II. Т. 2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, УП "Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении"; под общ. ред. С.И.Марченко. – Молодечно: Тип. "Победа", 2016. – 1368 с.

SUMMARY

DEFINITION OF HIGH QUALITY'S CRITERIONS OF CHAMAENERION ANGUSTIFOLIUM HERB

Shevchuk S.V., master's course student
Belorussian State Medical University;
83, Dzerjinskogo avenue, Minsk, 220116, Republic of Belarus

The value of the rate "loss in mass during drying" and the content of the total ash and ash, insoluble in a 10% solution of hydrochloric acid, for chamaenerion angustifolium herb were determined.

Keywords: *chamaenerion angustifolium, high quality, standardization.*

REFERENCES

1. Russian Ivan-tea / V.F. Korsun, V.K. Victorov, E.V. Korsun, E.A. Danshin – M.: Artes, 2013. – 140 p.
2. Shevchuk S.V. Pharmacognitical analysis Chamaenerion angustifolium (L.) SCOP. (Epilobium angustifolium L) / S.V. Shevchuk. – Digest of the conference "Young Pharmacy-Future Potential". – St. Petersburg, 2016. – P. 746-749.
3. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus II. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal plant raw materials / Ministry of Health. Rep. Belarus, UP "Center for Expertise and Testing in Health Care"; Under the Society. Ed. S. I. Marchenko. – Molodechno: Type. "Victory", 2016. – 1368 p.

ПОЛИФЕНОЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ПАТРИНИИ СКАБИОЗОЛИСТНОЙ

Яковлева В.А., асп. 2-го года обучения
Руководители: **Горячкина Е.Г.,** канд. фарм. наук, доц.,
Федосеева Г.М., докт. фарм. наук, проф.
Иркутский государственный медицинский университет,
664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, Российская Федерация

***E-mail*:** eleprivalova@ ya.ru

Представлены результаты изучения полифенольного комплекса патринии скабиозолистной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установлено, что листья изучаемого растения содержат 6 флавоноидов, 5 фенолкарбоновых кислот, 2 танида и 2 кумарина. Цветки характеризуются наличием 3 флавоноидов, 6 фенолкарбоновых кислот, 3 танидов и 2 кумарин

Ключевые слова: *патриния скабиозолистная, ВЭЖХ, полифенолы.*

Современные условия жизни диктуют необходимость разработки доступных и эффективных способов сохранения психоэмоционального и физического здоровья. Из широко арсенала лекарственных средств для профилактики и лечения подобных нарушений используют препараты растительного происхождения, проявляющие достаточный спектр терапевтических эффектов на организм при относительной безопасности. Поливалентность физиологического действия растительных средств обеспечивается комплексом биологически активных веществ (БАВ). Патриния скабиозолистная (сем. валериановые)– *Patrinia scabiosifolia* Fisch. ex Link. *(Valerianaceae)* – растение, популярное в народной медицине Восточной Сибири как средство, положительно воздействующее на состояние нервной системы [3]. Предварительные фитохимические исследования показали присутствие полифенолов в листьях и цветках изучаемого растения. Данный комплекс БАВ проявляет широкий спектр фармакологического действия в зависимости от содержания и соотношения компонентов в сумме [1, 2]. Для подробного изучения этой группы веществ использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Экспериментальная часть

Объектами исследования служили надземные органы – листья и цветки патринии скабиозолистной (ПСк), произрастающей на территории Восточной Сибири (Забайкальский край), собранные в период цветения.

Изучение качественного состава фенольных соединений проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы «GILSTON»(305), инжектор ручной (RHEODYNE 7125), результаты исследования подвергали компьютерной обработке с помощью программы Мультихром для «Windows». В качестве неподвижной фазы использовали металлическую колонку размером 4,6х250 мм KROMASIL C18, размер частиц 5 микрон. Подвижная фаза – метанол-вода-фосфорная кислота концентрированная (400:600:5). Детектирование проводили с помощью УФ-детектора “GILSTON” UV/VIS (151), при длине волны 254 нм. Исследуемые растворы представлял собой извлечение из образцов сырья в спирте 70%. Параллельно готовили серию 0,05 % растворов сравнения. Результаты проведенных исследований приведены в таблице.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИСТЬЕВ И ЦВЕТКОВ ПАТРИНИИ СКАБИОЗОЛИСТНОЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ

№ п/п	Листья ПСк		Цветки ПСк	
	С*, %	Название вещества	С, %	Название вещества
1	5,03	умбеллиферон	4,77	умбеллиферон
2	7,65	о-кумаровая кислота	3,75	о-кумаровая кислота
3	10,21	танин	9,30	танин
4	20,79	галловая кислота	19,61	галловая кислота

№ п/п	Листья ПСк		Цветки ПСк	
	С*, %	**Название вещества**	**С, %**	**Название вещества**
5	2,84	эпигаллокатехингаллат	3,57	эпигаллокатехингаллат
6	3,02	хлорогеновая кислота	3,17	хлорогеновая кислота
7	**2,63**	**кофейная кислота**	**3,21**	**эпикатехин**
8	1,02	неохлорогеновая кислота	1,13	неохлорогеновая кислота
9	0,75	дигидрокверцетин	7,39	дигидрокверцетин
10	**9,54**	**кумарин**	**12,36**	**феруловая кислота**
11	0,08	рутин	18,67	рутин
12	13,35	цинарозид	1,04	цинарозид
13	**9,05**	**гиперозид**	**0,73**	**о-метоксикумарин**
14	**1,74**	**кверцетин**	**2,52**	**коричная кислота**
15	**2,80**	**кемпферол**		

**Примечание: С – концентрация вещества*

В результате исследований установлено, что полифенольные комплексы листьев и цветков патринии скабиозолистной отличаются в качесивенном и количественном отношениях. В частности, в листьях содержится 6 флавоноидов, 5 фенолкарбоновых кислот, 2 танида и 2 кумарина. Цветки ПСк характеризуются наличием 3 флавоноидов, 6 фенолкарбоновых кислот, 3 танидов и 2 кумаринов. Соединения, индивидуальные для каждого из видов сырья, в таблице выделены жирным шрифтом. В частности, для комплекса БАВ листьев характерно присутствие кофейной кислоты, кумарина, гиперозида и кемпферола, а для цветков – эпикатехина, о-метоксикумарина, феруловой и коричной кислот.

В количественном отношении в листьях и цветках преобладает содержание галловой кислоты (20,79 и 19,61% соответственно). Кроме того, в листьях в сумме полоифенолов превалируют гиперозид (9,05%) и цинарозид (до 13,35%), а в цветках – феруловая кислота (12,36%) и рутин (18, 67%).

Выводы

Изучен полифенольный комплекс листьев и цветков патринии скабиозолистной методом ВЭЖХ. Установлены различия в составе и содержании этой группы веществ по органам. Соединениями, преобладающими в сумме БАВ листьев патринии скабиозолистной, являются гиперозид и цинарозид, а в цветках изучаемого вида – феруловая кислота и рутин.

Таким образом, листья и цветки патринии скабиозолистной, благодаря различию в химическом составе, являются перспективными объектами для установления биологической активности и разработки рациональной лекарственной формы. При установления подлинности и доброкачественности растительного сырья и препаратов будут использованы данные ВЭЖХ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Е.Г. Полифенольный комплекс сложноцветных Восточной Сибири – танниды / Е.Г. Горячкина, Г.М. Федосеева // Актуальные вопросы развития науки: сборник статей Международной научно-практической конференции / отв. ред. А.А. Сукиасян. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2014. – Ч. 6. – С. 251-253.

2. Куркин В.А. Перспективы создания импортозамещающих нейротропных лекарственных растительных препаратов на основе фенилпропаноидов и флавоноидов / В.А. Куркин, И.К. Петрухина, А.В. Куркина, О.Е. Правдивцева // Фундаментальные исследования. 2014; 6-5: 946 – 950.

3. Яковлева В.А. Изучение химического состава надземных органов патринии скабиозолистной / В.А. Яковлева // Материалы 83-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины», посвященной 140-летию со дня рождения профессора Н.Д. Бушмакина. – Иркутск: ИНЦХТ, 2016. – С. 378-379.

SUMMARY

THE POLYPHENOLIC COMPLEX PATRINII SCABIOSIFOLIA

Yakovleva V. A., 2nd year postgraduate
Irkutsk State Medical University;
1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk, 664003, Russian Federation

The results of study of polyphenolic complex *Patrinia scabiosifolia* by high-performance liquid chromatography. The leaves of the studied plants contain 6 flavonoids, 5 phenol carbonic acids, 2 tannins and coumarin. The flowers are characterized by the presence of 3 flavonoids, phenolcarbonic acids 6, 3 tanins and 2 coumarin.

Keywords: *patrinia scabiosifolia*, *HPLC, flavonoids, phenolcarbonic acids, coumarins, tannin.*

REFERENCES

1. Goryachkina E.G. Polyphenolic complex of *Asteraceae* in Eastern Siberia – tannins / E.G. Goryachkina, G.M. Fedoseeva // Actual problems of development of science: collected papers of International scientific-practical conference / ed. edited by A.A. Sukiasyan. – Ufa: RITS Bashgu, 2014. – Part 6. – P. 251-253.

2. Kurkin V.A. The prospects of creation of import-substituting neurotropic herbal medicinal products on the basis of phenylpropanoids and flavonoids / V.A. Kurkin, I.K. Petrugini, A.V. Kurkina, O.E. Pravdivtseva // Fundamental research. 2014; 6-5: 946 – 950.

3. Yakovleva V.A. Investigation of the chemical composition of the aerial *Patrinia scabiosifolia* / V.A. Yakovleva // Proceedings of the 83rd all-Russia Baikal scientific-practical conference of young scientists and students with international participation "Topical issues of modern medicine" dedicated to the 140th anniversary of the birth of Professor N. D. Bushmakin. – Irkutsk: ISCST. – 2016. – P. 378-379.

ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ СВОЙСТВ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ – СТАТИНОВ 4 ПОКОЛЕНИЯ

Якунина Ю.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Маль Г.С.**, докт. мед. наук, проф.
Курский государственный медицинский университет,
305041, Курск, ул. К. Маркса д. 3, Российская Федерация

***E-mail*:** mgalina.2013@mail.ru

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) генотип *-511CT* по полиморфизму *-511C>T* гена *IL-1β* снижает противовоспалительную активность розувастатина при проводимой фармакотерапии гиперлипидемии (ГЛП), обусловленной дестабилизацией липидтранспортной системы в условиях острого воспаления. Плейотропные эффекты, способствующие угнетению активного воспаления в атеросклеротической бляшке, проявились снижением воспалительной активности цитокинов со стабилизацией липидтранспортной системы выражены при носительстве *-511TT* и *-511CC*.

Ключевые слова: *ИБС, ОРВИ, плейотропные эффекты.*

Статины являются эффективным средством для первичной профилактики коронарного атеросклероза и его осложнений [1,3]. Кроме гиполипидемического эффекта у статинов имеются плейотропные эффекты: противовоспалительные, антитромботические, антиоксидантные, иммуномодулирующие [2].

Во многих исследованиях показана взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов: *ФНО-α*, *IL-1β, IL-6* с проявлениями дестабилизации атеросклероза и ИБС [3]. В качестве этиологического фактора, способствующего активации хронического воспаления в атеросклеротической бляшке с вовлечением цитокиновой системы, может послужить любая острая инфекционная патология. В нашем исследовании триггером дестабилизации липидтранспортной системы является ОРВИ, что мотивировало к изучению плейотропных эффектов статинов у больных ИБС на фоне ОРВИ.

Экспериментальная часть

Цель исследования – оценить выраженность противовоспалительных эффектов розувастатина у больных ИБС в сочетании с ОРВИ с учетом влияния полиморфизма генов цитокинов.

Материалы и методы исследования.

Всего было обследовано 120 мужчин, страдающих ИБС, перенесших ОРВИ. Препаратом изучения стал ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – розувастатин 10мг/сут. Критерии исключения: отказ пациента от проводимого лечения, наличие сопутствующей патологии, фармакотерапия которой способна повлиять на липидный профиль, индивидуальная непереносимость исследуемых препаратов и побочные эффекты от проводимой терапии [1].

Определение ХС, ЛВП, ЛНП проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Виталаб Флексор Е» (Нидерланды) наборами «Analyticon» (Германия) [1].

Концентрацию интерлейкинов в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «Текан» (Австрия) наборами фирмы ЗАО «Вектор Бест» (Россия) в 1, 3, 7, 14 сутки от момента верификации диагноза ОРВИ [1].

Выделение геномной ДНК осуществлялось из венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [1]. Генотипирование полиморфизмов гена *IL-1β -511C>T (rs16944)* проведено ПЦР с использованием TaqMan зондов для дискриминации аллелей [1].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ: Statistica 6,0 (StatSoft), MS Excel (Microsoft) [1,4].

Результаты.

Динамика цитокинового зеркала у больных, перенесших ОРВИ, с оценкой противовоспалительного эффекта розувастатина представлена в таблице 1 на 1, 3, 7, 14 сутки с момента заболевания.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ФОНА IL-1B У БОЛЬНЫХ ИБС ОРВИ (n-120) (м±М)

	Уровень интерлейкинов (пг/мл)			
	1 день	3 день	7 день	14 день
IL-1β	33,1±0,3	29,7±0,1*	20,4±0,44*	14,4±0,12*

* – p<0,05 – достоверность изменений показателей после лечения в сравнении с исходными данными.

При анализе цитокинового профиля провоспалительных цитокинов у больных был зафиксирован активный воспалительный процесс, что проявилось возрастанием *IL-1β* у исследуемых больных (p<0,05). Напротив, снижение провоспалительных цитокинов выявлено при угнетении процессов воспаления, связанных с выздоровлением больных от ОРВИ (p<0,05).

Рисунок 1 демонстрирует взаимосвязь генотипов *IL-1β* с параметрами липидного профиля.

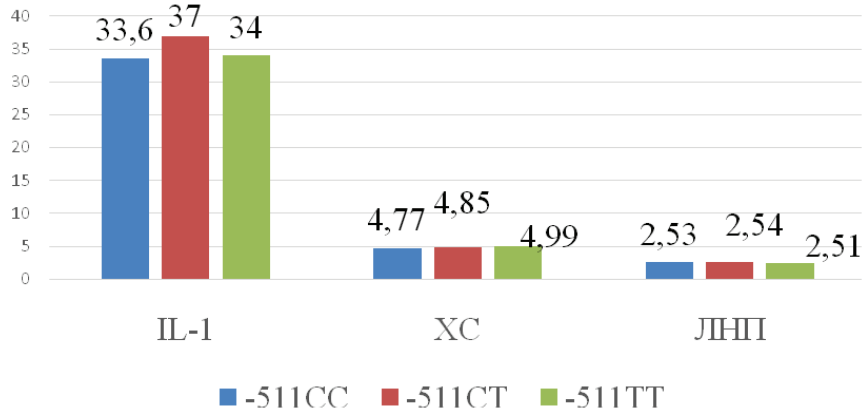


Рис. 1. Уровень цитокинов и показатели липидного обмена
у носителей генотипов полиморфизмов *IL-1β -511C>T* (M±SD).

Так как изучение противовоспалительных свойств розувастатина с учетом активности воспалительного процесса с возможностью достижения пациентами целевого ХС ЛНП продемонстрировало неоднозначность динамики цитокинового профиля, что мотивировало изучение генетических маркеров, ответственных за носительство аллелей, вовлеченных в синтез цитокинов.

При корреляционном анализе взаимосвязи генотипа с синтезом *IL-1β* выявлена связь генотипа *-511CT* с повышенной продукцией данного интерлейкина. Известно, что носительство генотипа *-511CT* в промоторе гена *IL-1β* сопряжено с избыточной продукцией цитокина [2].

У носителей генотипа *-511CT* отмечены наиболее высокие значения ЛНП. Следовательно, провоспалительный эффект генотипа *-511CT* у больных ИБС, страдающих ОРЗ, сопряжен со снижением противовоспалительной активности розувастатина. При исследовании влияния *IL-1* на содержание в сыворотке крови липидных фракций отмечалась слабая корреляционная связь ($r=-0,188$, $p<0,05$) между уровнем ХС и *IL-1*.

Выводы

Носительство генотипа *-511CT* по полиморфизму *-511C>T* гена IL-1β коррелировало с угнетением противовоспалительного эффекта розувастатина, что проявилось повышением уровня *IL-1β* и дестабилизацией липидтранспортной системы у больных ИБС на фоне ОРВИ с недостижением целевого ХС ЛНП; генотипы *-511CC* и *-511TT* реализуют противовоспалительный эффект розувастатина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грибовская И.А., Маль Г.С., Болдина Н.В., Удалова С.Н. Оценка сравнительной эффективности ингибиторов синтеза холестерина у больных ишемической болезнью сердца при дезадаптации сердечно-сосудистой системы в условиях воспаления и инфекции [Электронный ресурс] / И.А. Грибовская, Г.С. Маль, Н.В. Болдина, С.Н. Удалова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №6. – Режим доступа: http://science-education.ru/ru/article/view?id=2349.

2. Драпкина О.М. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина, Е.В. Зятенкова // Врач. 2012; 9: 5-10.

3. Задионченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г. и др. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина. – Рус. мед. журн. 2011; 19 (12; 406): 772–8.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2007. – 312 с.

SUMMARY

STUDY NEW PROPERTIES HMG-CoA REDUCTASE- STATINS 4 GENERATION

Yakunina Y.A., 4th year student
Kursk State Medical University;
3, Karl Marx St, Kursk, 305041, Russian Federation

In patients with coronary heart disease (CHD) with concomitant acute respiratory viral infections (ARI) -511CT genotype polymorphism -511C> T gene IL-1β reduces the anti-inflammatory activity of rosuvastatin with ongoing pharmacotherapy for hyperlipidemia (HLP), due to the destabilization of lipidtransportnoy system in conditions of acute inflammation . Pleiotropic effects that contribute to the oppression of active inflammation in atherosclerotic plaque, evident reduction of inflammatory cytokine activity with the stabilization system lipidtransportnoy pronounced in carriers *-511TT* and *-511CC.*

Keywords: *CHD, ARVI, pleiotropic effects.*

REFERENCES

1. Gribovskaya I.A., Mal G.S., Boldina N.V., Udalova S.N. Evaluation of the comparative effectiveness of cholesterol synthesis inhibitors in patients with coronary heart disease at the maladjustment of the cardiovascular system in conditions of inflammation and infection [electronic resource] / IA Gribovskaya, GS Mal, NV Boldina,

SN Udalova // Modern problems of science and obrazovaniya. – 2015. – №6. – Access: http://science-education.ru/ru/article/view?id=23493.

2. Drapkina O.M. Pleiotropic effects of statins. The effect on vascular stiffness / O.M. Drapkina, L.O. Palatkin, E.V. Zyatenkova // Doctor. 2012; 9: 5-10.S.5-10

3. Zadionchenko V.S., Shakhrai N.B., Shekhian G.G. Osobennosti farmakologicheskikh i klinicheskikh svoistv rozuvastatina. Rus. med. zhurn. 2011; 19 (12; 406): 772–8.

4. Rebrova O.J. Statistical analysis of medical data. The application package STATISTICA / O.J. Rebrova. – M.: Mediasphere, 2007. – 312 p.

СЕКЦИЯ 7. РЕГИОНАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РОССИЙСКОГО РЫНКА ФИТОПРЕПАРАТОВ

Акамова А.В., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Голант З.М.**, канд.экон.наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: alexandra.akamova@pharminnotech.com

В работе проведен анализ рынка фитопрепаратов по показателю страна-поставщик. Показано, что широта ассортимента определяется ЛП растительного происхождения, которые представлены отечественными (79 %) и импортными производителями (21 %). При этом наибольший вклад в структуру предложения импортных препаратов составили 23 страны Европы – более 13 %.

Ключевые слова: *фитопрепараты, государственный реестр лекарственных средств, производители фитопрепаратов, фиторынок.*

Во все периоды развития фармацевтического рынка наблюдается неугасающий интерес науки к лекарственным растениям, которые являются ценным источником для получения лекарственных препаратов (ЛП) с поливалентной терапевтической активностью, мягким, так называемым «щадящим» действием, надлежащим профилем безопасности и возможностью применения в условиях длительного (курсового) лечения. [2,3]

Контент-анализ литературных данных (по состоянию на 25 июля 2016 г.) показал, что в настоящее время фитопрепараты составляют около 20% от общего числа зарегистрированных на отечественном рынке ЛП. По данным ВОЗ прогнозируется рост доли ЛП на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) до 60 % в ближайшие годы. При этом прогнозы компании BBC Research, предполагают рост общемирового рынка лекарств растительного происхождения на 6,6% ежегодно (2020 году величина анализируемого показателя составит $35,4 млрд). Все вышеупомянутое подтверждает высокую социальную значимость и перспективность данного сегмента рынка. [1,2,4]

Целью работы было оценить современное состояние российского фиторынка.

Исследование ассортимента фитопрепаратов по состоянию на 25 июля 2016 года позволило установить, что в настоящее время широта ассортимента определяется ЛП растительного происхождения, которые представлены отечественными (79 %) и импортными производителями (21 %) (рис. 1) [1].

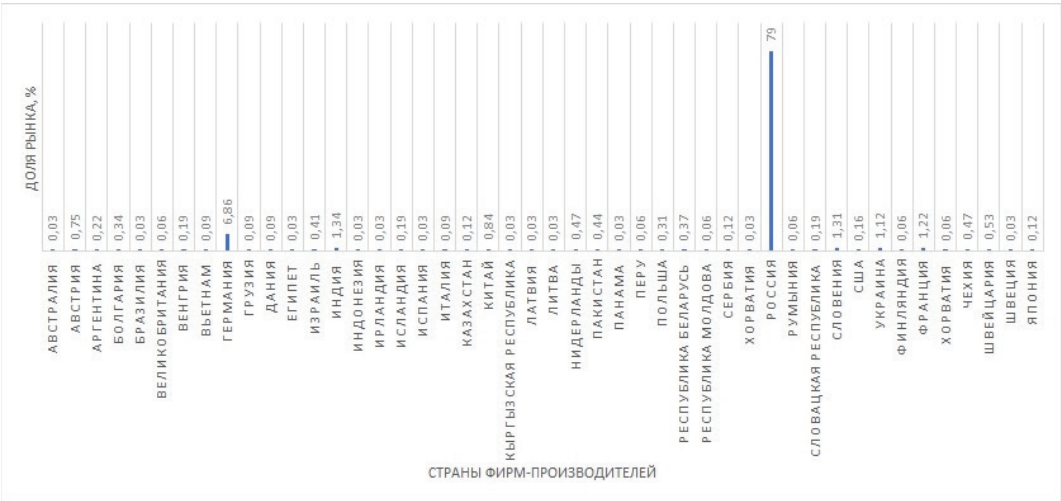


Рис. 1. Структуризация ассортимента фитопрепаратов.

При этом наибольший вклад в структуру предложения импортных препаратов составили 23 страны Европы – более 13 %. Из них отдельно стоит выделить Германию – 6,86%, Словению – 1,31%, Францию 1,22%. Доля стран азиатского региона и стран американского континента в плоскости рассматриваемой проблемы менее весома и составляет 2,89% и 0,5%, соответственно. Страны ближнего зарубежья, в т.ч. Украина, Беларусь, Казахстан, Грузия, Латвия и Литва суммарно охватывают немногим более 1,7 % в общей структуре предложения. [1]

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, есть основания заключить, что Россия занимает лидирующую позицию на рынке ЛП растительного происхождения. При этом наибольший вклад в структуру импорта вносят европейские производители. Однако, для формирования полноценной картины отечественного предложения следует учитывать особенности ЛП, репрезентуемых на рынке, в т.ч. форма выпуска, производство по принципу фитониринга, наличие фармакотерапевтических копий и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (Дата обращения 25.07.2016);

2. Немятых О.Д., Акамова А.В. Производство фитопрепаратов: опыт и перспективы в России // VIII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ, Науковий симпозіум СОЦІАЛЬНА ФАРМАЦІЯ: СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»; Харьков 15-16 сентября 2016 года. С. 222;

3. Акамова А.В., Голант З.М. Инновационные технологии в производстве фитопрепаратов // Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 9-10 ноября 2016 г. – С. 219-221.;

4. Шубина Д., Объем рынка фитопрепаратов за 5 лет вырастет до $35,4 млрд. [Электронный ресурс] / В. Когаловский // Деловой журнал об индустрии здравоохранения «Vademecum». – 2015. – Режим доступа: https://vademec.ru/news/2015/10/30/obem_rynka_fitopreparatov_za_pyat_let_vyrastet_do_35_4_mlrd/ (Дата обращения 01.02.2017).

SUMMARY

ACTUAL ASPECTS OF THE RUSSIAN MARKET OF PHYTOMEDICINE

Akamova A.V., 1st year postgraduate
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian federation

The analysis of the phytomedicine market according to the country-supplier index is carried out in the work. It is shown that the breadth of the assortment is determined by vegetable origin drugs, which are represented by domestic (79%) and imported producers (21%). At the same time, 23 countries of Europe – more than 13% – made the largest contribution to the structure of supply imported drugs.

Keywords: *phytomedicine, state register of medicines, manufacturers of phytodrugs, phyto-market.*

REFERENCES

1. State register of medicines [Electronic resource] – Access mode: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx (Date of circulation on July 25, 2016);

2. Nemyatykh OD, Akamova A.V. Phytomedicine production: experience and perspectives in Russia // VIII NATIONAL PHARMACISTS MEETING OF THE UKRAINE, SOCIAL PHARMACY: PROBLEMS AND PERSPECTIVES»; Kharkiv, September 15-16, 2016. P. 222;

3. Akamova A.V., Golant Z.M. Innovative technologies in the production of phytomedicine // Collection of materials of the IV All-Russian scientific-practical conference with international participation «Innovations in the health of the nation», St. Petersburg, November 9-10, 2016 – P. 219-221;

4. Shubina D., The volume of phytodrugs market for 5 years will grow to $ 35.4 billion [Electronic resource] / V. Kogalovsky // Business magazine about the healthcare industry «Vademecum». – 2015. – Access mode: https://vademec.ru/news/2015/10/30/obem_rynka_fitopreparatov_za_pyat_let_vyrastet_do_35_4_mlrd/ (Date of circulation 01.02.2017).

РАЗРАБОТКА ПОИСКОВО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ АВТОМАТИЗАЦИИ МАРКЕТИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ахатова Л.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Ивакина С.Н.,** канд. фарм. наук, доц.
Башкирский государственный медицинский университет,
450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3, Российская Федерация

E-mail: Emmirren@gmail.com

Разработана поисково-аналитическая программа «МИР-ЛС», позволяющая проводить автоматизированный мониторинг и анализ рынка лекарственных препаратов по различным показателям. Это позволит формировать оптимальный ассортимент лекарственных препаратов в аптечных организациях с минимальными затратами труда и времени.

Ключевые слова: *поисково-аналитическая программа, лекарственный препарат, оптимальный ассортимент.*

В настоящее время в условиях социально-экономического и политического кризиса отмечается тенденция снижения потребления лекарственных препаратов (ЛП) как в денежном, так и в натуральном выражении. Это обусловлено как уменьшением ценовой доступности ЛП для большинства населения вследствие падения платежеспособности населения, так и ростом цен на импортные ЛП, которые преобладают на российском фармацевтическом рынке [3,4,5].

В сложившихся условиях аптечным организациям (АО) приходится адаптировать свою деятельность путем формирования рационального ассортиментного портфеля ЛП [2]. Для этого необходим постоянный мониторинг рынка ЛП, что позволит следить за изменениями ассортимента ЛП и максимально удовлетворять спрос потребителей с учетом ценовой доступности и ассортиментного разнообразия. Анализ данных литературы показал, что, как правило, изучение ассортимента ЛП проводится вручную по состоянию на конкретную дату путем контент-анализа данных федеральной информационной системы Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) для медицинского применения и является трудоемким процессом [1]. Поэтому автоматизация данного процесса представляет большой интерес и является актуальной в сложившихся условиях.

Экспериментальная часть

Для проведения автоматизированного маркетингового мониторинга ассортимента ЛП по различным показателям нами разработана поисково-аналитическая программа (ПАП), получившаяся название «МИР-ЛС». Разработка поисково-аналитической программы «МИР-ЛС» проводилась с привлечением специалиста по программированию и включала в себя пять этапов исследования.

Первый этап заключался в **выборе архитектуры ПАП.** Основу программы составила двухзвенная клиент-серверная архитектура ПАП**,** что объясняется такими преимуществами веб-приложений, как кроссплатформенность (независимость от операционной системы), отсутствие необходимости производить установку приложения, осуществление сложных вычислений, а также хранения данных на стороне сервера.

В предлагаемой нами архитектуре ПАП первое звено («Клиент») реализует пользовательский интерфейс, формирует запросы к серверу и обрабатывает ответы от него. В роли клиента выступает браузер.

Второе звено («Сервер») получает запрос от клиента, выполняет вычисления, после этого формирует веб-страницу и отправляет её клиенту по сети с использованием протокола HTTP (от англ. *«HyperText Transfer Protocol» – «протокол передачи гипертекста»*).

Второй этап в разработке ПАП заключался в **проектировании ПАП.** Исходя из задач, которые должна решать ПАП, было решено разбить программу на следующие модули:

– модуль загрузки и обработки данных по ЛП,
– модуль поиска и фильтрации ЛП по параметрам,
– модуль сравнения цен на ЛП,
– модуль анализа и построения отчётов.

Загрузка и обработка данных по ЛП осуществлялась на основе федеральной информационной системы ГРЛС. Данные ГРЛС представлены в виде Excel-таблицы, каждая строка содержит информацию по от-

дельно взятому ЛП. В процессе формирования данного модуля нами выявлен ряд трудностей, мешающих автоматизированному анализу рынка ЛП:

– во-первых, одна и та же страна может иметь разные названия (КНР, Китай, Китайская республика);

– во-вторых, одно и то же международное непатентованное название (МНН) может иметь разное написание (Активированный уголь и уголь активированный);

– в-третьих, в ГРЛС не структурирована информация по производителям и формам выпуска.

Поэтому для того, чтобы можно было осуществлять гибкий поиск и сложную фильтрацию ЛП, необходимо вначале осуществить обработку и структурирование исходных данных.

Для унификации данных о ЛП и снижения возникновения ошибок при автоматизированной обработке данных нами был предложен следующий алгоритм, включающий в себя решение следующих задач:

– ежедневная загрузка данных из ГРЛС;

– очистка данных от опечаток;

– структурирование данных по таким параметрам, как дата регистрации, страна, производитель, МНН, торговое название (ТН), классификационная принадлежность ЛП (согласно АТХ-классификации), форма выпуска.

Третий этап включал в себя разработку **модуля поиска и фильтрации ЛП по параметрам.** Задачей модуля является осуществление гибкого поиска и фильтрации ЛП по вышеперечисленным параметрам. При этом поиск и фильтрация осуществляются как по одному, так и по группе параметров.

Четвертый этап заключался в создании **модуля сравнения цен на ЛП,** что позволяет осуществлять группировку отобранных ЛП по ценовым диапазонам, находит самые дешёвые и самые дорогие ЛП. Основными источниками данных по ценам являются такие ресурсы, как http://apteka.ru и http://farmlend.ru.

Заключительный этап, **модуль анализа и построения отчётов**, позволяет представить собранную и обработанную информацию по ЛП в виде аналитических отчётов, включающих в себя таблицы и графики: «Распределение ЛП по странам», «Распределение ЛП по производителям» и т.д.

Данная программа апробирована при проведении маркетинговых исследований рынка ЛП, применяемых при заболеваниях мочеполовой системы, что позволило упростить процесс сбора, обработки, анализа и наглядного представления информации, рационально используя затраты различных видов ресурсов.

Вывод

Разработана поисково-аналитическая программа «МИР-ЛС», состоящая из пяти взаимосвязанных модулей, позволяющая проводить автоматизированный поиск, анализ ЛП по различным параметрам (дата регистрации, страна, производитель, МНН, ТН, классификационная принадлежность ЛП (согласно АТХ-классификации), форма выпуска), что упрощает процесс проведения маркетинговых исследований при формировании оптимального ассортимента ЛП в аптечных организациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадакшанов, А.Р. Теория и практика: разработка и внедрение технологий управления ассортиментом аптечной организации в учебный процесс фармацевтических вузов / А.Р. Бадакшанов, С.Н. Ивакина, Г.Ф. Лозовая // Теоретические и прикладные проблемы науки и образования в 21 веке: сборник научных трудов по материалам Международной заочной научно-практической конференции в 10 частях. – 2012. – часть 8. – С. 16-18.

2. Ивакина, С.Н. Разработка методических подходов и алгоритма ситуационного анализа для оптимизации ассортимента аптечной организации / С.Н. Ивакина, Г.Ф. Лозовая, Л.А. Зотова, Л.И. Запорожская // Медицинский альманах. – 2011. – №5 – С. 286-289.

3. Ивакина, С.Н. Анализ конкурентоспособности антигистаминных лекарственных препаратов / С.Н. Ивакина С.Н., Л.А. Зотова // Журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» – 2015. – №3(8) – С. 15-21.

4. Ивакина, С.Н. Оценка современного состояния российского фармацевтического рынка в условиях социально-экономического кризиса / С.Н. Ивакина, Г.М. Нагимова, Б.А. Бакиров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №4. – С. 1-4.

5. Ивакина, С.Н. Выявление значимости затрат на лекарственные препараты в структуре потребительских расходов / С.Н. Ивакина, Т.В. Баркова, Г.М. Нагимова, Г.Ф. Лозовая // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11. – №5(65). – С. 39-43.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF SEARCH AND ANALYTICAL SOFTWARE FOR AUTOMATIZATION OF MARKETING RESEARCH OF PHARMACEUTICAL MARKET

Akhatova L.A., 5th year student
3 Lenin Street, Ufa 450008, Russian Federation

Developed search and analytical software «MIR-LS» allow to make automated monitoring and analysis of the pharmaceutical market based on various metrics. This will help to form optimal assortment of medicinal products in pharmacy organizations with minimal effort and minimal time.

Keywords*: search and analytical software, medicinal product, optimal assortment.*

REFERENCES

1. Badaksanov, A. R. Theory and practice: development and implementation of technology of assortment management in pharmacy organizations in the educational process of pharmaceutical universities / A. R. Badaksanov, S. N. Ivakina, G. F. Lozovaya // Theoretical and applied problems of science and education in the 21st century: collection of scientific works on materials of International correspondence scientific-practical conference in 10 parts. – 2012. – part 8. – P. 16-18.

2. Ivakina, S.N. The development of methodical approaches and algorithm of situation analysis for the optimization of the assortment of pharmacy organization / S.N. Ivakina, G.F. Lozovaya, L.A. Zotova, L.I. Zaporozhskaya // Medical Almanac. – 2011. – №5 – P. 286-289.

3. Ivakina, S.N. Competitiveness analysis of antihistamine drug products / S.N. Ivakina, L.A. Zotova // Journal «Questions of drug products quality assurance» – 2015. – №3(8). – P. 15-21.

4. Ivakina, S.N. Assessment of modern state of the Russian pharmaceutical market under conditions of the social and economic crisis / S.N. Ivakina, G.M. Nagimova, B.A. Bakirov// Medical Vestnik of Bashkortostan. – 2016. – №4. – P. 1-4.

5. Ivakina, S.N. Determination of relevance of expenditures on drug products in the structure of consumption expenditures / S.N. Ivakina, T.V. Barkova, G.M. Nagimova, G.F. Lozovaya // Medical Vestnik of Bashkortostan. – 2016. – Vol.11. – №5(65). – P. 39-43.

ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБИТЕЛЬСКОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ВЫБОРЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ГОРОДА УФЫ

Баркова Т.В., интерн
Руководитель: **Ивакина С.Н.,** канд. фарм. наук, доц.
Башкирский государственный медицинский университет
450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3, Российская Федерация

E-mail: tanya.barkova.93@mail.ru

Проведен социологический опрос и выявлены особенности потребительского поведения при покупке биологически активных добавок (БАД) в аптечных организациях города Уфы Республики Башкортостан. Выявлено, что 74% потребителей могут потратить на покупку БАД не более 200 руб. в месяц, отдавая предпочтение БАД отечественного производства.

Ключевые слова: *биологически активные добавки, портрет потребителя, финансово-экономический кризис.*

На современном фармацевтическом рынке биологически активные добавки (БАД) пользуются большой популярностью у населения и занимают достаточно емкую часть среди розничных продаж [1]. Однако в условиях финансово-экономического кризиса, падения реальных доходов и платежеспособности населения наблюдается уменьшение продаж в натуральных показателях, как лекарственных препаратов,

так и данной группы товаров аптечного ассортимента [2,3,4]. Поэтому одним из направлений в аптечном бизнесе, получившим развитие в сложившихся условиях, является продвижение товаров, в том числе и БАД, под собственной торговой маркой (СТМ) аптечной сети, что является одним из способов адаптации аптечной организации (АО) к изменениям внешней среды [5]. В связи с этим становится актуальным изучение и выявление особенностей потребительского поведения населения при выборе и покупке БАД, в том числе и БАД СТМ, что позволяет охарактеризовать тенденции, сложившиеся в том или ином регионе страны, в частности в Республике Башкортостан (РБ).

Экспериментальная часть

Для выявления особенностей потребительского поведения при выборе и покупке БАД нами был проведен социологический опрос за период с января по июнь 2016 года на базе АО, входящих в аптечную сеть «Вита Экспресс» в городе Уфа, являющемся столицей РБ. В опросе приняли участие 216 респондентов, что соответствует критериям целевой выборки. По результатам исследования было сформировано два портрета потребителей БАД в зависимости от дохода, как наиболее значимого фактора по результатам корреляционного анализа:

• Первый портрет – **Женщина, с доходом до 10000 рублей на одного члена семьи** (74% от числа опрошенных**).** Считает, что БАД необходимы для профилактики заболеваний. Доверяет отзывам знакомых и родственников, может потратить на покупку БАД не более 200 рублей в месяц. БАД покупает в аптеке и знает, что регулярное применение БАД способствует более быстрому выздоровлению из собственного опыта. Использует БАД для профилактики заболеваний центральной нервной системы в сочетании с другими традиционными методами лечения. Применяла марки БАД СТМ аптечной сети «Вита Экспресс» и Эвалар, узнала о них от родственников и фармацевтов (провизоров). Побочные эффекты после приема БАД не отмечала.

• Второй портрет – **Женщина с доходом свыше 10000 рублей на одного члена семьи** (26% опрошенных). Считает, что БАД необходимы для лечения и профилактики заболеваний. Доверяет отзывам фармацевтов (провизоров) и родственников. Может потратить на БАД от 200 до 600 рублей в месяц, место покупки – АО. Об эффективности БАД знает из собственного опыта, отмечая, что регулярное применение способствует более быстрому выздоровлению. Считает, что БАД можно использовать для лечения заболеваний как отдельно, так и в сочетании с другими методами. В личном опыте использовала БАД импортных марок для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта и вирусных инфекций. Информацию о БАД получает от врачей. Побочные эффекты встречала, но не всегда их может связать с приемом БАД.

Также потребителям предлагалось оценить эффективность и выраженность побочных действий БАД СТМ по 5-балльной шкале. Степень согласованности потребителей оценивали путем расчета коэффициента вариации, значения которого не превышали 25%. Результаты оценки эффективности применяемых потребителями БАД СТМ представлены в таблице.

Таблица

ИНТЕРВАЛЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ БАД СТМ, ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

Значения интервалов (в баллах)	Характеристика эффективности БАД СТМ	Торговые названия БАД СТМ
4,5-5,0	Очень эффективный	Боярышник Премиум, Гепалюкс, Белый сорбент, Цитроджекс, Мумие Алтайское, Аевит, ВМК д/детей 3-7 лет, ВМК д/детей 7-14 лет, Глицин ВИС, Глицин MS, Солисепт, Пустырник П, Элеутерококк ТМ, Бронхосбор, Сироп подорожника и мать-и-мачехи
3,5-4,0	Эффективный с мало выраженными побочными эффектами	Овелюкс, Лактосорбикум, Фрутолакс, Ливесил/расторопша, БенегастРедугас, Гастросбор, Расторопша экстра, Цими-климин, Глюкозамин Хондроитиновый комплекс, ГХК ультра, Суперум, Тутти-фрутти, Омега-3, Уник Омега, Черника форте с лютеином, Витамины группы В, Бьюти комплекс, Дрожжи пивные, ВМК для мужчин, Пустырник премиум, Леденцы ТМ Шалфей и эвкалипт, Леденцы ТМ Альпийский мед, Леденцы ТМ Шалфей и мед, Эхинацея экстра, Женьшеня настоящего экстракт, Сироп эхинацеи с витаминами

Значения интервалов (в баллах)	Характеристика эффективности БАД СТМ	Торговые названия БАД СТМ
2,5-3,0	Эффективный с выраженным побочным действием	Сенна-Д, Артишок премиум, ФитокомплексЛакс, Гинкобил, Валериана Люкс
Менее 2,5	Неэффективный БАД СТМ	–

Примечание: рассчитанные средневзвешенные оценки экспертов группировали по величине в следующих границах: от 4,7-4,99 округляется до 5,0; 4,3-4,69 – до 4,5; 3,8-4,29 – до 4,0; 3,3-3,79 – до 3,5; 2,8-3,29 – до 3,0; 2,3-2,69 – до 2,5; 1,8-2,29 – до 2,0.

Выявлено, что очень эффективными, по мнению потребителей, являются такие БАДы СТМ, как Гепалюкс, Боярышник, Цитроджекс, аевит, ВМК для детей от 7 до 14 лет, Элеутерококк ТМ, Глицин MS, Пустырник П и Пустырник Премиум, Сироп подорожника с мать-и-мачехой, а также бронхосбор. Средняя оценка колеблется от 4,3 до 4,75 баллов. У таких БАД СТМ как Артишок премиум, Сенна-Д, ФитокомплексЛакс и Гингобил респонденты отметили наряду с эффективностью наличие побочных эффектов.

Вывод

Выявлены особенности потребительского поведения при покупке БАД, в том числе БАД СТМ, в АО города Уфы РБ. Установлено, что все больше потребители обращают внимание на ценовую доступность товара: 74% потребителей готовы потратить на покупку БАД не более 200 руб. в месяц, предпочитая БАД отечественного производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркова, Т.В. Сравнительный анализ российского рынка биологически активных добавок / Т.В. Баркова, С.Н. Ивакина // Вестник Башкирского Государственного медицинского университета (сетевое издание) – 2016. – №4. – С. 469-473.

2. Ивакина, С.Н. Анализ конкурентоспособности антигистаминных лекарственных препаратов / С.Н. Ивакина С.Н., Л.А. Зотова// Журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» – 2015. – №3(8) – С. 15-21.

3. Ивакина, С.Н. Оценка современного состояния российского фармацевтического рынка в условиях социально-экономического кризиса / С.Н. Ивакина, Г.М. Нагимова, Б.А. Бакиров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №4. – С. 1-4.

4. Ивакина, С.Н. Выявление значимости затрат на лекарственные препараты в структуре потребительских расходов / С.Н. Ивакина, Т.В. Баркова, Г.М. Нагимова, Г.Ф. Лозовая // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11. – №5(65). – С. 39-43.

5. Лозовая, Г.Ф. Разработка модели процесса прогнозирования валовой прибыли фармацевтических организаций различных форм собственности / Г.Ф. Лозовая, А.Г. Субботин, С.Н. Ивакина // Медицинский альманах. – 2008. – №3 – С. 45-49.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CONSUMPTION BEHAVIOR IN THE CONTEXT OF CHOOSING BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES IN PHARMACY ORGANIZATIONS OF UFA CITY

Barkova T.V., intern
Supervisor: Ivakina S.N., Candidate of Pharmaceutical Sciences, docent
Bashkir State Medical University
3 Lenin Street, Ufa 450008, Russian Federation

Opinion poll was performed and peculiarities of consumption behavior in the context of buying biologically active additives (BAA) in pharmacy organizations of Ufa city, the Republic of Bashkortostan, were detected.

It was found that 74% of consumers are ready to spend no more than 200 RUR a month on BAA, preferring domestically produced BAA.

Keywords**:** *biologically active additives, consumer profile, financial and economic crisis.*

REFERENCES

1. Barkova, T.V. Comparative analysis of Russian market of biologically active additives / Barkova T.V., Ivakina S.N. // Vestnik of the Bashkir State Medical University (online media) – 2016. – №4 – P. 469-473.

2. Ivakina, S.N. Competitiveness analysis of antihistamine drug products / S.N. Ivakina, L.A. Zotova // Journal «Questions of drug products quality assurance» – 2015. – №3(8). – P. 15-21

3. Ivakina, S.N. Assessment of modern state of the Russian pharmaceutical market under conditions of the social and economic crisis / S.N. Ivakina, G.M. Nagimova, B.A. Bakirov// Medical Vestnik of Bashkortostan. – 2016. – №4. – P. 1-4.

4. Ivakina, S.N. Determination of relevance of expenditures on drug products in the structure of consumption expenditures / S.N. Ivakina, T.V. Barkova, G.M. Nagimova, G.F. Lozovaya // Medical Vestnik of Bashkortostan. – 2016. – Vol.11. – №5(65). – P. 39-43.

5. Lozovaya, G.F. Development of model of gross profit forecasting for the pharmaceutical organizations of various ownership forms / G.F. Lozovaya, A.G. Subbotin, S.N. Ivakina // Medical Almanac. – 2008. – №3 – P. 45-49.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ПРАКТИКА В ОТНОШЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Бычкова Э.И., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Трофимова Е.О**., докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

E-mail: eleonora.bychkova@pharminnotech.com

На основании нормативно-правовой базы, а также практического опыта проведен анализ процедуры внесения фармацевтической субстанции в Государственный реестр лекарственных средств, определены перспективы изменения требований в связи с принятыми нормативными правовыми актами на уровне ЕАЭС.

Ключевые слова: *фармацевтические субстанции, государственный реестр, лекарственные средства, экспертиза.*

Отношения в сфере обращения лекарственных средств на территории РФ регулируются Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ [1] и сопутствующими нормативно-правовыми актами.

В соответствии с действующим законодательством РФ фармацевтические субстанции (ФС) не подлежат государственной регистрации (№ 61-ФЗ, ст. 13, ч. 5, п. 5), а подлежат включению в Государственный реестр лекарственных средств (№61-ФЗ, ст. 33, ч. 1). Данная процедура проводится в соответствии со ст. 34 № 61-ФЗ для ФС, произведенных для реализации. Процедура применима и в случае внесения изменений в регистрационное досье на ФС. Краткая схема процедуры включения фармацевтической субстанции в Государственный реестр лекарственных средств (ЛС) приведена ниже (рис. 1).

В соответствии с процедурой, заявитель (в качестве него может выступать как собственно производитель ЛС, так и другая организация – его законный представитель) направляет в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти (УФОИВ) (Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России – далее Департамент) комплект документов в соответствии с ч. 2 и ч. 3 ст. 34 № 61-ФЗ. Департамент рассматривает полноту предоставленного пакета документов. Если выявляется недостоверность или несоответствие в данных, заявителю направляется запрос о недостаточности сведений. По истечении 90 рабочих дней или по факту передачи материалов по запросу, Департамент принимает решение о проведении экспертизы качества ФС. УФОИВ уведомляет заявителя о принятом решении, в случае отказа в проведении экспертизы ФС – с разъяснением причин. В случае положительного решения

Департамент уведомляет об этом заявителя, а также направляет задание на проведение экспертизы в экспертное учреждение (ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)). В течение 15 рабочих дней со дня получения решения о проведении экспертизы заявитель обязан предоставить необходимые образцы (в соответствии с расчетом экспертного учреждения). Проведение экспертизы осуществляется в течение установленного срока; организация экспертизы осуществляется в соответствии со ст. 16 № 61-ФЗ. Заключение о результатах экспертизы направляется в Департамент, где проводится его оценка и выносится решение о включении ФС в Государственный реестр ЛС (о внесении изменений в регистрационное досье на ФС), либо об отказе во включении.

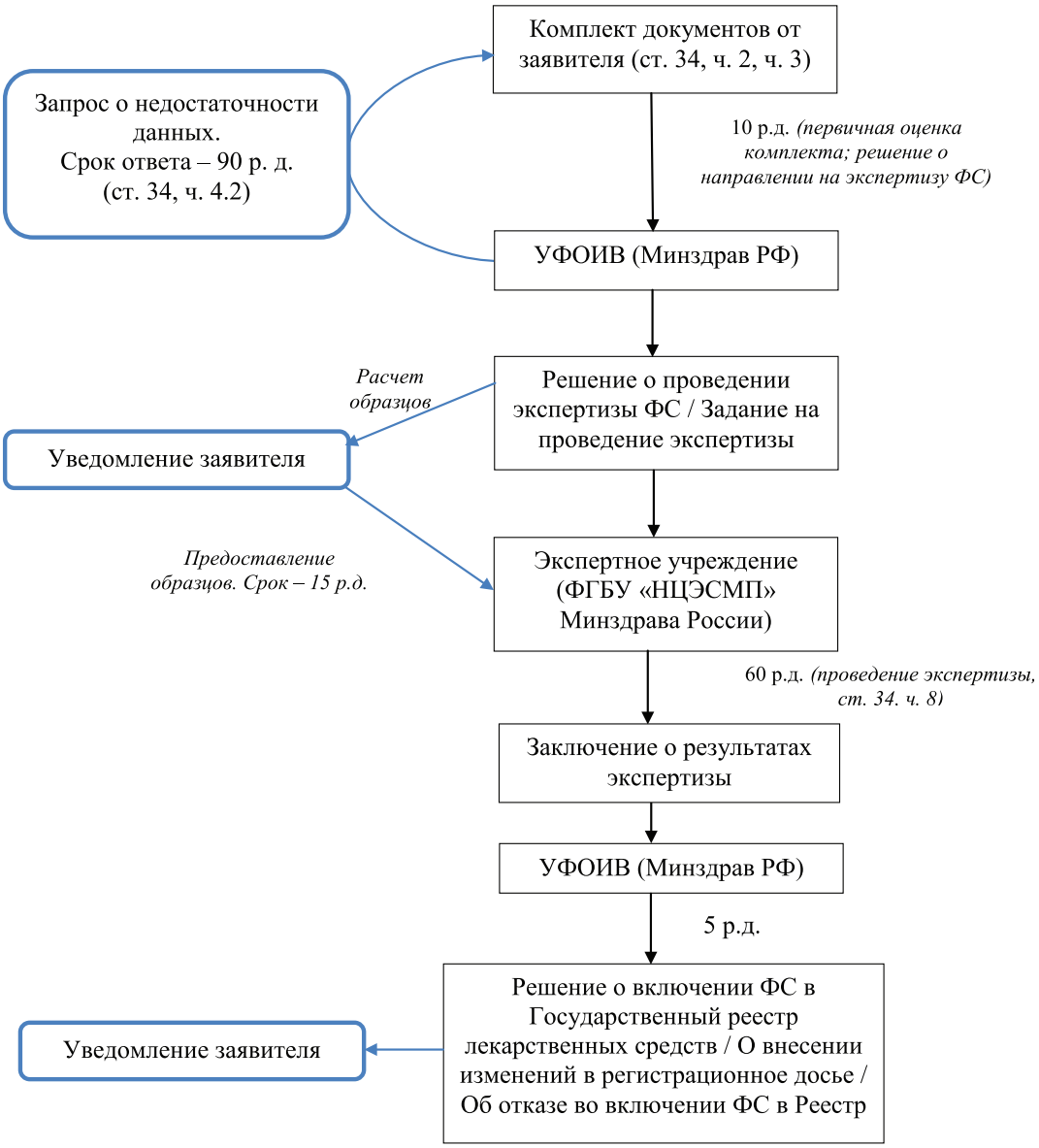


Рис. 1. Процедура включения фармацевтической субстанции в Государственный реестр ЛС.

Основными причинами для отказа во включении в реестр являются: неуплата госпошлины (на этапе решения о проведении экспертизы); непредставление заявителем ответа на запрос о недостаточности данных в установленный срок (на этапе решения о проведении экспертизы / на этапе проведения экспертизы); невоспроизводимость методик анализа, указанных в нормативной документации на субстанцию (на этапе проведения экспертизы); отсутствие российского сертификата GMP для иностранных производителей фармацевтических субстанций (на этапе решения о проведении экспертизы); отсутствие актуальной лицензии на производство лекарственных средств.

В процедуре регистрации лекарственного препарата для медицинского применения, регистрационное досье на него представляется в формате Общего технического документа (ОТД) (CTD – Common Technical Document; DMF – Drug Master File). При включении в Государственный реестр ЛС фармацевтической субстанции формат ОТД не применим, за исключением случая, когда ФС предназначена не для реализации, а для собственных нужд производителя готовых лекарственных форм (ГЛФ). В таком случае информация о ФС будет подаваться в Минздрав России в составе Модуля 3 «Качество» ОТД и содержаться только в данных реестровой записи для ГЛФ, а ее реализация как отдельного товара будет невозможна. Если ФС уже внесена в Государственный реестр ЛС, реализуется на территории РФ, формат ОТД применим для подачи данных о субстанции при регистрации нового лекарственного препарата (Модуль 3).

Сопутствующим закону №61-ФЗ нормативно-правовым актом является Приказ Минздрава России № 771 от 29.10.2015 [2]. В соответствии с ним до 1 января 2019 года нормативная документация на зарегистрированные препараты для медицинского применения должна быть приведена в соответствие с общими фармакопейными статьями (ОФС), введёнными в действие с 1 января 2016 года в составе Государственной фармакопеи (ГФ) XIII. В связи с выходом данного приказа нормативная документация на фармацевтические субстанции приводится в соответствие с ГФ XIII, что реализуется через процедуру внесения изменений в регистрационное досье на ФС. Процедура по этапам аналогична процедуре включения ФС в Государственный реестр ЛС, различен только объем комплекта подаваемых в Минздрав России документов.

В сфере изменений, касающихся ФС, не так давно вступил в силу Приказ Минздрава России № 959н от 13.12.2016 [3]. По данному приказу изменения распределены по необходимости (или ее отсутствию) проведения экспертизы предложенных методов качества ЛС и качества представленных образцов ЛС с использованием этих методов.

В связи с образованием ЕАЭС на территории стран-участниц начинает функционировать общий рынок ЛС. Это предполагает наличие единой правовой базы в сфере регулирования обращения лекарств. Странами-участницами было принято Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств для медицинского применения в рамках ЕАЭС. В рамках соглашения по Решению ЕЭК № 78 от 03.11.2016 вводятся Правила регистрации и экспертизы ЛС для медицинского применения (далее Правила) [4]. В соответствии с Правилами вводится Единый реестр зарегистрированных ЛС (далее Единый реестр). В отношении ФС регистрационный статус не меняется: они подлежат внесению в Единый реестр (не подлежат регистрации (I. Общие положения, ч. 5, п. б)). Изменился комплект документации, необходимой для подачи регистрационного досье: вводится понятие – мастер-файл активной фармацевтической субстанции (МФАФС).

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017).

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.10.2015 № 771 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 959н от 13.12.2016 «Об утверждении классификации изменений, вносимых в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения».

4. Решение Евразийской экономической комиссии № 78 от 03.11.2016 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

SUMMARY

REGISTRATION PRACTICES IN POINT OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

Bychkova E.I., 1st year master program student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

On the basis of legal and regulatory framework as well as practical experience there was implemented analysis of procedure of including pharmaceutical substances to the State Register of Medicinal Remedies; there were also outlined prospects of requirement changes in view of regulations passed at EAEU level.

Keywords: *pharmaceutical substances, state register, medicinal remedies, expertise.*

REFERENCES

1. Federal'nyj zakon «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 № 61-FZ (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.01.2017).

2. Prikaz Ministerstva zdravoohranenija RF ot 29.10.2015 № 771 «Ob utverzhdenii obshhih farmakopejnyh statej i farmakopejnyh statej».

3. Prikaz Ministerstva zdravoohranenija RF № 959n ot 13.12.2016 «Ob utverzhdenii klassifikacii izmenenij, vnosimyh v dokumenty, soderzha-shhiesja v registracionnom dos'e na zaregistrirovannyj lekarstvennyj preparat dlja medicinskogo primenenija».

4. Reshenie Evrazijskoj jekonomicheskoj komissii № 78 ot 03.11.2016 «O pravilah registracii i jekspertizy lekarstvennyh sredstv dlja medicinskogo primenenija».

ПРОЦЕССЫ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИИ

Варениченко Т.В., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Куцына С.Б.,** канд. эконом.наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: varenichenko.122@gmail.com

В настоящее время стратегия импортозамещения в отечественной промышленности становится приоритетной. В статье рассмотрены основные инструменты политики импортозамещения в фармацевтике, а также законодательная база, регулирующая ее развитие.

Ключевые слова: *импортозамещение, локализация, фармацевтическая промышленность.*

Нормативное оформление политики импортозамещения нашло отражение в государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы» («Фарма-2020). Выполнение госпрограммы подразумевает реализацию следующих этапов: локализация производства и разработки лекарственных средств на территории РФ, развитие фармацевтической отрасли на рынке РФ [1].

На данном этапе существуют два «сценария» импортозамещения. Первый заключается в наращивании производства уже имеющихся лекарственных средств. Второй же подразумевает производство тех лекарственных средств, которые до этого импортировались в РФ, что возможно достичь с помощью локализации. Под термином локализация понимается размещение на территории РФ производства продукции первоначально иностранного происхождения [2].

Самыми распространёнными видами локализации являются:

- строительство собственных заводов, в первую очередь – для упаковки лекарств, а после – для полного цикла их производства;
- приобретение уже существующих заводов с целью их обновления в соответствии с правилами GMP, с передачей своих передовых технологий и обучения персонала;
- передача прав интеллектуальной собственности;
- передача технологий производства полного цикла;
- создание стратегического альянса с целью организации производства;

В качестве поддержки импортозамещения в РФ используются следующие механизмы, стимулирующие процесс локализации зарубежных производств:

– Критериальная оценка промышленной продукции, произведенной на территории Российской Федерации (Постановлением Правительства РФ от 17 июля 2015 № 715). Исходя из этого постановления, продукция, соответствующая критериям «российского товара», будет допущена к государствен-

ным закупкам (госзакупкам), а также сможет претендовать на получение различных преференций. Здесь стоит отметить «глубину» локализации производств. Так, предполагается, что преференция при госзакупках для готовых лекарственных форм будет составлять 15%, для местного производства фармацевтических субстанций – 40%. Правило «третий лишний» дает преимущество при госзакупках компаниям, осуществляющим полный цикл производства лекарственных средств на территории РФ и других стран ЕАЭС [3].

– Заключение специальных инвестиционных контрактов (постановление Правительства Российской Федерации от 16 июля 2015 года №708). Заключая СПИК, инвестор обязуется создать, освоить или модернизировать промышленное производство на территории Российской Федерации. Государство должно предоставить инвесторам отраслевые льготы и преференции; обеспечить стабильные условия ведения бизнеса [4].

– Предоставление субсидий ряду фармацевтических предприятий на компенсацию части затрат, на выплату процентов по кредитам (Постановление Правительства РФ от 12 марта 2015 г. №214) [5].

– Займы по проектам, направленным на внедрение передовых технологий, создание новых продуктов или организацию импортозамещающих производств, предоставляемые Фондом Развития Промышленности.

Локализация производств, даже с учетом всех мер по стимулированию производства, требует значительных финансовых затрат. Закономерный вопрос: какую выгоду получат зарубежные компании? Среди наиболее очевидных это: снижение себестоимости продукции путем экономии на транспортных издержках, налогах, на затратах по разработке технологии, на транзакционных издержках и, конечно же, освоение нового рынка сбыта. Компания сама определяет форму и степень локализации исходя из выбранной долгосрочной стратегии, целей, задач и интересов. Что касается интереса пациентов и потребителей, здесь выделяют получение высококачественных лекарственных средств по более низким ценам, а также наличие инновационных препаратов для лечения отдельных заболеваний. Интерес государства выражен в росте валютных резервов, повышении занятости населения, развитии научно-технической базы и, в целом, укреплении экономической безопасности страны.

Таким образом, можно сделать вывод, что стратегия импортозамещения даст серьезный стимул инновационному прорыву и структурной перестройке, обеспечивающих конкурентоспособность фармацевтической отрасли России и рост экспорта лекарственных препаратов. Однако непростая ситуация в российской экономике создает множество препятствий для реализации всех запланированных мер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года: утв. приказом Минпромторга России от 23 октября 2009 г. № 965 // Фарма-2020: [сайт]. URL: http://pharma2020.ru/download/1594.html (дата обращения: 6.02.2017)

2. Марченко Ю.О. Роль импортозамещения в развитии российского фармацевтического рынка: дис. канд. эконом. наук : 08.00.14 : дата защиты: 01.03.2016 г /Марченко Юрий Олегович – М., 2016 – 185 с. – 04200201565

3. Постановление Правительства РФ от 17 июля 2015 №715 «Об утверждении критериев отнесения промышленной продукции к промышленной продукции, не имеющей аналогов, производимых на территории Российской Федерации, а также критериев отнесения промышленной продукции к товару, произведенному на территории Российской Федерации»

4. Постановление Правительства РФ от 16 июля 2015 года №708 «О специальных инвестиционных контрактах для отдельных отраслей промышленности»

5. Постановлением Правительства РФ от 12 марта 2015 г. №214 «Об утверждении Правил предоставления в 2015 году субсидий из федерального бюджета организациям промышленности для возмещения части затрат, понесенных в 2015 году на уплату процентов по кредитам, полученным в российских кредитных организациях и государственной корпорации «Банк развития и внешнеэкономической деятельности (Внешэкономбанк)».

SUMMURY

LOCALIZATION PROCESSES OF DRUG PRODUCTION IN RUSSIA

Varenichenko T.V., 1th year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Import substitution ideas in Russia's industrial sectors have become one of the most important for realization. The article considers the mechanisms of import substitution policy in the pharmaceutical industry and review of legislative framework ruling the branch development.

Keywords**:** *import substitution, localization, pharmaceutical industry.*

REFERENCES

1. The Russian Pharmaceutical Industry Development Strategy for the period till 2020: approved. Russian Industry and Trade Ministry by order dated October 23, 2009 № 965 // Pharma 2020: [site]. URL: http://pharma2020.ru/download/1594.html (reference date: 06/02/2017)

2. Marchenko JO The role of import substitution in the development of the Russian pharmaceutical market: dis. cand. Economy. Sciences: 08.00.14: defending the thesis day: 03/01/2016 g / Marchenko Yuri O. – M, 2016 – 185 p. – 04.200.201.565.

3. Government Decree of July 17, 2015 №715 «On approval of the criteria for classifying industrial products to industrial production, which has no analogues produced in the Russian Federation, as well as the criteria for classifying industrial products to products originating in the territory of the Russian Federation»

4. Government Decree of 16 July 2015 № 708 «On special investment contracts for specific industries»

5. Resolution of the Russian Government dated 12 March 2015 №214 «On approval of the Rules in 2015 subsidies from the federal budget of industry organizations for reimbursement of costs incurred in 2015 for the payment of interest on loans obtained from Russian credit institutions and public corporations «Bank for development and Foreign Economic Affairs (Vnesheconombank)».

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ И ДИНАМИКИ ЦЕН В КОММЕРЧЕСКОМ РОЗНИЧНОМ СЕГМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И РОССИИ

Виноградова Е.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С**., канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: vinogradova.ekaterina@pharminnotech.com

Представлены результаты сравнительного анализа уровня и динамики цен в коммерческом розничном сегменте фармацевтического рынка Санкт-Петербурга и России с 2012 г. по 2015 г. Установлено, что во всех выделенных агрегированных группах лекарственных препаратов средние цены в Санкт-Петербурге растут более высокими темпами, чем на всей территории России.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, коммерческий розничный сегмент, средние цены, индекс средних цен, индекс цен, индекс структурных сдвигов, уровень и динамика цен на лекарства.*

В настоящее время проблема ценообразования на лекарственные препараты является одной из наиболее важных, актуальных и социально острых проблем развития российского фармацевтического рынка. Для принятия взвешенных и рациональных решений в области ценообразования государству и другим субъектам фармацевтического рынка необходимо располагать объективной информацией об уровне и динамике цен на лекарственные препараты.

Фармацевтический рынок представлен тремя крупными сегментами: розничным, госпитальным и сегментом льготного лекарственного обеспечения. В качестве объекта исследования был выбран коммерческий розничный сегмент, поскольку в нашей стране он является наиболее крупным, а его объем составляет более 60 % объема всего российского фармацевтического рынка [1]. В качестве метода исследования использовались средние цены, которые рассчитывались по формуле среднеарифметической взвешенной, а также индексный метод, основанный на определении ценовых индексов трех видов – индекса средних цен, индекса цен и индекса структурных сдвигов. Индекс средневзвешенных цен отражает не только изменения собственно цен, но и структуры продаж. Индекс цен характеризует изменение только цен, а индекс структурных сдвигов позволяет оценить влияние структурных изменений в потреблении лекарственных препаратов на динамику цен и определить смещение потребительского спроса в сторону более дорогих или более дешевых лекарств [2,3,4]. Для более детального анализа уровень и динамика цен на фармацевтическом рынке рассматривались в разрезе деления лекарственных препаратов на отечественные и импортные, рецептурные и безрецептурные, на лекарства, включенные в Перечень ЖНВЛП, и не включенные в него [5]. Результаты проведенного дифференцированного анализа ценовых изменений в коммерческом розничном сегменте фармацевтического рынка Санкт-Петербурга и России и представлены в таблице.

В соответствии с представленными результатами исследования можно наблюдать рост средних цен как на рецептурные, так и на безрецептурные препараты и в Санкт-Петербурге, и в целом по России. Можно заметить, что цены на безрецептурные препараты росли более высокими темпами, чем на рецептурные, а темпы роста цен в Санкт-Петербурге выше, чем в России. Если в Санкт-Петербурге за рассматриваемый период базисный индекс средних цен на рецептурные препараты составил 119,71%, а на безрецептурные – 132,76%, то для российского фармацевтического рынка аналогичные показатели оказались немного ниже – 118,47% и 129,34% соответственно.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА СРЕДНИХ ЦЕН, БАЗИСНЫХ ЦЕНОВЫХ ИНДЕКСОВ И ИНДЕКСА СТРУКТУРНЫХ СДВИГОВ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ АГРЕГИРОВАННЫХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОММЕРЧЕСКОМ РОЗНИЧНОМ СЕГМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И РОССИИ В 2012-2015 ГГ.

Регион	Группа препаратов	Средняя цена за упаковку по годам, руб.				Базисный индекс средних цен, %	Базисный индекс цен, %	Базисный индекс структурных сдвигов, %
		2012	2013	2014	2015			
СПб	Рецепт.	287,63	288,90	305,63	344,34	119,71	119,96	119,13
	Безрецепт.	154,66	159,39	170,96	205,33	132,76	137,23	122,56
	Отеч.	99,14	101,79	109,45	128,46	129,58	129,58	137,30
	Импорт.	234,72	238,08	253,27	295,14	125,77	128,58	123,07
	ЖНВЛП	194,84	190,89	198,88	215,90	110,81	110,23	125,38
	неЖНВЛП	203,49	210,76	226,63	270,82	133,09	140,40	124,00
Россия	Рецепт.	284,04	291,21	301,70	336,48	118,47	122,39	114,07
	Безрецепт.	156,72	164,13	173,42	202,71	129,34	135,55	118,64
	Отеч.	100,94	105,70	112,43	130,66	129,45	138,99	131,74
	Импорт.	234,86	243,03	254,06	288,91	123,01	127,47	109,55
	ЖНВЛП	193,89	195,15	197,72	210,82	108,73	112,12	120,96
	неЖНВЛП	204,49	214,84	228,42	268,11	120,96	139,73	116,71

В результате ценового анализа, проведенного в разрезе деления лекарственные препаратов на отечественные и импортные, была получена схожая динамика ценовых изменений. И в Санкт-Петербурге, и в России, цены на отечественные препараты растут чуть более высокими темпами, чем на импортные лекарства. В 2012-2015 гг. базисный индекс средних цен на отечественные лекарства в Санкт-Петербурге

и в России составил 129,58% и 129,45%, тогда как на импортные препараты он оказался равен 125,77% и 123,01% соответственно. Во многом это связано с тем, что средняя цена на отечественные препараты более чем в два раза ниже средней цены импортных препаратов, поэтому при расчете индекса средних цен, который является относительной величиной, изменение цены на отечественные лекарства в процентах оказывается более значительным.

Результаты сравнительного анализа уровня и динамики цен на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП и не включенные в него, показывают, что в период с 2012 г. по 2015 г. и в Санкт-Петербурге, и в России средние цены и темпы их роста оказываются существенно ниже, чем для препаратов из регулируемого Перечня. За анализируемый период времени базисный индекс цен, отражающий их динамику как таковую, для препаратов, включенных в Перечень ЖНВЛП, в Санкт-Петербурге составил 110,23%, а в России – 112,12%, тогда как для лекарств, не включенных в Перечень ЖНВЛП, аналогичный показатель оказался равен 140,40% и 139,73% соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, действующая система государственного регулирования ценообразования достигает своей основной цели, состоящей в сдерживании темпов роста цен на ЖНВЛП и обеспечении их доступности для населения и учреждений здравоохранения.

На основании данных, представленных выше в таблице, можно заметить, что во всех выделенных агрегированных группах лекарственных препаратов средние цены в Санкт-Петербурге растут более высокими темпами, чем на всей территории России. Кроме того, во всех группах лекарств в 2012-2015 гг. базисный индекс структурных сдвигов оказался больше 100%, что свидетельствует о смещении потребительского спроса в сторону более дорогих препаратов. В связи с этим средние цены на лекарственные препараты и в Санкт-Петербурге, и в России растут не только за счет увеличения собственно цен, но и за счет изменения структуры продаж. В целом можно отметить, что все агрегированные группы лекарственных препаратов, за исключением группы лекарств, включенных в Перечень ЖНВЛП, характеризуются достаточно высокими темпами роста цен. В связи с этим для повышения доступности лекарственных препаратов для населения и учреждений здравоохранения необходимо продолжить регуляторную политику в отношении препаратов, включенных в Перечень ЖНВЛП, а также разработать комплекс мер, способствующих сдерживанию темпов роста цен на остальные лекарства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наркевич, И.А. Уровень и динамика цен в коммерческом розничном секторе фармацевтического рынка России и Санкт-Петербурга / И.А.Наркевич, А.А. Лин, А.С.Орлов // Фармация. – 2015. – №4. – С. 28-30.

2. Орлов, А.С. Анализ уровня и динамики цен на лекарственные препараты. Современные методы / А.С. Орлов // Новая аптека. Эффективное управление. – 2015. – №1. – С. 16-25.

3. Громыко, Г.Л. Теория статистики: учебник / под ред. проф. ГЛ. Громыко. – 2-е изд. – М.: ИНФРА-М, 2005.

4. Шмойлова, Р.А. Теория статистики: учебник / Р.А. Шмойлова, В.Г. Минашкин, Н.А. Садовникова, Е.Б. Шувалова, под ред. Р.А. Шмойловой. – 5-е изд. – М.: Финансы и статистика, 2014.

5. Наркевич, И.А. Дифференцированный анализ ценовых изменений в коммерческом розничном секторе фармацевтического рынка России и Санкт-Петербурга / И.А. Наркевич, А.А. Лин, А.С. Орлов // Фармация. – 2015. – №6. – С. 33-37.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF LEVEL AND DYNAMICS OF PRICES IN THE COMMERCIAL RETAIL SECTOR OF THE PHARMACEUTICAL MARKET IN SAINT PETERSBURG AND RUSSIA

Vinogradova E.A., 2nd year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The results of comparative analysis of level and dynamics of prices in the commercial retail sector of the pharmaceutical market of St. Petersburg and Russia from 2012 to 2015 are presented. Found that all the

selected aggregated groups of drugs average prices in Saint Petersburg are growing more rapidly than in the entire territory of Russia.

Keywords: *pharmaceutical market, price, the commercial retail sector, average prices, index of average prices, the price index, the index of structural shift, the level and dynamics of prices of medicines.*

REFERENCES

1. Narkevich I. A., Lin A. A., Orlov A. S. Price level and trend in the commercial retail sector of the pharmaceutical market of Russia and Saint Petersburg / I. A. Narkevich, A. A. Lin, A. S. Orlov // Farmatsiya. – 2015. – no 4. – P. 28-30.

2. Orlov, A. S. Analysis of level and dynamics of prices for medicinal products. Modern methods / A. S. Orlov // New pharmacy. Effective management. – 2015. – no 1. – P. 16-25.

3. Gromyko G. L. Theory of statistics. Moscow, Infra-M Publ., 2005.

4. Shmojlova R.A., Minashkin V. G., Sadovnikova N.A., Shuvalova E.B. Theory of statistics. Moscow, Finansy-i-statistica Publ., 2014.

5. Narkevich I. A., Lin A. A., Orlov A. S. Differential analysis of price changes in the commercial retail sector of the pharmaceutical market of Russia and Saint Petersburg / I. A. Narkevich, A. A. Lin, A. S. Orlov // Farmatsiya. – 2015. – no. 6. – P. 33-37.

АЛГОРИТМ РАБОТЫ ПРОВИЗОРСКОЙ СЛУЖБЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Гущина С.В.
Руководитель: **Шиков А.Н.**, докт. фарм. наук, проф.
ЗАО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»
188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, 245

E-mail: guschina.sv@doclinika.ru

Для обеспечения населения РФ качественными и безопасными лекарственными средствами необходимо проведение доклинических исследований в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики. Для работы с лекарственными средствами в ходе ДИ формируется провизорская служба. Ее работа направлена на учет препаратов, их контроль качества и подготовку к исследованию на животных. Для работы в провизорской службе разрабатываются стандартные операционные процедуры и иные регламентирующие документы.

Ключевые слова: *доклинические исследования, GLP, СОП.*

В РФ с 2013 существует концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года и Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года. В соответствии с этими документами одной из ключевых задач государства в сфере охраны здоровья граждан является определение и реализация национальной политики по обеспечению лекарственными средствами, решение которой тесно связано с возрождением и развитием отечественной фармацевтической промышленности. Неотъемлемой частью этого процесса должны стать изменения в проведении доклинических и клинических исследований как инновационных так и воспроизведенных ЛС [1, 2].

Доклинические исследования (ДИ) это важный этап в разработке ЛС. Этот этап является необходимым условиям для вывода нового лекарственного препарата на рынок. Ответственное проведение ДИ является определяющим для качества и безопасности проведения клинических исследований и применения лекарственного препарата в практике. Для обеспечения проведения ДИ в соответствии с государственными стандартами осуществляется разработка и принятие документов, регламентирующих надлежащую лабораторную практику (GLP) в соответствии с международными требованиями [3]. В принципах надлежащей лабораторной практики подробно рассмотрены вопросы хранения и обеспечения качества исследуемых

образцов. Так организация, осуществляющая ДИ, должна проводить регулярный контроль исследуемых образцов и вести регистрационные записи, подтверждающие все этапы научно исследовательской работы (НИР) с образцами. В крупных организациях, проводящих ДИ, для выполнения этой работы формируется специальное подразделение – провизорская служба.

От правильности и своевременности выполнения функций провизорской службы зависит достоверность полученных результатов, а также комфорт и безопасность для лабораторных животных (тест-систем) при введении препаратов. Поскольку исследуемые образцы преимущественно являются лекарственными средствами, провизорская служба комплектуется персоналом с высшим фармацевтическим образованием [4]. Основные функции службы это приемка образцов, их хранение, приготовление для введения лабораторным животным и работа с неиспользуемыми остатками. Также провизорская служба осуществляет проверку правильности расчета доз образцов, контактирует со Спонсором исследования по вопросам, связанным с особенностями исследуемых объектов, осуществляет информирование всех заинтересованных сторон о технике безопасности работы с объектами, особенностями их приготовления и хранения.

В соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики основные манипуляции и этапы работы задокументированы в виде стандартных операционных процедур (СОП). СОП на каждую ключевую манипуляцию позволяет регламентировать последовательность действий и выполнять их с соблюдением всех требований качества [5]. Наличие СОП в организации и подразделении в частности позволяет быстро проводить обучение и переобучение персонала в соответствии с изменяющимися требованиями. СОП позволяют внедрить и унифицировать бланки журналы и учетные формы, используемы в работе. Алгоритм работы провизорской службы представлен на рисунке 1.

Рис. 1. Алгоритм работы провизорской службы в организации осуществляющей ДИ.

Работа провизорской службы тесно связана с работой других служб, взаимодействие с другими службами представлено на рисунке 2.

Все этапы работы ПС являются крайне значимыми для проведения ДИ, в связи с этим каждая проведенная манипуляция тщательно документируется, и контролируется как внутри самой службы, так и со стороны службы качества. Полнота и правильность заполнения всех учетных документов позволяет

осуществлять также и внешние аудиты исследования со стороны Спонсоров и государственных регулирующих органов.

Одной из задач ПС является регулярное повышение качества своей работы, внедрение новых подходов в обеспечении надлежащей лабораторной практики. Так для снижения вероятности ошибок и нарушений в работе с исследуемыми объектами был внедрен анализ рисков возникающих в подразделении. На основании этого анализа были выбраны ключевые риски, максимально влияющие на качество проведенного исследования, и разработаны манипуляции по снижению и мониторингу данных рисков.

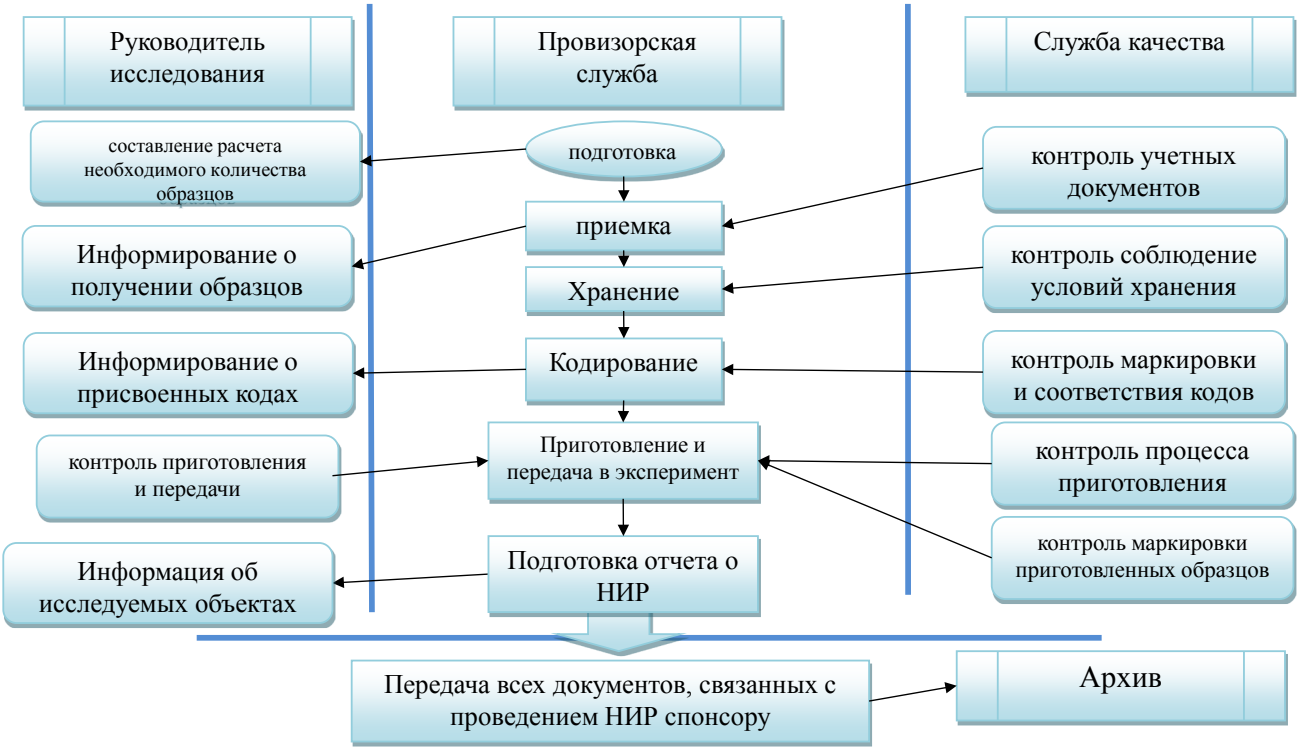


Рис. 2. Схема взаимодействия провизорской службы с другими подразделениями организации.

Выводы

Таким образом, для достижения высокого качества ДИ и последующих этапов внедрения препарата необходимо уделять внимание всем ключевым этапам ДИ. Для выполнения работ с исследуемыми образцами, которые являются лекарственными средствами необходимо формирование провизорской службы. Алгоритмы функционирования такой службы должны быть разработаны и внедрены в соответствии с нормативными документами и учитывать требования принципов надлежащей лабораторной практики. Также необходимо учитывать взаимодействие провизорской службы с другими подразделениями.

Для обеспечения работы службы и соответствия правилам надлежащей лабораторной практики в организации должны быть приняты СОП и иные регулирующие документы.

Для повышения надежности проведения ДИ нами внедряется оценка рисков в работе провизорской службы, которая позволяет контролировать наиболее критичные моменты работы, и избежать ошибок, которые могут повлиять на результаты исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства РФ от 17.11.2008 N 1662-р (ред. от 08.08.2009) «О Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года»

2. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации»

3. Хохлов А. Л., Лилеева Е. Г. Анализ качества проведения исследований биоэквивалентности и фармакокинетики в России //Качественная клиническая практика. – 2016. – №. 2.

4. Голикова Н. С. и др. Тенденции развития высшего фармацевтического образования //Высшее образование в России. – 2016. – №. 2.

5. Зайцева М. А., Иванов М. Б., Пикалова Л. В., Кашина Т. В. Цели и политика качества при проведении доклинических исследований // Фундаментальные исследования. 2013. №9-2 С.239-242.

SUMMARY

To ensure the quality and safety of drugs for the RF population is necessary to conduct pre-clinical studies in accordance with the standards of good laboratory practice. Pharmacist service is formed to work with drugs during the PS. Its work focuses on registration, preparation for studies in animals and quality control of drugs. Standard operating procedures and other regulatory documents developed provide work in pharmacist service.

Keywords: *pre-clinical studies, GLP, SOPs.*

REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health of Russia from 13.02.2013 № 66 «On Approval of the Strategy of drug supply in the Russian Federation for the period up to 2025 and its implementation plan»;

2. On the Concept of Long-Term Socio-Economic Development of the Russian Federation for the period up to 2020 [electronic resource]: the disposal of the Government of the Russian Federation of 17.11.2008 N 1662-p.

3. Khokhlov A.L., Lileeva E.G Analysis of the quality of bioequivalence and pharmacokinetics studies in Russia Federation// Kachestvennaya klinicheskaya praktika – 2016 -№2

4. Golikova, N.S., Tarasov, V.V., Krasnyuk, I.I., Savosina, E.F. (2016). [Trends of the Development of Higher Pharmaceutical Education]. Vysshee obrazovanie v Rossii [Higher Education in Russia]. No. 2 (198), pp. 28-37. (In Russ., abstract in Eng.)

5. Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Pikalova L.V., Kashina T.V Quality purposes and policy at preclinical testing conducting // Fundamentalnye issledovaniya, 2013. №9-2 pp.239-242.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ БИЗНЕС-ПРОЦЕССОВ «ХОЛОДОВОЙ ЦЕПИ» КАК ЭЛЕМЕНТА СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА СУБЪЕКТОВ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Демиденок Д.А., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Маркова В.А.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская Государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Обеспечение качества лекарственных препаратов – одна из важнейших задач современной фармации. Для стандартизации и унификации данного процесса на каждом этапе следует использовать принципы и методы стандартов надлежащих практик, что приводит к необходимости внедрения системы менеджмента качества на всех этапах обращения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *надлежащие практики, бизнес-процессы, система менеджмента качества, «холодовая цепь», термолабильные лекарственные препараты.*

В последние несколько лет в области законодательного регулирования дистрибьюторской, а также аптечной деятельности произошел ряд существенных изменений: был принят ряд нормативно-правовых актов (НПА), как на национальном уровне, так и на уровне Евразийского союза.

С 1 января 2017 года вступили в действие Правила надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные решением Совета Евразийской экономической комис-

сии N 80 от 03.11.2016. Кроме того, с 1 марта 2017 года вступают в силу сразу два приказа, касающиеся оптового и розничного звена – Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения» и Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».

Принятие данных НПА привело к необходимости внедрения системы менеджмента качества (СМК) на всех этапах обращения лекарственных препаратов (ЛП).

Принятие ряда законодательных инициатив позволило расширить необходимость внедрения СМК не только на этапе производства продукции, но и на последующих этапах – транспортировка, хранение, оптовая и розничная торговля. Формирование СМК в части хранения и транспортировки ЛП диктуется необходимостью создания надежной системы организационных и практических мероприятий, обеспечивающих непрерывное соблюдение и сквозной контроль требуемого температурного режима на всех этапах следования препарата. Требования надлежащей дистрибьюторской и аптечной практики, в том числе в разделе СМК, являются достаточно новыми для отечественного фармацевтического рынка, особенно для аптечных организаций.

Согласно принятым документам, реализация комплекса мер, направленных на соблюдение СМК должна быть обеспечена «…посредством утверждения документов, в которых регламентируются в том числе порядок совершения работниками действий при осуществлении хранения и (или) перевозке лекарственных препаратов…» [1, 2].

Формирование СМК позволяет оптимизировать работу компании и создать прозрачную структуру, которая дает возможность легко проследить все этапы движения ЛП, а также понять, где произошел сбой.

Примерный план внедрения СМК предусматривает:

1. Определение последовательности и взаимодействия существующих процессов (разработка и описание бизнес-процессов);
2. Определение ответственности работников за соблюдение каждого этапа;
3. Определение критериев эффективности процесса;
4. Составление стандартных операционных процедур (СОП), обеспечивающих четкое понимание каждого этапа;
5. Проведение самоинспекций с последующим анализом полученных результатов;
6. Разработка и внедрение корректирующих и предупреждающих действий на основе выявленных нарушений;
7. Определений порядка внесения изменений в существующий процесс по результатам внедрения корректирующих и предупреждающих действий.

В качестве примера установления последовательности процессов, как ключевого момента внедрения СМК, приведена последовательность транспортировки и хранения препаратов, требующих соблюдения особого температурного режима (Табл. 1). Несмотря на то, что в данной статье рассматриваются вопросы организации процессов «холодовой цепи», данный подход может быть применен к любой продукции, требующей соблюдения особого температурного режима (глубокая заморозка, контролируемая комнатная температура).

Таблица 1

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ЭТАПОВ «ХОЛОДОВОЙ ЦЕПИ»

Наименование этапа	Расположение груза	Требование температурного режима	Уровень риска	Возможность контроля температурного режима
Загрузка контейнеров в авторефрижератор	Помещение хранения – авторефрижератор	(5±3) °С	Низкий	Погрузка осуществляется в предварительно охлажденный авторефрижератор (при необходимости)
Транспортировка до склада временного хранения (СВХ) аэропорта-отправителя	Авторефрижератор	(5±3) °С	Низкий	Температурный режим контролируется терморегистраторами

Наименование этапа	Расположение груза	Требование температурного режима	Уровень риска	Возможность контроля температурного режима
Выгрузка контейнеров из авторефрижератора	Авторефрижератор – СВХ аэропорта-грузоотправителя	(5±3) °С	Низкий	Выгрузка осуществляется на СВХ с контролируемой температурой
Хранение в аэропорту-грузоотправителя	СВХ аэропорта-грузоотправителя	(5±3) °С	Средний	Термоконтейнеры хранятся при комнатной температуре или в холодильной комнате/ камере
Погрузка контейнеров в авиатранспорт	СВХ грузоотправителя – авиатранспорт	(5±3) °С	Высокий	Отсутствует внешний контроль температурного режима
Транспортировка контейнеров авиатранспортом	Авиатранспорт	(5±3) °С	Средний	Отсутствие четкого контроля внешней температуры (известен примерный диапазон)
Выгрузка контейнеров из авиатранспорта	Авиатранспорт – СВХ стыковочного аэропорта	(5±3) °С	Высокий	Отсутствует внешний контроль температурного режима
Ожидание следующего рейса	СВХ стыковочного аэропорта	(5±3) °С	Средний	Термоконтейнеры хранятся при комнатной температуре или в холодильной комнате/ камере
Погрузка контейнеров в авиатранспорт	СВХ стыковочного аэропорта – авиатранспорт	(5±3) °С	Высокий	Отсутствует внешний контроль температурного режима
Транспортировка контейнеров авиатранспортом	Авиатранспорт	(5±3) °С	Средний	Отсутствие четкого контроля внешней температуры (известен примерный диапазон)
Выгрузка контейнеров из авиатранспорта	Авиатранспорт -СВХ аэропорта-грузополучателя	(5±3) °С	Высокий	Отсутствует внешний контроль температурного режима
Хранение контейнеров в аэропорту-грузополучателя	СВХ аэропорта-грузополучателя	(5±3) °С	Средний	Термоконтейнеры хранятся при комнатной температуре или в холодильной комнате/ камере
Погрузка контейнеров в авторефрижератор	СВХ аэропорта-грузополучателя-авторефрижератор	(5±3) °С	Низкий	Погрузка осуществляется в предварительно охлажденный авторефрижератор
Транспортировка контейнеров до распределительного склада	Авторефрижератор	(5±3) °С	Низкий	Температурный режим контролируется терморегистраторами
Хранение груза на складе	Распределительный склад	(5±3) °С	Низкий	Температурный режим контролируется терморегистраторами
Погрузка груза в авторефрижератор	Распределительный склад – авторефрижератор	(5±3) °С	Низкий	Погрузка осуществляется в предварительно охлажденный авторефрижератор

Наименование этапа	Расположение груза	Требование температурного режима	Уровень риска	Возможность контроля температурного режима
Транспортировка груза в аптечные организации (АО) и медицинские организации (МО)	Авторефрижератор	(5±3) °С	Низкий	Температурный режим контролируется терморегистраторами
Выгрузка груза из авторефрижератора	Авторефрижератор – помещения хранения АО и МО	(5±3) °С	Высокий	Отсутствует внешний контроль температурного режима
Хранение груза в АО и МО	Помещения хранения АО и МО	(5±3) °С	Низкий	Температурный режим контролируется терморегистраторами
Отпуск ЛП конечному потребителю	Помещения хранения АО – конечный потребитель	(5±3) °С	Высокий	Отсутствует контроль температурного режима

Данные, приведенные в таблице 1, позволяют проанализировать существующие бизнес-процессы цепи поставок, что сделает возможным понимание, где находится исследуемый объект и/или процесс в контексте всей цепочки поставок ЛП. Кроме того, это обеспечит понимание других субъектов обращения ЛП, которые также вовлечены в процесс «холодовой цепи». Данная схема применима к организации бизнес-процессов субъектов обращения лекарственных средств любого уровня.

Таким образом, обеспечение качества ЛП – одна из важнейших задач современной фармации. Для стандартизации и унификации данного процесса обеспечения на каждом этапе признается необходимым использование принципов и методов стандартов надлежащих практик. Выполнение данных требований позволит сформировать четкую систему управления процессами «холодовой цепи».

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения».

2. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».

SUMMARY

IMPROVING OF «COLD CHAIN» BUSINESS PROCESSES AS A KEY ELEMENT OF QUALITY MANAGEMENT SYSTEM THROUGHOUT THE DISTRIBUTION NETWORK

Demidenok D.A., 3в year PhD student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation

Quality assurance of drugs is one of the most important tasks of modern pharmacy. At each stage it is necessary to use principles and methods of good practice standards for process standardization and unification. That leads to the necessity of implementation a quality management system throughout the distribution network of drugs.

Keywords: *good practices, business processes, quality management system, temperature sensitive drugs.*

REFERENCES

1. Order of the Russian Ministry of Health from 31.08.2016 N 646n «Approval of the Rules of Good Storage and Distribution Practice of drugs for medical use».

2. Order of the Russian Ministry of Health from 31.08.2016 N 647n «On approval of the Rules of Good Pharmacy Practice of drugs for medical use».

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

Джабаров И.П., преподаватель кафедры фармации
Руководитель: **Савченкова Л.В.**, доктор мед.наук, профессор
Худжандский медицинский колледж им. Исхоки Ю.Б.
735700, г. Худжанд, ул. Джура Зокир, 39, Республика Таджикистан

***E-mail*:** ilhom-23@ibox.ru

Проведенное исследование показало, что потребление аминогликозидных антибиотиков в хирургических отделениях многопрофильного стационара за период с 2011 по 2015 г возросло более чем в 2 раза (по DDDs/100 койко-дней). Отмечается использование преимущественно аминогликозида второго поколения – гентамицина сульфата и аминогликозида третьего поколения – амикацина в 2015 г. Учитывая известную высокую частоту резистентности грамотрицательных возбудителей к препаратам данной группы, требуется разумное ограничение использования антибиотиков данной группы, что позволит сохранить их для дальнейшего клинического использования.

Ключевые слова: *фармакоэпидемиология, хирургическое отделение, аминогликозиды.*

На сегодняшний день антибактериальная терапия в хирургических отделениях многопрофильного стационара, особенно в отделениях с активным применением антибиотиков, осложняется распространением возбудителей, обладающих резистентностью практически ко всем используемым в клинической практике антибиотикам: пенициллинам, цефалоспоринам, фторхинолонам и др. Как известно, именно резистентность лежит в основе неэффективности эмпирической антибактериальной терапии. Именно поэтому наиболее реальным и рациональным путем преодоления резистентности в стационарах и отделениях хирургического профиля является формирование политики применения антибиотиков, основанной на данных об общих и локальных тенденциях в распространении антибиотикорезистентности. Как известно, механизм развития резистентности к аминогликозидам основывается на продукции микроорганизмами ферментов фосфотрансферраз, ацетилтрансфераз и аденилтрансфераз, модифицирующих молекулу антибиотика. Проведенные в мире исследования показали, что штаммы микроорганизмов, продуцирующие аминогликозидмодифицирующие ферменты широко распространены в клиниках мира. Так, в Греции распространены микроорганизмы, продуцирующие ферменты, модицицирующие нетилмицин и амикацин, в Германии – гентамицин и тобрамицин, в России – гентамицин и тобрамицин. В Республике Таджикистан, такого рода исследования не проводились и поэтому применение аминогликозидных антибиотиков носит преимущественно эмпирический характер. Учитывая, что развитие антибиотикорезистентности зависит от локальных особенностей использования препаратов, целью данного исследования было оценить потребление антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре Республики Таджикистан.

Материал и методы

Проведенный ретроспективный комплексный анализ затрат и потребления аминогликозидных антибиотиков в хирургических отделениях многопрофильного стационара г. Худжанд за 2011-2015 гг. Оценивали использование препаратов из группы аминогликозидов в хирургических отделениях согласно индексу ATC/DDD ВОЗ [1]. В качестве единицы измерения использовалось количество граммов активного вещества, с дальнейшим расчетом общей DDD и % от общей DDD. Для учета результатов исследования, расчетов описательной статистики, использовали программные ресурсы пакета Microsoft Office Excel, 2007.

Результаты

Проведенный анализ потребления аминогликозидных антибиотиков в многопрофильном стационаре в динамике показал, что препараты данной группы в отделениях хирургического профиля используются достаточно редко. Доля аминогликозидов в спектре применяемых антибиотиков в хирургических отделениях многопрофильного стационара в динамике имеет, хотя и незначительную, но тенденцию к увеличению: в 2011 г. % от общей потребленной DDDs данной группы препаратов составлял 4,05%, в 2015 г. – 5,8%, при этом наиболее часто аминогликоиды использовались в 2013г, % от общей DDDs которых составил 7,8%. Сумма потребленных DDDs аминогликозидов за анализируемый период (2011-2015 гг.) возросла в 3,8 раза, составляя 148 DDDs в 2011 г. и 562 DDDs в 2015 г (рисунок). При этом, такой показатель потребления антимикробных препаратов как DDDs/100 койко-дней за указанный период для аминогликозидов возрос в 2,1 раза, составляя в 2011 г. – 0,51 DDDs и в 2015 г. – 1,07 DDDs. Важно отметить, что за указанный период времени аминогликозиды 1 и 4 поколений не использовались в принципе.

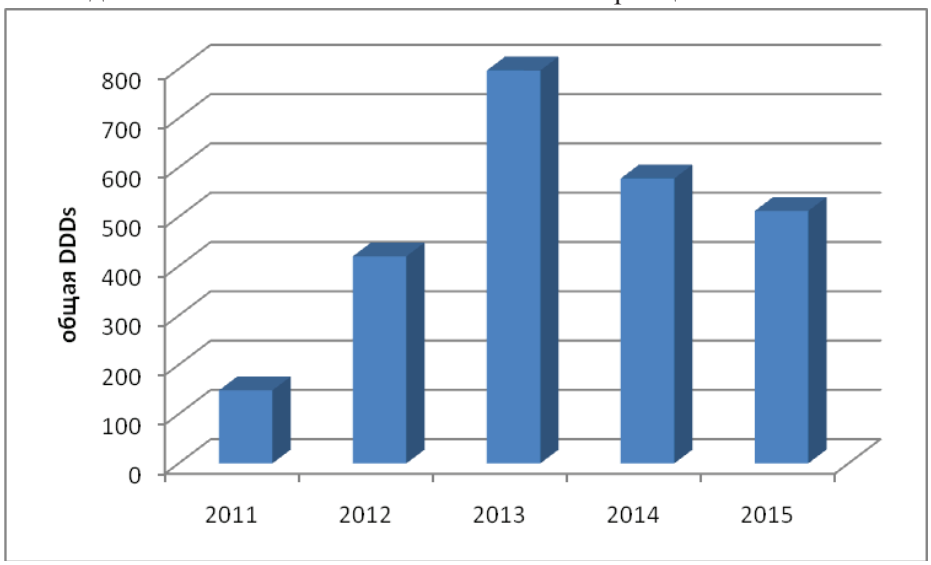


Рис. Динамика потребления гентамицина сульфата в хирургических отделениях многопрофильного стационара.

Увеличение потребления данной группы препаратов возросло преимущественно за счет аминогликозидов второго поколения – гентамицина сульфата, общая потребленная DDDs которого за период с 2011 г по 2015 г возросла в 3,54 раза. Так, если в 2011 г сумма потребленных DDDs гентамицина сульфата составила 148 DDDs, в 2013 г – 797 DDDs и в 2015 г – 512 DDDs. Важно отметить, что аминогликозиды 3 поколения до 2015 г в практике хирургических отделений многопрофильного стационара не использовались. И лишь в 2015 г было потреблено 50 DDDs амикацина, что составило 0,6 от общей DDDs.

Вывод

Потребление аминогликозидных антибиотиков в хирургических отделениях многопрофильного стационара за период с 2011 по 2015 г возросло более чем в 2 раза (по такому показателю, как DDDs/100 койко-дней). Отмечается использование преимущественно аминогликозида второго поколения – гентамицина сульфата и лишь в 2015 г использование аминогликозида третьего поколения – амикацина. Учитывая известную высокую частоту резистентности грамотрицательных возбудителей к гентамицину и сохранение достаточно высокой активности в отношении данных возбудителей нетилмицина и ами кацина [2], возможно следует пересмотреть плановые закупки антимиробных препаратов с учетом чувствительности микрофлоры в стационаре и регионе в целом. Требуется разумное ограничение использования антибиотиков данной группы, что позволит сохранить их для дальнейшего клинического использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines of for telephone EXCHANGES of classification and DDD assignment [Electronic resource]. Mode of access: http://www.whocc.no/ atc _ ddd _ index.

2. Аминогликозиды: перспективы клинического использования в стационарах России / Г.К.Решедько // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т.10, №3. – С. 260-270.

SUMMARY

Consumption of aminoglycoside antibiotics in the surgical department of multi-profile hospital for period from 2011 to 2015 increase more than in 2 times (on DDDs/100 bed-days). The use mainly of aminoglycoside of the second generation is marked – gentamicin of sulfate and aminoglycoside of the third generation – amikacin only in 2015. Taking into account the known high-frequency of resistance of gram-negative causative agents to preparations of this group, reasonable limitation of the use of antibiotics of this group is required, that will allow to save them for the further clinical use.

Keywords: *pharmacoepidemiology, surgical department of multi-profile hospital, aminoglycosides.*

REFERENCES

1. Guidelines of for telephone EXCHANGES of classification and DDD assignment [Electronic resource]. Mode of access: http://www.whocc.no/ atc _ ddd _ index.

2. Aminoglycosides: prospects of the clinical use in hospitals of Russia / G.K.Reshedko // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2008; 10, 3: 260-270.

АВС-АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РЕГИОНА КАВКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД

Димидова М.А., асп. 4 года обучения

Руководитель: **Аджиенко В.Л.**, докт. мед. наук

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина 11

***E-mail*:** m.dimidova@yandex.ru

Проведен АВС-анализ ассортимента лекарственных препаратов (ЛП) железа по отчетным материалам 2016 года 50 аптечных организаций региона Кавказских Минеральных Вод (КМВ). Выявленный перечень ЛП железа разделен на группу А, группу В и группу С в соответствии с принципом Парето.

Ключевые слова: *АВС-анализ, лекарственные препараты железа, аптечная организация, сегментация ассортимента*

В связи с высокой конкуренцией в сфере фармацевтического обслуживания населения в регионе КМВ, а также стремлением руководителей обеспечить наибольшую стабильность работы и укрепление позиции в данном сегменте обслуживания населения их аптечной организации (АО) актуально проведение аналитической работы показателей деятельности АО с целью выявления отрицательных и положительных решений при формировании перечня ассортиментных позиций для закупки.

Лекарственные препараты на фармацевтическом рынке представлены достаточно широко, поэтому для исследования нами был выбран метод АВС-анализа. По данным литературы указанный метод отличается наглядностью и универсальностью, позволяет наглядно произвести ранжирование любых товаров, в том числе и ЛП с учетом вклада дохода от их реализации в общий товарооборот АО [3,4,5].

Для проведения АВС – анализа была выбрана группа ЛП железа, как основная, применяемая в терапии анемий. Указанная группа ЛП выбрана не случайно, по статистике ВОЗ в мире насчитывается более 2 млрд. человек, страдающих анемией, большинство из них женщины и дети. Наличие данной патологии снижает качество жизни. К заболеваниям, сопровождающимся анемиями, относят острые и хронические заболевания печени, болезни почек, злокачественные опухали, в том числе дефицит железа наблюдается у беременных, ЛП железа могут быть назначены и с профилактической целью [1,2,3].

В качестве объектов исследования использовались отчетные материалы по товарообороту ЛП железа 50 аптек региона КМВ за 2016 год. Согласно полученным отчетным материалам с учетом различных дозировок и лекарственных форм для исследования было выбрано 26 позиций.

На первом этапе исследования было проведено ранжирование исследуемых позиций по показателю сумма дохода от продаж за год от максимального к минимальному, а также рассчитана общий доход от продаж данной группы [4,5]. В результате проведенного анализа исследуемый перечень ЛП распределили на три группы в соответствии с долей дохода каждой позиции от всего товарооборота исследуемых позиций (Таблица).

Таблица

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОЗИЦИЙ ПО ГРУППАМ А, В, С

Наименование	Доля	Доля нараст.	
Сорбифер Дурулес таб №50	17,53%	17,53%	A
Феррум Лек амп 100мг 2мл №5 в/м	15,13%	32,66%	A
Сорбифер Дурулес таб №30	10,02%	42,69%	A
Феррум Лек жев.таб №30	7,89%	50,58%	A
Ферро-фольгамма капс №50	6,20%	56,78%	A
Фенюльс капс №30	5,76%	62,54%	A
Биофер таб №30	5,38%	67,92%	A
Мальтофер жев. таб 100мг №30	4,77%	72,69%	A
Венофер р-р для в/в введ 20мг/мл 5мл №5	4,22%	76,91%	A
Мальтофер Фол жев. таб 100мг/0,35мг №30	3,76%	80,67%	B
Феррум Лек жев.таб №50	2,84%	83,51%	B
Мальтофер капли 30мл	2,54%	86,05%	B
Ферро-фольгамма капс №20	2,36%	88,41%	B
Феррум Лек амп.100мг 2мл №50	1,86%	90,27%	B
Феррум Лек сироп 50мг/5мл 100мл	1,81%	92,09%	B
Ферретаб комп. капс №30	1,39%	93,48%	B
Фенюльс капс №10	1,05%	94,53%	B
Ликферр фл 100мг 20мл №5	1,02%	95,55%	C
Феринжект фл 50мг/мл 10мл №1	0,90%	96,45%	C
Актиферрин капли 30мл /Teva/	0,75%	97,20%	C
Мальтофер сироп 150мл	0,72%	97,92%	C
Феррум Лек жев.таб №90	0,71%	98,64%	C
Тардиферон таб.80мг №30	0,51%	99,14%	C
Актиферрин капс 300мг №50 /Teva/	0,35%	99,49%	C
Мальтофер р-р д/ин 50 мг/мл	0,33%	99,83%	C
Актиферрин капс 300мг №20 /Teva/	0,17%	100,00%	C

К группе А отнесли 9 позиций, которые составляют 35 % от всего перечня позиций. Указанная группа наиболее важна для аптечной организации как приносящий значимую часть дохода от продаж сегмент ассортимента исследуемой группы – 77 % дохода, поэтому указанные позиции ЛП железа должны на-

ходиться на постоянном учете при формировании обязательных ассортиментных позиций. К группе В отнесли 8 наименований ЛП, которые составляют 30 % от всего перечня ЛП указанной группы, на их долю приходится 18,5% дохода от продаж. К группе С отнесли 9 наименований – 35 % наименований ЛП указанной группы, реализация которых принесла 4,5 % дохода. В группе А присутствуют практически все лекарственные формы ЛП железа: таблетки, жевательные таблетки, капсулы, капли, ампульные растворы, за исключение сиропа и раствора, также отметим, что производители всех наименований ЛП, вошедшие в группу А импортные (Эгис (Венгрия); Сандоз (Швейцария); Вифор (Интернэшнл); Тева (Германия); Микро Лабс Лтд (Индия); Ранбакси (Индия).

Таким образом, были выявлены группы ЛП железа, которые характеризуются повышенным, средним и низким спросом. Проведенная сегментация ассортимента позиций указанной группы ЛП может быть использована для разработки рекомендаций по оптимизации ассортимента АО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровкова Л.В., Волкова С.А., Воронина И.Д. *Роль железодефицитной анемии в генезе плацентарной недостаточности (обзор) //***Медицинский альманах. – № 4 (1 3) . – 2010. – С. 97-101.**

2. Гитун Т. Анемия: железная проблема //Аптекарь. – №8 (83). – 2012. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.pharmvestnik.ru/publs/aptekar/lechenie-zabolevanij/anemija-zheleznaja-problema.html#.WJtssCuhqko

3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx

4. Ксенофонтова О.Л., Новосельская Н.А. Моделирование деятельности торговой организации с помощью ABC-XYZ – анализа // Современные наукоемкие технологии. – № 10-1. –2013. – С. 20-22.

5. Татаринова М.Н., Гришанова С.В./ ABC-XYZ – анализ как эффективное средство управления запасами // KANT №1 (4). – 2012. – С. 29-31.

SUMMARY

ABC ANALYSIS OF IRON-BEARING MEDICINAL PREPARATION ASSORTMENT OF PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS IN THE CAUCASIAN MINERAL WATERS REGION

Dimidova M.A., 4th year postgraduate
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University
357532, Stavropol region, Pyatigorsk, Kalinina Ave. 11, 89620138914

We analyzed the data to 2016 of iron-bearing medicinal preparation assortment of 50 pharmaceutical organizations in Caucasian Mineral Waters region. A list of iron-bearing medicinal preparations divided into groups A, B, C, in accordance with the principle of Pareto.

Keywords: *ABC analysis, iron-bearing medicinal preparation, pharmaceutical organizations, segmentation of assortment.*

REFERENCES

1. Borovkova L.V., Volkov S.A., Voronin I.D. The role of iron deficiency anemia in the genesis of the placental insufficiency (review) // Medical Almanac. – № 4 (1 3). – 2010. – P. 97-101.

Gitun T. Anemia: iron problem // Apothecary. – №8 (83). – 2012. [Electronic resource]. – Access: http://www.pharmvestnik.ru/publs/aptekar/lechenie-zabolevanij/anemija-zheleznaja-problema.html#.WJtssCuhqko

State Register of medicines [Electronic resource]. – Access: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx

Ksenofontova O.L., Novoselskaya N.A. Modeling Trade Organization with the help of ABC-XYZ – analysis // Modern high technologies.– № 10-1. –2013. – P. 20-22.

Loskutova E.E. Management and economics of pharmacy: pharmaceutical activity. // Organization and regulation / Tutorial. – M .: Academy, 2011. – 384 p.

Tatarinov M.N. Grishanova S.V. / ABC-XYZ – analysis as an effective inventory management // KANT №1 (4). – 2012. – P. 29-31.

РОЛЬ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЦЕНТРА В ОБЕСПЕЧЕНИИ КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА

Ефремова К.Г., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Марченко Н.В.,** канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kristina.efremova@pharminnotech.com

В рамках научной работы разрабатывается модель многофункционального лекарственного центра, позволяющего решать основные проблемы организации лекарственного обеспечения в субъектах Российской Федерации.

Ключевые слова: *региональное лекарственное обеспечение, льготное лекарственное обеспечение, региональная модель, ведомственный контроль.*

Контроль за хранением и использованием лекарственных препаратов в медицинских организациях осуществляется контрольно-надзорными органами: территориальными органами Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, территориальными фондами обязательного медицинского страхования, управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека субъекта, а также органами здравоохранения исполнительной власти субъектов в рамках ведомственного контроля.

В Новгородской области с 2013 года по настоящее время в подведомственных организациях осуществлено 178 проверок хранения и применения лекарственных препаратов, из них нарушения в хранении, назначении и выписывании лекарственных средств отражены в 80% актов проверок. Наибольшее количество таких нарушений отражено в актах территориальных органов Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, меньше всего – в актах проверки департамента здравоохранения Новгородской области (далее-Департамент) соблюдения лицензиатом лицензионных требований (не проводится с 03.10.2016 в соответствии с Федеральным законом от 05.04.2016 №93-ФЗ[1]).

Нарушениz в назначении и выписывании лекарственных средств выявлены в 10% случаев – в актах проверки территориальными фондами обязательного медицинского страхования и в 90% случаев в актах проверки ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности Департамента.

Департамент проводит ведомственный контроль на основании Приказа Минздрава РФ от 21.12.2012 №1340н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности». В части контроля за хранением, назначением и выпиской лекарственных препаратов принимают участие специалисты отдела медицинского снабжения и лекарственного обеспечения Департамента и главные внештатные специалисты (клинический фармаколог, терапевт, эндокринолог, кардиолог, невролог и др). Данная работа ведется по нескольким направлениям:

1. Контроль за хранением, назначением и выпиской лекарственных препаратов в стационаре, в том числе:

- соблюдение условий хранения лекарственных препаратов в материальных комнатах, процедурных кабинетах, на постах медицинских сестер,
- учет и движение лекарственных препаратов,
- контроль внутриаптечного производства,
- система закупок лекарственных препаратов.

2. Контроль за амбулаторной выпиской лекарственных препаратов, в том числе:

- анализ медицинской документации больного в части назначения лекарственных препаратов на приеме у специалиста, полноты описания схемы лечения, назначения лекарственных препаратов по торговому наименованию;
- анализ выписки рецептов пациенту, в том числе категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг [2], категориям граждан, имеющим право на получение мер социальной поддержки в виде бесплатного обеспечения лекарственными препаратами для медицинского применения и изделиями медицинского назначения за счет средств областного

бюджета [3], лицам, больным гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей и гражданам, страдающим редкими (орфанными) заболеваниями – соответствие диагноза назначению, наличия решения врачебной комиссии (при необходимости), объема выписанных препаратов и целесообразность назначения данных препаратов.

3. Внедрение современных информационных систем, в том числе, использование информационных стендов, сайтов подведомственных медицинских организаций, наличия бланков, плакатов, содержащих информацию рекламного характера и др.

4. Анализ нормативно-правовой базы медицинской организации, в том числе в отношении мониторинга безопасности лекарственных средств, организации бесплатного лекарственного обеспечения, механизма взаимодействия с представителями организаций, занимающихся разработкой, производством и (или) реализацией лекарственных препаратов.

Вывод

Учитывая, что к проведению ведомственного контроля могут привлекаться научные и иные организации, ученые и специалисты, за исключением лиц, состоящих с подведомственным органом или организацией в трудовых или иных договорных отношениях [4], предлагаем в части контроля лекарственного обеспечения на территории субъекта использовать ресурсы многофункционального лекарственного центра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 05.04.2016 № 93-ФЗ «О внесении изменений в статьи 14 и 15 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

2. Федеральный закон от 17.07.1999 года №178-ФЗ «О государственной социальной помощи».

3. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 года № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»

4. Приказ Минздрава России от 21.12.2012 №1340н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности»

SUMMARY

THE ROLE OF MULTIFUNCTIONAL MEDICINE CENTERS IN MAINTENANCE OF CONTROL OVER MEDICINE PROVISION FOR REGION POPULATION

Efremova K.G.
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov st, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

A model of multifunctional medicine centre is being developed within the research paper, allowing to solve common problems of medical provision organization in the territorial entities of the RF.

Keywords: *regional medical provision, preferential provision of medicines, regional model, departmental control.*

REFERENCES

1. Federal Law № 93-FZ, dated 5 Apr., 2016 «On amendments to the articles 14 and 15 of Federal Law on the Fundamentals of Public Health Protection in the Russian Federation».

2. Federal Law № 178-FZ, dated 17 Jul., 1999 «On government social assistance».

3. Decree of the Government of the Russian Federation №-890, dated 30 Jul. 1994 «On the state support of medical industry development and improving of public and healthcare institutions provision of medicine and health care products».

4. Ministry of Healthcare Order №1340н, dated 21 Dec., 2012 « On approval of procedure for organizing and conducting of departmental quality and safety control over healthcare practice».

АНАЛИЗ РОЗНИЧНЫХ ПРОДАЖ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ ЗА 2011, 2015 ГГ. (ПО ДАННЫМ АПТЕЧНОЙ СЕТИ «ГУБЕРНСКИЕ АПТЕКИ»)

Журавлев Д.А., ст. преподаватель кафедры УЭФ с курсом ПО КрасГМУ
Руководитель: **Ноздрачев К.Г.**, докт. мед. наук
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, Российская Федерация

E-mail: dmitriizhur8@gmail.com

Проведен анализ продаж противоэпилептических препаратов, отпущенных за личные средства пациентов сети аптек Государственное предприятие Красноярского края «Губернские аптеки» за 2011, 2015 годы с использованием методов маркетинга. Выявлены существенные изменения структуры продаж.

Ключевые слова: *эпилепсия, лекарственное обеспечение, Красноярский край, противоэпилептические препараты.*

Эпилепсия, по данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), является одним из самых распространенных заболеваний центральной нервной системы. По оценкам ВОЗ, доля людей, страдающих эпилепсией в активной форме (то есть с продолжающимися приступами или потребностью в лечении) на данный момент составляет от 4 до 10 на 1000 человек. Однако ряд исследований, проведенных в развивающихся странах, позволяет предположить, что эта доля варьируется от 6 до 10 на 1000 человек. Во всем мире эпилепсией страдают около 50 миллионов человек [1].

Ежегодно около 2 млн. человек заболевают эпилепсией, а около 10 млн. становятся инвалидами. Но преобладающую часть больных с впервые установленным диагнозом «эпилепсия» можно успешно лечить с помощью своевременных противоэпилептических препаратов (ПЭП) [2]. Через два года − пять лет такой терапии примерно 70% детей и 60% взрослых людей могут прекратить прием лекарств без риска рецидива.

Пациенты с эпилепсией имеют право на льготное (бесплатное) получение лекарственных препаратов. Однако многие пациенты также приобретают лекарственные препараты за личные средства.

Для анализа розничных продаж ПЭП, приобретаемых за личные средства пациентов, была получена база данных продаж аптечной сети Государственное предприятие Красноярского края «Губернские аптеки» (ГПКК «Губернские аптеки»).

Губернские аптеки – сеть государственных аптек и аптечных пунктов, которая объединяет 131 аптеку, 26 аптечных киосков и 100 аптечных пунктов, расположенных на территории всего Красноярского края.

Государственное предприятие Красноярского края «Губернские аптеки» создано в ходе реорганизации государственных аптек в августе 2004 года. На сегодняшний день ГПКК «Губернские аптеки» – это крупнейшая региональная аптечная сеть Красноярского края и России [3].

Учитывая высокую социальную значимость лекарственного обеспечения, высокий уровень затрат на лекарственные препараты для больных эпилепсией, изучение и анализ рынка обеспечения противоэпилептическими лекарственными препаратами является актуальным.

Цель: изучение структуры розничного сегмента фармацевтического рынка Красноярского края в части аптечных продаж ЛП для больных эпилепсией за личные средства пациентов за 2011 и 2015 г.

Задачи:

1. Выявить наиболее продаваемые ПЭП в объемном и суммовом выражении.
2. Выявить лидеров среди производителей противоэпилептических лекарственных препаратов.
3. Рассчитать соотношение импортных и отечественных препаратов.
4. Рассчитать среднюю стоимость упаковки ЛП.
5. Сравнить полученные данные с 2011 г.

Материалы: база данных отпущенных лекарственных препаратов за личные средства пациентов сети аптек ГПКК «Губернские аптеки» за 2011, 2015 годы.

Методы: маркетинговый и экономический (исследование рынка, анализ продаж).

Противоэпилептические препараты делятся на 3 поколения. К I поколению относятся бензонал, клоназепам, примидон, фенитоин, фенобарбитал; ко II – вальпроаты, карбамазепин, этосуксимид; к III – га-

бапентин, зонисамид, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, топирамат [4].

По итогам 2011 г. на первом месте находились препараты вальпроевой кислоты (35,13%), на втором месте – карбамазепин (22,05%), на третьем – бензобарбитал (13,55%). В 2015 году на первом месте прегабалин (40,56%), на втором вальпроевая кислота (21,59%), на третьем карбамазепин (8,34%).

В натуральном выражении в 2011 г. лидировали препараты карбамазепина (32,13%), бензобарбитал (28,20%), фенобарбитал (17,89%). В 2015 году на первом месте находился карбамазепин (31,24%), на втором прегабалин (20,86%), на третьем препараты вальпроевой кислоты (14,73%).

Общая стоимость отпущенных противоэпилептических препараты выросла от 3,85 млн. рублей в 2011 году до 23,32 млн. рублей в 2015 году. Средняя стоимость упаковки противоэпилептических препаратов составила 157,63 руб. и 474,15 руб. в 2011 г. и в 2015 г. соответственно.

Рейтинг фирм-производителей по стоимостному объему продаж в 2011 году возглавляла компания Санофи-Винтроп Индастри (Франция) (32,23%), а в 2015 году – Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ (Германия) (31,81%).

В натуральном выражении в 2011 году лидировала фирма – производитель Асфарма ОАО (Россия) (23,12%), в 2015 году – Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ (Германия) (15,54%).

Доля противоэпилептических препаратов отечественного производства в 2015 году (43,02%) уменьшилась в 1,65 раза по сравнению с 2011 годом (71,23%) в натуральном выражении. В стоимостном выражении так же произошло снижение доли отечественных препаратов в два раз от 22,80% до 11,41% (табл. 1).

Таблица 1

ДОЛЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ОТЕЧЕСТВЕННОГО И ИМПОРТНОГО ПРОИЗВОДСТВА

	В натуральном выражении, %		В стоимостном выражении, %	
	2011	2015	2011	2015
отечественные	71,23	43,02	22,80	11,41
импортные	28,77	56,98	77,20	88,59

Выводы

Анализ продаж ПЭП выявил снижение ПЭП 1 поколения (бензобарбитал, фенобарбитал) и увеличение продаж современных ПЭП 2-3 поколений, характеризующихся лучшим профилем эффективности и безопасности при лечении эпилепсии. Рейтинг фирм-производителей по стоимостному объему продаж и в натуральном выражении в 2015 году возглавляла компания Пфайзер (Германия). ТОП торговых наименований ПЭП по стоимостному объему отпущенных препаратов по итогам 2015 г. возглавил прегабалин. В натуральном выражении в 2015 году лидировали препараты карбамазепина. Доля противоэпилептических препаратов отечественного производства в 2015 году уменьшилась как в натуральном, так и в стоимостном выражении в 1,5-2 раза. По сравнению с 2011 годом, в 2015 году отмечается увеличение продаж ПЭП от 3,85 млн. руб. до 23,32 млн. руб. соответственно. Увеличение более чем в 3 раза средней стоимости упаковки ПЭП связано с преимущественными продажами ПЭП импортного производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационная бюллетень № 999 октябрь 2012 г сайт ВОЗ «Эпилепсия»;

2. Крицкая Ю.А., Шнайдер Н.А., Ширшова Ю.А., Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в Забайкалье. / Эпилепсия. 2012; № 1: с. 23-28.

3. http://губернскиеаптеки.рф Официальный сайт Губернских аптек

4. Порядок оформления и регистрации нежелательных побочных реакций противоэпилептических препаратов [Электронный ресурс]: метод. рекомендации / сост. Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко [и др.]; Красноярский медицинский университет. – Красноярск: КрасГМУ, 2016. – 82 с.

SUMMARY

ANALYSIS OF RETAIL SALES OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN THE KRASNOYARSK REGION IN 2011, 2015. (ACCORDING TO THE PHARMACY NETWORK «PROVINCIAL PHARMACY»)

Zhuravlev Dmitry Aleksandrovich – Lecturer of Department of Management and Economics of Pharmacy with courses of postgraduate education
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky
1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

The analysis of the sales of antiepileptic drugs, released at the expense of the patients of pharmacy network State enterprise of Krasnoyarsk region «Provincial pharmacy» for 2011 and 2015 using methods of marketing. Revealed significant changes in the structure of sales.

Keywords: *epilepsy, drug supply, the Krasnoyarsk Territory, antiepileptic drugs.*

REFERENCES

1. Newsletter № 999 in October 2012 WHO website «Epilepsy»
2. Kritskaya J.A., Shnayder N.A., Shirshov Yu.A. Clinical and epidemiological characteristics of epilepsy in the Trans-Baikal region. / Epilepsy. 2012; № 1: p. 23-28.
3. http://губернскиеаптеки.рф Official website of the Provincial pharmacies
4. The order of registration and the registration of unwanted adverse reactions of antiepileptic drugs [Electronic resource] : method. recommendations / comp. E.N. Bochanova, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko [et al.] ; Krasnoyarsk medical University. – Krasnoyarsk : The Krasnoyarsk State Medical University, 2016. – 82 p.

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛА РЫНКА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВЕТЕРИНАРНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЕЗА ПТИЦ

Завгородний В.В., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: zavgorodniy.2v@gmail.com

Проведена оценка емкости рынка отечественной вакцины против гемофилеза птиц, составившей 64 млн. доз.

Ключевые слова: *потенциал рынка, вакцина, гемофилез птиц, отечественное производство.*

В настоящее время на территории России производится более 90% номенклатуры всех ветеринарных препаратов, используемых для специфической профилактики болезней животных на внутреннем рынке [1]. Большинство предприятий-производителей соответствует Правилам производства и контроля качества лекарственных средств (утв. приказом Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916), а половина из них имеет также сертификат GMP европейского образца.

По данным Российской ветеринарной ассоциации [1], в 2015 году доля импорта на российском рынке ветеринарных препаратов составила 65%, а весь рынок оценивался в 630 млн. долл. Несмотря на столь внушительные показатели импорта, потенциально российские компании имеют возможность почти полностью удовлетворить потребность в вакцинах против инфекционных заболеваний животных, в том числе особо опасных. Рост импорта ветеринарных препаратов, применение живых вакцин зарубежного производства, содержащих штаммы вирусов, не циркулирующих на территории России, влечет за собой дополнительную угрозу для животноводческих и птицеводческих хозяйств.

В России для промышленного птицеводства не производятся следующие аналоги зарубежных вакцин: против гемофилеза (инфекционный насморк) и инфекционной анемии птиц. Вакцина против гемофилеза птиц уже разработана и готовится к регистрации в ООО «НПП АВИВАК», в то время как инфекционная анемия имеет крайне ограниченное распространение и не является значимой с точки зрения возможного ущерба для отрасли, поэтому актуальность создания такой вакцины не столь высока.

Цель настоящей работы состояла в оценке потенциала рынка отечественной ветеринарной вакцины против гемофилеза птиц. В ходе проведенного исследования нами была проанализирована предоставленная компанией RNC Pharma база данных «Импорт ветеринарных ЛП В Россию» [2]. На первом этапе была сделана выборка по основным поставщикам ветеринарных вакцин в РФ с тем, чтобы определить общие тенденции. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ИМПОРТЕРЫ ВАКЦИН ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В 2014-2015 ГГ.

№	Корпорация	Импорт 2014, млн. руб.	Доля, %	Импорт 2015, млн. руб..	Доля, %	2015/14, % руб.	Импорт в тыс. упаковок в 2014 г.	Импорт в тыс. упаковок в 2015 г.	2015/14, % упак.
1	МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ МЕРК И КО. ИНК)	2717,01	42,30	3590,81	38,65	132	1429	1220	85
2	ЗОЭТИС	845,54	13,16	1406,53	15,14	166	771	1185	154
3	БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ	698,70	10,88	713,10	7,68	102	394	469	119
4	ФИБРО АНИМАЛ ХЕЛС КОРПОРЕЙШН	588,80	9,17	808,25	8,70	137	254	157	62
5	СЕВА САНТЕ АНИМАЛЬ	556,76	8,67	1270,49	13,68	228	527	1083	206
6	САНОФИ	408,88	6,37	645,68	6,95	158	283	502	177
7	ЛАБОРАТОРИОС ХИПРА С.А.	280,94	4,37	430,98	4,64	153	125	106	85
8	ЭЛАНКО ЭНИМАЛ ХЕЛС	123,44	1,92	96,19	1,04	78	53	26	49
9	ЛАБОРАТОРИОС ВЕНКОФАРМА БРАЗИЛИЯ ЛТД	30,30	0,47	46,32	0,50	153	31	39	126
10	Другие	173,26	2,70	281,61	3,03	163	248	371	150
Итого		6423,63	100	9289,93	100	145	4116	5159	125

Как видно из таблицы 1, импорт вакцин для ветеринарного применения в 2015 году по сравнению с предыдущим годом вырос на 45 % в стоимостном выражении и на 25 % – в натуральном, что свидетельствует о высоком спросе на вакцины и его значительной динамике в 2014-2015 годах (несмотря на значительное падение национальной валюты в эти годы).

На втором этапе была сделана выборка по всем поставщикам ветеринарной вакцины против гемофилеза в РФ, чтобы определить емкость рынка и потенциальный объем импортозамещения. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2

ИМПОРТ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЕЗА ПТИЦ В 2014-2015 ГГ

№	Торговое наименование	Производитель	2014, тыс. руб.	2014, тыс. доз	2015 тыс. руб.	2015 тыс. доз	2015/2014 % руб.	2015/2014 % доз
1	IC КВАДРО	АБИК БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ ЛТД	20868	8527	44829	12502	215	147

№	Торговое наименование	Производитель	2014, тыс. руб.	2014, тыс. доз	2015 тыс. руб.	2015 тыс. доз	2015/2014 % руб.	2015/2014 % доз
2	ВОЛЬВАК АС ПЛЮС+ND+ IB+EDS KV	БРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙС ВЕТМЕДИКА	27628	13033	33812	15090	123	116
3	ВОЛЬВАК АС+	БРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙС ВЕТМЕДИКА	11342	9504	46406	36315	409	382
4	ВИРСИН 336	БИОВАК ЛТД	3026	4200	20605	833	681	20
5	КОРИПРАВАК	ЛАБОРАТОРИЯ ХИПРА С.А.	-	-	106	100	-	-
	Итого		62865	35264	145758	64840	232	184

Как показано в таблице 2, рост импорта вакцины против гемофилеза значительно превышает среднее значение по рынку. В стоимостном выражении закупки вакцины выросли в 2,3 раза, а в натуральном – на 84%. Потенциал рынка отечественной вакцины против гемофилеза птиц, на основании объемов продаж импортных вакцин, можно оценить примерно в 64 млн. доз.

Выводы

Анализ импорта ветеринарных вакцин свидетельствует о значительном объеме спроса и положительной динамике. Особенно это касается вакцины против гемофилеза птиц, которая не производится в нашей стране. Производство данной вакцины на предприятиях России не только обеспечит удешевление продукции, но и позволит сделать промышленное птицеводство более независимым от внешних факторов. Потенциал для импортозамещения вакцины против гемофилеза птиц составляет 64 млн. доз.

ЛИТЕРАТРА

1. Lahtjuhov S. Sostojanie rossijskogo rynka veterinarnyh preparatov / S. Lahtjuhov // VetPharma. – 2015. – № 1(23). – S. 18-20.

2. Analiticheskaja BD «Import veterinarnyh LP v Rossiju» [Jelektronnyj resurs] Rezhim dostupa: http://rncph.ru/ImportVetLp, ogranichennyj.

SUMMURY

ESTIMATION OF THE MARKET POTENTIAL FOR DOMESTIC VETERINARY VACCINES AGAINST AVIAN GEMOFILEZ

Zavgorodniy V.V., 1st year master program student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., 197376, Russian Federation

The market capacity of domestic vaccine against avian gemofilez was estimated to be equal to 64 million doses.

Keywords**:** *market potential, vaccine, avian gemofilez, domestic production.*

REFERENCES

1. Lahtuhov S. the State of the Russian market of veterinary drugs / S. Lahtuhov // VetPharma. – 2015. – No. 1 (23). – P. 18-20.

2. Analytical database Import veterinary pharmaceuticals in Russia [Electronic resource] Mode of access: http://rncph.ru/ImportVetLp, limited.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ СИСТЕМЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КВАЛИФИКАЦИЙ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Иванова К.А., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Наркевич И.А.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14, Российская Федерация

***E-mail*:** karolina.ivanova@pharminnotech.com

В статье рассмотрены актуальные проблемы создания системы профессиональных квалификаций и возможные пути их решения. Обосновывается необходимость комплексного подхода к разработке отраслевой рамки квалификации в области фармации и соответствующих профессиональных стандартов.

Ключевые слова: *фармацевтические кадры, профессиональные квалификации, профессиональные стандарты, отраслевая рамка квалификаций.*

В настоящее время задачи обеспечения превентивного покрытия кадровой потребности занимают лидирующее место в ряду социально-экономических приоритетов России, в том числе и в фармацевтической отрасли. Актуальность поставленных задач подтверждается целым рядом программно-целевых документов: Государственная программа «Развитие здравоохранения», Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года, ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Динамическое изменение рынка труда в области фармации обуславливает необходимость создания новых подходов к определению, описанию и дальнейшей актуализации квалификационных характеристик фармацевтических кадровых ресурсов. Это позволит создать необходимые условия для систематизации видов профессиональной деятельности в области фармации и определению границ фармации как области профессиональной деятельности, что является важным условием для формирования общей стратегии развития рынка труда и системы профессионального образования. Сегодня одним из таких механизмов может стать отраслевая рамка квалификаций как составная часть Национальной системы квалификаций РФ, которая представляет собой «обобщённое описание по установленным показателям квалификационных уровней в рамках отрасли, признаваемое ведущими работодателями в данной отрасли организациями». Под термином «квалификация» Минтруд России понимает «уровень знаний, умений, профессиональных навыков и опыта работы работника» [1].

Согласно приказу Минтруда России №667н от 29 сентября 2014 года «О реестре профессиональных стандартов (перечне видов профессиональной деятельности)» (далее – Реестр) выделено 34 области профессиональной деятельности[2]. Под термином «область профессиональной деятельности» понимается «совокупность видов трудовой деятельности, имеющая общую основу (аналогичные или близкие назначение, объекты, технологии, в т.ч. средства труда) и предполагающая схожий набор трудовых функций и соответствующих компетенций для их выполнения» [1]. Важно обозначить, что под термином «вид профессиональной деятельности» понимается «совокупность обобщенных трудовых функций, имеющих близкий характер, результаты и условия труда» [3]. Данный термин тесно связан с термином «вид трудовой деятельности», содержание последнего раскрывается как «составная часть области профессиональной деятельности, образованная целостным набором трудовых функций и необходимых для их выполнения компетенций»[1].

Фармацевтический сектор экономики носит межотраслевой характер и находится на стыке ряда различных предметных областей: здравоохранение, химические технологии, биотехнологии, сельское хозяйство (в части лекарственного растениеводства) и т.д. В условиях отсутствия в Реестре содержательных характеристик областей профессиональной деятельности не предоставляется возможным однозначное соотнесение фармации с утвержденными областями. Более того к настоящему моменту в области фармации Минтрудом России утвержден всего один профессиональный стандарт – «Провизор». Еще порядка семи профессиональных стандартов (далее – ПС) находятся на стадии согласовании в

Минтруде России (например, ПС специалиста в области управления фармацевтической деятельностью и комплекс ПС в области промышленной фармации). Вышеизложенное осложняет решение задач по созданию отраслевой рамки квалификаций, а также по разработке и актуализации профессиональных стандартов [2,4].

Таким образом, особенности практической фармации как области профессиональной деятельности обуславливают необходимость системного понимания видов профессиональной деятельности фармацевтических кадров. Следовательно, необходимо использовать комплексный подход при разработке отраслевой рамки квалификации и профессиональных стандартов. Разработка отраслевой рамки квалификации, в том числе и в области фармации, является длительным процессом и предполагает привлечение экспертов, обладающих знанием специфики конкретных видов профессиональной деятельности, осуществляемых работниками различной квалификации. С целью формирования и развития систем профессиональных квалификаций в области фармации создан отраслевой совет по профессиональным квалификациям (далее – СПК), полномочиями которого наделен Союз «Национальная Фармацевтическая Палата». Первоочередными задачами каждого отраслевого СПК является разработка, применение и актуализация отраслевой рамки квалификаций, профессиональных стандартов; также организация и координация деятельности по сертификации профессиональных квалификаций в соответствии с перечнем профессиональных стандартов и иными установленными квалификационными требованиями. При разработке ОРК, учитывая специфику и многообразие видов профессиональной деятельности фармацевтических кадровых ресурсов, целесообразно обеспечить выстраивание и поддержание горизонтальных связей между СПК в смежных с фармацией областях профессиональной деятельности. К примеру, СПК химического и биотехнологического комплекса, созданный на базе Российского союза предприятий и организаций химического комплекса [4].

Таким образом, несмотря на достаточную разработку вопросов создания ОРК на сегодняшний день не разработано научно обоснованных подходов к определению видов профессиональной деятельности фармацевтических кадровых ресурсов и их формализованному описанию, что затрудняет формирование согласованной системы профессиональных квалификаций в области фармации.

Выводы

По результатам изучения литературных источников и нормативных правовых документов можно сделать вывод о том, что создание единых подходов к определению и формализованному описанию видов профессиональной деятельности фармацевтических кадровых ресурсов должно базироваться на конкретных заданных параметрах. К ним можно отнести задачи профессиональной деятельности, объекты деятельности и применяемые технологии, обуславливающие перечень средств труда, используемых кадрами при осуществлении своей трудовой деятельности. Это позволит в дальнейшем выявить, описать и при необходимости актуализировать квалификационные характеристики отраслевого кадрового заказа к системе профессионального образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации по разработке отраслевой рамки квалификаций на основе Национальной рамки квалификаций Российской Федерации: утв. Минздравсоцразвития РФ от 22 дек. 2011 г. [Электронный ресурс] // Гарант.

2. О реестре профессиональных стандартов (перечне видов профессиональной деятельности): приказ Министерства труда и социальной защиты Рос. Федерации от 29 сент. 2014 г. № 667н [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс.

3. Об утверждении методических рекомендаций по разработке профессионального стандарта: приказ Министерства труда Российской Федерации от 29 апр. 2013 г. № 170н [Электронный ресурс] // СПС КонсультантПлюс.

4. «О Национальном совете при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям» (вместе с «Положением о Национальном совете при Президенте Российской Федерации по профессиональным квалификациям»): указ Президента Российской Федерации от 16.04.2014 N 249.

SUMMARY

CURRENT PROBLEMS OF THE PROFESSIONAL QUALIFICATIONS SYSTEM IN PHARMACY AND SOLUTIONS

Ivanova K.A., pg. 1 year of study
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article deals with actual problems of a professional qualifications system and their possible solutions. The necessity of a comprehensive approach to the development of sectoral Qualifications Framework of pharmacy and related professional standards.

Keywords: *pharmaceutical personnel, professional qualifications, professional standards, sectoral Qualifications Framework.*

REFERENCES

1. Interim guidelines for the development of sectoral qualifications frameworks based on the national Qualifications Framework of the Russian Federation: approved. Health Ministry of the Russian Federation of December 22. 2011 [electronic resource] // Garant.

2. The register of professional standards (the list of professional activities): the order of the Ministry of Labor and Social Protection Russian Federation on 29 September. 2014 № 667n [Electronic resource] // SPS Consultant.

3. Approval of the guidelines for the development of professional standards: the Order of the Russian Federation Ministry of Labour on 29 April. 2013 № 170n [Electronic resource] // SPS Consultant.

4. «On the National Council under the President of the Russian Federation on professional qualifications» (with the «Regulations on the National Council under the President of the Russian Federation on professional qualifications»): Presidential Decree of 16.04.2014 N 249.

АНАЛИЗ ОПТОВОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Князева Ю.С., соискатель,
асс. кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей
Руководитель: **Тюренков И.Н**., чл.-корр. РАН, д. м. н., проф.,
заведующий кафедрой фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей
Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, Российская Федерация

E-mail: Knjazeva1978@mail.ru

В статье приводится анализ современного состояния и региональных особенностей оптового фармацевтического рынка гиполипидемических лекарственных препаратов Волгоградской области.

Ключевые слова*: фармацевтический рынок, гиполипидемические лекарственные препараты, статины, ассортимент гиполипидемических препаратов.*

В настоящее время показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации являются одними из самых высоких [1]. Гиперхолестеринемия выявляется при диспансеризации более чем у 60% пациентов 30-69 лет, что является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [2]. Гиполипидемические лекарственные препараты (ГЛП) представляют собой многочисленную группу лекарственных средств различного происхождения, имеют широкий спектр действия и играют важную роль в первичной и вторичной профилактике сосудистых поражений атеросклеротического генеза. Основным способом коррекции дислипидемий остается адекватная терапия статинами, проводимая в соответствии с международными и российскими рекомендациями [3]. Наличие на региональном рынке

ассортиментного портфеля ГЛП, соответствующего потребностям промежуточных потребителей (врачей, аптечных организаций, больных) позволяет осуществлять высокоэффективную липидснижающую терапию современными препаратами последних поколений.

Экспериментальная часть

В рамках данного исследования проводился контент-анализ официальных справочных изданий (Государственный Реестр Лекарственных Средств 2016 г.), а также анализ ассортиментного портфеля исследуемой группы на основании данных прайс-листов ведущих дистрибьюторов Волгоградской области (ГУП «Волгофарм», ЦВ «Протек», ЗАО «Катрен», ЗАО «Роста»).

В России зарегистрировано 6 классификационных групп ГЛП, которые представлены 118 торговыми наименованиями (ТН). На региональном рынке присутствуют все зарегистрированные группы. В разной степени они представлены в прайс-листах всех дистрибьюторов в регионе, доля ГЛП составляет от 0,75% до 1,20% их ассортимента. В 2016 году из 118 зарегистрированных в РФ торговых наименований (ТН) ГЛП на волгоградском рынке присутствуют 63 ТН. Самой многочисленной (48 ТН) и широко представленной на региональном рынке (53,3%) является группа «Статины», что полностью соответствует общероссийской тенденции. *Коэффициент широты* регионального рынка ГЛП равен 0,53. Это свидетельствует о достаточно хорошей насыщенности Волгоградского рынка ГЛП. Ряд фирм-производителей в настоящее время отсутствуют на региональном рынке по различным причинам, но их с успехом заменяют одноименные ГЛП других производителей. На региональном фармацевтическом рынке в 2016 году присутствуют гиполипидемические препараты 6 лекарственных форм: таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки; капсулы; таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой и раствор для инъекций. Проведенные расчеты позволили определить, что *коэффициент полноты* равен 0,67. Отсутствующие в Волгоградской области три лекарственных формы при необходимости могут быть заменены аналогичными препаратами в форме таблеток. Таким образом, полноту рынка ГЛП можно считать удовлетворительной. В прайс-листах ведущих поставщиков Волгоградской области имеется в наличии 165 различных дозировок и фасовок (вариантов) гиполипидемических препаратов из 429 вариантов, зарегистрированных в России. Таким образом, коэффициент глубины регионального рынка ГЛП составил 0,38. Довольно низкое его значение связано с отсутствием ряда дозировок и фасовок препаратов. Обращает на себя внимание тот факт, что у волгоградских дистрибьюторов практически отсутствуют препараты дженериков современных статинов в высоких дозах, например, аторвастатин 80 мг, розувастатин 40 мг. Кроме того, был рассчитан *индекс обновления группы*, характеризующий степень обновления и развития ассортимента ГЛП Волгоградской области. Индекс обновления составил 0,70, что является высоким показателем и свидетельствует об обновлении ассортиментного портфеля группы ГЛП за 10 лет более чем на 70% (ассортимент увеличился в 3,3 раза). Группа «Статины» является самой многочисленной и лидирует по количеству новых лекарственных препаратов (34 новых ТН за рассматриваемый период). За исследуемый период наблюдается снижение относительной доли в ассортименте ГЛП у двух групп: «Фибраты» (с 5,3% до 4,2%) и «Никотиновая кислота и ее производные» (с 21% до 11%), что связано с появлением более новых и эффективных препаратов группы статинов. За исследуемый период появились 3 совершенно новые классификационные группы ГЛП: «Прочие гиполипидемические препараты» (2,5%), «Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами» (0,8%) и «Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в других комбинациях» (2,5%). В отношении производителей, представленных в Волгоградской области, установлено, что сохраняется общероссийская тенденция преобладания количества ТН ГЛП зарубежного производства (60,3%) над отечественными препаратами (39,7%). Ассортимент ГЛП Волгоградской области представлен на 17,46% оригинальными препаратами и на 82,54% дженериками. Оригинальные препараты стран Западной Европы, практически во всех существующих дозировках и фасовках, представлены в Волгоградском регионе (20,63%). Кроме того, можно отметить значительную долю (31,73%) таких известных производителей дженериков из стран Восточной Европы, как «Гедеон Рихтер», «КРКА», «Зентива». Одним из важных факторов, влияющих на приверженность больных к гиполипидемической терапии, является стоимость назначенного препарата [4]. Распределение ГЛП по

ценовым сегментам позволило получить следующие данные: 53,93% препаратов относятся к ценовому сегменту «Свыше 500 руб.»; 17,58% – к сегменту «От 300 до 500 руб.»; 13,94% – «От 150 до 300 руб.»; 11,52% – «От 50 до 150 руб.» и 3,03% – «До 50 руб.». Наиболее высокую цену имеют оригинальные препараты статинов последнего поколения (розувастатина и аторвастатина).

Выводы

Группа ГЛП широко представлена на фармацевтическом рынке Волгоградской области. Индекс обновления группы за десятилетний период составляет 0,70, что свидетельствует о динамичном развитии и непрерывном обновлении регионального рынка. Ассортимент ГЛП за указанный период увеличился в 3,3 раза. Коэффициент широты регионального фармацевтического рынка ГЛП составляет 0,53; коэффициент полноты – 0,67; коэффициент глубины – 0,38. ГЛП зарубежного производства преобладают над отечественными (60,3% и 39,7% соответственно). Ассортимент группы представлен на 17,46% оригинальными препаратами и на 82,54% дженериками. Таким образом, хорошая насыщенность рынка оригинальными и дженерическими гиполипидемическими препаратами с обширной доказательной базой дает возможность врачам региона осуществлять эффективную и безопасную липидснижающую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов, Д.М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М., 2009. – 248 с.

2. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин / А.А. Евдокимова, М.Н. Мамедов, С.А. Шальнова и др. // Профилактическая медицина. – 2010. – №2. – С. 3-8.

3. Князева, Ю.С. Рынок гиполипидемических средств: клиническая эффективность, критерии безопасности и перспективы применения новых лекарственных препаратов для лечения дислипидемий / Ю.С. Князева, И.Н. Тюренков // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2016. – №9 – С. 28-34.

4. Мишенко, М.А. Анализ факторов, влияющих на приверженность к гиполипидемической терапии / М.А. Мишенко, С.В. Кононова // Медицинский альманах. – 2014. – №1. – С. 95-98.

SUMMARY

ANALYSIS OF WHOLESALE PHARMACEUTICAL MARKET OF LIPID-LOWERING DRUGS OF THE VOLGOGRAD REGION

Knyazeva Y.S., assistant of the Department for Pharmacology and Biopharmacy,
College of Advanced Medical Studies
Volgograd State Medical University,
1, pl. *Pavshikh Bortsov*, Volgograd, 400131, Russian Federation

The article provides an analysis of the current state and regional characteristics of the wholesale pharmaceutical market of lipid-lowering drugs of the Volgograd region.

Keywords: *pharmaceutical market, lipid-lowering drugs, statins, range of lipid-lowering drugs.*

REFERENCES

1. Aronov, DM Atherosclerosis and coronary heart disease / DM Aronov, VP Lupanov. – M., 2009. – 248 p.

2. Evaluation of the prevalence of risk factors in a random sample of urban men and women / AA Yevdokimov, MN Mamedov, SA Shalnova et al. // Preventive Medicine. – 2010. – №2. – P. 3-8.

3. Knyazeva, Yu Market lipid-lowering agents: clinical efficacy, safety criteria and prospects for the use of new drugs for the treatment of dyslipidemias / YS Knyazeva, IN Tyurenkov // Remedium. Russian Journal of medicines and medical equipment market. – 2016. – №9 – P. 28-34.

4. Mishenko, MA Analysis of factors affecting adherence to lipid-lowering therapy / MA Mishenko, SV Kononov // Medical Almanac. – 2014. – №1. – P. 95-98.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Ковалева К.А., асп. 1 года обучения, Ковалев И.В., студ. 5 курса
Руководитель: **Немятых О.Д.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** xenia.zagvozdina@pharminnotech.com

В работе представлен обзор клинико-экономических исследований в разрезе терапии ишемической болезни сердца с использованием методов – «затраты-эффективность», «стоимость болезни», «минимизация затрат», моделирование. Показана фармакоэкономическая обоснованность назначения отдельных препаратов из групп статинов, антиагрегантов, β-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антиангинальных средств и антигипоксантов.

Ключевые слова: *фармакоэкономика, ишемическая болезнь сердца.*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из самых распространенных причин летальности во всем мире. При этом максимальную (53%) долю в структуре летальности занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Важно подчеркнуть, что в 33% случаев причиной инвалидизации являются патологии системы кровообращения. Таким образом, последствия ишемических поражений представляют собой прямую угрозу здоровью населения [17].

Инструментом доказательной медицины, способным повысить эффективность использования ресурсов здравоохранения, является фармакоэкономический анализ. Так, клинико-экономическая оценка терапии больных с ССЗ показала, что при стенокардии часто назначаются вазодилататоры (46,2%), β-блокаторы (24,6%), ЛС метаболического действия (10,7%), ингибиторы АПФ (10%), антагонисты кальция (8,5%). Кроме того, установлено, что в 32,2% случаев используется необоснованная медикаментозная терапия, а именно: применение ЛС без доказанной эффективности, а также использование некорректных дозировок [11].

Многочисленными исследованиями [3,4,12,14,15] обосновано назначение статинов в комплексной терапии ИБС, что реализуется улучшением качества жизни, а также позитивно отражается на отдаленных результатах [14]. Так, установлено, что при применении комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК), статинов и β-блокаторов удается достичь максимального снижения смертности. Анализ дополнительных затрат на статины и ингибиторы АПФ (ИАПФ) при добавлении к стандартной терапии (АСК и β-блокатор) позволил прийти к заключению, что эффективность статинов (в расчете USD/на 1 дополнительно спасенную жизнь) составляет 17 059, ИАПФ – 29 176 [12].

Данные, полученные в сравнительном исследовании эффективности аторвастатина, симвастатина и ловастатина на группе пациентов с ИБС, подвергнутым коронарному шунтированию в течение в течение 6 месяцев до операции и 3 лет после позволили выделить аторвастатин. При этом зарубежными клинико-экономическими исследованиями доказана рациональность назначения розувастатина, что позволяет снизить стоимость лечения до 2,5 млн. долларов в год в сравнении с аторвастатином [15]. Аналогичные результаты получены при сравнительной оценке применения розувастатина, аторвастатина и симвастатина, когда среднегодовые затраты на лечение 1 человека составили 934 USD, 1050 USD и 1545 USD, соответственно [3]. При этом анализ генерической и оригинальной формы розувастатина демонстрирует, что наиболее затратно-эффективной является генерическая форма Розарт.

Результаты оценки препаратов симвастатина (вазилип, зокор, симвор и симгал) свидетельствуют о фармакоэкономической эффективности симвора при первичной гиперхолестериемии, что подтверждается наименьшим коэффициентом «затраты-эффективность» в заданных условиях проспективного анализа. Сравнительное исследование гиполипидемических средств, применяемых у больных с ИБС, с использованием метода «цена/эффективность» обосновывают также применение эндурацина, который в отличие от аналогов (симло, вазилип, холетар, холестанорм и зокор) обладает приемлемым профилем доступности на фоне высокой клинической эффективности [4].

Клинико-экономическая эффективность ИАПФ оценивалась также у пациентов с сочетанием ИБС и артериальной гипертензии (АГ). При этом стоимость средних эффективных суточных доз препаратов составила для периндоприла 14,1, моэксиприла 14,1, фозиноприла 12,4, рамиприла 6,53 рублей, соответственно [2].

Оценка использования β-блокаторов на сегодняшний день проведена в отношении метопролола сукцината, карведилола, бисопролола. Результаты свидетельствуют, что дополнительные затраты на 1 дополнительный год сохраненной жизни составляют соответственно 2472, 6740, 3336 USD.

Исследование эффективности оригинального и генерического бисопролола выявило, что для достижения клинических результатов требуется более высокая доза нипертена, чем конкора (6,63±3,0 и 7,72±2,81мг, соответственно). При этом стоимость 6 недель терапии для достижения целевой ЧСС в группе оригинального бисопролола практически в 2 раза ниже, чем величина аналогичного показателя в группе нипертена [13].

Клинико-экономический анализ применения антиагрегантов на фоне ССЗ сегодня проведен для отдельных форм АСК. Показано, что затраты на единицу эффективности при использовании кардиомагнила форте в 4 раза ниже, чем величина аналогичного показателя на фоне применения тромбо АСС. Подтверждение рационального выбора именно этой формы аспирина отмечено и в других исследованиях [1]. Показано, что сочетание антиагрегантов является более эффективным при острых состояниях, что отражено в Европейских рекомендациях по лечению острого коронарного синдрома [16]. Так, применение схемы терапии тикагрелор + АСК с учетом средних для РФ цен по результатам тендеров приводит к значительной экономии денежных средств [5].

Фармакоэкономическая эффективность назначения антиангинальных препаратов проведена российскими учеными для кардикета и моночинкве. Показано, затраты в группе пациентов, принимавших кардикет, составили 9720,18 руб, в группе моночинкве величина показателя достигла 14088,61 руб. [2].

Неопровержимым сегодня представляется тот факт, что проведение операции коронарного шунтирования существенно снижает частоту приступов стенокардии у 94,5% пациентов на момент выписки, а также у 67,8% больных через 3 года наблюдения. При этом в течение 3 лет отмечается низкий (9,5%) процент госпитализации с острым коронарным синдромом [10]. Установлено, что многопрофильная реабилитация в течение 2 лет после КШ уменьшает частоту рецидива стенокардии в 4,3 раза, обращений за неотложной помощью в 9,9 раз, а также способствует увеличению числа лиц, возобновивших трудовую деятельность в 2,5 раза [9]. Лопатиным Ю.М. в исследовании на 250 пациентах показано, что в группе больных, принимавших периндоприл в течение 3 лет после оперативного вмешательства коэффициент «затраты-полезность» достиг 86272,4 руб./QALY в сравнении с группой пациентов, принимавших эналаприл при величине аналогичного параметра 102824,4 руб./QALY) [6]. Оценка клинико-экономической эффективности назначения триметазидина МВ у больных, подвергнутых коронарному шунтированию, выявила, что длительный прием триметазидина МВ характеризуется улучшением систолической функции левого желудочка, возможностью повышения физических нагрузок, а также снижением приступов ишемии, что обуславливает снижение материальных затрат на лечение больных после операции [7]. Полученные в ряде исследований данные указывают на целесообразность включения в схемы терапии пациентов после коронарного шунтирования β-блокаторов [8].

Таким образом, создание модели эффективного использования денежных средств, базирующейся на принципах доказательной медицины на стадии реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями, и направленной на снижение процента инвалидизации и смертности населения на фоне обеспечения экономии ресурсов системы здравоохранения представляется весьма своевременной для современной российской медицинской и фармацевтической науки и практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Д.Ю. Анализ «минимизации затрат» применения препаратов ацетилсалициловой кислоты у кардиологических пациентов пожилого возраста / Д.Ю. Белоусов, Е.В. Афанасьева //Качественная клиническая практика. – 2015. – №. 1. – С. 3-8.

2. Васькова Л.Б. Фармакоэкономическая оценка затрат и результатов лечения пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца / Л.Б.Васькова, Р.М. Заславская, Ю.Р. Болсуновская // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: химия, биология, фармация. – 2011 г. – №1. – С. 173-176.

3. Зырянов С.К. Современные представления о клинико-экономической эффективности розувастатина / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008 г. – №7 (1). – С. 102-106.

4. Куликов А.Ю. Результаты комбинированного фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования ОРКЕСТР: оценка реальной клинической практики использования генерических лекарственных средств (на примере симвастатина) в Российской Федерации / А.Ю. Куликов, Р.И. Ягудина, И.А. Демидова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011 г. – Том 4. – №2. – С. 26-32.

5. Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и тикагрелором у пациентов с острым коронарным синдромом, получающих лечение с применением процедуры чрескожной коронарной васкуляризации / А.Ю.Куликов // Фармакоэкономика. Теория и практика. – 2016 г. – Том 4. – №1. – С. 23-27.

6. Лопатин Ю.М. Клинико-фармакоэкономическая оценка ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и эналаприла у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию / Ю.М. Лопатин, Е.П. Дронова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009 г. – №8 (3). – С. 47-53.

7. Лопатин Ю.М. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию / Ю.М. Лопатин, Е.П. Дронова // Кардиология. – 2009 г. – Том 49. – №2. – С. 15-21.

8. Лопатин Ю.М. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения β-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию / Ю.М. Лопатин, Е.П. Дронова // Кардиология. – 2010 г. – Том 50. – №9. – С. 15-22.

9. Лубинская Е.И. Клиническая и социально-экономическая эффективность многопрофильной реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших плановое коронарное шунтирование.: автореф. дис. на соиск. научной степени канд. мед. наук (14.01.05 кардиология) / Лубинская Екатерина Игоревна; ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России. – Санкт-Петербург. – 2013 г. – 17 с.

10. Петров В.И. Реваскуляризация миокарда в лечении больных ишемической болезнью сердца с точки зрения клинико-экономических аспектов эффективности / В.И. Петров, Ю.М. Лопатин, Е.П. Дронова // Вестник ВолГМУ. – 2010 г. – Выпуск 4 (36). – С. 18-22.

11. Решетько О.В. Оптимизация фармакотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией на основании технологий фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии : автореф. дис. на соиск. науч. степени д. мед. наук (14.00.25 фармакология, клиническая фармакология) / Решетько Ольга Вилоровна; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград. – 2004 г. – 23 с.

12. Рудакова А.В. Статины при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: фармакоэкономические аспекты/ А.В. Рудакова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2007 г. – Выпуск 2 (18). – С. 23-30.

13. Тарловская Е.И. Фармакоэкономический анализ использования пульсурежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.И. Тарловская, Т.И. Чудиновских //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – №. 1. – С. 40-44.

14. Bitton A. et al. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review / A. Bitton et all //The American journal of medicine. – 2013. – Т. 126. – №. 4. – P. 357. e7 – 357. e27.

15. Leiter L.A. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: Results of the POLARIS study / L.A. Leiter //Atherosclerosis. – 2007. – Т. 194. – №. 2. – С. e154-e164.

16. Roffi M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M. Roffi et all //European heart journal. – 2016. – №37. – P. 267-315.

17. Данные Федеральной службы государственной статистики за 2014-2015 гг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#. – (Дата обращения: 13.02.2017).

SUMMARY

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS IN THERAPY OF CORONARY HEART DISEASE: REALITIES AND PERSPECTIVES

Kovaleva K.A., 1 year post-graduate student, Kovalev I.V., 5th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

This article provides an overview of the clinical and economic research in the context of therapy of coronary heart disease using the methods – «cost-effectiveness», «cost of illness», «cost minimization» modeling. It is shown that pharmacoeconomic validity of the appointment of separate drugs from the group of statins, antiplatelet agents, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, antianginal drugs and antihypoxants.

Keywords: *pharmacoeconomics, coronary heart disease.*

REFERENCES

1. Belousov D.Y. Analysis of «cost minimization» application of acetylsalicylic acid preparations in cardiac patients older / D.Y. Belousov, E.V. Afanasiev // Good clinical practice. – 2015. – №. 1. – P. 3-8.

2. Vaskova L.B. Pharmacoeconomic evaluation of the costs and benefits of treatment in elderly patients with coronary heart disease / L.B.Vaskova, R.M. Zaslavsky, Y.R. Bolsunovsky // Voronezh State University vestnik. Series: chemistry, biology, pharmacy. – 2011 – №1. – P. 173-176.

3. Zyryanov S.K. Modern understanding of the clinical and cost-effectiveness of rosuvastatin / S.K. Zyryanov, Y.B. Belousov // Cardiovascular therapy and prevention. – 2008 – №7 (1). – P. 102-106.

4. Kulikov A.Y. The results of combined pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic studies ORCHESTRA: evaluation of real clinical practice the use of generic drugs (simvastatin on the example) in the Russian Federation / A.Y. Kulikov, RI Yagudin, IA Demidov // Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. – 2011 – Vol 4. – №2. – P. 26-32.

5. Kulikov A.Y. Pharmacoeconomic analysis of dual antiplatelet therapy of aspirin and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary vascularization procedures / A.Y.Kulikov // Pharmacoeconomics. Theory and practice. – 2016 – Vol 4. – №1. – P. 23-27.

6. Lopatin Y.M. Clinical and pharmacoeconomic evaluation of inhibitors of angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril and enalapril in patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass grafting / Y.M. Lopatin, E.P. Dronov // Cardiovascular therapy and prevention. – 2009 – №8 (3). – P. 47-53.

7. Lopatin Y.M. Clinical and pharmacoeconomic aspects of application of modified release of trimetazidine in patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass grafting / Y.M. Lopatin, E.P. Dronov // Cardiology. – 2009 – Volume 49. – №2. – P. 15-21.

8. Lopatin Y.M. Clinical and pharmacoeconomic aspects of beta-blockers in patients with coronary heart disease undergoing coronary artery bypass grafting / Y.M. Lopatin, E.P. Dronov // Cardiology. – 2010 – Volume 50. – №9. – P. 15-22.

9. E.I. Lubinski Clinical and socio-economic effectiveness of multidisciplinary rehabilitation of patients with coronary artery disease undergoing elective coronary artery bypass grafting .: PhD thesis abstract (14.01.05 cardiology) / Lubinski Ekaterina Igorevna; FGBI «Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology V.A. Almazov» Russian Ministry of Health. – St. Petersburg. – 2013 -17 P.

10. Petrov V.I. Myocardial revascularization in the treatment of patients with coronary heart disease in terms of clinical and economic aspects of performance / V.I. Petrov, Y.M. Lopatin, E.P. Dronov // VolGMU vestnik. – 2010 – Issue 4 (36). – P. 18-22.

11. Reshetko O.V. Optimization of pharmacotherapy of patients with cardiovascular disease based on the technology of pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology: PhD thesis abstract (14.00.25 Pharmacology, Clinical Pharmacology) / Olga Vilorovna Reshetko; Volgograd State Medical University. – Volgograd. – 2004 – 23 p.

12. Rudakova A.V. Statin drugs for diseases of the cardiovascular system: pharmacoeconomic aspects / A.V. Rudakova // Russian Academy of Military Medicine vestnik. – 2007 – Issue 2 (18). – P. 23-30.

13. Tarlovskaya E.I. Pharmacoeconomic analysis of using pulsurezhayuschih drugs in patients with ischemic heart disease / E.I. Tarlovskaya, T.I. Chudinovskikh // Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2016. – V. 12. – № 1. – P. 40-44.

14. Bitton A. et al. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review / A. Bitton et all //The American journal of medicine. – 2013. – T. 126. – №. 4. – P. 357. e7 – 357. e27.

15. Leiter L.A. et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: Results of the POLARIS study / L.A. Leiter //Atherosclerosis. – 2007. – T. 194. – №. 2. – C. e154-e164.

16. Roffi M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M. Roffi et all //European heart journal. – 2016. – №37. – P. 267-315.

17. The data of the Federal State Statistics Service for 2014-2015. [Electronic resource]. – Access: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#. – (Date of Appeal: 13/02/2017).

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Ковач А.С., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Плотников В.А.**, докт. эконом. наук., проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: alexander.kovach@pharminnotech.com

Рассмотрены и изучены перспективы лечения и возможности совершенствования лечения онкологических больных. Определён социально-экономический эффект от лечения онкологических больных.

Ключевые слова: *качество жизни, онкология, болевой синдром, наркотические средства.*

В России в настоящее время проблема улучшения качества жизни пациента является недостаточно изученной и в то же время актуальной по причине того, что в данный момент, в частности, г. Санкт-Петербург имеет все возможности для оказания высокотехнологической медицинской помощи и перспектив в достижении порога 5-летней выживаемости онкологических больных. Поэтому в этой работе автор изучает перспективы лечения онкологических больных, а также возможности совершенствования. Данных за последние 6 лет не представлялось возможным получить из-за закрытого к ним доступа. Приводимые в статье данные можно считать актуальными и на сегодняшний день.

Для того, чтобы рассчитать предполагаемый социально-экономический эффект, необходимо проанализировать число больных злокачественными образованиями с учётом возраста, что представлено в таблице 1.

Таблица 1

УРОВЕНЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА ЗАБОЛЕВШИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ (2006-2008) [1]

Возрастные группы	<15	15-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+	Всего
Абсолютное число (всего)	193	705	1 372	4 711	11 431	13 939	15 478	7 365	55 194
Диагноз подтверждён морфологически	187	650	1 249	4 144	9 678	11 023	10 668	3 585	41 184

Чтобы подробнее разобрать проблему, рассмотрена выживаемость мужчин и женщин за 2002 – 2003 гг. Диаграмма была построена на основе абсолютных показателей, которые составили 8 202 больных мужского и 12 833 женского пола [2].

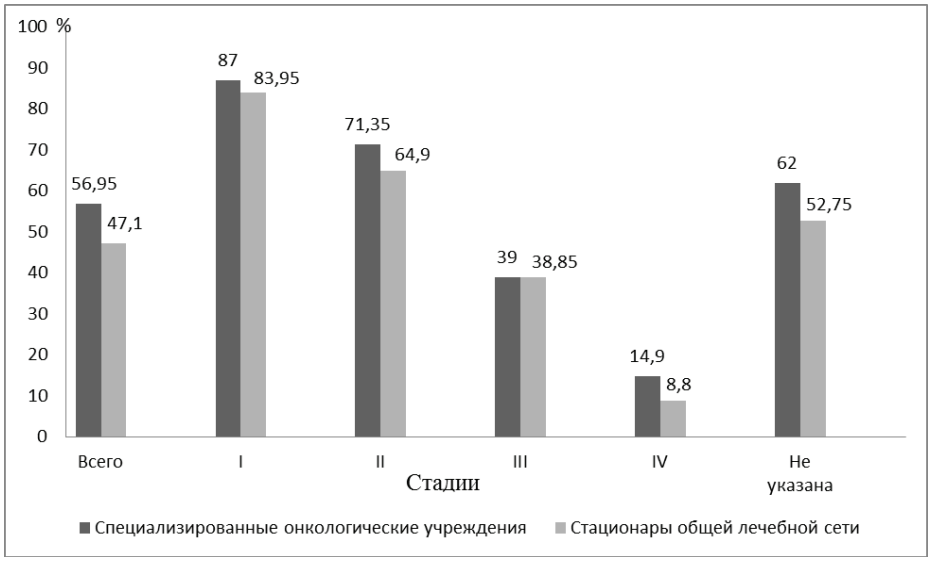


Рис. 1. Выживаемость мужчин и женщин за 2002 – 2003 гг. % [2].

По результатам рисунка 1 следует вывод о том, что в специализированных онкологических учреждениях выживаемость выше, чем в стационарах общей лечебной сети.

Несмотря на то, что существует довольно большой разрыв между данными 2006-2008 и 200-2003 гг. автор считает необходимым рассчитать предположительное, примерное количество больных, вылеченных от злокачественных новообразований. Таким образом, автор рассчитывает количество больных, диагноз которых подтверждён морфологически с учётом выживаемости мужчин и женщин. Итого, по предположительным расчётам, число полностью вылечившихся составляет 19 759 человек, из которых 7 547 человек трудоспособного возраста, а также, исходя из статистических данных, пациентов больных злокачественными новообразованиями и получивших инвалидность – 2 674 [1].

Исходя из данных основных индикаторов уровня жизни населения, среднемесячная номинальная начисленная заработная плата одного работника составляет 43 685 рублей [3]. Налог на доходы физических лиц составляет 13%. При условии того, что все вылеченные пациенты будут работать, получим следующие расчёты:

$$7\,547*(43\,685/100*13\%)*12=514\,317\,484{,}2 \text{ руб./год}$$

По результатам расчётов видно, что вылеченные пациенты могут платить налоги в общей сумме 514 317 484, 2 руб./год. Из этого следует вывод о том, что пациенты, больные злокачественными новообразованиями в Санкт-Петербурге приносят пользу государству своим трудом, что включает в себя: производство благ, направленных на удовлетворение потребностей человека; формирование общественного богатства и развития общества; развития всего человеческого сообщества, общественного прогресса, науки и культуры; формирование самого человека и способа самовыражения личности [4].

Уровень 5-летней относительной выживаемости онкологических больных в Санкт-Петербурге (1998-2001) ниже среднеевропейского (1995 – 1999) – 47,8 и 50,3% соответственно. По показателям 5-летней относительной выживаемости Санкт-Петербург занимает 16-е место среди 23 европейских стран, выше Англии, Ирландии, Чешской Республики, Словакии и некоторых других стран [1].

Россия занимает 38 место в Европе и 82 место в мире по среднему медицинскому потреблению наркотических средств. На основании изученных данных, следует гипотеза о том, что, при грамотном и правильном подборе обезболивающего средства для купирования боли онкологического больного в системе лечения злокачественных новообразований. Так, например, в тех странах, в которых чаще использовались в лечении онкологических больных наркотические средства для купирования боли выше и 5-летняя выживаемость пациентов. Соответственно, необходимо и дальше проводить исследования лечения онкологических больных, методики, и проводить оценивание. А также чаще использовать в лечении наркотические средства различных форм. Онкологическая патология существенным образом снижает уровень общего

здоровья, тем самым приводит к потере трудоспособности, инвалидности и преждевременной смерти. В России проблема улучшения качества жизни ещё не достаточно изучена. Качество жизни – интегральное понятие, включающее в себя физиологические, эмоциональные, социальные и психологические проблемы человека, конечной целью которого считается достижение более эффективной жизни пациентов с сохранением их работоспособности и хорошего самочувствия [5,6].

В России, как уже было написано автором ранее, система обезболивания слабо развита. Поэтому вышеизложенная гипотеза продления жизни и обеспечения качественной жизни онкологическим пациентам требует дальнейшего изучения врачами и исследователями из других сфер. Только системный интегральный подход между фармацевтами, врачами, министерствами может способствовать увеличению жизни пациентов, следствием чего будет являться и сохранение, улучшение социально-экономической сферы человеческой деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.М. Мерабишвили Наблюдаемая и относительная выживаемость онкологических больных (популяционное исследование) // Российский онкологический журнал. 2012. №3 С. 25-29.

2. В.М. Мерабишвили Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть II., 2015. – 248 с.

3. Основные индикаторы уровня жизни населения // Петростат. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://petrostat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/petrostat/resources/f7f608004444ed228bd2ef20d5236cbc/ouz_g.pdf (дата обращения 20.11.2016 г.)

4. Экономика труда: учебник / А.И. Рофе. – М.: КРОНУС, 2010. – 400 с. С. 63.

5. Стельмах Л.В., Галкин А.А. Паллиативная помощь в онкологии: краткий обзор // Вестник Росздравнадзора. 2015. №4 С. 39-42.

6. Мусаева Н. Э., Дыхно Ю. А., Слонимская Е. М. Качество жизни больных при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2005. №2 С. 50-55.

SUMMARY

IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF CANCER PATIENTS IN SAINT PETERSBURG

Kovach A.S., graduate student 1 year
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy,
Prof. Popov St., St.-Petersburg, 197376, Russian Federation

Examined and studied the prospects of treatment and the possibility of improving the treatment of cancer patients. Certain socio-economic effect of the treatment of cancer patients.

Keywords: *quality of life, oncology, pain, drug.*

REFERENCES

1. V. M. Merabishvili Observed and relative survival rates of cancer patients (population study) // Russian oncological journal. 2012. No. 3 p. 25-29.

2. V. M. Merabishvili Cancer statistics (traditional methods, new information technologies): a Guide for physicians. Second edition, supplemented. Part II., 2015. – 248 p.

3. Main indicators of level of living of the population // Petrostat. [Electronic resource]. Mode of access: http://petrostat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/petrostat/resources/f7f608004444ed228bd2ef20d5236cbc/ouz_g.pdf (accessed 20.11.2016)

4. Labor Economics: textbook / A. I. Rofe. – M.: KRONUS, 2010. – 400 p. p. 63.

5. Stelmakh L. V., Galkin A. A. Palliative care in Oncology: an overview // Vestnik Roszdravnadzor. 2015. No. 4 Pp. 39-42.

6. Musaeva N. E., Digno J. A., Slonimskaya E. M. Quality of life in patients with breast cancer // Siberian journal of Oncology. 2005. No. 2 Pp. 50-55.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СИСТЕМЕ ФАРМАКОНАДЗОРА

Ковтун Е.С., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Марченко Н.В**., к.фарм.н, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: ekaterina.kovtun@pharminnotech.com

Проблема сбора нежелательных явлений является краеугольным камнем при повышении уровня оказания лекарственной помощи пациентам. Разрабатываемые Росздравнадзором проекты приказов призваны обеспечить безопасность пациентов и свести к минимуму риски, связанные с неблагоприятными побочными реакциями, при этом основная доля ответственности приходится на держателя регистрационного удостоверения, как правило, – производителя.

Ключевые слова: *фармаконадзор, производитель, лекарственные препараты, нежелательные реакции.*

На сегодняшний день основным методом фармаконадзора является метод спонтанных сообщений от всех участников фармацевтического рынка, таких как: врачи, производители, пациенты, провизоры. Основной закон, которым регулируется сбор нежелательных явлений – это №61–ФЗ «Об обращении лекарственных средств», который предусматривает увеличение числа сообщений о нежелательных реакциях (НР), а также внедрение в практику широкого спектра современных методов фармаконадзора. Наряду с законом, было принято несколько нормативных документов, в которых установлены требования к работе компаний – держателей регистрационных удостоверений (РУ).

На сегодняшний момент отечественные подзаконные нормативные акты зависят от принятия документа по надлежащей практике фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Так в ноябре 2016 года принято решение Совета Евразийской экономической комиссии №87 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Данный нормативный акт является важной вехой в развитии фармаканадзора и в нашей стране. Особая роль и ответственность возлагается на держателей РУ, теперь они осуществляют не только передачу данных, но и обязаны самостоятельно оценивать имеющиеся у них данные о лекарственном препарате, на основании этого прогнозировать возможные проблемы с использованием лекарственных препаратов и обеспечивать минимизацию рисков.

Обращаясь к данному документу, необходимо отметить пункт 7. «Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты», который определяет основные принципы процедур сбора, регистрации и представления сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты» [1]. В данном пункте подробно описывается структура и процессы по сбору нежелательных явлениях, введено определение спонтанных сообщений и рассматриваются различные источники получения данных. В пункте 7.3. Подготовка индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях – разработана и предложена процедура сообщения о нежелательной реакции, где должна быть указана новая важная медицинская информация.

Особое внимание уделено сотрудничеству с Всемирной организацией здравоохранения, где указано, что уполномоченными органами государств-членов обеспечивается регулярное представление сообщений о выявленных на их территориях и подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственные препараты в Сотрудничающий центр Всемирной организации здравоохранения с целью включения информации об этих случаях в базу данных нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения [2]. Зачастую уровень фармаконадзора в фармацевтических компаниях разный, и участники рынка сталкиваются с проблемой поиска подготовленных высококвалифицированных кадров для реализации поставленных задач. Однако, принятые нормы являются серьезным стимулом для развития данных служб в структуре участников фармацевтического рынка, так как невыполнение требований по фармаконадзору приведет к ограничению применения лекарственных препаратов, что безусловно скажется на коммерческой составляющей деятельности компаний.

Поэтому для контроля за соблюдением действующего законодательства и минимизации рисков, связанных с ограничением оборота лекарственных препаратов компании-производителя необходима совместная, регулярная работа регуляторных органов и компании-производителей по мониторингу базу данных на предмет выявления «сигналов» безопасности (новой информации о возможной причинной взаимосвязи между нежелательным явлением и препаратом). Для того, чтобы говорить о сигнале, требуется два и более похожих сообщения о проблеме, и чем больше сообщений – тем выше степень достоверности «сигнала». В то же время, даже одного хорошо документированного эпизода нежелательной реакции может быть достаточно для формирования «сигнала» безопасности. На основе информации по безопасности оценивается соотношение польза/риск каждого лекарственного препарата в отдельности. При выявлении новых рисков для пациентов компанией или регуляторными органами могут приниматься решения по их минимизации. Такими мерами могут быть: изменение инструкции по медицинскому применению препарата; ограничение применения препарата (например, перевод из безрецептурного в рецептурный статус); проведение дополнительных доклинических и/или клинических исследований выявленного риска.

Таким образом, перманентный мониторинг данных о нежелательных реакциях позволит производителям грамотно построить работу по уточнению способов дозирования, расширению показаний к применению, условий хранения и транспортировки препаратов и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

SUMMARY

RESPONSIBILITY OF DRUGS IN PHARMACOVIGILANCE

Kovtun E.S., asp. 3 years of study
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation

The problem of collection of adverse events is a cornerstone in improving the level of the provision of medicinal care for patients. Developed Roszdravnadzor draft orders are designed to ensure patient safety and minimize the risks associated with adverse reactions, with most of the responsibility falls on the share holder of the registration certificate, as a rule – maker.

Keywords: *pharmacovigilance, manufacturer, drugs, adverse reactions.*

REFERENCES

1. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 № 87 «On approval of rules of good practice pharmacovigilance Eurasian Economic Union.»

АНАЛИЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ИТОГОВ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ «ФАРМА 2020»

Корнева Ю.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Куцына С.Б**., доцент, канд. эконом. наук
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: sens.2000@mail.ru

Проведен анализ промежуточных итогов реализации федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Установлено, что методики анализа хода выполнения ФЦП требуют усовершенствования.

Ключевые слова: *федеральная целевая программа, инновационная модель развития, целевые индикаторы и показатели эффективности.*

Федеральные целевые программы представляют собой согласованный по исполнителям, срокам осуществления и ресурсам комплекс научно-исследовательских, опытно-конструкторских, производственных, социально-экономических, организационно-хозяйственных и других мероприятий, направленных на решение системных проблем в области государственного, экономического, экологического, социального и культурного развития РФ. Данные программы, в рамках программно-целевого метода, являются инструментом реализации поставленных целей, позволяющим комплексно решать проблемы экономической и социальной политики страны, обеспечивающим прозрачность процесса, отражающим временные периоды и различные формы поддержки на федеральном уровне.

С целью осуществления перехода фармацевтической промышленности на инновационную модель развития была принята федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (далее ФЦП) [1]. В последние годы особенностью развития российского фармацевтического рынка являлся значительный ежегодный рост и доминирование импорта, что привело к ослаблению фармацевтической безопасности страны. Между тем, Всемирная организация здравоохранения определяет пороговые значения для фармацевтической безопасности страны как соотношение 70:30, где последнее – импорт [2]. Поэтому ключевыми задачами данной ФЦП являются: избавление фармацевтического рынка РФ от импортозависимости и стимулирование экспорта фармацевтической промышленности.

Промежуточные итоги реализации данной ФЦП представлены в таблице 1.

Таблица 1

ДИНАМИКА ЦЕЛЕВЫХ ИНДИКАТОРОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ФЦП ЗА 2011-2016 ГГ. [1]

Наименование показателя (индикатора)	План/ факт	Значения показателей по годам					
		2011	2012	2013	2014	2015	2016
Объем производства отечественных лекарственных средств за счет коммерциализации созданных технологий, млрд.руб.	План	-	-	2	9	22	53
	Факт	-	-	2,4	9	18,2**	55,5
Объем производства отечественных стратегически значимых ЛС и ЖНВЛП* за счет коммерциализации созданных технологий, млрд. руб	План	-	-	2	9	20	33
	Факт	-	-	-	0,004	18,2	27,5
Объем производства инновационных ЛС за счет коммерциализации созданных передовых технологий, млрд, руб	План	-	-	-	-	2	20
	Факт	-	-	-	-	-	31,8
Доля отечественных стратегически значимых ЛС и ЖНВЛП , %	План	63	63	63	63	67	76
	Факт	63	65	65	71,5	72,4	76,8
Объем привлеченных внебюджетных средств, млрд.руб.	План	1,22	4,82	9,95	10,8	9,03	6,15
	Факт	0,904	5,35	8,75	9,37	7,8	3,5
Количество предприятия, прошедших техническое перевооружение, ед.	План	-	5	20	24	26	-
	Факт	-	5	20	24	26	-
Количество Научно-исследовательские центры по разработке ЛС мирового уровня, ед.	План	-	-	-	-	3	3
	Факт	-	-	-	3	-	7

Количество специалистов, прошедших подготовку и переподготовку, ед.	План	100	400	650	750	600	500
	Факт	394	443	743	750	600	600
Коэффициент бюджетной эффективности, %	План	-	-	2	7	18	37
	Факт	-	-	5	-	-	-

*жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

**Фактические результаты, значения которых меньше плановых, выделены курсивом.

Источник: [1]

Сравнительный анализ показал, что невыполнение показателей по объемам производства стратегически важных ЛС и ЖНВЛП может быть связано с появлением в списке ЖНВЛП препаратов, не производящихся на данный момент в РФ. Снижение объёмов привлеченных внебюджетных средств связано с наличием критических зон в процессе создания инновационных препаратов, куда сложно привлечь негосударственное финансирование. Уровень достижения остальных плановых показателей достаточно высокий. С 2011 по 2016 года объем экспорта отечественных лекарственных препаратов увеличился в 1,26 раз, а импорта уменьшился в 1,49 раз. Однако статистика не учитывает какое количество лекарственных препаратов производится из Российских субстанций, поэтому оценка эффективности реализации ФЦП по данным показателям относительно импортозамещения с учетом полного цикла производства в России неоднозначна.

Оценка кассового исполнения расходов федерального бюджета, которая проводится по данным текста паспорта ФЦП (плановые показатели) и данным федерального казначейства (фактические показатели) представлена в таблице 2.

Таблица 2

ДИНАМИКА ФИНАНСИРОВАНИЯ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА ПО НАПРАВЛЕНИЯМ ЗА 2011-2016 ГГ. (ДАННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ В МЛН. РУБ.)

Наименование направлений	План/ факт	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Капитальные вложения	План	1269,00	2070,00	3208,15	3610,00	2307,28	3116,97
	Факт	1265,03	1302,79	2787,61	3239,32	1736,33	1910,51
НИОКР	План	1525,00	5563,00	10407,06	10745,3	8906,74	5987,49
	Факт	1336,02	5324,70	9936,14	9990,28	8727,45	5525,23
Прочие нужды	План	136,00	199,00	313,25	298,75	282,06	275,67
	Факт	56,60	170,11	270,74	258,14	281,99	245,7
Всего	План	2930,00	7832,00	13928,46	14654,05	11496,08	9380,13
	Факт	2657,64	6797,60	12994,48	13487,74	10745,79	7681,44

Источник: [1]

На снижение объемов финансирования ФЦП оказали влияние дефицит бюджета и снижение госрасходов, а также непредставление субсидий, отсутствие конкурсов при внесении изменений в программу и невыполнение в установленный срок этапов НИОКР, связанных с длительностью получения разрешения на проведение клинических исследований. Анализ уровня выполнения целевых значений показателей программы показал, что целевые индикаторы достигнуты при неполном бюджетном финансировании программы по всем направлениям. Можно предположить, что источниками дополнительного финансирования являются собственные средства компаний, частные инвестиции, банковское кредитование и вложения инвестиционных фондов.

К числу важнейших проблем, затрудняющих ситуационный анализ ФЦП относятся: отсутствие отраслевой статистики и статистики Росстат по многим показателям ФЦП; большое количество показателей ФЦП, затрудняющее возможность их администрирования; неопределённость выбора и финансирования приоритетных подпрограмм; отсутствие независимых экспертных оценок; низкое качество механизма управления ФЦП в целом.

Вывод

Многогранность анализа хода выполнения ФЦП требует усовершенствования и применения специальных методических подходов, а также развитие системного подхода к администрированию программы.

ЛИТЕРАТУРА

1. ФЦП: Программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 и дальнейшую перспективу» [Электронный ресурс]/ Министерство экономического развития РФ – Режим доступа: http://fcp.economy.gov.ru/cgi-bin/cis/fcp.cgi/Fcp/ViewFcp/View/2013/350 (Дата обращения 29.01.2017 г.).

2. Кунев С.В., Кунева Л.В. Проблемы и пути развития российской фармацевтической отрасли в условиях внешнеэкономических ограничений // Современные проблемы науки и образования. – 2014.

3. Практика применения информационных технологий в целях анализа эффективности формирования и реализации государственных программ [Электронный ресурс]/ Министерство финансов РФ: http://minfin.ru/common/upload/library/2015/06/main/04-Sochi-Onishcenko.pdf (Дата обращения 18.02.2017 г.).

SUMMARY

ANALYSIS OF INTERMEDIATE RESULTS OF IMPLEMENTATION OF THE FEDERAL TARGET PROGRAM «FARMA 2020»

Korneva Y.S., postgraduate student
St. Petersburg state Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The analysis of intermediate results of implementation of the federal target program «Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation for the Period till 2020 and Further Prospect» is carried out. It is established that techniques of the analysis of the course of implementation of the FTP demand improvement.

Keywords: *the federal target program, an innovative model of development, target indicators and performance indicators.*

REFERENCES

1. FTP: The «Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation for the Period to 2020 and Further Prospect» program [An electronic resource] / the Ministry of Economic Development of the Russian Federation – the access Mode: http://fcp.economy.gov.ru/cgi-bin/cis/fcp.cgi/Fcp/ViewFcp/View/2013/350 (Date of the address of 29.01.2017).

2. Kunev S. V., Kuneva L. V. Problems and ways of development of the Russian pharmaceutical branch in the conditions of the external economic restrictions//Modern problems of science and education. – 2014.

3. Practice of use of information technologies for the analysis of efficiency of formation and implementation of state programs [An electronic resource] / the Ministry of Finance of the Russian Federation: http://minfin.ru/common/upload/library/2015/06/main/04-Sochi-Onishcenko.pdf (Date of the address of 18.02.2017).

АНАЛИЗ СЕЗОННЫХ КОЛЕБАНИЙ СПРОСА НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Коцеруба П.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** Polina.Kozeruba@pharminnotech.com

В статье рассмотрена проблема сезонного спроса на лекарственные препараты. Показана необходимость анализа сезонных колебаний продаж лекарств для оптимизации разработки производственной программы фармацевтических предприятий. С учетом сезонности ряда заболеваний сделаны предположения о сезонном характере продаж определенных групп лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, сезонные лекарственные препараты, сезонный спрос, индексы сезонности, сезонные колебания.*

В экономике многие явления характеризуются периодически повторяющимися сезонными колебаниями. Для фармацевтической отрасли сезонным фактором является неравномерная в течение года потребность населения во многих лекарственных препаратах (ЛП). Для каждого времени года характерны определенные приоритеты в потреблении лекарств. В большинстве случаев это связанно с заболеваниями, которые обостряются в тот или иной временной период. Вследствие этого для каждого временного периода существует рост и падение спроса на многие ЛП.

Как правило, фактор сезонности оказывает негативное влияние на результаты деятельности предприятий, поскольку затрудняет планирование и приводит к неравномерному использованию рабочей силы, производственных мощностей и материальных ресурсов. В связи с этим необходимо анализировать фактор сезонности и учитывать его влияние на осуществляемую деятельность.

Статистическое измерение сезонного фактора на фармацевтическом рынке предполагает расчет индексов сезонности для ЛП, построение сезонной волны и установление характера сезонных колебаний продаж ЛП, определение коэффициента сезонности и выявление сезонных ЛП. После этого на основании полученных результатов осуществляется прогнозирование объемов продаж ЛП и составляется обоснованная производственная программа фармацевтического предприятия [1].

Весьма трудоемкой задачей становится определение конкретного списка ЛП или формулы, по которой можно было бы узнать точное количество и набор лекарств с сезонным характером продаж. Сезонный спрос на ЛП напрямую связан с заболеваниями потребителей в периоды зимы, весны, лета и осени.

Осенне-зимний период характеризуется наиболее высоким спросом на ЛП по причине роста массовых заболеваний среди населения.

Осенью растет заболеваемость, связанная с воспалением верхних и нижних дыхательных путей. В связи с этим повышается спрос на противовирусные и иммуномодулирующие препараты. Годовой максимум объема продаж многих ЛП приходится на зимние месяцы. Повышенным спросом в это время года пользуются противогриппозные вакцины. Также возрастает потребность в средствах с прямым противовирусным действием и различных иммуномодуляторах. В зимнее время существенно увеличиваются продажи симптоматических препаратов, к которым можно отнести комплексные противопростудные ЛП, назальные деконгестанты, противокашлевые, отхаркивающие и муколитические препараты, средства для лечения горла. Одновременно с ростом потребности на антибактериальные препараты увеличивается потребность на пероральные антимикотики и эубиотики, назначаемые врачами для профилактики развития на фоне антибиотикотерапии грибковых заболеваний и дисбактериозов [2]. Резкая смена температурного режима, случающаяся зимой, зачастую является провокатором обострения различных кардиопатологий – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, стенокардии. Необходимо держать в зоне повышенного внимания уровень запасов гипотензивных ЛП. Заболевания и травмы опорно-двигательного аппарата также относятся к зимним проблемам здоровья, поскольку в это период из-за переохлаждений у многих людей обостряются хронические воспалительные заболевания, а из-за гололеда резко возрастает число падений и связанных с ними травм. Данные проблемы вызывают увеличение спроса на нестероидные противовоспалительные препараты системного действия, препараты для патогенетической терапии остеоартроза, остеохондроза и других дегенеративно-дистрофических заболеваний [3].

Ранней весной достаточно высоким остается пик массовых простудных заболеваний (грипп, ОРВИ, бронхит и пр.), поэтому одной из главных ассортиментных категорий остаются противопростудные средства. Значимыми среди данной группы лекарств являются патогенетические препараты – иммуномодулирующие и противовирусные ЛП. В весенний период у значительной части населения наблюдаются гиповитаминозы – нехватка в организме витаминов С, Е, А., поэтому витаминные препараты являются одними из самых востребованных. По данным ряда исследований в весенний период у многих людей происходит обострение язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит, гастрит и т.д., что повышает спрос на патогенетические противоязвенные препараты. Весенний период сопровождается распусканием и цветением почти всех растений, поэтому аллергия – это ведущий фактор формирования спроса на ЛП в это время [4].

На фармацевтическом рынке лето характеризуется как сезон с самым низким спросом на ЛП. В этот период необходимо крайне точно определить ассортимент производимой продукции или сократить объемы производства. Летом возрастает потребность покупателей в различных формах антигистаминных средств, необходимых при обострении аллергических реакций. В данный период времени возрастает количество механических повреждений кожи, к которым относятся не только укусы насекомых, но и ссадины, порезы, царапины, ожоги. Для обеззараживания ран широко используются различные антисептики, а также используемые для заживления мази, кремы, лосьоны, стимулирующие местную регенерацию тканей. В летнее время увеличивается количество повреждений опорно-двигательного аппарата, среди которых можно выделить ушибы, растяжения, разрывы связок, обострения старых болей, поэтому возникает повышенная потребность в наружных формах нестероидных противовоспалительных препаратов, устраняющих болевые и воспалительные реакции. В летний период обостряются грибковые заболевания, обусловленные повышенным потоотделением, длительным контактом с водой, поэтому возрастает спрос на противогрибковые препараты. В результате резкого смены режима, характера питания, гигиенических условий выявляются заболевания желудочно-кишечного тракта. Высоко востребованными в этот период также являются гастроэнтерологические препараты, в особенности ферментные ЛП[5].

Анализ фактора сезонности на фармацевтическом рынке является важной задачей. Для повышения эффективности производственной деятельности фармацевтического предприятия необходимо выявлять ЛП, характеризующиеся сезонностью продаж, определять характер сезонной волны и использовать полученную информацию для грамотного планирования их выпуска. В рамках практической части данной работы будет выполнен анализ сезонности продаж ЛП, результаты которого могут быть использованы фармацевтическими предприятиями для оптимизации их производственной программы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Теория статистики : учебник / под ред. Г.Л. Громыко. – М. : ИНФРА-М, 2005. – 476 с.

2. Полякова, М. Современные подходы к профилактике и лечению острых респираторных вирусных инфекций / М. Полякова // Ремедиум. – 2014. – № 9. – С. 42-44.

3. Сезонный спрос на ЛС: зима [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=41247&SHOWALL_1=1.

4. Сезонные закупки: весна [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=31824.

5. Сезонный спрос: лето – лекарственный ассортимент [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=44970%20.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF SEASONAL FLUCTUATIONS IN THE DEMAND ON DRUGS

Kotseruba P.A., 1st year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this article considered the problem of seasonal demand on drugs. It shows the necessery of the analysis of seasonal fluctuations in sales of medicinal preparations to optimize the development of the production program of

pharmaceutical companies. Taking into account the seasonal nature of some diseases made assumptions about the seasonal nature of sales of certain groups of drugs.

Keywords: *pharmaceutical market, seasonal drugs, seasonal demand, seasonal indexes, seasonal fluctuations.*

REFERENCES

1. The theory of statistics : textbook / under edition G.L.Gromyko. – M. : INFRA-M, 2005. – 476 p.

2. Polyakova, M. Modern approaches to prevention and treatment of acute respiratory viral infections / M. Polyakova // Remedium. – 2014. – № 9. – P. 42-44.

3. Seasonal demand for drugs: winter [Electronic resource]. – Access mode: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=41247&SHOWALL_1=1.

4. Seasonal purchase: spring [Electronic resource]. – Access mode: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=31824.

5. Seasonal demand: the summer – the medicinal product range [Electronic resource]. – Access mode: http://www.remedium.ru/pharmacy/detail.php?ID=44970%20.

АНАЛИЗ НАЗНАЧЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПАЦИЕНТАМ С ШИЗОФРЕНИЕЙ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Крензель А.С., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Бадакшанов А.Р.,** канд.фарм.наук, доц.

Башкирский государственный медицинский университет

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

***E-mail*:** Andrey.Krenzel@me.com

На сегодняшний день, в Оренбургской области врачи используют 20 нейролептиков для терапии пациентов с шизофренией. При этом лишь 53% пациентов укладываются в нормы по законченному случаю. Опираясь на данные исследования, можно прогнозировать в каком количестве случаев, потребуются различные фармакологические группы препаратов, эта информация может быть полезна для более рационального использования бюджетных средств.

Ключевые слова: *шизофрения, нейролептик.*

Психические заболевания представляют актуальную проблему общественного здравоохранения России, с учетом многообразия их взаимно пересекающихся и взаимосвязанных клинических, гуманитарных и социально-экономических последствий [2].

Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризуемое сочетанием продуктивной и негативной симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений, заболевание приводит к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [3]. Данные показывают значительное материальное бремя шизофрении для общества в России. До 40% психиатрического бюджета страны уходит на лечение больных шизофренией, что составляет 0,5% валового внутреннего продукта страны [2].

Поэтому целью работы стало проведение анализа назначений лекарственных препаратов пациентам с шизофренией в Оренбургской области.

Экспериментальная часть

Объектами исследования явились оперативно-статистическая отчетность профильных, психиатрических, медицинских организаций Оренбургской области, осуществляющих лечение и реабилитацию больных с шизофренией. В работе использовались системный, логический и сравнительный метод, а также контент-анализ амбулаторных карт, на предмет врачебных назначений.

Как показали результаты исследования 982 историй болезней, пациентов с шизофренией за 2013 год, врачебные назначения осуществлялись согласно стандартам оказания помощи [1]. В схемы лечения были включены следующие фармакологические группы препаратов: нейролептики, корректоры, нормотимики,

антидепрессанты и транквилизаторы. Было установлено, что врачи психиатры используют в своей повседневной практике 20 нейролептических препаратов. Частота назначений лекарственных препаратов представлена на рисунке 1.

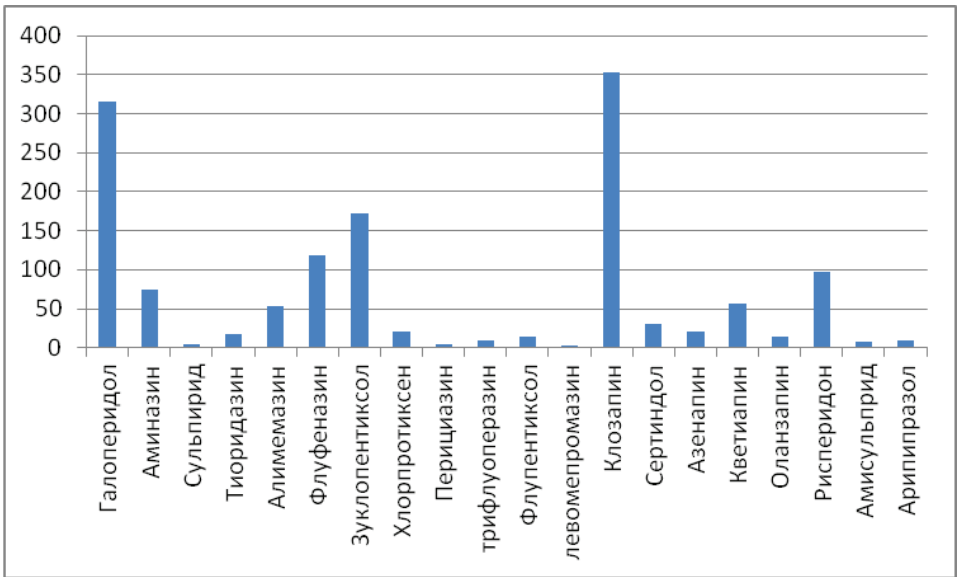


Рис. 1. Количество назначений нейролептиков.

Как видно из рисунка 1, наиболее часто назначался Клозапин, Галоперидол и Зуклопентиксол.

Общее количество койко-дней занимаемых в стационаре пациентами с шизофренией, равно 79238 дней, что говорит о бюджетной нагрузке, которая ложится на профильные психиатрические стационары. Согласно стандартам оказания помощи пациентам с шизофренией, один законченный случай не должен превышать 60 койко-дней на одного пациента, но нами установлено, что в данный норматив укладывается 53% пролеченных пациентов. Поэтому нами проведен анализ среднего количества койко-дней на одного пациента в зависимости от назначенного нейролептика. Результаты показаны на рисунке 2.

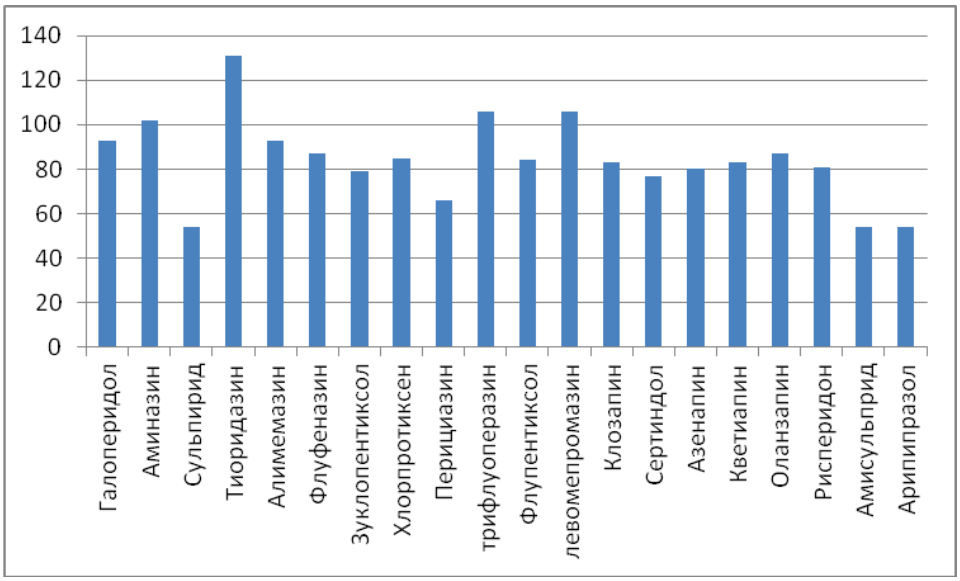


Рис. 2. Койко-дни на одного пациента в зависимости от назначенного ЛП.

Как видно из рисунка 2, максимальное количество койко-дней составляет при терапии тиоридазином.

В ходе анализа было выявлено (рис. 3), что моно терапия используется врачами в 56% случаев, комбинация из 2 нейролептиков в 33%, комбинация из 3 и более нейролептиков в 11%.

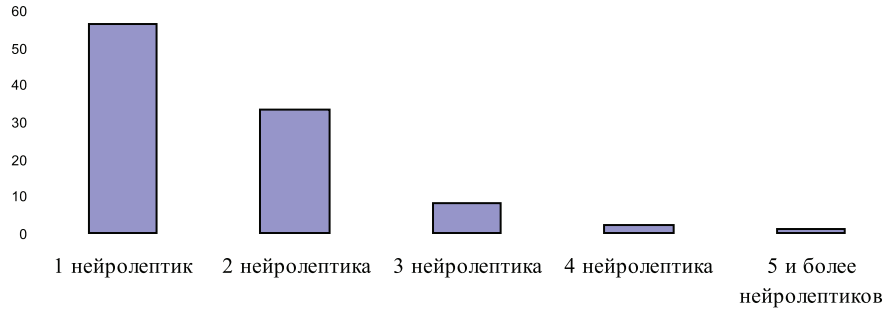


Рис. 3. Количество назначенных нейролептиков пациенту с шизофренией.

Не всегда назначение конкретного нейролептика ведет к нужному результату. Выбор врача должен быть продуманным и опираться не только на клиническую картину, но и данные сравнительного анализа эффективности данной группы ЛП.

При нахождении в стационаре пациенты с шизофренией также получали и другие лекарственные препараты. результаты сопутствующей терапии представлен на рисунке 4.

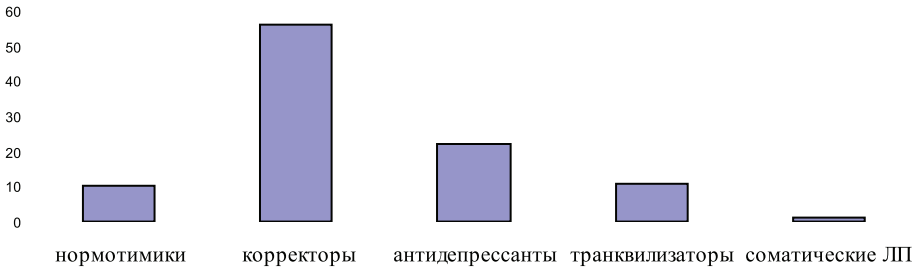


Рис. 4. Количество назначений препаратов для сопутствующей терапии пациентов с шизофренией.

Как видно из рисунка 4, в сопутствующей терапии корректоры составляют 56%, антидепрессанты – 22%, транквилизаторы – 11%, нормотимики 10% и прочие лекарственные средства для лечения соматических заболеваний 2%.

Вывод

Установлено, что на сегодняшний день, в Оренбургской области врачи используют 20 нейролептиков для терапии пациентов с шизофренией. При этом лишь 53% пациентов укладываются в нормы по законченному случаю. Именно поэтому требуется более детальная проработка подходов к выбору препаратов, опираясь на клиническую картину и данные сравнительных анализов эффективности различных групп нейролептиков. Также опираясь на данные исследования, можно прогнозировать в каком количестве случаев, потребуются различные фармакологические группы препаратов, эта информация может быть полезна при формировании плана-графика психиатрического стационара, а соответственно и более рационального использования бюджетных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадакшанов, А. Р. Анализ рынка атипичных нейролептиков и их основных потребителей в Оренбургской области / А. Р. Бадакшанов, А. С. Крензель // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №5 (65). – С. 10-15.

2. Бадакшанов А.Р. Маркетинговые исследования и моделирование стратегии лекарственного обеспечения больных пограничными психическими расстройствами в республике Башкортостан и близлежащих регионах //Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2002.

3. Лозовая, Г. Ф. Применение компьютерных технологий в управлении лекарственным обеспечением населения. Программа оптимизации лекарственного обеспечения больных в стационарах Республики Башкортостан / Г. Ф. Лозовая, А. Р. Бадакшанов // Экономический вестник фармации. – 2002. – №8. – С. 31.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF PRESCRIPTIONS OF MEDICINES TO PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA IN THE ORENBURG REGION

Krenzel A. S., graduate student 2th year
Bashkir state medical university
3, Lenin St., Ufa, 450008, Russian Federation

Today, in the Orenburg region doctors use 20 neuroleptics for therapy of patients with schizophrenia. At the same time only 53% of patients keep within regulations in the finished case. Being based on the data of a research, it is possible to predict in what quantity of cases, various pharmacological groups of medicines will be required, this information can be useful to more rational use of budgetary funds.

Keywords: *schizophrenia, neuroleptic.*

REFERENCES

1. Badakshanov, A. R. Market research of atypical neuroleptics and their main consumers in the Orenburg region / A. R. Badakshanov, A.S. Krenzel // the Medical bulletin of Bashkortostan. – 2016. – No. 5 (65). – P. 10-15.

2. Badakshanov A. R. Marketing researches and modeling of strategy of provision of medicines of patients with boundary mental disturbances in the Republic of Bashkortostan and nearby regions//the Abstract of the thesis for a degree of the candidate of medical sciences / the Bashkir state medical university. – Ufa, 2002.

3. Lozovy, G. F. Use of computer technologies in management of provision of medicines of the population. The program of optimization of provision of medicines of patients in hospitals of the Republic of Bashkortostan / G. F. Lozovaya, A. R. Badakshanov//the Economic messenger of pharmacy. – 2002. – No. 8. – P. 31.

ИЗУЧЕНИЕ СПРОСА НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК ОСНОВА ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ДОСТУПНОСТИ

Мельников С.В.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

Обозначены ключевые проблемы регулирования цен на лекарственные препараты. Проведён анализ внешней экономической, социально-экономической среды формирования цен на лекарственные препараты. Определены ключевые перспективные направления развития системы регулирования цен на ЛП.

Ключевые слова: лекарственные препараты, цен, социальная доступность.

На сегодняшний день можно сделать однозначный вывод о том, что современная модель ценообразования на ЛП не отвечает задачам социально-экономического развития страны. Как сказано Президентом РФ В.В. Путиным: «необходимо поддержать людей с низкими доходами, наиболее уязвимые категории граждан, перейти к справедливому принципу оказания социальной помощи». В числе главных проблем в области регулирования цен на ЛП:

- Не эффективность механизмов расчёта предельно-допустимых (п-д) цен производителей на ЛП, п-д надбавок: средняя разница между п-д оптовой ценой на ЛП и средней оптовой ценой по Санкт-Петербургу (СПб) составляет 14,34%, средняя разница между п-д розничной ценой на ЛП и средней розничной ценой

по СПб составляет 13,71, средняя оптовая надбавка цен по СПб к п-д зарегистрированным ценам производителей составляет минус 2%, средняя розничная надбавка цен по СПб к п-д зарегистрированным ценам производителей составляет 8,86% [1].

- Необходимость установления соответствующего действующей системе лекарственного обеспечения в РФ и уровня экономического развития, перечня стран, в отношении которых предоставляется информация об уровне минимальных отпускных цен на ЛП. Анализ стран по основным экономическим показателям демонстрирует значительную разницу величин: показатель ВВП на душу населения находится в пределах от 2004 до 51350 долл., при этом, показатель РФ на 57% ниже среднего показателя по группе сравнения. Затраты на здравоохранение находятся в пределах от 4 до 13% ВВП, при разбросе численности населения стран от 4,2 млн. до 146,7 млн. чел., затраты на здравоохранение в группе стран сравнения не коррелируют с показателем численности населения, что говорит о различии систем лекарственного обеспечения [2,3,4].

- Рост общей заболеваемости населения, социально-значимых заболеваний, снижение продолжительности жизни. Рост заболеваемости 2015 года в отношении к 2010 г. составил 2499 тыс. чел.

- Рост цен на ЛП: рост цен на ЛП в 2015 году составил 22, 8%, что на 19,6% выше аналогичного периода 2014 года [5].

- Рост расходов населения на приобретение ЛП за счет собственных средств, приводящий к увеличению доли расходов на медикаменты и медицинское оборудование в потребительских расходах и снижению доступности амбулаторного медикаментозного лечения. Расходы на здравоохранение в России по данным аналитического агентства Bloomberg, составили в 2016 году 7,07% ВВП на душу населения (в рейтинге стран по качеству медицинского обслуживания Россия находится на 55 месте, сразу после Бразилии, Азербайджана, Колумбии и Иордании).

- Существование различных государственных программ ДЛО с различными механизмами реализации, усложняющих порядок и снижающие эффективность ДЛО. Отсутствие единых перечней ЛП в субъектах РФ, приводящее к неравенству в доступности к программам ДЛО граждан, проживающих в различных субъектах РФ. Лекарственная помощь, независимо от того, где она оказывается – в амбулаторных условиях или в стационаре, – должна рассматриваться как составляющая лечебного процесса.

Таким образом, актуально формирование рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы ценообразования на ЛП. Отмечая необходимость совершенствования системы ценообразования, важно не ухудшить существующее, взяв при этом все лучшее. Одним из таких механизмов рационализации может стать дифференцированный подход к определению цен на ЛП в зависимости от структуры спроса на различные ценовые группы. Так, перераспределение п-д надбавок на ЛП в зависимости от структуры спроса позволяет увеличить средний суммарный объём оптовых наценок по выборке из 450 ЛП перечня ЖНВЛП на 68,9 млн. руб., средний суммарный объём розничных на 283, 6 млн. руб., уменьшить среднюю оптовую цену на 1,36 руб., среднюю розничную цену на 2,42 руб.[1,6] Кроме того, перспективным является параллельное дифференцирование ЛП в зависимости от величины эластичности спроса по цене. Несомненно, данные экономические расчёты необходимо проводить одновременно с изучением возможностей рационализации иных регуляторных механизмов ценообразования: рациональное формирование перечней, регулирование цен при проведение госзакупок, системы возмещения стоимости, референтное ценообразование и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельников С.В. Разработка методических подходов к рационализации системы ценообразования лекарственных средств (на примере регионального фармацевтического рынка Санкт-Петербурга): диссертация ... кандидата фармацевтических наук: 14.04.03 / Мельников Сергей Владимирович; [Место защиты: Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия].- Санкт-Петербург, 2016. – 199 с.

2. World Economic Outlook Database – April 2016.

3. International Monetary Fund – 12 April 2016.

4. Оценка (прогноз) Департамента по экономическим и социальным вопросам ООН на 1 июля 2016 года: Total Population – Both Sexes. De facto population in a country, area or region as of 1 July of the year indicated. Figures are presented in thousands.

5. Аналитический отчёт. Фармацевтический рынок России. Итоги 2015 года. ЗАО «Группа DSM». – 124 с.

6. Наркевич, И.А. Специфика формировании отпускных цен производителей на лекарственные препараты / И.А. Наркевич, В.А. Плотников, СВ. Мельников // Управленческое консультирование. – 2014. – № 11 (71). – С. 27-34.

АНАЛИЗ ИНТЕНСИВНОСТИ ОБСЛУЖИВАНИЯ ПОКУПАТЕЛЕЙ (НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ АПТЕКИ Г. ВИТЕБСКА)

Михайлова Н.И., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Хуткина Г.А.,** канд. фарм. наук, доцент

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Республика Беларусь

E-mail: n_mihaylova91@mail.ru

В статье представлен анализ интенсивности обслуживания покупателей аптеки первой категории г. Витебска, проведенный с использованием компьютерной базы данных о продажах аптеки. Определена структура реализации товаров по их виду и условиям оплаты, а также влияние на количество посетителей аптеки таких факторов, как месяц, день месяца, день недели, время суток.

Ключевые слова: *аптека, посетители, реализация, провизор, фармацевт.*

Основной функцией аптеки является реализация населению лекарственных средств (ЛС), медицинских изделий (МИ) и товаров аптечного ассортимента (ТАА), осуществлять которую в Республике Беларусь (далее – РБ) могут работники с высшим или средним специальным фармацевтическим образованием [1, 2]. При этом, непосредственное обслуживание посетителей занимает около 65% рабочего времени провизора (провизора-рецептара) и фармацевта (фармацевта-рецептара) [3].

Целью настоящего исследования явился анализ структуры реализации товаров аптекой первой категории г. Витебска по их виду и условиям оплаты, а также изучение влияния на количество посетителей аптеки таких факторов, как месяц, день месяца, день недели, время рабочего дня.

Экспериментальная часть

Исследование проводили на базе одной из производственных аптек Витебского ТП РУП «Фармация» за период 1.01.2016–31.10.2016. Аптека расположена в центре города, рядом с остановкой общественного транспорта, оборудована тремя кассами. Режим работы аптеки: с понедельника по пятницу – 8:00–21:00, суббота, воскресенье – 10:00–18:00.

На основе компьютерной базы данных об объемах реализации товаров формировали аналитическую таблицу, содержащую следующую информацию: дата, месяц, день месяца, день недели, время суток, количество посетителей в час. Также анализировали вид реализуемых товаров и условия оплаты (льготный рецепт, пенсионная скидка, скидка по дисконтной карте, за полную стоимость). Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.

Анализ данных отчета о реализации товаров показал, что за исследуемый период аптекой было обслужено 129336 посетителей, которые приобрели 271908,558 упаковок ЛС, МИ и ТАА. В общем объеме реализации готовые ЛС составили 73,63%, МИ и ТАА – 21,75%, ЛС аптечного изготовления – 4,62%. За полную стоимость было приобретено 60,26% ЛС, по льготному рецепту врача – 13,20%, по дисконтной карте – 20,76%, с пенсионной скидкой – 5,78%.

Однофакторный дисперсионный анализ [4] показал, что месяц, день месяца, день недели, время рабочего дня статистически значимо ($p<0,05$) влияли на количество посетителей аптеки.

На рисунке 1 представлено распределение количества обслуживаемых посетителей аптеки № 157 по месяцам года.

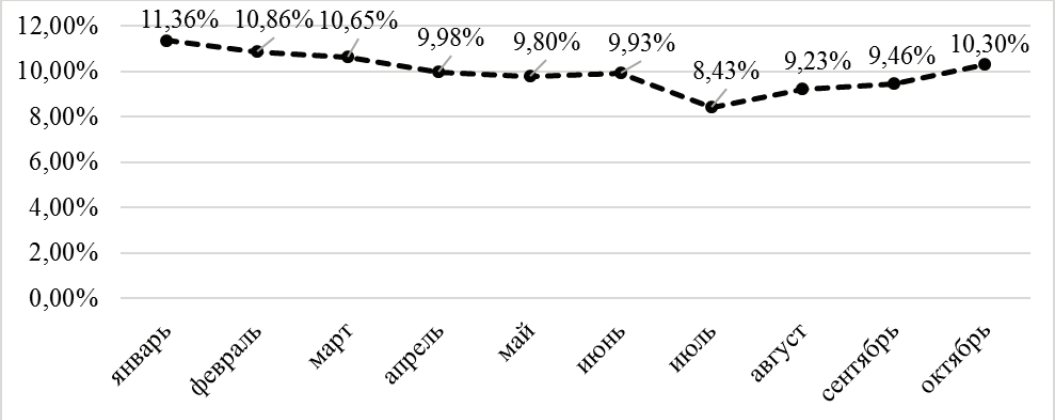


Рис. 1. Распределение количества обслуживаемых посетителей аптеки по месяцам года.

Определено, что наибольший поток посетителей аптеки (11,36%) отмечался в январе, что может быть связано с повышенной заболеваемостью населения ОРВИ и гриппом. Далее количество посетителей было относительно стабильным, наблюдалось снижение покупательского потока в июле (8,43%), затем его увеличение к октябрю (10,30%).

Также анализировали распределение количества посетителей аптеки по дням месяца (рис. 2) и дням недели (рис. 3).

В зависимости от дня месяца отмечали рост количества обслуживаемых посетителей 5, 11-12, 15, 19 и 25 числа, что может быть связано с датами выдачи пенсий и заработной платы. Максимальное количество посетителей отмечалось 15 числа месяца. Однако четкую тенденцию увеличения и снижения количества посетителей аптеки по дням месяца выявить затруднительно.

По дням недели снижение количества покупателей отмечали по субботам (10,59%) и воскресеньям (7,96%), в будние дни посещаемость аптеки была относительно стабильной (15,74% – 16,92%).

Распределение покупательских потоков в течение рабочей смены представлено на рисунке 4.

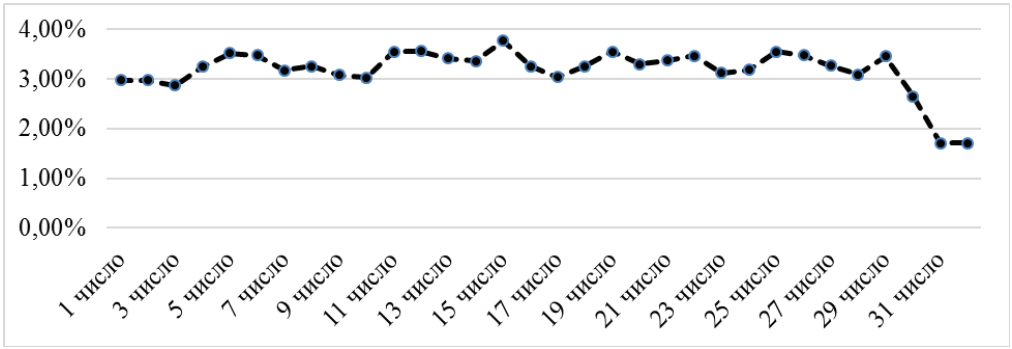


Рис. 2. Распределение количества обслуживаемых посетителей аптеки по дням месяца.

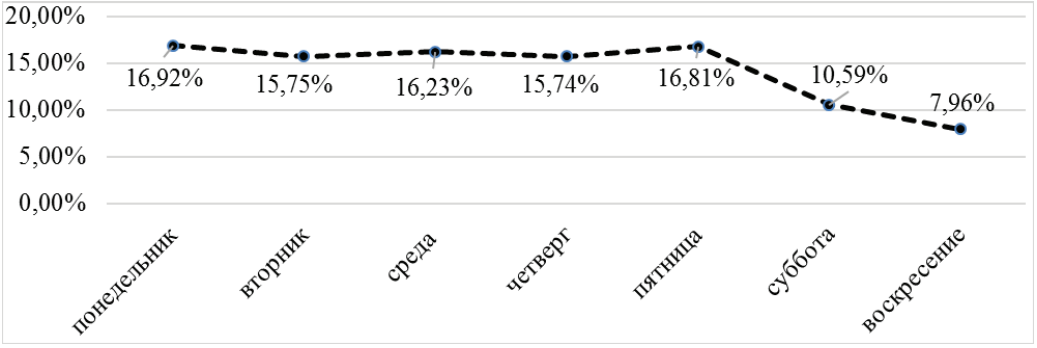


Рис. 3. Распределение количества обслуживаемых посетителей аптеки по дням недели.

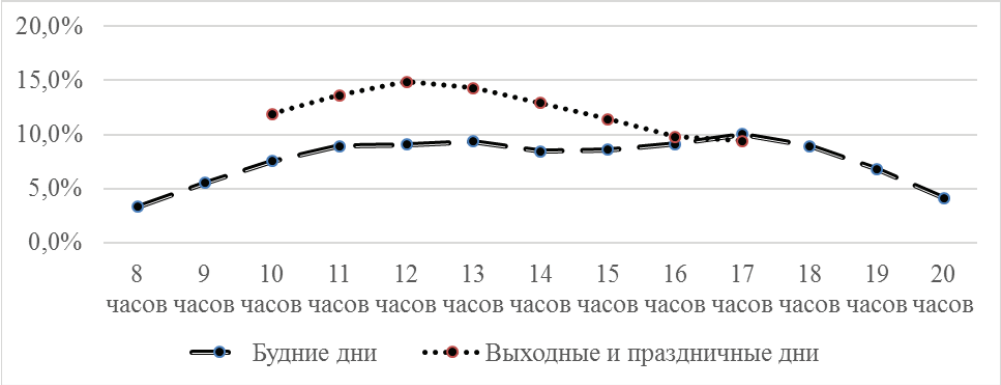


Рис. 4. Распределение покупательских потоков аптеки в течение рабочего дня.

В рабочие дни максимальная посещаемость аптеки отмечалась с 11:00 до 13:00, затем до 16:00 наблюдалось незначительное снижение количества посетителей аптеки, в 17:00 отмечался второй пик подъема количества посетителей аптеки, после чего с 18:00 до 21:00 количество посетителей снижалось. В выходные дни наблюдался рост количества посетителей до 12 часов дня, затем отмечалось его постепенное снижение.

Выводы

Определили, что большинство посетителей аптеки приобретали ГЛС за полную стоимость. Доля ЛС аптечного изготовления в объеме реализации исследуемой аптеки составила 4,62%, по льготному рецепту врача ЛС приобретали 13,20% посетителей.

Количество посетителей аптеки было максимальным в январе, минимальное – в июле. В течение месяца в покупательском потоке аптеки можно выделить 5 пиков – 5, 11-12, 15, 19, 25 числа. Наиболее высокой была посещаемость аптеки в будние дни, в промежутках времени 11:00–13:00, и около 17:00.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Надлежащей аптечной практики: постановление Мин. здравоохр. Респ. Беларусь от 27 декабря 2006 г., № 120 в ред. пост. Мин. здравоохр. Респ. Беларусь от 4 февраля 2016 г. № 9.

2. Об утверждении выпуска 25 Единого квалификационного справочника должностей служащих и об отмене некоторых пост. Мин. труда Республики Беларусь и Мин. труда и соц. защиты Респ. Беларусь и их структурных элементов: пост. Мин. труда и соц. защиты Респ. Беларусь от 18 июля 2012 г., № 80 в ред. пост. Мин. труда и соц. защиты Респ. Беларусь от 31 октября 2013 г., № 106.

3. Михайлова, Н.И. Использование материалов видеонаблюдения для анализа трудозатрат провизора-рецептара/ Н. И. Михайлова, Г. А. Хуткина // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Материалы 72-ой научн. сессии сотрудников ун-та, Витебск, 25-26 января 2017 г; редкол: А.Т. Щастный [и др.]. – Витебск, 2017. – С. 302-304.

4. Статистика: Учебник для вузов (+ CD) / Под редакцией И. И. Елисеевой. – Спб.: Питер, 2016. – 368 с.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF CUSTOMER SERVICE INTENSITY (ON THE EXAMPLE OF VITEBSK MANUFACTURING PHARMACY)

Mikhailava N.I., 2 years training post-graduate student
Vitebsk State Medical University
27, Frunze St., Vitebsk 210023

The analysis of pharmaceutical care intensity in Vitebsk pharmacy of first category carried out using computer database with the data of pharmacy sales are showed in this article. The structure of sales by their type and payment terms as well as the impact of month, date of month, day of week, time of workday on the visitors number were determined.

Keywords: *pharmacy, visitors, sales, workload, pharmacist.*

REFERENCES

1. Approval of the Good Pharmacy Practice: Resolution Min. Health Sector. Rep. Belarus of December 27, 2006, number 120 in the red. fast. Min. Health Sector. Rep. Belarus on February 4, 2016 № 9.

2. On approval of the issuance of 25 Uniform qualification handbook servants posts and the abolition of some of the post. Min. Labour of the Republic of Belarus and the Ming. labor and social services. protection Resp. Belarus and their structural elements: the post. Min. labor and social services. protection Resp. Belarus of July 18, 2012, number 80 in red. fast. Min. labor and social services. protection Resp. Belarus on 31 October 2013, number 106.

3. Mikhailova, N.I. Using video materials for the analysis of labor-pharmacist retseptara / N.I. Mikhailova, G.A. Hutkina // Achievements fundamental, clinical medicine and pharmacy: Proceedings of the 72nd Scien. Session of University employees, Vitebsk, on January 25-26, 2017; the Editorial Board: AT Shchastny [et al.]. – Vitebsk, 2017. – P. 302-304.

4. Statistics: A Textbook for high schools (+ CD) / Edited by I. Eliseeva. – SPb .: Peter, 2016. – 368 p.

САМОРЕГУЛИРУЕМЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Мишина Д.А., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail**:* darya.mishina@pharminnotech.com

Проанализированы предпосылки саморегулирования фармацевтических компаний, его виды, преимущества и недостатки.

Ключевые слова: *саморегулирование, фармацевтический рынок, отраслевые фармацевтические ассоциации.*

В начале 90-х годов элементы саморегулирования деятельности компаний начали проявляться в фармацевтической сфере.

Предпосылки развития общественных отраслевых организаций [1]:

• Возрастание конкуренции внутри отрасли;

• Рост экономики, концентрация бизнеса, формирование влиятельных отраслевых компаний;

• Усиление роли государства в регулировании бизнеса. Необходимость создания отстаивания интересов отрасли во властных структурах;

• Необходимость гармонизации отраслевых стандартов с международными нормами.

Саморегулирование представляет собой коллективное регулирование определенных рынков без вмешательства государства.

Принято выделять делегированное, добровольное и смешанное регулирование.

Виды саморегулирования:

• Делегированное саморегулирование предполагает, что государство передает определенные функции по регулированию рынка организациям саморегулирования и устанавливает права их деятельности. Устанавливается жесткий контроль со стороны государства за деятельностью организаций.

• Добровольное саморегулирование предполагает установление и поддержание правил саморегулирования без какого – либо одобрения и защиты со стороны государства. Членство в организациях такого рода добровольное, а их деятельность не находится под специальным государственным контролем.

• Смешанное саморегулирование содержит в себе элементы делегированного и добровольного саморегулирования. В данном случае не предполагается обязательного членства, однако государство частично контролирует эффективность схем саморегулирования с целью обеспечения их соответствия регуляторным целям законов.

Нормы саморегулирования более профессиональны, гибче тех норм, которые устанавливаются государством. Они легче адаптируются к изменениям условий ведения бизнеса и профессиональной деятельности, позволяют быстро заполнять пробелы в действующем законодательстве.

Преимущества саморегулирования

• Участники рынка имеют больше легальных возможностей воздействовать на политику организаций саморегулирования, чем на политику государственных органов;

• Механизмы разрешения споров обычно дешевле для сторон и занимают меньше времени, чем судебное разбирательство;

• Создание организаций саморегулирования позитивно сказывается на отношении общества к бизнесу.

• Санкции, применяемые организациями саморегулирования, при определенных условиях вызывают меньше отторжения, чем санкции, применяемые государством.

Недостатки саморегулирования:

• Формальные требования к членам со стороны организаций саморегулирования на практике зачастую не выполняются;

• Организации саморегулирования могут применять к нарушителям стандартов только ограниченный набор санкций (предупреждение, публичное заявление о нарушении, в редких случаях штрафы, исключение);

• Существует определенное недоверие со стороны общества к способности бизнеса самостоятельно обеспечить регулирование определенной сферы и контроль за соблюдением собственных правил;

• Существование неэффективной системы саморегулирования может служить препятствием к введению эффективного государственного регулирования.

Вывод

Саморегулирование не должно обеспечивать достижение целей членов организации в ущерб общественным интересам. Оно должно поддерживать высокие стандарты профессиональной деятельности и функционирования бизнеса, то есть иметь разработанный свод правил, систему контроля за соблюдением этих правил и использования санкций.

Саморегулирование не должно создавать препятствий эффективной конкуренции на рынке.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Е. Нильва. Развитие процессов саморегулирования на фармавтическом рынке России/ И. Нильва// Научное издание. – 2008. – С. 86-95.

SUMMARY

SELF-REGULATORY ORGANIZATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Mishina D.A., undergraduate student of the first year
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Проанализированы предпосылки саморегулирования фармацевтических компаний, его виды, преимущества и недостатки.

The background for self-regulation of pharmaceutical companies were analyzed, the types of self-regulation, advantages and disadvantages are shown.

Keywords: *self-regulation, pharmaceutical market, pharmaceutical industry association.*

REFERENCES

1. I. E. Nilva. The development of processes of self-regulation on formation-Soviet Russia/ I. Nilva// Scientific edition. – 2008. – P. 86-95.

ПЕРСПЕКТИВА РАЗВИТИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА

Монгуш А.П., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Слепнев Д.М.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: ayyrana.mongush.94@mail.ru

Проанализированы перспективы развития Санкт-Петербургского фармацевтического кластера и его основных резидентов.

Ключевые слова: *фармацевтическая промышленность, фармацевтический кластер, импортозамещение.*

Основной целью развития Санкт-Петербургского фармацевтического кластера является создание условий для реализации ускоренной инновационной модели развития организаций кластера, что должно привести к увеличению выпуска наукоемкой фармацевтической и медицинской продукции, которая сможет успешно конкурировать с импортными аналогами на российском и международном рынках [1].

Предприятия и организации, входящие в состав участников кластера, занимают лидирующие позиции на российских и зарубежных рынках, обладают высоким потенциалом инновационного развития. Наиболее крупными фармацевтическими компании Кластера являются: ЗАО «Биокад», ООО «НТФФ ПОЛИСАН», ООО «Героварм», АО «Вертекс».

Для компаний все также остаются первостепенными задачи по разработкам новых жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Биотехнологическая компания BIOCAD – ведущая в России инновационная компания, объединившая научно-исследовательский центр мирового уровня, ультрасовременное фармацевтическое и биотехнологическое производство, доклинические и международные клинические исследования, соответствующие современным стандартам. BIOCAD – одна из немногих в мире компаний полного цикла создания лекарственных препаратов: от поиска молекулы до массового производства и маркетинговой поддержки [2]. Препараты предназначены для лечения самых сложных заболеваний, таких как рак, ВИЧ, гепатит, рассеянный склероз и т.д.

В июне 2016 года Биокад открыл первый в России научно-исследовательский комплекс по разработке инновационных лекарственных препаратов передовой генной и клеточной терапии, способных вылечить врожденные генетические отклонения, рак, ВИЧ, гепатит и многие другие ранее не поддававшиеся лечению заболевания, а также начал реализацию проекта по строительству фармацевтического комплекса по производству современных лекарственных препаратов (планируется организовать производство 17 лекарственных препаратов, создать 180 рабочих мест, объем инвестиций порядка 4 млрд. рублей).

Также компания BIOCAD получила сертификат соответствия международным стандартам фармпроизводства GMP от FDA (Food and Drug Administration) Республики Филиппины. Получение этого сертификата является первым шагом на пути вывода ряда препаратов производства BIOCAD на рынок Филиппин. BIOCAD намерен расширить свое присутствие в Юго-Восточной Азии, увеличить объемы поставок в Шри-Ланку, Вьетнам, Бангладеш, а также выйти на рынок Латинской Америки, в частности в Мексику, Аргентину и другие страны региона. Кроме того, в 2017 году BIOCAD планирует начать первые отгрузки в регион MENAT (Средний Восток, Северная Африка и Турция). Объем экспортных долгосрочных контрактов BIOCAD на октябрь 2016 года достиг 850 млн долларов. В 2017 году рост объема экспортных поставок может составить 75% по сравнению с 2016 годом.

Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН» – российский производитель оригинальных препаратов Циклоферон, Реамберин, Цитофлавин и Ремаксол. НТФФ «ПОЛИСАН» – стратегический инвестор Санкт-Петербурга. В 2016 году ПОЛИСАН начал реализацию проекта по созданию третьей очереди фармацевтического завода. Это позволит компании увеличить производственные мощности

по твердым лекарственным формам почти в три раза и организовать контрактное производство полного цикла для препаратов международных фармацевтических концернов [3]. Также ПОЛИСАН приступил к проектированию научно-исследовательского центра, в котором расположится новейшая лаборатория, оснащенная самым современным оборудованием для реализации новых проектов по разработке и внедрению в производство оригинальных отечественных лекарственных средств, что дает еще 100 высокотехнологических рабочих мест.

«ГЕРОФАРМ» – динамично растущая группа компаний, которая занимается разработкой и выпуском на рынок качественных российских лекарственных препаратов, инвестирует в технологическое развитие и создание инновационной фармацевтической инфраструктуры. «ГЕРОФАРМ» получил звание «Предприятие года-2016», заняв призовые места сразу в нескольких номинациях – был признан победителем в номинациях «Модернизация», за вклад в технологическое развитие и «Лучший работодатель» за создание условий для роста персонала, а также стал лауреатом в номинации «Инновации» за разработку новых продуктов. Ринсулин®, выпускаемый компанией стал лидером на рынке генно-инженерных инсулинов. Также «ГЕРОФАРМ» зарегистрировал новую шприц-ручку РинсаПен I, которая оснащена механизмом для легкого и удобного введения инсулина [4].

«ВЕРТЕКС» – рооссийская фармацевтическая компания с ассортиментным портфелем более 200 позиций лекарственных препаратов, косметических средств, БАДов и изделий медицинского назначения. Около 80 из около 150 лекарств производства компании – жизненно необходимы, то есть входят в перечень ЖНВЛП. В 2016 году фармацевтическая компания «ВЕРТЕКС» заняла первое место в рейтинге самых быстрорастущих компаний среди топ-100 производителей лекарств на розничном фармрынке в России, стала первым фармпроизводителем, который вошел в медицинский научно-образовательный кластер «Трансляционная медицина», и впервые стала победителем конкурса профессионалов фармотрасли «Платиновая унция», получив награду именно за завод [5].

В июле 2015 года Полисан и Байер заключили Соглашение о стратегическом партнерстве с целью производства продукции немецкого концерна на мощностях компании Полисан. А уже в ноябре 2016 года состоялось торжественное открытие модернизированной линии нового участка.

В январе 2016 года Полисан заключил аналогичное соглашение с американской компанией Пфайзер. Запуск тестового производства препаратов состоялся 14 декабря 2016 года, промышленное производство запланировано на 2018 год. Производимые препараты помогут увеличить продолжительность и качество жизни людям, страдающим от атеросклероза и ревматоидного артрита.

ЗАО «Цитомед» ведет строительство медико-биологического научно- производственного комплекса. Открытие завода планируется в 2017 году. Компания имеет в своем портфеле 10 запатентованных пептидных композиций. Среди основных брендов – препараты, нормализующие функции иммунной системы, препараты, используемые в терапии эндокринных нарушений различного генеза, а также препарат для профилактики и раннего лечения гриппа и ОРВИ.

Все это свидетельствует о большом потенциале развития данных предприятий, следовательно, и всего кластера.

Предприятия Кластера находятся на высоком уровне технологического развития и учитывают ключевые тенденции отраслевого развития. Новые создаваемые производства отвечают современным требования надлежащей производственной практики и организации производства. Кластер максимально ориентирован на развитие собственных продуктов и технологий, направленных на замену импортных аналогов, прежде всего, дорогостоящих.

Вывод

Динамика развития проектов, в частности, заключение экспортных контрактов, говорит о значительном потенциале медико-фармацевтического кластера Санкт-Петербурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Программа развития инновационного территориального кластера «Кластер медицинской, фармацевтической промышленности, радиационных технологий» // Правительство Санкт-Петербурга. Распоря-

жение от 22 апреля 2016 года N 29-рп о программах развития территориальных кластеров Санкт-Петербурга – 2014. – С. 20.
2. https://biocad.ru
3. http://www.polysan.ru/
4. http://www.geropharm.ru/
5. http://vertex.spb.ru/

SUMMARY

PERSPECTIVE DEVELOPMENT OF SAINT-PETERSBURG PHARMACEUTICAL CLUSTER

Mongush A.P., 1st undergraduate
St.Petersburg State Cgemical-Pharmaceutical Academy;
14,Prof.Popov St., St.Petersburg, 197376, Russian Federation

This article discusses the St. Petersburg pharmaceutical cluster, its main residents, and the prospect of development of the cluster.

Keywords*: pharmaceutical industry, pharmaceutical cluster, a resident.*

REFERENCES

1. Innovative territorial cluster development program «Cluster of medical and pharmaceutical industries, radiation technologies» // The Government of St. Petersburg. Order of April 22, 2016 N 29-rp of the development programs of regional clusters of St. Petersburg – 2014. – P. 20.
2. https://biocad.ru
3. http://www.polysan.ru/
4. http://www.geropharm.ru/
5. http://vertex.spb.ru/

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Морозова Е.А., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.,** д.фарм.наук, профессор
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: morozova.ekaterina@pharminnotech.com

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Рост заболеваемости ССЗ в России, способствует увеличению объёма рынка лекарственных препаратов для соответствующей терапии. В настоящей статье проведён анализ структуры и динамики отечественного рынка лекарственных препаратов (ЛП) для лечения исследуемого класса болезней.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, фармацевтический маркетинг, рынок лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, импортозависимость.*

По данным Росстата отмечается возрастание заболеваемости сердечно-сосудистой системы с 3814 человек в 2012 году до 4563 человек в 2015 году. [2]

Стабильную долю в общей структуре АТС-классификации занимает группа лекарственных препаратов для лечения ССЗ. По данным DSM Group 2015 году исследуемая группа занимает 6 место в структуре продаж ЛП по АТС-группам, составляя 9,7% и 10,2% в стоимостном и натуральном объёме соответственно (табл. 1).

Таблица 1

**ДИНАМИКА ДОЛИ ПРОДАЖ ЛП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ
В ОБЩЕЙ СТРУКТУРЕ ЗА ПЕРИОД 2012-2015 ГГ.**

Доля продаж в общей структуре продаж АТС-классификация	Годы			
	2012	2013	2014	2015
Доля в стоимостном объёме, %	12,5 %	12,3%	12,6%	9,7%
Доля в натуральном объёме, %	9,6 %	10,3 %	10,8 %	10,2 %

Источник: ежегодные отчёты DSM Group

Как следует из данных таблицы 2, в период 2012-2015 гг. наблюдалась положительная динамика российского фармацевтического рынка в сегменте продаж лекарственных препаратов для лечения ССЗ. В денежном (руб.) выражении в 2015 году по сравнению с 2012 г. объём рынка увеличился на 49,3 %. Этот период отмечается ростом доли отечественных препаратов (ЛП) – от 23 % в 2012 г. до 25% в 2015г., то есть на 2 процентных пункта. Это объясняется тем, что цены отечественных ЛП росли быстрее, чем цены импортных. Так с 2012 по 2015 гг. средняя цена упаковки отечественных препаратов выросла с 54 руб. до 81,3 руб. то есть на 50 %., в то время как средняя цена упаковки импортных препаратов за этот же период выросла с 158,7 руб. до 205,3 руб. то есть лишь на 30 %.

Таблица 2

**ДИНАМИКА ОБЪЁМОВ РЕАЛИЗАЦИИ ЛП
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ В ОПТОВЫХ ЦЕНАХ В РОССИИ В ПЕРИОД 2012-2015 ГГ.**

Структура продаж	Годы							
	2012		2013		2014		2015	
	Объём продаж, млн. руб.	Доля, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля, %
Отечественные ЛП	13500	23	15016	22	17741	22	21598	25
Импортные ЛП	45385	77	52883	78	61199	78	66332	75

Источник: рассчитано по данным информационной базы IMS Health

Иную картину можно наблюдать при рассмотрении структуры рынка в натуральных показателях (табл. 3). При росте общего количества проданных упаковок (объём рынка в натуральном выражении вырос на 10%), отмечается падение доли ЛП отечественного производства: с 47 % в 2012 г. до 45 % в 2015 г.

Таблица 3

**ДОЛИ РЕАЛИЗАЦИИ ЛП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ
В ОПТОВЫХ ЦЕНАХ В РОССИИ В ПЕРИОД 2012-2015 ГГ.**

Структура продаж	Годы							
	2012		2013		2014		2015	
	Объём продаж, млн. упак.	Доля, %	Объём продаж, млн. упак.	Доля, %	Объём продаж, млн. упак.	Доля, %	Объём продаж, млн. упак.	Доля, %
Отечественные ЛП	250	47	263	46	274	45	266	45
Импортные ЛП	286	53	308	54	330	55	323	55

Источник: рассчитано по данным информационной базы IMS Health

Согласно данным IMS Health, российский фармацевтический рынок лекарственных препаратов для лечения ССЗ (совокупные аптечные продажи, госпитальные закупки и поставки по федеральным программам льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) вырос на 20 % в оптовых ценах (до

87,9 млрд. руб.) и в 6,5 раз по сравнению с 2012 годом. Позитивная динамика исследуемого сегмента российского фармацевтического рынка определялась увеличением аптечных коммерческих продаж (табл. 4). Структура рынка в разрезе отдельных сегментов в 2015 г. по сравнению с предыдущим годом изменилась в пользу аптечного сегмента, который составил 91% от всего рынка в стоимостном выражении. На долю льготного лекарственного обеспечения и госпитального рынка пришлось соответственно 3 и 6%. (табл. 4).

Таблица 4

ДИНАМИКА ПРОДАЖ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ В РАЗРЕЗЕ ОТДЕЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ, МЛН. РУБ.

Сектор	Годы							
	2012		2013		2014		2015	
	Объём продаж, млн. руб.	Доля сектора, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля сектора, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля сектора, %	Объём продаж, млн. руб.	Доля сектора, %
Бюджетный (искл. ЛЛО)	4 523	8	4 394	6	5 614	7	5 367	6
ЛЛО	3 386	6	2 896	4	2 704	3	2 465	3
Розничный коммерческий рынок	50 975	87	60 610	89	70 621	89	80 098	91

Анализ данных в таблице 4 показывает, что увеличилась доля ЛП для ССЗ, приобретаемых населением за свой счёт с 2012 по 2015 гг. на 4 процентных пункта. С учётом падения реальных доходов населения в 2014-2015 гг., можно сделать вывод об ухудшении лекарственного обеспечения населения ЛП для лечения ССЗ.

Как видно из данных таблицы 5, доля отечественных ЛП в основном возрастала за счёт сектора государственных закупок. В период с 2012 по 2015 гг. она выросла с 29% до 37 %, то есть на 8 процентных пункта. Этот факт может объясняться вступлением с силу действия Постановления Правительства об ограничении госзакупок импортных ЛП («Третий лишний» [1]).

Таблица 5

ДИНАМИКА ПРОДАЖ ЛП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ССЗ В РАЗРЕЗЕ ОТДЕЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ (МЛРД. РУБ.)

Сектор	Годы											
	2012			2013			2014			2015		
	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*
Бюджетный (искл. ЛЛО)	1,2	26	3,3	1,1	24	3,3	1,7	30	3,9	2,0	37	3,4
ЛЛО	1,1	32	2,3	0,9	32	2,0	0,9	33	1,8	0,9	36	1,6
Розничный коммерческий рынок	11,2	22	39,8	13,0	22	47,6	15,1	22	55,5	18,7	23	61,4

* Примечание:

1 – Продажи отечественных ЛП, млрд. руб.

2 – Доля продаж отечественных ЛП в общем объёме продаж, %

3 – Продажи импортных ЛП, млрд. руб.

Источник: рассчитано по данным информационной базы IMS Health

Выводы

Таким образом, в период с 2012 по 2015 гг. наблюдался рост сегмента рынка ЛП для лечения ССЗ, при этом исследуемый сегмент рынка, несмотря на впервые произошедшее увеличение доли продаж от-

ечественных лекарственных препаратов, по-прежнему остаётся импортозависимым. В анализируемый период произошло уменьшение долей госпитального сектора и сектора ЛЛО на 2 и 3 процентных пункта соответственно, что означает увеличение доли ЛП для ССЗ, приобретаемых населением за свой счёт с 2012 по 2015 гг. на 4 процентных пункта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.gks.ru (дата обращения 25.02.2017)

2. Постановление Правительства РФ от 30 ноября 2015 г. №1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд» [Электронный ресурс] // Информационно-правовой портал справочной правовой системы «Гарант». – Режим доступа: http://www.garant.ru (дата обращения 25.02.2017)

SUMMARY

MARKET RESEARCH OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Morozova E.A. , master's degree 2th year
St Peteburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St Petersburg, 197376, Russian Federation

Nowadays cardiovascular diseases (CVD) are the most important social and medical problems in Russia. CVD growth in Russia encourages the pharmaceutical market to increase sales volumes of CVD-oriented drugs. This article provides an analysis of structure and dynamics of domestic CVD-specialised pharmaceutical market.

Keywords: *pharmaceutical market, pharmaceutical marketing, CVD specialised pharmaceutical market, import dependance.*

REFERENCES

1. Federal state statistics service of the Russian Federation [Electronic resource] / access Mode: http://www.gks.ru (accessed 25.02.2017)

2. The Russian Federation Government decree of 30 November 2015 No. 1289, «restrictions and conditions of the tolerance originating from foreign countries of drugs included in the list of vital and essential medicinal products, for the purposes of procurement for state and municipal needs» [Electronic resource] // legal Information portal reference legal system «Garant». – Mode of access: http://www.garant.ru (accessed 25.02.2017)

СОСТОЯНИЕ СОВРЕМЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА С ПОЗИЦИИ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Нагимова Г.М., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Ивакина С.Н.,** канд. фарм. наук, доц.
Башкирский государственный медицинский университет,
450010, Уфа, ул. Летчиков, 1, Российская Федерация

E-mail: nagimova-guzel@mail.ru

Проведен анализ современного состояния российского и территориального (на примере Республики Башкортостан) фармацевтического рынка железосодержащих лекарственных препаратов (ЛП). Выявлено, что по количеству торговых наименований (ТН) лидируют жидкие лекарственные формы (растворы для парентерального введения). Основные страны-производители – Германия, Швейцария

и Индия, что уменьшает доступность ЛП для потребителей, особенно в условиях социально-экономического кризиса.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, анемия, железосодержащие лекарственные препараты.*

Железодефицитная анемия (ЖДА) является актуальной проблемой здравоохранения и составляет порядка 89-90% всех анемий. Определяющим фактором развития ЖДА выступает нарушение метаболизма железа вследствие его дефицита в организме. В настоящее время, по данным ВОЗ, ЖДА встречается у 1,6 млрд. человек, а у 3,6 млрд. фиксируется скрытый дефицит железа. В Российской Федерации (РФ) в 2014 году заболеваемость ЖДА была равна 1084,2 случая на 100 000 всего населения, а в Приволжском федеральном округе, в состав которого входит Республика Башкортостан (РБ) – 1364,7 случая на 100 000 всего населения, что превышает общероссийские данные в 1,2 раза [1,4,5]. Особенно подвержены её развитию дети раннего возраста (в особенности до двух лет), беременные женщины, женщины репродуктивного возраста, а также население старше 65 лет, страдающее хроническими заболеваниями почек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4].

Основными симптомами при ЖДА являются быстрая утомляемость, головокружение, плаксивость, одышка, тахикардия, бледность кожных покровов, извращение вкуса и обоняния, сухость кожи, истончение ногтей, выпадение волос. Все это приводит к снижению качества жизни и трудоспособности населения. Поэтому, наряду с полноценным питанием, необходимо применение железосодержащих ЛП [1,4,5]. Однако в настоящее время наблюдается тенденция снижения потребления ЛП на фармацевтическом рынке, в том числе и на препараты группы «Препараты, влияющие на кроветворение и кровь» (на 5,8% за период с 2013-2015 годы) [2,3]. Поэтому актуальным является изучение современного состояния фармацевтического рынка железосодержащих ЛП в России и РБ.

Экспериментальная часть

Контент-анализ ассортимента железосодержащих препаратов проводили по данным Государственного Реестра лекарственных средств (ГРЛС) России по состоянию на 1 февраля 2017 года. Выявлено, что в ГРЛС зарегистрировано 36 ТН, содержащих 18 международных непатентованных наименований (МНН). Изучение ассортимента железосодержащих ЛП в аптечных организациях (АО) города Уфы – столицы РБ показало, что количество ТН и МНН не превышает 16 и 14 соответственно. Согласно распоряжению Правительства РФ № 2885-р от 28 декабря 2016 года в перечень ЖНВЛП для медицинского применения на 2017 год входят три МНН железосодержащих ЛП (табл. 1).

Таблица 1

ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИЕ ЛП, ВХОДЯЩИЕ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП

МНН	Лекарственная форма	Торговое наименование
B03AB Пероральные препараты трехвалентного железа		
Железа (III) гидроксид полимальтозат	Капли, раствор для приема внутрь, сироп, таблетки жевательные	Феррум Лек, Мальтофер, Ферри, Ликферр100, Фенюльс Комплекс, Сорбитрим
B03AC Парентеральные препараты трехвалентного железа		
Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	Раствор для внутривенного введения Раствор для внутривенного введения	Виалфер, Ликферр100, Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс, ФерМед, Аргеферр, Венофер
Железа карбоксимальтозат		Феринжект

В ассортименте ЛП АО г. Уфы имеются 5 ТН, содержащих 3 МНН. Из этого следует, что широта ассортимента железосодержащих ЛП по количеству МНН и ТН, входящих в перечень ЖНВЛП на российском и территориальном уровнях, составляет 100% и 42% соответственно.

Анализ по странам-производителям показал, что железосодержащие препараты выпускаются только иностранными производителями, среди которых лидируют Германия (22%), Швейцария и Индия (по 12,2%).

Среди лекарственных форм преобладают жидкие лекарственные формы (55,6%), половина ассортимента которых приходится на растворы для парентерального введения. Удельный вес твердых лекарственных форм составляет 44,4%, среди которых лидируют таблетки.

Проведенный ранее анализ потребления железосодержащих ЛП по лекарственным формам в АО г. Уфы показал, что только таблетки имеют высокое потребление среди других лекарственных форм, и объем их продаж превышает 798 упаковок в год в среднем в одной АО [4].

Результаты анализа ценовой доступности железосодержащих ЛП по данным АО г. Уфы показали, что 42,8% ассортимента составляют препараты железа стоимостью более 500 рублей. Железосодержащих препаратов в интервале цен от 250-500 рублей зафиксировано 39,3% от количества ТН и 17,9% – менее 250 рублей.

Результаты социологического опроса потребителей железосодержащих ЛП позволили выявить, что 38% потребителей могут выделить на покупку препарата железа не более 250 рублей, 36,4% – от 250 до 500 рублей и лишь 25,6% опрошенных готовы потратить свыше 500 рублей. Однако по эффективности и частоте побочных действий эти препараты уступают более дорогостоящим [1].

Выводы

Анализ современного состояния российского и территориального рынка железосодержащих ЛП позволил выявить, что:

1. Широта ассортимента железосодержащих ЛП по количеству МНН и ТН на территориальном и российском фармацевтических рынках составляет 77,8% против 100% и 44,4% против 100% соответственно. Широта ассортимента железосодержащих ЛП по количеству МНН и ТН, входящих в перечень ЖНВЛП, на территориальном уровне, по сравнению с российским, составляет 100% и 42% соответственно.

2. Среди лекарственных форм на российском и территориальном фармацевтическом рынке лидируют жидкие лекарственные формы (55,6% и 63,6% соответственно), несмотря на то, что потребители предпочитают таблетки.

3. Железосодержащие ЛП производят только иностранные производители, что способствует уменьшению доступности лекарственной помощи потребителям с ЖДА, особенно в условиях социально-экономического кризиса.

4. Результаты анализа современного состояния фармацевтического рынка железосодержащих ЛП свидетельствуют о необходимости разработки государственных, региональных социальных программ лекарственного обеспечения профилактики и лечения ЖДА, в особенности для малоимущих слоев населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивакина, С.Н. Технология ситуационного анализа ассортимента лекарственных препаратов, применяемых при железодефицитной анемии / С.Н. Ивакина, Г.М. Нагимова, Г.Ф. Лозовая, Т.А. Лиходед // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т.10. – №5(59). – С. 74-76.

2. Ивакина, С.Н. Оценка современного состояния российского фармацевтического рынка в условиях социально-экономического кризиса / С.Н. Ивакина, Г.М. Нагимова, Б.А. Бакиров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №4. – С. 1-4.

3. Ивакина, С.Н. Выявление значимости затрат на лекарственные препараты в структуре потребительских расходов / С.Н. Ивакина, Т.В. Баркова, Г.М. Нагимова, Г.Ф. Лозовая // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11. – №5(65). – С. 39-43.

Нагимова, Г.М. Оценка потребление железосодержащих лекарственных препаратов в аптечных организациях города Уфы / Г.М. Нагимова, С.Н. Ивакина // В сборнике: The tenth European Conference on Biology and Medical Sciences. – 2016. – С. 117-121.

Нагимова, Г.М Эпидемиологические исследования по вопросу железодефицитной анемии / Г.М. Нагимова, С.Н. Ивакина // Вестник Башкиркого государственного медицинского университета. – Приложение №2, 2016. – С. 301-306.

SUMMARY

THE STATE OF THE MODERN PHARMACEUTICAL MARKET FROM THE POSITION OF IRON SUPPLEMENTS

Nagimova G. M., 2th year post-graduate student
Bashkir State Medical University
1, Letchikov St., Ufa, 450010, Russian Federation

Carried out the analysis of the current state of the Russian and territorial (for example, the Republic of Bashkortostan) pharmaceutical market of iron-containing drugs (MP). It was found that the number of trade names (TN) are leading the liquid dosage forms (solutions for parenteral introduction). The main producing countries – Germany, Switzerland and India, thus reducing the availability of MP for consumers, especially in the socio-economic crisis.

Keywords: *pharmaceutical market, anemia, iron-containing drugs.*

REFERENCES

1. Ivakina, S.N. Technology situational analysis of assortment of drugs used in iron deficiency anemia / S.N. Ivakina, G.M. Nagimova, G.F. Lozovaya, T.A. Likhoded // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2015. – Vol.10. – №5 (59). – P. 74-76.

2. Ivakina, S.N. Assessment of the current state of the Russian pharmaceutical market in terms of socio-economic crisis / S.N. Ivakina, G.M. Nagimova, B.A. Bakirov // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2016. – №4. – P. 1-4.

3. Ivakina, S.N. Identifying the importance of the cost of drugs in the structure of consumer spending / S.N. Ivakina, T.V. Barkova, G.M. Nagimova, G.F. Lozovaya // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2016. – T.11. – №5 (65). – P. 39-43.

4. Nagimova, G.M. Estimation of the consumption of iron-containing drugs in pharmacy institutions of Ufa / G.M. Nagimova, S.N. Ivakina // In the collection: The tenth European Conference on Biology and Medical Sciences. – 2016. – P. 117-121.

5. Nagimova, G.M. Epidemiological study on iron deficiency anemia / G.M. Nagimova, S.N. Ivakina // Herald of Bashkir State Medical University. – Annex №2, 2016. – P. 301-306.

ФОРМИРОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕКИ С УЧЕТОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ (НА ПРИМЕРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ)

Нагорная А.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Кулешова В.В.,** к. фарм. наук
Курский государственный медицинский университет
Медико-фармацевтический колледж
305029, г. Курск, ул. Карла Маркса, д.69, Российская Федерация

E-mail: vvk-family@mail.ru

Разработан алгоритм формирования ассортимента лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний с позиции терапевтической эквивалентности.

Ключевые слова: *ассортимент лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, терапевтическая эквивалентность.*

Современный фармацевтический рынок характеризуется значительным количеством торговых наименований лекарственных средств (ЛС) различных стран и фирм-изготовителей. В Государственном реестре зарегистрировано более 23 тысяч торговых наименований ЛС. Такое количество объясняется тем, что

ассортимент представлен ЛС, как оригинальными препаратами, так и воспроизведенными ЛС. По сути воспроизведенные ЛС должны обеспечить ценовую доступность ЛС для потребителя и не должны отличаться или практически не отличаться от оригинальных препаратов по требованиям: «фармацевтической эквивалентности» (ФЭ), «терапевтической эквивалентности»(ТЭ) и «биодоступности» (Б). Однако, на практике это не так. В производстве дженериков не всегда используются фармацевтические субстанции, терапевтическая эквивалентность и безопасность которых аналогична по действию оригинальным ЛС. В России, в соответствии с ФЗ № 61 «Об обращении ЛС», если поставляемая субстанция зарегистрирована в стране производителя, то качество субстанции при поступлении в Россию проверяется только на ФЭ. Следовательно, ЛС изготовленные из субстанций зарубежного производства, при поставке их в Россию для дальнейшего производства ЛС не проверяются на ТЭ и Б, а, следовательно, не могут быть равноценны по фармакотерапевтическому действию. Только лишь запатентованные ЛС являются препаратами с подтвержденной ТЭ[1]. Целью нашего исследования явилось формирование ассортиментного «портфеля» ЛС аптеки с учетом ТЭ на примере ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Методика была апробирована на примере ЛС, для лечения заболеваний органов пищеварения [2].

Объектами исследования явились: ассортимент ЛС перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для лечения ССЗ; ассортимент ЛС России и США[3,4].

Для анализа структуры ассортимента перечня ЖНВЛС по АТХ классификации был взят перечень ЛС, утвержденный в 2016 году. В перечень ЖНВЛС входит 566 ЛС, которые относятся к 14 разным группам по АТС классификации. Для исследования были выбраны ЛС, относящиеся к классу «С», применяющиеся для лечения ССЗ. В данную группу вошло 44 наименований действующих веществ, что составляет 7,9% от общего числа субстанций, рекомендованных перечнем.

На следующем этапе провели анализ ассортимента ЛС для лечения ССЗ (включенных в перечень ЖВНЛП) по фармакологическим группам. Анализ ассортимента показал, что для лечения ССЗ предлагаются 13 фармакологических групп, содержащих 44 действующих вещества, выпускающихся под 1509 торговыми наименованиями (таблица 1).

Качество ЛС напрямую зависит от качества субстанций, используемых для их изготовления. Качество ЛС понятие комплексное и включает требования к ЛС по «фармацевтической», «терапевтической» эквивалентности и биодоступности. Анализ фармацевтических субстанций, использующихся для изготовления ЛС для лечения ССЗ, поставляемых на фармацевтический рынок России по производственному признаку показал, что только 24,80% субстанций являются фармацевтическими субстанциями отечественного производства, остальные субстанции поставляются из Китая 14,90%, Индии 19,8%, Словении 11,9% и т.д. Следовательно, большинство субстанций, использующихся для изготовления готовых ЛС в России, не проходят контроль на соблюдение требований терапевтической эквивалентности и биодоступности.

Для формирования перечня ЛС с позиции ТЭ и Б на основании Государственного Реестра ЛС была изучена информация о патентном статусе ЛС. Это обусловлено тем, что ЛС, относящиеся к оригинальным (референтным), в отличии от воспроизведенных ЛС, при получения патента проходят исследования на подтверждение ТЭ и Б. Всего зарегистрировано в России 1509 препаратов рекомендованных перечнем ЖНВЛП для лечения ССЗ, но только 161(10,7%) препаратов являются оригинальными (запатентованными), т.е. препаратами с подтвержденной ТЭ и изученным профилем безопасности, остальные 1348 являются дженериками.

На следующем этапе провели анализ зарегистрированных дженериков с позиции их терапевтической эквивалентности. В России, в отличии от США, где в «Оранжевой книге» FDA имеется информация о терапевтически эквивалентных дженериках, нет такой информации. Мы воспользовались рекомендациями ряда авторов, согласно которым терапевтически эквивалентными дженериками можно считать препараты, произведенные в странах бывшего Евросоюза, США, Канады [1]. Анализ ассортимента дженериков с учетом их терапевтической эквивалентности показал, что из 1348 наименований дженериков только 257(19,1%) могут обладать схожей эффективностью по сравнению с запатентованными препаратами. Следовательно, их и надо включать в ассортиментный «портфель» фармацевтической организации, не заполняя его неэффективными ЛС.

На заключительном этапе нами был изучен ассортимент ЛС, рекомендованных к использованию в США для лечения ССЗ. Количество ЛС, зарегистрированных в США для лечения ССЗ 736 препаратов, причем 41 из них явились запатентованными, остальные 695 препаратов – это терапевтически эквивалентные дженерики. Характеристика ассортимента ЛС для лечения ССЗ с учетом их ТЭ представлена в таблице 1.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА АССОРТИМЕНТА ЛС, РЕКОМЕНДУЕМОГО ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В АССОРТИМЕНТЫЙ «ПОРТФЕЛЬ» АПТЕКИ

№ п/п	МНН	Количество торговых наименований лекарственных средств						
		Зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств				Зарегистрированных в «Оранжевой книге» FDA		
		Всего	В том числе наименований			Всего зарегистрированных в США	В том числе наименований	
			Запатентованных	Дженериков	Дженериков, терапевтически эквивалентных		Запатентованных	Дженериков терапевтически эквивалентных
1	Каптоприл	34	4	30	6	36	1	35
2	Лизиноприл	86	10	76	15	94	1	93
3	Периндоприл	45	6	39	9	18	1	17
4	Эналаприл	86	9	77	14	28	1	27
и т.д								
	Всего	**1509**	**161**	**1348**	**257**	**736**	**41**	**695**

Как видно из таблицы 1, из 1509 зарегистрированных в России ЛС для лечения ССЗ в перечень терапевтически эквивалентных вошел 161 запатентованный препарат и 257 наименований «близких» по эффективности дженериков. Таким образом, разработан перечень ЛС для лечения сердечно- сосудистых заболеваний с учетом терапевтической эквивалентности, который может быть рекомендован при формировании ассортиментного «портфеля» фармацевтической организации. Наличие данного ассортимента обеспечит качественную лекарственную помощь больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Духанин А.С., Шимановский Н.Л.Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: мифы и реальность// Международный медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 81-88.

2. Формирование ассортиментного «портфеля» аптеки с учетом терапевтической эффективности ЛС (на примере ЛС для лечения заболеваний органов пищеварения) / Кулешова В.В., Кулешова Е.Ю. // Международная научно-практическая конференция «Наука XXI века: теория, практика, перспективы» (23 декабря 2014 г, г. Уфа). – Омега сайнс. – 2014. – С. 200-202.

3. http://grls.rosminzdrav.ruГосударственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – Режим доступа URL:

4. www.fda.gov Orange Book

SUMMARY

THE FORMATION OF THE RANGE OF MEDICINES PHARMACIES BASED THERAPEUTIC EQUIVALENCE (FOR EXAMPLE, MEDICINES FOR TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES)

Nagornaya A.A., 4th year student
Kursk state medical university;
3, K. Marks St., Kursk, 305004, Russian Federation

The algorithm of forming of a range of medicines is developed for treatment of cardiovascular diseases from a line item of therapeutic, pharmaceutical equivalence and bioavailability.

Keywords: *the range of medicines for treatment of cardiovascular diseases, therapeutic equivalence.*

REFERENCES

1. Original and generic drugs: myths and realities / A.S. Dukhanin, N.L. Shimanovsky//International medical magazine. – 2014. – N1. – Page 81-88.

2. Forming of assortment «portfolio» of a drugstore taking into account therapeutic efficiency of medicines (on the example of drugs for treatment of diseases of the digestive system) / Kuleshova V. V., Kuleshova E. Yu.// International scientific practical conference «Science of the 21st century: theory, practice, prospects» (on December 23, 2014, Ufa). – Omega сайнс. – 2014. – Page 200-202.

3. The state register of medicines [Electronic resource] – URL access Regimen: http://grls.rosminzdrav.ru

4. www.fda.gov Orange Book

АНАЛИЗ КАНЦЕР-РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПРИМЕРЕ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Нигматуллина Ю.У., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Лозовая Г.Ф.**, докт. фарм. наук, проф.
Оренбургский государственный медицинский университет,
460000, Оренбург, ул. Советская, д. 6, Российская Федерация

E-mail: poet200707@mail.ru

Проведен анализ канцер-регистра Оренбургского областного клинического онкологического диспансера (ООКОД) по распределению злокачественных новообразований предстательной железы (ЗНПЖ) в зависимости от стадии; проанализировано количество поставленных на учет больных ЗНПЖ и причины заболеваний, а также структура на период с 2010 по 2015 годы.

Ключевые слова: *канцер-регистр, злокачественные новообразования, рак предстательной железы.*

В настоящее время злокачественные новообразования (ЗНО) являются второй ведущей причиной смерти в развивающихся странах с высоким уровнем дохода. Из 7 410 376 новых случаев ЗНО, зарегистрированных у мужчин, 14,8% приходится на рак предстательной железы (РПЖ), что соответствует второму месту в структуре мужской онкозаболеваемости после рака легкого (16,8%) [1].

Популяционные канцер-регистры являются одним из составных элементов противораковой борьбы, направленных на накопление информации, столь необходимой для оценки факторов риска, влияния методов диагностики и лечения на заболеваемость, выживаемость и смертность от ЗНО [2,3,4].

Экспериментальная часть

Из базы ООКОД были получены данные обо всех случаях ЗНПЖ (код по МКБ-10: С61) в Оренбургской области, зарегистрированных в 2010-2015 годах. Сформированная база данных содержала следующие переменные: пол, дату рождения, район проживания, дату установления диагноза, диагноз согласно МКБ-10, дату смерти, причину смерти. Общее количество зарегистрированных случаев ЗНПЖ составило 2412.

В структуре распределения ЗНПЖ по исходной распространенности стадии 1, 2, 3 и 4 были установлены у 6,3% (153), 52,9% (1276), 25,4% (613) и 11,8% (284) больных соответственно. В 3,6% (86) случаев стадия была неизвестна (рис. 1.).

Анализ канцер-регистра ООКОД показал, что за период с 2010 по 2015 годы на учет было взято 2360 (97,8%) больных с впервые выявленным диагнозом ЗНПЖ; при жизни повторно ЗНПЖ было выявлено у 36 (1,5%) обратившихся за помощью; 15 (0,6%) человек было взято на учет посмертно и раннее на учете нигде не состояли; 1 пациент (0,04%) был взят на учет посмертно и ранее состоял на учете (таблица).

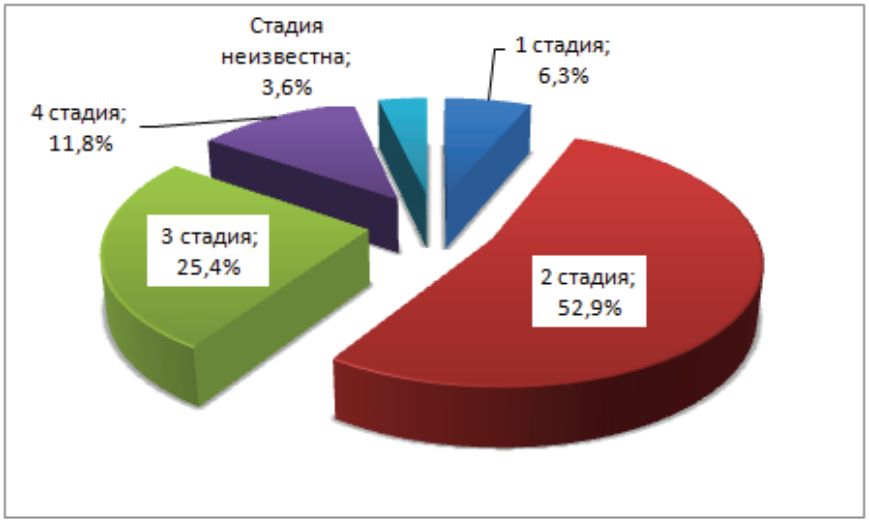


Рис. 1. Распределение ЗНПЖ по стадиям, %.

Таблица

ПРИЧИНЫ ПОСТАНОВКИ НА УЧЕТ БОЛЬНЫХ С ЗНПЖ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Причина взятия на учет	Количество	%
При жизни впервые	2360	97,8%
При жизни повторно	36	1,5%
Посмертно, ранее нигде не состоял	15	0,6%
Посмертно, ранее состоял на учете	1	0,04%

Анализ канцер-регистра ООКОД показал, что за период с 2010 по 2015 годы с учета было снято 542 (22,5%) больных ЗНПЖ. Причины, по которым больные ЗНПЖ были сняты с учета в ООКОД, распределились следующим образом: 74,7% (405) умерли от основного заболевания; 18,6% (101) умерли от другого заболевания; 0,4% (2) мужчин с РПЖ умерли от осложнений, возникших в процессе лечения. В процессе анализа стало известно, что 4,1% (22) больных ЗНПЖ сняты с учёта в ООКОД по причине смены места жительства. У 2,2% (12) человек диагноз ЗНПЖ не подтвердился (рисунок 2.).

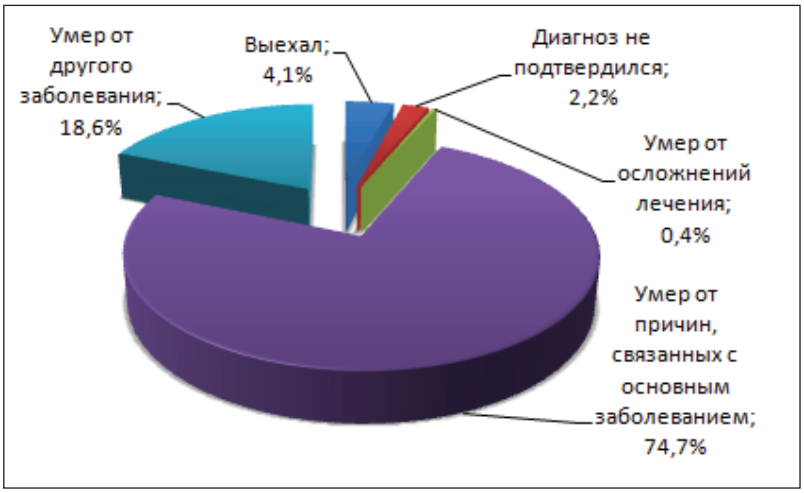


Рис. 2. Анализ причин снятия больных с ЗНПЖ с учета в ООКОД, %.

Выводы

Как показали результаты исследования, ЗНПЖ за анализируемый период с 2010 по 2015 годы выявляется на 2 (1276; 52,9%) и 3 (613; 25,4%) стадии, которые труднее поддаются лечению. У 97,8% (2360)

больных ЗНПЖ выявлено впервые, что свидетельствует о совершенствовании системы диагностики, учета, а также о росте доли лиц старших возрастных групп. Повторно при жизни ЗНПЖ было выявлено у 1,5% (36) больных. Анализ причин смертности показал, что, в основном, больные умирают от ЗНПЖ (405; 74,7%); доля смертности от заболеваний, сопровождающих основную патологию, составила 18,6% (101) больных РПЖ; 2 человека (0,4%) умерли от осложнений, возникших в результате лечения. Помимо вышесказанного, 4,1% (22) больных ЗНПЖ сняты с учета в ООКОПД по причине выезда из Оренбургской области, а у 2,2% (12) человек диагноз не подтвердился.

ЛИТЕРАТУРА

1. Одинцова, И.Н. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире / И.Н. Одинцова, Л.Ф. Писарева, А.В. Хряпенков // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 5. С. 95-101.

2. Каприн А.Д. Рак предстательной железы: организационные проблемы раннего выявления при диспансеризации мужского населения России / А.Д. Каприн, А.А. Костин, В.В. Старинский, Ю.В. Самсонов, О.П. Грецова // Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19-21 мая 2016, Москва. С 83-84.

3. Одинцов С.В. Возможности использования автоматизированной системы «Канцер – регистр» / С.В. Одинцов, Д.В. Рубинштейн, В.М. Бунин, Н.Н. Виноградова, В.В. Тарасов, А.В. Юдин, Т.М. Портнова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. Москва. 2009. С 143-147.

4. Лебедева Л.Н. Эпидемиологическая характеристика (заболеваемость, смертность и выживаемость) рака ободочной кишки: популяционное регистровое исследование: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.12; 14.02.03. – Архангельск, 2015. – 51 с.

SUMMARY

ANALYSIS THE CANCEROUS REGISTER OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER, FOR EXAMPLE ORENBURG REGION

Nigmatullina, Y. U., 2t h year graduate student
Orenburg State Medical University;
6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russian Federation

An analysis of the cancerous register of the Orenburg regional clinical oncological dispensary (ORCOD) has been conducted according to the distribution of malignant neoplasm of the prostate (MNP) depending on the stage; analyzed the number of patients with MNP putting on the account and causes of diseases, as well as, the structure for the period from 2010 to 2015.

Keywords: *cancerous register, malignant neoplasm, cancer of the prostate.*

REFERENCES

1. Odintsova, I.N. Epidemiology of malignant neoplasms in the world / I.N. Odintsov, L.F. Pisareva, A.V. Khramenkov // Siberian journal of Oncology. 2015. №. 5. 95-101.

2. Kaprin A.D. Prostate cancer: the organizational problems of early detection by clinical examination of the male population of Russia / A.D. Kaprin, A. A. Kostin, V.V. Starinsky, J.V. Samsonov, O.P. Gretsova // National Congress «Cancer of the reproductive organs: from prevention and early detection for effective treatment « 2016 may 19-21, Moscow. 83-84.

3. Odintsov S.V. The possibility of using the automated system «Cancerous register» / S.V. Odintsov, D.V. Rubinstein, V.M. Bunin, N.N. Vinogradova, V. V. Tarasov, A. V. Yudin, T. M. Portnov // Kremlin medicine. Clinical Bulletin. Moscow. 2009. 143-147.

4. Lebedeva L.N. Epidemiological characteristics (incidence, mortality and survival) of colon cancer: a population register-based study: author. dis. cand. med. sciences: 14.01.12; 14.02.03. – Arkhangelsk, 2015. – 51 P.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В СФЕРЕ РЕГУЛИРОВАНИЯ БАД

Пегушина В.В., маг. 1-го года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14

E-mail: vika-ull@mail.ru

В статье дана общая характеристика основных нарушений регуляторных требований, которые наблюдаются на рынке биологически активных добавок к пище.

Ключевые слова: *биологически активные добавки к пище, фармацевтический рынок, реклама, нарушения регуляторных требований.*

Как известно, биологически активные добавки к пище (БАД) служат для обогащения пищи человека отдельными биологически активными веществами и их комплексами. Широкое распространение они получили в связи с уменьшением полезных свойств продуктов питания и ухудшением экологической ситуации. Производителей данная продукция привлекает относительной простотой их государственной регистрации, не предусматривающей проведение клинических испытаний, и низкой стоимостью выведения на рынок по сравнению с лекарственными препаратами (ЛП). Для подтверждения качества БАД достаточно декларации о соответствии от производителя.

Рынок БАД дает поле для деятельности в том числе недобросовестных производителей. Однако в последние годы вопросы качества и безопасности БАД находятся в центре внимания Роспотребнадзора. Так, в 2015 году этим ведомством проведены проверки в отношении 8735 субъектов рынка, осуществляющих производство и оборот БАД. Нарушения обязательных требований законодательства выявлены в 84%. Территориальными органами Роспотребнадзора исследовано 13049 проб БАД, из которых 13% не соответствовали требованиям по микробиологическим, санитарно-химическим показателям, а также по содержанию биологически активных веществ. Снято с реализации 739 партий БАД объемом 36067 кг (в том числе на предприятиях, производящих БАД, – 4564 кг). Приостановлена деятельность 12 предприятий, наложено 4460 штрафов [1].

По данным DSM Group, рынок БАД в 2016 году в стоимостном выражении сократился на 0,5%, в натуральном – вырос на 0,3%, т.е. по сравнению с предшествующим годом мало изменился. В декабре 2016 г. средняя цена упаковки БАД была равна 118,5 руб., что на 0,8% меньше, чем в ноябре 2016 г. В настоящее время в аптеках продается более 4,5 тыс. наименований БАД производства примерно 750 компаний [2]. Основными лидерами рынка БАД являются российские компании «Эвалар», «Pharma-Med», «РИА Панда».

Одним из основных инструментов продаж БАД является реклама в СМИ. Наиболее эффективным методом продвижения БАД является телевизионная реклама. Совокупные затраты на рекламу всех производителей ЛП и БАД в 2016 году выросли на 6,8%, при этом общее количество рекламных выходов возросло еще больше – на 19%. Конкуренция за внимание потенциального покупателя становится все сильнее. При этом рекламодатели стараются снизить стоимость рекламного выхода, чтобы без значительного роста бюджета повысить охват своей целевой аудитории [3].

После слияния подразделений GlaxoSmithKline и Novartis, специализирующихся на безрецептурной продукции, в 2016 году на рынке рекламодателей появился новый игрок – GSK ConsumerHealthcare, который сразу занял вторую строчку рейтинга рекламодателей лекарств и БАД. В то же время продолжает возглавлять этот рейтинг российская компания «Отисифарм», которая является лидером рынка безрецептурных ЛП и занимает 9-10 место в рейтинге производителей на рынке БАД. Лидер рынка БАД – компания «Эвалар» снизила свои затраты на рекламу по сравнению с 2015 годом на 5,4 %, при этом количество рекламных выходов у этой компании увеличилось на 21,9%. Предпринятая тактика оказалась успешной, о чем свидетельствует увеличение выручки «Эвалар» в 2016 году на 24% [2, 3].

В СМИ допускается реклама только ЛП, отпускаемых без рецепта врача. Биодобавки априори являются безрецептурными, и это ограничение на них не распространяется. Однако многие из БАД позиционируются на рынке как обладающие лечебным действием, что вводит в заблуждение потребителей. В связи с этим в статью 25 ФЗ «О рекламе» от 13.03.206 №38-ФЗ были внесены поправки от 23.07.2013 г.,

ужесточающие требования, в соответствии с которыми любая реклама БАД должна содержать указание на то, что это не лекарство. Причем это предупреждение должно занимать не менее 10% площади печатной рекламы, в звуковой рекламе по радио ему должно быть отведено не менее 3 секунд, в рекламе на телевидении – не менее 5 секунд и не менее 7% кадра. До внесения изменений в ФЗ «О рекламе» такого рода предупреждение было обязательным только для упаковки БАД.

В ФЗ «О рекламе» поправками от 23.07.2013 г. внесено также положение об ответственности не только рекламодателя, но и рекламораспространителя за нарушение рекламы БАД. Нарушение рекламного законодательства влечет за собой наложение административного штрафа: на граждан в размере от 2 до 2,5 тыс. руб., на должностных лиц – от 4 до 20 тыс. руб., на юридических лиц – от 100 до 500 тыс. руб. (ст. 14.3 КоАП РФ).

Рассмотрим несколько примеров нарушений закона о рекламе, выявленных ФАС России. В печатном издании «Фитодоктор» №4 (39) 2015 г. были выявлены признаки нарушения ФЗ «О рекламе». В данном издании указывается возможность приобретения биодобавок и лекарств дистанционным способом. В соответствии с СанПин 2.3.2.1290-03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД)», продажа биологически активных добавок дистанционным способом не допускается, что указывает на нарушение пункта 1 статьи 7 ФЗ «О рекламе». Штрафы в размере 2000-2500 руб. были назначены ФАС физическим лицам.

Два штрафа в размере 300 тыс. руб. были назначены ООО «РИА Панда» как рекламодателю ненадлежащей рекламы биодобавок «Ноотроп» и «Омеганол». Кроме того, два штрафа по 200 тыс. руб. получил печатный орган «Аргументы и факты» как рекламораспространитель ненадлежащей рекламы данных БАД. В рекламе биодобавок содержалось указание на лечебные свойства и создавалось впечатление, что это лекарства, т.е. были нарушены требования пункта 1 части 1 статьи 25 ФЗ «О рекламе».

Вывод

На рынке БАД в настоящее время наблюдаются значительные нарушения регуляторных требований в отношении качества и безопасности, а также рекламы этой продукции. Урегулирование ситуации отвечает интересам потребителей и добросовестных производителей БАД.

ЛИТЕРАТУРА

1. О контроле за оборотом биологически активных добавок к пище/ Роспотребнадзор, 03.03.2016. Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5909

2. Фармацевтический рынок России: декабрь 2016 года / DSM Group. – Режим доступа: http://dsm.ru/docs/analytics/december_2016_pharmacy_analysis.pdf.

3. Достучаться до потребителя/ А.Мирзоян //Фапмацевтический вестник. – 2017. – №4. – С. 20-21.

SUMMARY

CURRENT ISSUES IN THE FIELD OF DIETARY SUPPLEMENTS MARKET REGULATION

Pegushina V.V., 1st year master program student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article gives a description of the main violations of regulatory requirements on the dietary supplements market.

Keywords: *dietary supplements, pharmaceutical market, advertising, regulatory requirements violation.*

REFERENCES

1. Kontrole za oborotom biologicheski aktivnyh dobavok k pishhe/ Rospotrebnadzor, 03.03.2016. Rezhim dostupa: http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5909

2. Farmacevticheskij rynok Rossii: dekabr’ 2016 goda / DSM Group. – Rezhim dostupa: http://dsm.ru/docs/analytics/december_2016_pharmacy_analysis.pdf.

3. Dostuchat’sja do potrebitelja/ A.Mirzojan //Fapmacevticheskij vestnik. – 2017. – №4. – P. 20-21.

ОБЗОР РЫНКА ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА

Петрова Т.А., асп. 1 года обучения
Руководитель: **Наркевич И.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: petrova.tatyana@pharminnotech.com

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2015 году число больных сахарным диабетом составило 4 418 305 человек. По сравнению с 2014-м годом количество больных сахарным диабетом увеличилось на 5,6% (в 2014 году – 4 184 582 человек), а за 3 года с 2013 по 2015 годы – на 10,8% (477 336 чел.). При этом всего впервые, в том числе в рамках диспансеризации, в 2015 году сахарный диабет впервые выявлен у 352 221 человек [1].

Ключевые слова: *сахарный диабет, нарушение углеводного и жирового обмена, фармацевтический рынок.*

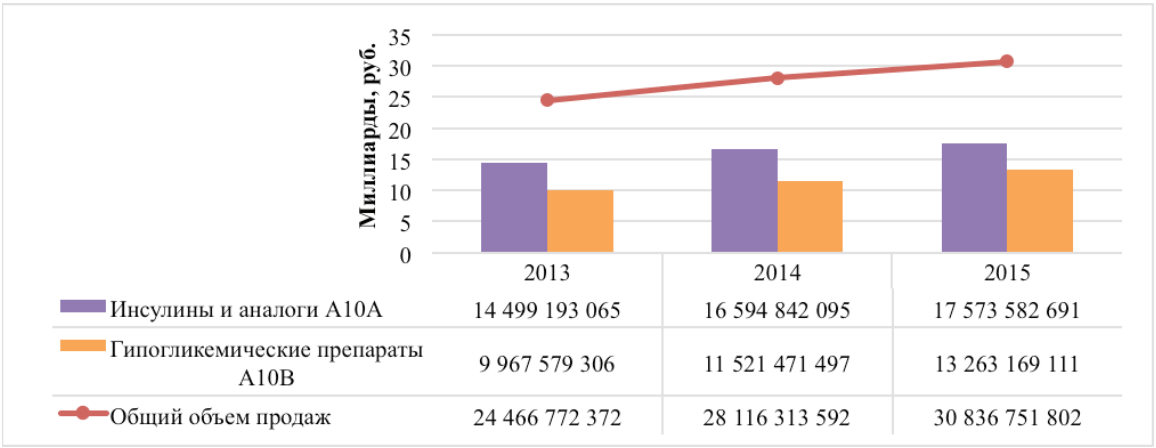
По данным Международной Федерации Диабета [2], реальное число больных сахарным диабетом с учетом незарегистрированных больных составляет около 10 млн. человек. Таким образом, около 6 млн. человек в России не знают о том, что у них имеется сахарный диабет, никак не лечатся и не предпринимают профилактических мер.

Распространенность СД 2 типа в 2015 году составила 4 052 987 человек, по сравнению с 2013 годом, общий рост заболеваемости увеличился на 13,7% (488 887 человек). На сегодняшний день в России, как и во всем мире происходит стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2), ежегодно увеличивается количество пациентов с СД2 типа у детей и подростков [1].

В связи с ежегодным увеличением количества пациентов, нами было проанализированы объемы продаж средств, для лечения сахарного диабета за 2013-2015 гг.

Традиционно для лечения сахарного диабета используют 2 условные классов препаратов – инсулиносодержащие препараты, используемые, как правило, для лечения СД1 типа и неинсулиновые препараты, используемые для лечения СД2 типа. Для лечения СД1 типа используют инсулины различные по времени наступления эффекта и его продолжительности. Также существуют различные устройства для введения инсулина: инсулиновые шприцы, инсулиновые шприц-ручки, инсулиновые помпы.

Как видно из рисунка 1 за период 2013-2015 гг. объем продаж противодиабетических препаратов в денежном выражении увеличился на 20% с 24,4 млрд. руб. до 30,8 млрд. руб. Данную положительную тенденцию можно объяснить ростом статистики заболеваемости сахарным диабетом. Наибольший объем продаж занимают инсулиносодержащие препараты: их объем продаж за 2015 год составил 17,5 млрд. руб., в то время как объем продаж в стоимостном выражении других гипогликемических препаратов, не содержащие инсулины составили 13,2 млрд. руб. за 2015 год.



	2013	2014	2015
Инсулины и аналоги A10A	14 499 193 065	16 594 842 095	17 573 582 691
Гипогликемические препараты A10B	9 967 579 306	11 521 471 497	13 263 169 111
Общий объем продаж	24 466 772 372	28 116 313 592	30 836 751 802

Рис. 1. Объем продаж противодиабетических препаратов в стоимостном выражении за 2013-2015 гг. [Построено по данным IMS Health].

При анализе противодиабетических препаратов двух классов в натуральном выражении за 2013-2015 гг. можно увидеть совершенно противоположную картину (рис.2). Общий объем продаж в натуральном выражении за исследуемый период также ежегодно показывает стабильный рост. Но в соотношении количества упаковок между двух классов препаратов, больший объем продаж ежегодно показывают гипогликемические препараты, исключая инсулины. Так в 2013 году объем продаж составил 37,7 млн. уп., а в 2015 году уже 43,1 млн. уп., таким образом, прирост составил 12,43% .

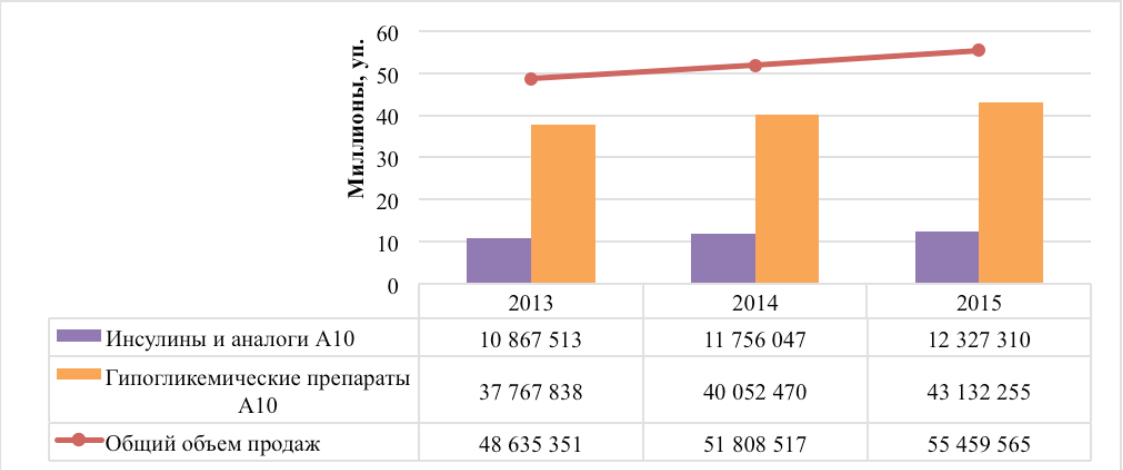


Рис. 2. Объем продаж противодиабетических препаратов в натуральном выражении за 2013-2015 гг. [Построено по данным IMS Health].

На сегодняшний день используются 8 основных групп препаратов для лечения СД2 типа (табл. 1) [3]. Традиционные группы препаратов, такие как препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы используются уже достаточно долгое время, однако, на сегодняшний день появилась новая группа препаратов, таких как, ингибиторы натрийзависимого котранспорта глюкозы 2-го типа, которым относятся препараты – Канаглифлозин, Дапаглифлозин, Эмпаглифлозин, которые имеют хорошо выраженный эффект.

Еще одной группой препаратов, использующихся при лечении СД 2 типа, это комбинации препараты. Наиболее популярными являются препараты в комбинации с метформином, на рынке существуют следующие комбинации: метформин+глибенкламид, метформин+гликлазид, метформин+глимепирид, метформин+росиглитазон, метформин+сахаглиптин, метформин+ситаглиптин, метформин+вилдаглиптин.

На основании статистических данных ежегодно регистрируются случаи появления заболевания СД2 типа у детей и подростков, по причине нарушения углеводного и жирового обмена и как следствие раннего ожирения [1]. Были проанализированы исследуемые группы препаратов в разрезе показаний к применению в зависимости от возраста (табл.1). Данный анализ продемонстрировал, что данные по применению у лиц моложе 18 лет известны только у метформина. Клинические исследования метформина показали, что данный препарат разрешен к применению у лиц не моложе 10 лет и только если другие способы лечения неэффективны [4]. Таким образом, у большинства групп препаратов, применяемых для лечения СД2 типа, отсутствуют показания к применению для лиц моложе 18 лет, что косвенно свидетельствует об их применение off-label у данной возрастной категории.

Таблица 1

ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СД2 ТИПА

№		Показания к применению	
		>18 лет	<18 лет
1	Препараты сульфонилмочевины (СМ)	+	-
2	Глиниды (меглитиниды)	+	-

№		Показания к применению	
		>18 лет	<18 лет
3	Бигуаниды	+	+
4	Тиазолидиндион (ТЗД)	+	-
5	Ингибиторы *а*-глюкозидаз	+	-
6	Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)	+	-
7	Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)	+	-
8	Ингибитор натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2)	+	-
9	Комбинированные препараты	+	-

Был проведен анализ объемов продаж исследуемой группы препаратов за 2013-2015 гг. Ежегодно происходит общий рост объема продаж у всех групп препаратов: абсолютным лидером по объема продаж в стоимостном выражении демонстрирует группа препаратов – бигуаниды, к которым относится препарат метформин. Его увеличение произошло на 20,6% по сравнению с 2013 годом (3,24 млрд. руб), а в 2015 году составили более 4 млрд. руб. Также как и метформин, ежегодное увеличение объемов продаж демонстрируют и комбинации метформина с СМ, ТЗД и др. их объем продаж показал рост на 35,08% и в 2015 году составил 3,62 млрд. руб. Новая группа препаратов SGLT2, где одним из первых препаратов зарегистрированный 28 ноября 2014 на территории Российской Федерации был Джарджинс (МНН: Эмпаглифлозин) [5], показывает стремительный рост и в 2015 объем продаж данной группы препаратов составил 130,5 млн. руб. Одним из лидеров является группа препаратов сульфонилмочевины, где на протяжении анализируемого отрезка времени не наблюдается снижения объемов продаж и в 2015 году их объем продаж в стоимостном времени составил 3,67 млрд. руб. (рис. 3).

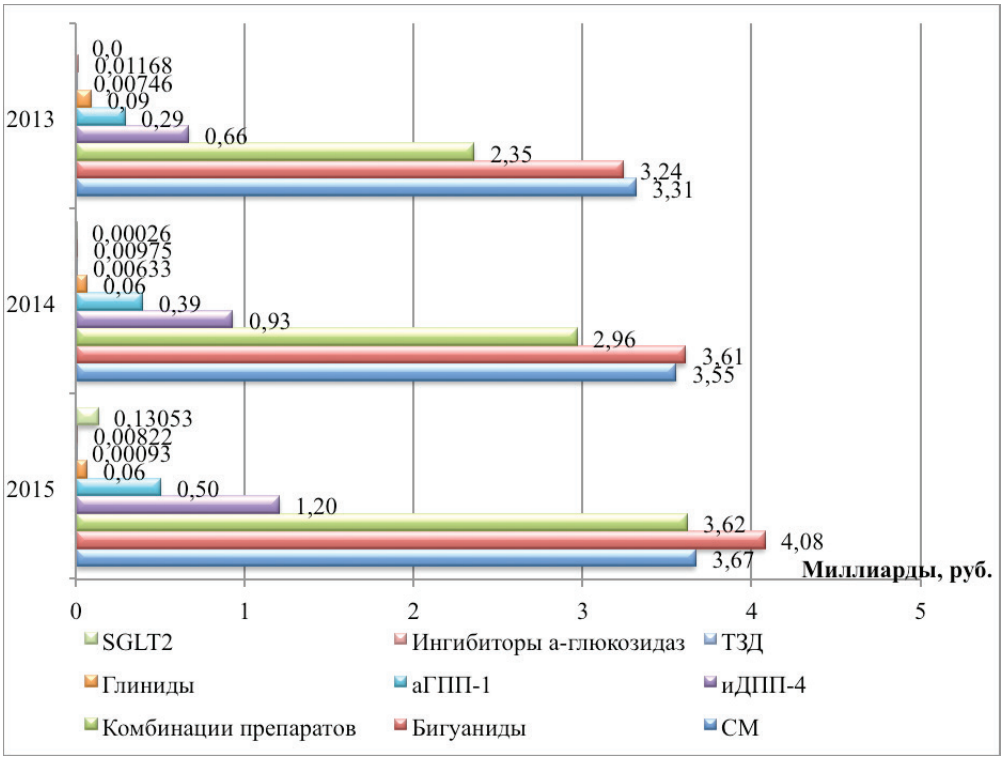


Рис. 3. Объем продаж групп противодиабетических препаратов, исключая инсулины за 2013-2015 гг. в стоимостном выражении. [Построено по данным IMS Health].

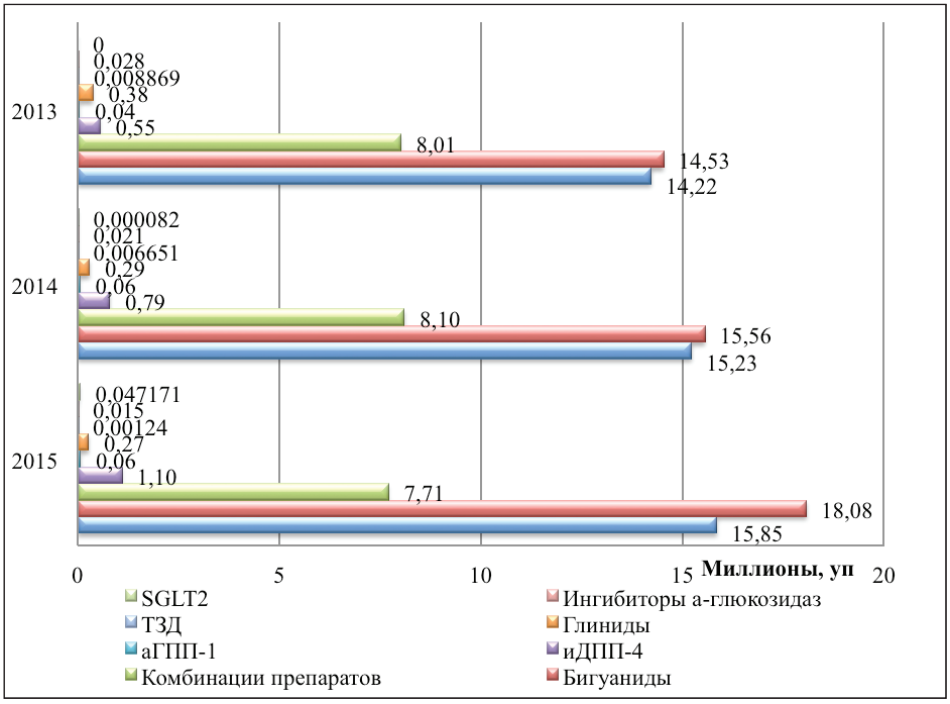


Рис. 4. Объем продаж групп противодиабетических препаратов, исключая инсулины за 2013-2015 гг. в натуральном выражении. [Построено по данным IMS Health].

По результатам анализа, проведенного по показателю объемы продаж в натуральном выражении препаратов для лечения СД2 типа, лидером является группа препаратов – бигуаниды, к которым относится препарат – метформин (рис. 4). Их рост объемов продаж в натуральном выражении за 2013-2015 гг. увеличился на 19,6% с 14,53 млн. уп. до 18,08 млн. уп. Необходимо отметить, что объем продаж комбинированных препаратов, в состав которых входит метформин, показали отрицательную динамику, и в 2015 году объем продаж снизился на 3,8%, по сравнению с 2013 годом (объем продаж в натуральном выражении – 8,01 млн. уп.) и составил 7,71 млн. уп. в 2015 году. У новой группы препаратов ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа объем продаж в 2015 году составил 47 тыс. уп. Препараты сульфонилмочевины показывают в натуральном выражении также, как и в стоимостном выражении уверенный рост. Объем продаж препаратов СМ увеличился на 10,2%, и в 2015 составил 15,85 млн. уп.

Были выделены две группы препаратов, объемы продаж которых, как в стоимостном, так и в натуральном выражениях, показали стабильный рост и занимали лидирующие позиции за исследуемый период:

- Бигуаниды
- Препараты сульфонилмочевины

Наибольший объем продаж в 2015 году в группе препаратов СМ как в стоимостном, так и в натуральном выражении показали следующие препараты под МНН [6]:

1. Гликлазид (2 211,6 млн. руб. / 9,929 млн.уп.)
2. Глибенкламид (521,8 млн. руб. / 3,645 млн. уп.)
3. Глимеперид (813,3 млн. руб. / 1,930 млн. уп.)
4. Гликвидон (119,3 млн. руб. / 0,336 млн. уп.)
5. Глипизид (0,779 млн. руб. / 0,004 млн. уп)

В группе препаратов – бигуаниды, основным препаратом, которой является метформин, объемы продаж, как в стоимостном, так и в натуральном выражениях за 2015 год показывают высокие показатели и составляют в стоимостном выражении – 18,08 млн. руб., в натуральном выражении – 4,08 млрд. уп.

Таким образом, в результате проведенного обзора были выявлены основные препараты для лечения СД 2 типа. Класс препаратов – бигуаниды является единственным классом, разрешенным к применению у детей и подростков, остальные же группы препаратов разрешены к применению у лиц старше 18 лет. Лидерами продаж, как в стоимостном, так и в натуральном показателях являются традиционные группы препаратов, использующиеся для лечения СД 2 типа – бигуаниды и препараты сульфонилмочевины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфографика по статистике заболеваемости сахарным диабетом [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/news/2016/04/07/2886 (дата обращения: 19.01.2017).
2. International Diabetes Federation [Электронный ресурс]. URL: http://www.idf.org/ (дата обращения: 20.01.2017).
3. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом» / Под. ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой.- 2015 г. 7-й выпуск
4. Васюкова О.В. Эффективность метформина в коррекции метаболических нарушений при ожирении у детей и подростков / О.В. Васюкова, В.А. Петеркова // Ожирение и метаболизм. – 2007 – №1 – С. 24-28.
5. База данных ГРЛС [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (дата обращения: 15.12.2016).
6. База данных IMS Health

SUMMARY

MARKET DRUGS USED FOR CORRECTION OF TYPE 2 DIABETES

Petrova T.A., pg. 1 year of study
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg 197376, Russian Federation

According to the Russian Ministry of Health in 2015. The number of patients with diabetes mellitus 4418 amounted to 305 people. Compared to 2014, the year the number of patients with diabetes has increased by 5.6% (in 2014 – 4,184,582 people), and for 3 years from 2013 to 2015 – by 10.8% (477,336 pers.). In this case all the first time, including in the framework of the clinical examination, in 2015, diabetes was diagnosed in the first 352,221 people [1].

***Keywords*:** *diabetes mellitus, disturbance of carbohydrate and fat metabolism, the pharmaceutical market.*

REFERENCES

1. Infographics on the incidence of diabetes statistics [electronic resource]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/news/2016/04/07/2886 (reference date: 19.01.2017).
2. International Diabetes Federation [Electronic resource]. URL: http://www.idf.org/ (reference date: 20.01.2017).
3. Clinical guidelines «Algorithms specialized medical care of patients with diabetes» / Under. Ed. II Grandfathers MV Shestakovoy.- 2015 7 th edition
4. OV Vasjukova The efficacy of metformin in the correction of metabolic disorders in obesity in children and adolescents / OV Vasjukova, VA Peterkova // Obesity and Metabolism. – 2007 – №1 – P. 24-28.
5. Database GRLS [electronic resource]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (reference date: 15.12.2016).
6. Base IMS Health

СОСТАВ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ФОРМ, ВОСТРЕБОВАННЫХ В ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ Г.ВОРОНЕЖА

Полетаева Ю.Г., студ. 4 курса; Чурикова В.Г., студ. 1 курса
Руководители: **Бережнова Т.А.,** д.м.н., доц.; **Преображенская Н.С.**, к.м.н., доц.
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
394065, Воронеж, ул. Студенческая, 10, Российская Федерация

E-mail: yulyapoletaeva@yandex.ru

Выявлено, что наиболее востребованными экстемпоральными лекарственными формами являются растворы для электрофореза и детские микстуры. Наименьшим спросом обладают глазные капли. Среди жидких лекарственных форм лидирующую позицию занимают растворы эуфиллина.

***Ключевые слова**: экстемпоральная рецептура, субстанция, производственный отдел.*

Термин «Экстемпоральная рецептура» объединяет лекарственные средства, изготавливаемые в рецептурно-производственном отделе аптеки по рецепту врача. Исторически экстемпоральные прописи предшествовали заводскому изготовлению лекарственных средств, и являлись прообразом современной медицины, стремящейся к индивидуализированной фармакотерапии. На сегодняшний день доля изготавливаемых экстемпоральных лекарственных средств (ЭЛС) существенно уменьшается с каждым днем. Основными причинами данного явления можно считать высокую стоимость лекарственных субстанций, неудобную фасовку, высокую стоимость организации обеспечения адекватного контроля качества лекарств, изготавливаемых рецептурными отделами аптеки, а также пробелы в законодательном регулировании процесса изготовления. В то же время, уникальность экстемпоральной рецептуры состоит в возможности индивидуального подбора доз и комбинации активных составляющих лекарственного средства. Ряд ЭЛС не имеет промышленных аналогов. К ним относятся многие прописи, например, стерильные инъекционные растворы, используемые в неонатологии, растворы для электрофореза, растворы для приема внутрь, не содержащие консервантов, стабилизаторов и регуляторов кислотности.

Цель работы

Проанализировать востребованность экстемпоральных форм детскими медицинскими учреждениями г Воронежа. Изучить виды лекарственных форм и качественный состав ЭЛС.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ экстемпоральных форм, произведенных АУ ВО «Воронежская городская аптека» за 2016 год.

Обсуждение результатов

Проанализированы детские экстемпоральные лекарственные формы, изготовленные производственным отделом АУ ВО «Воронежская городская аптека» в 2016 году для нужд детских медицинских учреждений г. Воронежа. Твердые лекарственные формы представлены двумя наименованиями: порошком ксероформа для наружного применения (99%), и дозированными порошками «Антигриппин» для приема внутрь (1%). Объем жидких лекарственных форм распределялся следующим образом: капли в нос составляли 3,3%, глазные капли 0,2%, растворы для наружного применения 77,1% и микстуры детские для приема внутрь 19,4%. Наибольшим ассортиментным разнообразием характеризуется группа растворов для электрофореза. Состав данной группы включал такие активные фармацевтические субстанции, как папаверин, никотиновая кислота, натрия тиосульфат, натрия бромид, натрия хлорид, магния сульфат, хлорид кальция, прокаин, фурациллин, хлоргексидин, эуфиллин, дибазол, дифенгидрамин, йод, аскорбиновая кислота. Наибольшим спросом среди растворов для электрофореза пользовались растворы эуфиллина (рис.).

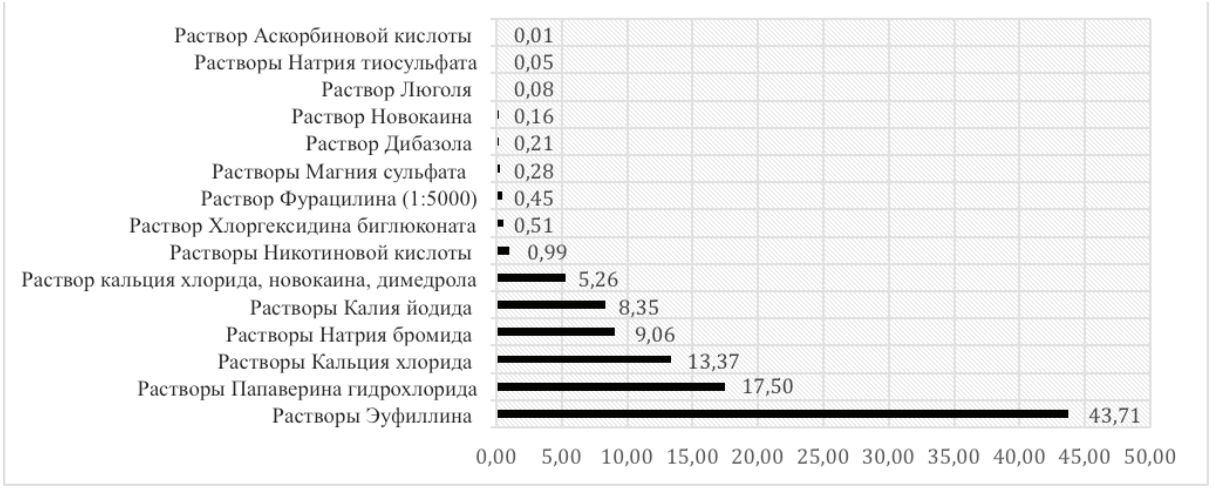


Рис. Растворы для электрофореза, % от общего объема

Наименее востребован был раствор аскорбиновой кислоты.

В состав микстур, изготавливаемых производственным отделом, в различных комбинациях входили натрия бромид, магния сульфат, цитраль, настойка валерианы и настойка пустырника. Доля микстур, содержащих галеновые формы в виде настоек валерианы и пустырника, составляла 25,7%. Среди всех микстур наиболее значительная доля принадлежит микстуре детской, содержащей воды очищенной – 200 мл; натрия бромида – 1,0; магния сульфата – 2,0, произведенной в количестве 4,94 литра.

Глазные капли были представлены 2-3% растворами калия йодида (70,5%), раствором фурациллина (12%) и 2-3% растворами колларгола (15,5%). Капли в нос представляли собой 1-2% растворы протаргола.

Выводы

В результате работы установлен состав лекарственных форм, изготавливаемых АУ ВО «Воронежская городская аптека» для детских медицинских учреждений города Воронежа и области. Выявлено, что наиболее востребованными лекарственными формами являются растворы для электрофореза и детские микстуры. Наименьшим спросом обладают капли в нос, глазные капли, порошки для приема внутрь и для наружного применения. Подготовка информационных материалов и методических рекомендаций для ознакомления врачебного состава детских медицинских учреждений с возможностями производственных отделов аптек может способствовать увеличению спроса и последующему расширению ассортиментного состава для реализации индивидуального подхода к каждому пациенту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения / С.Н. Егорова, Е.В Неволина // Вестник Росздравнадзора, 2013. – № 6. – С. 35-38.

2. Пономарева Е.А. Реалии аптечного изготовления лекарственных средств / Е.А. Пономарева, И.Н. Тюренков // Ремедиум, 2010. – № 11. – С. 47-48.

3. Проблемы производственного отдела аптеки в современных условиях / Никулина М.А., Воронкина И.В., Пудовкина Т.В., Григорьева И.В. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 2-2. – С. 265-269.

4. Фармакология: Общая рецептура. Общая фармакология. Вещества медиаторного типа действия. Рабочая тетрадь для самостоятельной работы студентов, обучающихся по специальности «лечебное дело» /К.М. Резников, Т.А.Бережнова, Ю.А.Левченко и др. – Воронеж: ВГМУ, 2016. – 105 с.

SUMMARY

EXTEMPORAL COMPOUNDINGS DEMANDED BY PEDIATRIC MEDICAL ORGANISATIONS IN VORONEZH CITY

Poletaeva Yu.G., 5th year student
Churikova V.G., 1th year student
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
10, Studentcheskaya St., Voronezh, 394065, Russian Federation

It was estimated that extemporal medicinal forms with highest demand are solution for electrophoresis and pediatric mixtures. Eye drops are forms of a very low demand. Euphilline solutions took the leading position among liquid medical forms.

Keywords*: extemporal compounding, substance, production department.*

REFERENCES

1. Egorova S.N. Preparation of medicines in pharmacy: issues requiring legal solutions / S.N. Egorova, E.V. Nevolina // Vestnik roszdravnadzora, 2013. – №6. – p. 36-38.

2. Ponomareva E.A. Realities of in-pharmacy production of drugs / E.A. Ponomareva, I.N. Turenkov // Remedium, 2010. – № 11. – p.47-48

3. Production department pharmacies problems in modern conditions / Nikulina M.A., Voronkina I.V., Pudovkina T.V., Grigorieva I.V. // Applied-research. – 2016. – № 2-2. – p. 265-269.

4. Pharmacology: General rules of prescription. General pharmacology. Drugs with transmitter-like action. Student working book for self-study / K.M. Reznikov, T.A. Berezhnova, Yu.A. Levchenko et al. – Voronezh: VSMU, 2016. – 105 p.

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ФАРМАКОНАДЗОРА НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Посохина А.А., студ. 4 курса
Руководители: **Клименкова А.А.,** асс., **Геллер Л.Н**., д.ф.н., проф.
Иркутский государственный медицинский университет
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1., Российская Федерация

E-mail: alinapos@yandex.ru

В статье обоснован алгоритм взаимодействия участников системы здравоохранения при осуществлении мониторинга безопасности лекарственных препаратов (ЛП), произведена оценка эффективности системы фармаконадзора в Российской Федерации (РФ) и предложены рациональные пути её оптимизации.

Ключевые слова*: фармаконадзор, безопасность, эффективность, мониторинг безопасности лекарственных препаратов.*

По определению ВОЗ, Фармаконадзор (ФН) представляет собой комплекс мероприятий по оценке, выявлению и профилактике побочного действия ЛС, направленный на защиту пациента [3]. Абсолютно безопасных лекарств не существует, любой препарат при медицинском применении может вызвать нежелательные побочные реакции (НПР). Именно опасность развития тяжелых осложнений и летальных исходов, возникших вследствие проведенной фармакотерапии, формирует проблему безопасности использования лекарственных средств (ЛС). Не случайно необходимость информирования о НПР законодательно установлена Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» .

К проблемам безопасности ЛС можно отнести: обнаружение фальсифицированных и недоброкачественных ЛС, возникновение НПР, ошибки при применении ЛП, умышленное злоупотребление, передозировка, а так же отсутствие должного терапевтического эффекта.

В современных условиях многим специалистам здравоохранения и фармации невозможно представить свою профессиональную деятельность без пристального контроля за качеством медицинской и фармацевтической продукции. В результате параметр качество в системе ФН выступает многогранной категорией, значимыми характеристиками которой являются эффективность и безопасность используемых ЛС [4].

Основным рабочим инструментом ФН выступает мониторинг безопасности ЛС, заключающийся в организации непрерывного наблюдения за выявлением, оценки и предупреждения НПР. В процессе проведения мониторинга безопасности выявляются негативные последствия в результате применения ЛС, дается оценка каждому случаю и устанавливается наличие причинно-следственной связи между временем приема ЛС и возможным негативным последствием. При этом выясняются причины возникновения негативного состояния у пациентов при приеме ЛС, обосновывается и разрабатывается комплекс мероприятий по снижению последствий для отдельных категорий ЛС [4].

Таким образом, к основным задачам ФН можно отнести постоянный мониторинг и контроль за возникновением НПР, организацию сбора данных по безопасности, усиление мер безопасности при использовании ЛС, соотношение пользы и риска, эффективности и безопасности, подготовку специалистов в области ФН и информирование медицинской общественности. В целом основной целью деятельности ФН является безопасное и рациональное применение ЛС [2].

Экспериментальная часть

В ходе исследования проведен контент-анализ и обобщение законодательных норм и научных публикаций по функционированию и регулированию деятельности системы ФН в РФ. В результате установлено, что на законодательном уровне определен порядок проведения мониторинга безопасности ЛП, осущест-

вляемый Росздравнадзором и его региональными отделениями. Для удобства отправки сообщений о НПР Министерством здравоохранения РФ (МЗ РФ) была разработана и утверждена карта-извещение, заполнив которую любой человек способен самостоятельно сообщить о случаях возникновения НПР. Для должного сбора и хранения всей информации о НПР, Росздравнадзором разработана и внедрена в масштабах страны единая автоматизированная информационная система**. Алгоритм взаимодействия всех участников системы ФН предусматривает наличие ответственных за данный раздел работы в** каждой медицинской и фармацевтической организации, компаниях-производителях ЛС. В случае выявления НПР или терапевтической неэффективности ЛП у пациентов, уполномоченный по ФН заполняет карту – извещение. Затем данные направляются в региональный центр мониторинга безопасности ЛС (РЦМБЛС), где они обобщаются, анализируются и поступают в базу НПР Росздравнадзора, откуда сведения о НПР направляют в МЗ РФ. Если по результатам мониторинга безопасности установлено, что ЛП представляет угрозу жизни или здоровью пациентов, либо сведения о ЛП не соответствуют инструкции по их применению, то МЗ РФ принимает решение о приостановлении применения ЛП, о внесении изменений в инструкцию по их применению, об их изъятии из обращения.

Несмотря на активную работу по развитию и совершенствованию системы ФН в РФ одной из проблем остаются недостаточные объемы информации о побочных реакциях на ЛП, вероятно связанные с непониманием актуальности данной проблемы, загруженностью медицинских и фармацевтических работников и т.д. Так, согласно данным РЦМБЛС Иркутской области, в 2009 г. специалистами медицинских учреждений области было направлено только 25 сообщений о НПР. В 2010г. поступило 115 сообщений, в 2011г. – 148, в 2012 г. – 192, в 2013 г. – 246, в 2014 г. – 249 [1]. Используя данный ретроспективный анализ можно сделать вывод о том, что рост количества сообщений о НПР связан с тем, что медицинские учреждения региона постепенно вовлекаются в систему ФН, оформляют карты о нежелательных реакциях и подают необходимые сведения. Для дальнейшего совершенствования функционирования системы ФН, помимо внедрения маркировки ЛС, необходимо непрерывное образование специалистов здравоохранения и фармации в области ФН, просветительская деятельность со стороны государства, медицинских и фармацевтических ассоциаций для формирования в обществе понимания важности безопасной фармакотерапии. Важным критерием системы является наличие обратной связи фармацевтических работников с пациентами и повышение ответственности за каждый факт умолчания и несообщения информации по безопасности ЛС. Кроме того, к проблеме безопасности ЛС нужно привлекать не только работников здравоохранения и фармации, но и непосредственно потребителей ЛС. В фармацевтических и медицинских организациях в достаточном количестве должны быть бланки-извещения о НПР, которые могут заполняться как сотрудниками, прошедшими подготовку по основам ФН, так пациентами самостоятельно. В аптечных организациях необходимо более широкое распространение информации о безопасности ЛС среди потребителей в виде плакатов и буклетов, содержащих информацию о ФН и НПР, адреса организаций куда и в какие сроки они должны сообщать о всех случаях НПР. Для пациентов также в свободном доступе должны быть бланки форм-извещений, которые могут размещаться на специальных подставках с надписью «Здесь Вы можете заполнить извещение о побочной реакции лекарственных средств».

Выводы

ФН является важнейшим элементом системы контроля эффективности, качества и безопасности зарегистрированных в России ЛП. Усиливая меры безопасности при применении ЛП и обеспечивая активное участие всех субъектов обращения ЛС в системе ФН можно значительно снизить риски и частоту возникновения НПР и осложнений лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двойникова Н.А. Особенности нежелательных побочных реакций при фармакотерапии больных пожилого и детского возраста в Прибайкалье: Автореф… дис. канд. мед. наук. – Улан-Удэ, 2015. – 21 с.

2. Мымрина А.Л., Геллер Л.Н. Фармацевтическая помощь стационарным больным с позиций фармакоэкологической безопасности // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – №4. – С. 16-19.

3. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (Формулярная система). – Вып XVII. – М.: Видокс, 2016. – С. 983-986.

4. Хрестоматия фармацевтического качества / Ю.В. Подпружников и др. ; под общ. редакцией А.А. Ишмухаметова. – М.: ООО «Группа Ремедиум», 2015. – 432 с.

SUMMARY

PHARMACOVIGILANCE OPERATION AT THE REGIONAL LEVEL

Posokhina, A. A., stud. 4 course of pharmaceutical faculty
Irkutsk State Medical University
664003, Irkutsk, st. Red Rebellion, 1, Russian Federation

In the article the algorithm of interaction of participants of the health care system in the implementation of safety monitoring of medicinal products, evaluated the effectiveness of pharmacovigilance systems in the Russian Federation and offered rational ways of its optimization.

Keywords: *pharmacovigilance, safety, efficacy, safety monitoring of medicines.*

REFERENCES

1. Dvoinikova N.A Features undesired side reactions at the pharmacotherapy of elderly and children's age in the Baikal region, Cand. dis. cand. honey. Sciences. – Ulan-Ude, 2015. – 21 p.

2. Mymrina A.L, Geller L.N Pharmaceutical care inpatients from the standpoint of safety farmakoekologicheskoy//Siberian Journal of Medicine. – 2016. – №4. – p. 16.

3. Federal guidelines on the use of drugs (formulary system). – Issue XVII. – M .: Vidoks, 2016. – P. 983-986.

4. Readings of pharmaceutical grade / JV Podpruzhnikov et al.; under the total. Edited by AA Ishmukhametova. – M .: OOO «Remedium Group», 2015. – 432 p.

ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЧЕРЕЗ ИНТЕРНЕТ-АПТЕКИ

Постников В.А., интерн
Руководитель: **Наркевич И.А.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** postal.26.stav@mail.ru

Проведен обзор и нормативно-правовая оценка реализации лекарственных препаратов через сеть Интернет (интернет-аптеки).

Ключевые слова: *интернет-аптека, интернет-заказ, лекарственные средства.*

На сегодняшний день интернет-торговля является одним из самых быстро прогрессирующих сегментов фармацевтического рынка. Сегодня уже не обязательно отстаивать длинные очереди в аптеках, покупатель может не только заказать необходимое лекарственное средство и впоследствии забрать его в удобное время, но и заказать доставку на дом. Однако остается открытым вопрос: законна ли такая деятельность аптечных учреждений (организаций)?

Фармацевтическая деятельность – это деятельность, включающая в себя оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение, перевозку и(или) розничную торговлю лекарственными препаратами, их отпуск, хранение, перевозку, изготовление лекарственных препаратов [1].

Следует отметить, что прямого запрета на продажу лекарственных средств посредством онлайн-сервисов нет, но также необходимо понимать, что продажа лекарственных средств через сеть Интернет – это такая же часть фармацевтической деятельности, как и отпуск лекарств через аптеки, а значит, для этого требуется наличие соответствующей лицензии, которая предписывает исполнения ряда требований

к соискателю. Однако отдельной лицензии, предполагающей интернет-торговлю или дистанционную торговлю лекарственными средствами, не предусмотрено. Следовательно, соискателю лицензии необходимо получить лицензию на осуществление розничной торговли лекарственными средствами. При этом отпуск лекарственных средств согласно Федеральному закону № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» может осуществляться только в аптеках, аптечных пунктах, а также аптечных киосках. Следовательно, интернет-аптека должна соответствовать всем требованиям, предъявляемым к аптечным организациям в целом, одним из которых является наличие помещений и оборудования для осуществления фармацевтической деятельности, что фактически предполагает наличие стационарного объекта торговли [1,2].

Также необходимо отметить ограничения, налагаемые на торговлю лекарственными средствами, например, существует запрет на дистанционную торговлю товарами, «свободная реализация которых запрещена или ограничена законодательством» [3]. В свою очередь, перечень таких товаров раскрыт в Указе Президента РФ № 179 от 22.02.92 «О видах продукции, свободная реализация которых запрещена» и включает лекарственные средства [4]. Помимо этого, в России действует запрет на торговлю лекарственными средствами вне стационарных мест торговли [5].

Таким образом, однозначная трактовка действующего законодательства позволяет сделать вывод, что дистанционная продажа и доставка лекарственных средств является противоправной, за исключением случаев, прямо предусмотренных законом [6].

Анализ существующих на данный момент интернет-аптек показал, что довольно часто аптечные учреждения ограничиваются продажей лекарственных средств путем самовывоза, то есть покупатель формирует корзину с необходимыми ему лекарственными средствами в Интернете, а позже самостоятельно оплачивает и получает товар в реально существующей аптеке.

Однако в условиях правовой неопределенности аптечные организации используют и другие механизмы реализации фармацевтических товаров и доставки лекарственных средств на дом больному. Например, непосредственно договор купли-продажи заключается между курьером и аптечным учреждением в рамках стационарного места торговли. При этом отношения, возникающие между больным и курьером, можно квалифицировать как агентский договор или договор поручения. Соответственно, доставку на дом осуществляет не само аптечное учреждение, а курьер в качестве физического лица [7].

Отдельно нужно сказать о возможности отправки лекарств при помощи услуг почтовой связи. Такой способ доставки нормативно не запрещен. Однако очевидная невозможность выдержать условия температурного режима, сохранности отдельных видов тары (в частности, ампул) делает этот способ доставки нежелательным [8].

В спектре рассмотрения административных правонарушений, которые допускаются многими интернет-аптеками, можно выделить такие, как:

- осуществление предпринимательской деятельности без государственной регистрации или без специального разрешения (лицензии) (ст. 14.1 КоАП РФ)
- незаконная продажа товаров, свободная реализация которых запрещена или ограничена (ст. 14.2 КоАП РФ)
- обращение контрафактных, недоброкачественных лекарственных средств и медицинских изделий (ст. 6.33 КоАП РФ) [9].

Вывод

На данный момент, у аптечных учреждений есть два способа законно использовать Интернет в своих интересах. Во-первых, это размещение на сайте информации о лекарственных средствах и их наличии в аптеке без возможности заказать препарат. А во-вторых, интернет-сайт как служба заказов, где покупатель может заказать необходимое лекарственное средство, а в дальнейшем самостоятельно за ним приехать и оплатить его.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ // Собр. законодательства РФ. – 2010. – № 16, ст. 1815.

2. О лицензировании фармацевтической деятельности : постановление Правительства Российской Федерации от 22.12.2011 г. № 1081 // Собр. законодательства РФ. – 2012. – № 1, ст. 126.

3. Об утверждении правил продажи товаров дистанционным способом : постановление Правительства Российской Федерации от 27.09.2007 г. № 612 // Собр. законодательства РФ. – 2007. – № 41, ст. 4894.

4. О видах продукции (работ, услуг) и отходов производства, свободная реализация которых запрещена : Указ Президента Российской Федерации от 22.02.1992 г. № 179 // Российская газета. – 1992. – № 61.

5. Об утверждении правил продажи отдельных видов товаров: постановление Правительства Российской Федерации от 19.01.1998 г. № 55 // Собр. законодательства РФ. – 1998. – № 4, ст. 482.

6. О статусе Героев Советского Союза, Героев Российской Федерации и полных кавалеров ордена Славы : закон Российской Федерации от 15.01.1993 г.

7. Гражданский кодекс Российской Федерации от 26.01.1996 № 14-ФЗ. Часть 2 // Собр. законода- тельства РФ. – 1996. – № 5, ст. 410.

8. О почтовой связи : Федеральный закон Российской Федерации от 17.09.1999 г. № 176 ФЗ // Собр. законодательства РФ. – 1999. – № 29, ст. 3697.

9. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 № 195-ФЗ // Собр. законодательства РФ. – 2002. – № 1 (ч. 1), ст. 1.

SUMMARY

LEGAL ASPECTS OF THE DISPENSATION OF MEDICINAL PRODUCTS THROUGH ONLINE PHARMACIES

Postnikov V. A., Intern
Saint-Petersburg state chemical-pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The review and legal assessment of the implementation of medicines through the Internet (online pharmacy).

Keywords: *online pharmacy, online order, medicines.*

REFERENCES

1. On circulation of medicines: the Federal law of the Russian Federation from 12.04.2010 No. 61-FZ // SOBR. legislation of the Russian Federation. – 2010. – No. 16, p. 1815.

2. On licensing of pharmaceutical activities : regulation of the Government of the Russian Federation of 22.12.2011 No. 1081 // Coll. legislation of the Russian Federation. – 2012. No. 1, p. 126.

3. About approval of rules of sale of goods remote way : regulation of the Government of the Russian Federation dated 27.09.2007, № 612 // Coll. legislation of the Russian Federation. – 2007. No. 41, p. 4894.

4. About the types of products (works, services) and waste products, free sale of which is prohibited : the decree of the President of the Russian Federation of 22.02.1992 № 179 // the Russian newspaper. – 1992. – No. 61.

5. About approval of rules of sale of separate kinds of the goods: regulation of the Government of the Russian Federation of 19.01.1998, № 55 // Coll. legislation of the Russian Federation. – 1998. No. 4, p 482.

6. To the status of Heroes of Soviet Union, heroes of the Russian Federation and full gentlemen of order of Glory : the law of the Russian Federation dated 15.01.1993 G.

7. The civil code of the Russian Federation from 26.01.1996 № 14-FZ. Part 2 // Coll. legislation of the Russian Federation. – 1996. No. 5, p. 410.

8. On the postal service : the Federal law of the Russian Federation dated 17.09.1999, No. 176 FZ // Coll. legislation of the Russian Federation. – 1999. – No. 29, p. 3697.

9. Code of the Russian Federation about administrative offences from 30.12.2001 № 195 – FZ // SOBR. legislation of the Russian Federation. – 2002. – No. 1 (part 1) p. 1.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ристич С.З., студ. 4 курса
Руководитель: **Лин А.А.,** д.ф.н., к.э.н., проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

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

Проведен анализ нормативной документации и практики государственной регистрации на территории Российской Федерации. Рассмотрены и подытожены основные предпосылки появления биологических аналогов на отечественном рынке.

***Ключевые слова*:** *государственная регистрация, биологический аналог.*

Говоря о обращении лекарственных препаратов одним из самых важнейших этапов является государственная регистрация. Лекарственные препараты вводятся в гражданский оборот на территории Российской Федерации (далее – РФ), если они зарегистрированы соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. [1] Основными действующими лицами в проведении процедуры государственной регистрации с одной стороны является разработчик лекарственного препарата для медицинского применения, а с другой регистрирующего органа. Федеральный орган осуществляющий данную процедуру – Министерство здравоохранения РФ. В структуре министерства существует соответствующий Департамент, который непосредственно исполняет государственную услугу по государственной регистрации (далее – государственная услуга). Период осуществления государственной услуги не может превышать сто шестьдесят рабочих дней с подачи заявления о государственной регистрации лекарственного препарата. Следует отметить, что государственная регистрация является обязательной процедурой, предшествующей выводу препарата на рынок. Для ее прохождения предшествует ряд других действий. Таких как экспертизы лекарственных средств и этической экспертизы о возможности проведения клинического исследования регистрируемого лекарственного препарата для медицинского применения. По сути, государственная регистрация завершающий шаг к выводу в обращение лекарственных препаратов. Представляющий совокупность административных процедур, проводимых для обеспечения качества и безопасности лекарственных препаратов. Основной же целью регистрационного процесса является оценка соотношения пользы и риска лекарственного препарата, на основании представленных разработчиком материалов.

Обсуждая вывод в обращение лекарственных препаратов, нельзя не упомянуть о биологических аналогах оригинальных лекарственных препаратов. Под биологическим аналогом (далее – биоаналог) в простой формулировке следует понимать, биологический лекарственный препарат схожий по ряду параметров с оригинальным лекарственным препаратом и допущенный к обращению по истечению защиты патента. Не стоит сравнивать биоаналог с дженериковым лекарственным препаратом, так как они имеют между собой много отличий. Как в цене разработки и процедуре регистрации, так и в структуре самой активной молекулы и методом производства. Одним из основных критериев к государственной регистрации биоанолога -подтверждение биологической эквивалентности по отношению к оригинальному биологическому лекарственному препарату. Основными группами препаратов, выводимых на рынок бионалогов являются: моноклональные антитела (МКА), инсулины, факторы свертывания крови и др. На территории РФ сильным толчком к производству отечественных биоаналогов послужили два факта. Первый это поддержка государством фармацевтической отрасли всей в целом, путем создания Федерально-целевых программ (далее – ФЦП). А вторым фактом стало окончание действия защиты патентов на ряд зарубежных оригинальных биологических лекарственных препаратов. По статистике экспертов можно отметить, что, в России на долю биотехнологических препаратов приходится около 13%, или 2,4 млрд долларов. По прогнозам экспертов, к 2018 году рынок достигнет объема в 4,2 млрд долларов. На сегодня большая часть биопрепаратов на российском рынке – импортного происхождения. Однако уже к 2020 году, согласно госпрограмме «Фарма 2020», до 50% всех потребляемых в стране лекарств должны будут производиться в России. [3] Следует отметь факт того, что при выводе в обращение конкурентного биоаналога цена

становится доступной, так как она на 20-30% ниже чем у оригинального биологического препарата. Это позволяет рационально и более многогранно использовать бюджетные средства в пользу пациентов.

Государственная регистрация биоаналогов носит свои особенности. Например, при регистрации биоаналога следует помнить, что заявление о государственной регистрации можно подавать лишь по истечении трех летнего срока со дня осуществления государственной регистрации оригинального биологического лекарственного препарата. Также к воспроизведенным биологическим лекарственным препаратам не может применяться ускоренная процедура регистрации.

Вывод

Как было отмечено выше, государственная регистрация имеет колоссальное значение при выводе лекарственного препарата в обращение. Она позволяет регулировать качественные и стоимостные характеристики лекарственного препарата. А дальнейшая гармонизация регистрационного процесса с другими мировыми державами открывает новые возможности развития отечественной фармацевтической отрасли.

ЛИТЕРАТУРА

1. ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств», от 12 апреля 2010 года.

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22 октября 2012 года №428н «Об утверждении Административного регламента Министерства здравоохранения Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения»

3. http://spb.rbcplus.ru/news/5677d2807a8aa95888d51024

4. ГОСТ Р 52379-2005

5. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»

6. Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 N 755н (ред. от 01.11.2013)

7. Приказ Минздрава России от 29.11.2012 N 986н «Об утверждении Положения о Совете по этике»

8. ГОСТ Р 53434-2009

9. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»

10. Приказ Минздрава России от 09.02.2016 N 80н «Об утверждении порядка ведения государственного реестра лекарственных средств для медицинского применения»

11. Приказ Минздрава России от 26.05.2016 N 320н «Об утверждении формы регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения»

SUMMARY

STATE REGISTRY OF BIOLOGICAL ANALOGUE

Ristich S.Z., 4th year student
Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy
14, Pr.Popova St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

Text of specification standards and practice of State registration in Russian Federation was held. Main promises of biological analogue (biosimillar) appearance were carried out.

Keywords: *state registration, biological analogue (biosimillar).*

REFERENCE

1. Federal law – 61 «On circulation of medicines» dated 12.04.2010

2. Order of the Ministry of Health №428n dated 22.10.2012 «Of approval of administrative provision of the Ministry of Health of Russian Federation in submitting government service in medical product state registration».

3. http://spb.rbcplus.ru/news/5677d2807a8aa95888d51024

4. Russian National Standard 52379-2005

5. Order of the Ministry of Health №200n dated 01.04.2016

6. Order of the Ministry of Health and Social Development №755n dated 26.08.2010
7. Order of the Ministry of Health №986n dated 09.02.2012 «Of approval of standing order of Ethics council.»
8. Russian National Standard 53434-2009
9. Order of the Ministry of Health №199n dated 01.04.2016 «Of approval of rules of good laboratory practice»/
10. Order of the Ministry of Health №80n dated 09.02.2016 «Of approval conduct of the proceeding of medicinal product state registry».
11. Order of the Ministry of Health №320n dated 26.05.2016 «Of approval of the format of medicinal product registration certificate».

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В США НА СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ ПРАВИЛ GMP

Рязанова В.П., маг. 1 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** Varvara.Ryazanova@pharminnotech.com

Проведен обзор законодательной базы, а так же основных нормативно-правовых документов FDA, регулирующих процедуру инспектирования фармацевтических предприятий в США на соответствие требованиям правил GMP.

Ключевые слова: *нормативно-правовое регулирование инспектирования, инспектирование фармацевтических предприятий, FDA, требования правил GMP.*

Правила GMP (Good Manufacturing Practice) – правила надлежащей производственной практики – свод требований к производству лекарственных препаратов, медицинских устройств, изделий для проведения диагностики, пищевых добавок, продуктов питания, а так же активных фармацевтических субстанций. В Соединенных Штатах Америки впервые эти правила были введены в 1963 году, и по настоящее время они являются актуальными.

Надзор за соблюдением правил GMP, а так же безопасностью пищевых продуктов, добавок, лекарственных препаратов и пр. в США осуществляет федеральное агентство департамента здравоохранения и социальных служб США – FDA (Food and Drug Administration).

Законодательной базой деятельности FDA является Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметической продукции FD&C Act (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), который призван обеспечивать безопасность производства продуктов питания, лекарств, медицинского оборудования, косметики, табачных изделий. Так же закон определяет запрещенные действия и наказания, вопросы импорта и экспорта продукции и пр. [1]

Со временем в закон FD&C были внесены несколько поправок, с точки зрения производства лекарственных средств и продуктов питания основными являются [2]:

27 сентября 2007 года Президент США подписал закон о поправках в законе FD&C – закон о пищевых продуктах и лекарственных препаратах FDAAA (Food and Drug Administration Amendments Act of 2007). Этот закон сформирован как комплекс нескольких принятых ранее законов в области производства продуктов питания и лекарств, соответственно он предоставил больше полномочий для FDA. Кроме изменений в существующих законах, FDAAA включает в себя создание фонда Рейгана Юдолла для совершенствования оборота продуктов питания и лекарственных средств, ускорения внедрения инновационных лекарственных средств и повышения безопасности. Кроме этого, закон предусматривает проведение клинических испытаний, создание консультативного комитета, поощрение педиатрической службы и меры для увеличения безопасности продуктов питания и лекарственных средств. Поправки предусматривают улучшение обеспечения FDA ресурсами для информационной поддержки при разработке новых препаратов, в том числе для лечения детей.

9 июля 2012 года был принят закон о безопасности пищевых продуктов и лекарственных препаратов и инноваций FDASIA (Food and Drug Administration Safety and Innovation Act), который призван обеспечивать улучшение охраны здоровья населения за счет поощрения инновационной деятельности для ускорения доступа пациентов к эффективным и безопасным препаратам, повышения безопасности цепочки поставок лекарственных средств и пр.

Для реализации целей, закрепленных в нормативно-правовой базе для регулирования обращения лекарственных средств, необходима процедура тщательного контроля и расследования возможных отклонений – *инспектирование.*

В США документы, регулирующие проведение инспекций на фармацевтических предприятиях включают в себя:

1. Руководство по проведению проверок, принятое в 2016 году, которое регламентирует проведение всех инспекционных процедур. Документ имеет отдельные разделы, посвященные нормативно-правовому обеспечению проверок, отбору проб, подготовкам и проведению инспекций, вопросам импорта продукции, а так же отзывам и непосредственно расследованию отклонений и нарушений, выявленных в ходе инспекции. [3]

2. Руководство по обеспечению соблюдения требований нормативных документов FDA [4], которое объясняет регулирование вопросов, связанных с законами или постановлениями FDA, проведением выездных инспекций и проверок соответствия персонала. Документ включает в себя главы, посвященные определенным темам: общие вопросы производства лекарственных препаратов (вопросы экспорта/импорта, мошенничества, инспектирования, лабораторных исследований и пр.); вопросы производства биопрепаратов, лекарственных средств, пищевых и косметических продуктов, ветеринарных препаратов, а так же медицинских приборов.

3. Руководство по обеспечению соблюдения требований FDA [5] предоставляет инструкции для персонала при проведении проверок на соответствие FD&C и другим законам FDA. В сфере контроля производства лекарственных препаратов есть инструкции по обеспечению соответствия лекарственных препаратов всем требованиям FDA, которые представляют собой комплекс отдельных документов, регламентирующих одобрение предстоящего аудита, непосредственно процессы инспектирования различных видов препаратов и т.д.

4. Руководство по проверкам систем качества принято в 1999 году. Данный документ предоставляет инструкции по проведению инспекций на соответствие изделий медицинского назначения в системе качества требованиям GMP. [6]

Вывод

При организации инспектирования на соблюдение требований правил GMP в России могут быть использованы принципы и подходы, содержащиеся в нормативно-правовой документации по инспектированию фармацевтических предприятий, разработанные FDA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/default.htm (дата обращения 30.01.16)

2. Selected Amendments to the FD&C Act [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/default.htm (дата обращения 10.02.17)

3. Investigations Operations Manual [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/iceci/inspections/iom/default.htm (дата обращения 1.02.16)

4. Manual of Compliance Policy Guides [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/default.htm (дата обращения 1.02.16)

5. Compliance Program Guidance Manual (CPGM) [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/default.htm (дата обращения 1.02.16)

6. Quality Systems [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074883.htm (дата обращения 1.02.16)

SUMMARY

NORMATIVE AND LEGAL REGULATION OF THE INSPECTION PROCEDURE OF PHARMACEUTICAL COMPANYS IN THE UNITED STATES OF AMERICA FOR COMPLIANCE WITH GMP RULES.

Ryazanova V.P., 1st year master student
St. Peterburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Peterburg, 197376, Russian Federation

The review of the legislative framework and legal FDA documents governing the inspection process of pharmaceutical companies in the US for compliance with the requirements of GMP has been done.

Keywords: *legal regulation of inspections, inspection of pharmaceutical companies, FDA, requirements of the GMP rules.*

REFERENCES

1. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [Electronic resource] – Access mode: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/default.htm (date of the application 30.01.16)

2. Selected Amendments to the FD&C Act [Electronic resource] – Access mode: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/default.htm (date of the application 10.02.17)

3. Investigations Operations Manual [Electronic resource] – Access mode: http://www.fda.gov/iceci/inspections/iom/default.htm (date of the application 1.02.16)

4. Manual of Compliance Policy Guides [Electronic resource] – Access mode: http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/default.htm (date of the application 1.02.16)

5. Compliance Program Guidance Manual (CPGM) [Electronic resource] – Access mode: http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/ComplianceProgramManual/default.htm (date of the application 1.02.16)

6. Quality Systems [Electronic resource] – Access mode: http://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074883.htm (date of the application 1.02.16)

РОЛЬ АМИНОПЕНИЦИЛЛИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

Сангинова Н.С., асс. кафедры фармации
Руководитель: **Савченкова Л.В.**, доктор мед.наук, профессор
Таджикский национальный университет,
734025, г. Душанбе, проспект Рудаки, 17, Республика Таджикистан

***E-mail*:** nilu-24@mail.ru

Проведенное исследование показало, что интерес среди врачей к антимикробным препаратам пенициллинового ряда в динамике за 5 лет снизился практически вдвое. При этом указанная динамика обусловлена исключительно за счет утраты интереса к ампициллину, т.к. потребление амоксициллина сохранилось на одном, хотя и очень низком уровне. При этом, выбор лекарственного препарата для лечения внебольничной пневмонии всегда остается за лечащим врачом, с учетом имеющихся клинических рекомендаций, протоколов оказания медицинской помощи и результатов микробиологического исследования.

Ключевые слова: *фармакоэпидемиология, внебольничная пневмония, антимикробные препараты.*

Пневмония, как и много лет назад является серьезным заболеванием, несущим угрозу жизни и здоровью населения во всех регионах планеты. Так, согласно статистике ВОЗ, пневмония входит в список 10 самых распространенных причин смерти во всем мире. Острая пневмония встречается у 10-14 человек из 1000, в возрастной группе старше 50 лет – у 17 человек из 1000, при этом летальность при среднетяжелом

и тяжелом течении составляет 10%. В 2012г. пневмония стала причиной смерти 3,1 млн. людей. Она также является самой частой причиной смерти детей до 5 лет. В 2015 году от пневмонии умерли 920 136 детей в возрасте до 5 лет, что составляет 15% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет во всем мире. Пневмония распространена повсеместно, но в наибольшей степени дети и семьи страдают от этой болезни в Южной Азии и африканских странах, расположенных к югу от пустыни Сахара [4].

Пневмония создает экономическое бремя, как на государственном, так и на индивидуальном уровне – от пропущенных рабочих дней и затрат на лечение, до серьезных осложнений после болезни. Ежегодно в Европе на лечение пневмонии тратится 10,1 млрд. евро.

Несмотря на внедрение новых антимикробных препаратов (АМП), актуальность проблемы заболеваемости острой пневмонией сохраняется, также сохраняется высокий процент осложнений и летальность от пневмоний. Несвоевременная и неполноценная диагностика, увеличение числа случаев лекарственной устойчивости и частое отсутствие комплексного подхода к терапии приводят к учащению затяжного течения и к росту числа осложнений (до 25% случаев) [1].

Проблема рациональной антибактериальной терапии пневмонии не теряет актуальности и в настоящее время. Наличие большого выбора АМП, с одной стороны, расширяет возможности лечения различных инфекций, а с другой – требует осведомленности врача о многочисленных антибиотиках и их свойствах, умения ориентироваться в вопросах микробиологии, клинической фармакологии и других смежных дисциплинах [2]. Проблема отсутствия должного успеха в лечении пневмонии заключается еще и в том, что первично антибактериальное лечение назначается эмпирически с учетом лишь анамнеза, клинической картины заболевания и эпидемиологической ситуации в регионе.

Стандартами лечения легкой и среднетяжелой внебольничной пневмонии (ВП) в странах с высоким уровнем здравоохранения (США, Канада, Западная Европа), а также современными Российскими рекомендациями в качестве препаратов первого выбора предлагаются пероральные формы аминопенициллинов, и современные макролиды, эффективные не только в отношении пневмококка и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы), но и в отношении гемофильной палочки [4].

Аминопенициллины – полусинтетические пенициллины широкого спектра действия (ампициллин и амоксициллин). Несмотря на то, что они не устойчивы по отношению к бактериальным пенициллиназам и не эффективны в отношении синегнойной палочки, спектр их действия настолько широк, что стало возможным эффективное лечение инфекций, вызываемых клинически значимыми грамотрицательными микроорганизмами [1,5]. В России доля резистентных к пенициллину пневмококков среди всех Streptococcus pneumoniae, не превышает 4–5%, хотя в ряде европейских стран (Франция, Испания, Венгрия) – это число в несколько раз больше. В Республике Таджикистан такого рода исследования не проводились, что и составило предмет нынешнего исследования.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 393 историй болезни пациентов, лечившихся по поводу ВП в клинической больнице г. Худжанд Республики Таджикистан за период 2011-2015 гг. Оценивали использование препаратов из группы аминопенициллинов согласно индексу ATC/DDD ВОЗ [6]. В качестве единицы измерения использовалось количество граммов активного вещества, с дальнейшим расчетом показателя DDD/100 койко-дней и % от общей DDD. Для учета результатов исследования, расчетов описательной статистики, использовали программные ресурсы пакета Microsoft Office Excel, 2007.

Результаты

Проведенные исследования показали, что несмотря на имеющиеся международные рекомендации, а также имеющийся опыт лечения ВП в мире, использование в качестве стартовой антибактериальной терапии ВП препаратов из группы пенициллинов составляет лишь 11%. Так, % от общей DDD аминопенициллинов среди всех использованных АМП составляет в разные годы 1,91-7,08%. При этом важно отметить, что если в 2011 г. этот показатель составлял 7,08%, то в 2015 г – 3,56%, т.е. использование АМП пенициллинового ряда снизилось практически в два раза. Этот вывод подтверждается при анализе такого показателя как количество DDD /100 койко-дней (0,4 DDD в 2011 г и 0,26 DDD в 2015г). При этом, среди препаратов пенициллинового ряда преимущественно применяли ампициллин (общая DDD которого составила в 2011г – 28 DDD, а в 2015г – 14 DDD) и амоксициллин (общая DDD как в 2011г, так и в 2015 г составила 10,5 DDD).

Вывод

Из полученных данных видно, что интерес среди врачей к АМП пенициллинового ряда в динамике за 5 лет снизился практически вдвое. При этом указанная динамика обусловлена исключительно за счет утраты интереса к ампициллину, т.к. потребление амоксициллина сохранилось на одном, хотя и очень низком уровне. При этом, выбор лекарственного препарата для лечения ВП всегда остается за лечащим врачом, с учетом имеющихся клинических рекомендаций, протоколов оказания медицинской помощи и результатов микробиологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березняков И. Амоксициллин: портрет на фоне болезней и антибиотиков // Провизор. – 2000. – №1. – С. 107-111.

2. Дворецкий Л.И. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике// Л.И. Дворецкий, С.В. Яковлев // Лечащий врач. – 2003. – №8. – С. 211-218.

3. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/

4. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. 2007 Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. www.antibiotic.ru/ab/007-11.shtml.

5. Морозов С.Ю. Роль полусинтетических незащищенных пенициллинов в лечении внебольничной пневмонии / С.Ю.Морозов // РМЖ. – 2009. – №4. – С. 300-306.

6. Guidelines for ATC classification and DDD assignment [Electronic resource]. Mode of access: http://www.whocc.no/ atc_ddd_index

SUMMARY

This research showed that interest among doctors to antimicrobial preparations of penicillin in a dynamics for 5 years went down practically twice. Thus the indicated dynamics is conditioned exceptionally due to the loss of interest in an ampicillin, as a consumption of amokcicillin was saved on one, though very low level. Thus, the choice of medicinal preparation for treatment of pneumonia is conducted by a doctor, taking into account present clinical recommendations, protocols of providing of medicare and results of microbiological research.

Keywords: *pharmacoepidemiologia, pneumonia, antimicrobial preparations.*

REFERENCES

1. Berezniakov.I. Amoxicillin: portrait on a background illnesses and antibiotics // Pharmacist. 2000; 1: 107-111.

2. Dyoretskiy L.I. Mistakes in antibacterial therapy of infections of respiratory tracts in ambulatory practice// L.I. Dyoretskiy, C.V.Iakovlev // Treating doctor. 2003; 8: 211-218.

3. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/

4. Strachunskiy L.S., Beliusov Y.B., Kozlov S.N. 2007 Practical guidance on an antiinfectious chemotherapy. www.antibiotic.ru/ab/007-11.shtml.

5. Morozov S.Y. A role of semisynthetic unprotected penicillins is in treatment of pneumonia / S.Y.Morozov // RMZH. 2009; 4: 300-306.

6. Guidelines of for telephone EXCHANGES of classification and DDD assignment [Electronic resource]. Mode of access: http://www.whocc.no/ atc _ ddd _ index.

КАДРОВАЯ ПОЛИТИКА ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Сидоров К.О., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Марченко Н.В**., к.фарм.н, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: kirill.sidorov@pharminnotech.com

Локализация производства фармацевтических компаний в Российской Федерации является одним из способов по реализации стратегии импортозамещения в фармацевтической отрасли. Однако сам процесс локализации предъявляет требования к высококвалифицированным кадрам, занятым на таких производствах. Сотрудникам необходимы навыки и умения, позволяющие наиболее полно реализовать весь потенциал предприятия.

Ключевые слова: *локализация, лекарственные препараты, фармацевтические производители.*

Кадровое обеспечение является одним из необходимых условий для развития локального производства лекарственных препаратов (ЛП) в Российской Федерации. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы» [1] ставит перед собой цель развить инновационную фармацевтическую и медицинскую промышленность, довести ее до мирового уровня. Для модернизации фармацевтической промышленности по инновационному пути развития необходимы кадры, обладающие нужным уровнем компетенций и способные решать широкий спектр поставленных перед ними задач. Для этого необходимо ввести целенаправленную подготовку кадров для фармацевтической промышленности в системе высшего и среднего профессионального образования. Определение набора формируемых компетенции выпускников, ориентированных на работу в сфере разработки и производства инновационных ЛП, должно быть обсуждено и согласовано с представителями отрасли и Ассоциацией российских фармацевтических представителей.

Процесс подготовки высокоспециализированных кадров для фармацевтической отрасли через аспирантуру, магистратуру и бакалавриат – длительный процесс, поэтому перспективным способом является реализация в системе дополнительного профессионального образования программ повышения квалификации и переподготовки специалистов для перехода на инновационный путь развития разработки и производства ЛП, позволяющих приступить к осуществлению профессиональной деятельности непосредственно после окончания обучения [2].

Для стимулирования востребованности освоения образовательных программ по инновационным методам разработки и производства ЛП увязывать предоставление государственной поддержки отечественным производителям ЛП со следующими обязательствами получателей:

- направление абитуриентов для целевого приема в профильные образовательные учреждения, реализующие образовательные программы по направлению подготовки, связанным с разработкой и производством ЛП;
- предоставление мест для прохождения практики студентов, обучающихся по этим направлениям;
- направление специалистов для повышения квалификации и переподготовки, ориентированной на инновационные методы разработки и производства ЛП, в системе дополнительного профессионального образования профильных вузов.

Обладая высококвалифицированными кадрами в области получения новых ЛП природного и синтетического происхождения, разработки технологии лекарственных средств и готовых лекарственных форм и их патентной защиты, контроля качества и безопасности лекарственных средств фармацевтические компании смогут наиболее эффективно осуществлять свою стратегию по развитию ассортиментного портфеля и укреплению своей позиции на отечественном фармацевтическом рынке.

Таким образом, адекватная кадровая политика позволяет решать важные научные и технологические задачи производства ЛП и вспомогательных веществ, что, в конечном итоге, позволяет заложить фундамент лекарственной безопасности государства, обеспечить успешное выполнение программ импортозамещения и создания российских инновационных лекарств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 17.02.2011 г. № 91 «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

2. И.А. Наркевич, Е.О. Трофимова, Т.Ю. Дельвиг-Каменская. Проблема подготовки кадров для российской фармацевтической отрасли и пути ее преодоления. // Инновации. – 2013. – № 7 (177).

SUMMARY

PERSONNEL POLICY LOCALIZED PHARMACEUTICAL COMPANIES

Sidorov K.O., 2th year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Localization of production of pharmaceutical companies in the Russian Federation is one of the ways to implement the strategy of import substitution in the pharmaceutical industry. However, the process of localization requires highly skilled personnel engaged in such industries. Staff members with the necessary skills, allowing realizing the full potential of the enterprise.

Keywords: *localization, medicines, pharmaceutical manufacturer.*

REFERENCES

1. The decree of the RF Government dated 17.02.2011, № 91 «On the Federal target program «Development of pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period till 2020 and further prospect».

2. I.A. Narkevich, E.O. Trofimova, T.Y. Delvig-Kamenskaya. The problem of training personnel for the Russian pharmaceutical industry and ways of its overcoming. // Innovation. – 2013. – № 7 (177).

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ПЕДИАТРИИ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Сиукаева Д.Д., асс. кафедры УЭФ, Баяндуров Д.А., студ. 4 курса,
Емелина О.С., студ. 4 курса, Савельева Д.В., студ. 4 курса, Павленко Н.И., студ. 4 курса
Руководители: **Наркевич И.А.,** доктор фарм. наук, проф.**, Немятых О.Д.,** доктор фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** siukaeva.dina@pharminnotech.com

В статье приведен комплексный анализ ключевых векторов терапии внебольничной пневмонии в педиатрической практике. Выявлено, что подходы фармакологической коррекции внебольничной пневмонии у детей базируются на использовании антибактериальных препаратов, представленных преимущественно цефалоспоринами III поколения (53,9%), макролидами (20,5%) и аминогликозидами (19,8%). Наряду с антибиотикотерапией, у 98,3% применяются препараты для лечения заболеваний органов дыхания. Установлено, что подвержены данной инфекционной патологии в первую очередь дети до трех лет (31,2%), преимущественно мальчики (55,7%). При этом возбудителями в подавляющем числе случаев являются Mycoplasma pneumoniae (34,3%) и Streptococcus pneumoniae (23,1%).

Ключевые слова: *внебольничная пневмония, антибиотики, педиатрия*

Морфофункциональная незрелость формирующегося организма ребенка, а также достаточно широкий спектр потенциальных возбудителей пневмонии обуславливают высокую частоту возникновения патологии у детей. Так, пневмонию диагностируют у 20 из 1000 детей первого года жизни, у 40 из 1000 пациентов в дошкольном возрасте, а в школьном и подростковом возрасте диагноз регистрируют в 10 случаях на 1000 детей [1]. Проблема эффективной фармакологической коррекции пневмонии в педиатрии в значительной степени усугубляется монотонно нарастающим уровнем резистентности возбудителей, что, в свою очередь, осложняет клиническое течение патологии, развивающейся в детском организме [2, 3]. Проведенными ранее исследованиями показано, что в клинической практике зачастую используется терапия, базирующаяся на нерациональном использовании лекарственных средств, что влечет за собой высокий риск лекарственных осложнений [4, 5, 6, 7]. В связи с этим представляется актуальным проведение исследований в разрезе терапии внебольничной пневмонии

у детей для определения соответствия современным стандартам рациональной антибактериальной терапии.

Целью работы было провести комплексный анализ подходов к терапии внебольничной пневмонии в детской практике.

Исследования проведены на базе одной из детских многопрофильных больниц г. Санкт-Петербурга. Для достижения поставленной цели был осуществлен ретроспективный анализ 169 историй болезни и оценка листов назначений врачей у пациентов с диагнозом «Внебольничная пневмония», находящихся на стационарном лечении с 01.01.2015 г по 31.12.2015 г. Диагноз «Внебольничная пневмония» во всех случаях был выставлен в случае развития острого заболевания, возникшего во внебольничных условиях и соответствующего критериям диагноза «Внебольничная пневмония», которая была подтверждена данными рентгенологического исследования.

В ходе исследования оценивались такие показатели, как возраст, пол пациентов, время пребывания на стационарном лечении, сопутствующие осложнения, степень тяжести состояния, возбудитель, а также спектр назначаемых лекарственных средств в рамках фармакотерапии.

Анализ распределения пациентов по гендерному признаку позволил прийти к заключению, что данному заболеванию подвержены в большей степени мальчики – 55,7%, девочки составили 44,3% от общего числа больных (рис. 1).

Возраст пациентов колебался от 1 месяца до 17 лет, средняя величина показателя составила 7,8±0,4. Примечательно, что максимальный (31,2%) уровень заболеваемости зафиксирован в группе детей до 3 лет (рис. 2).

Продолжительность пребывания маленьких пациентов на стационарном лечении в зависимости от тяжести патологии и спектра сопутствующих осложнений длилась от 3 до 27 дней (средняя продолжительность составила 10,9±0,3). Наряду с основным диагнозом «Внебольничная пневмония» у 47% пациентов были зарегистрированы сопутствующие заболевания, в т.ч. плеврит – 6,4%, различные формы отитов – 5,8%, ринофарингит – 5,2%, инфекции мочевыводящих путей – 2,9%, бронхит и/или бронхиолиты – 2,3%, бронхиальная астма – 2,3%, аллергический ринит – 2,3%, тонзиллит – 1,7% и др. Анализ степени тяжести состояния на этапе поступления показал, что пациенты со средней степенью тяжести составили 90%, с тяжелой – 10%.

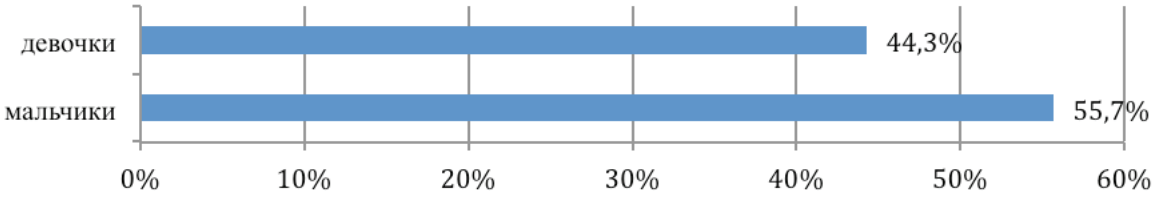


Рис. 1. Распределение пациентов по гендерному типу.

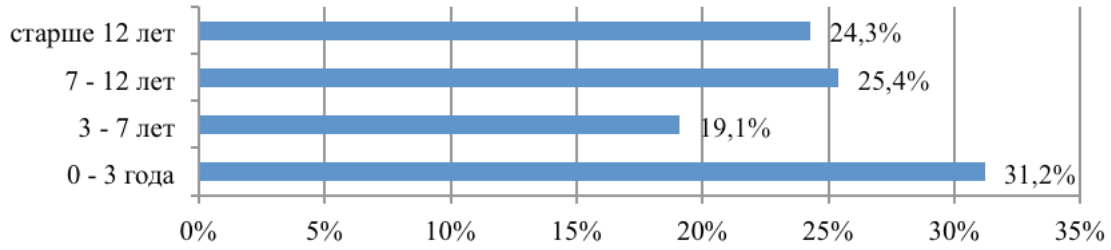


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту.

Возбудителем исследуемой патологии в подавляющем (34,3%) числе случаев обозначена Mycoplasma pneumoniae. Кроме того, довольно часто диагностированы пневмонии, развивающиеся на фоне размножения Streptococcus pneumoniae (23,1%), а также комбинации Mycoplasma pneumoniae и Streptococcus pneumoniae (5,3%), Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae (1,2%). В 36,1% случаев возбудитель не был выявлен.

При анализе «стартовой» терапии выявлено, что в качестве монотерапии назначали цефалоспорины III и IV поколений – 18,2%, комбинации же с последними применялись в 36,0% случаев. Помимо этого,

врачами широко использованы различные комбинации антибактериальных препаратов, а именно: аминогликозиды в сочетании с цефалоспоринами – 19,8%, макролиды в сочетании с цефалоспоринами – 20,5%, карбапенемы в сочетании с цефалоспоринами и макролидами – 1,7%, антибиотики гликопептидной структуры в сочетании с карбапенемами, цефалоспоринами и аминогликозидами – 1,7%, фторхинолоны в сочетании с аминогликозидами, цефалоспоринами, карбапенемами и макролидами – 0,9%, пенициллины в сочетании с цефалоспоринами и макролидами – 0,6%, комбинированные препараты сульфаниламидов и триметоприма, включая производные в комбинации с цефалоспоринами и аминогликозидами – 0,3%, гидразиды в сочетании с цефалоспоринами, аминогликозидами, антибиотиками гликопептидной структуры и фторхинолонами – 0,3% (таблица 1, рис. 3).

Таблица 1

СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Торговое наименование	Действующее вещество	Монотерапия	Комбинированная терапия	Частота в структуре врачебных назначений
J01DD Цефалоспорины III поколения				
Цефтриаксон	Ceftriaxone	15,4% CFT*	30,1% **	45,5%
Цефотаксим	Cefotaxime	1,0% CFX	1,6% (CFX +CFT+AMK; CFX+AZM; CFX +CFT+AZM; CFX +CFT)	2,6%
Сульперазон, Сульперацеф	Cefoperazone + sulbactam	1,5% CFP	3,70% (CFP+AMK)	5,2%
Цефтазидим	Ceftazidime	-	0,6% (CFD+AZM)	0,6%
J01DE Цефалоспорины IV поколения				
Цефомакс	Cefepime	0,3% CFM	-	0,3%
J01GB Аминогликозиды другие				
Амикацин	Amikacin	-	19,8% (AMK+CFT+AZM)	19,8%
J01FA Макролиды				
Азитромицин	*Azithromycin*	-	19,6% (AZM+CFT+SLP+ VNM+LVFL)	19,6%
Кларитромицин	*Clarithromycin*	-	0,6% (CLM+CFT)	0,6%
Вильпрафен	Josamycin	-	0,3% (JSM+CFT+AMK)	0,3%
J01DH Карбапенемы				
Меронем	*Meropenem*	-	1,4% (MRM+VNM+CFT+ AMK+AZM)	1,4%
Имипенем	*Imipenem*	-	0,3% (IMP+LVFL+AZM)	0,3%
J01CR Пенициллины, в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз				
Амписид	Sultamicillin	-	0,3% (STN+AZM+CFP)	0,3%
Бициллин-3	Benzathine benzylpenicillin+ BenylpenicillinProcaine+ Benzylpenicillin	-	0,3% (BIZ-3+CFT+AMK)	0,3%
J01XA Антибиотики гликопептидной структуры				
Ванкомицин	*Vancomycin*	-	1,7% (VNM+MRN+CFT+AMK+AZM)	1,7%
J01MA Фторхинолоны				
Ципрофлоксацин	Ciprofloxacin	-	0,6% (CFT+VNM+CFP+AMK)	0,6%

Торговое наименование	Действующее вещество	Монотерапия	Комбинированная терапия	Частота в структуре врачебных назначений
Таваник	Levofloxacin	-	0,3% (LVFL+IMP+AZM)	0,3%
J01EE Комбинированные препараты сульфаниламидов и триметоприма, включая производные				
Бисептол	Co-trimoxa-zole[sulfame-thoxazole + trimethoprim]	-	0,3% (CO-TRXZ+CFT+AMK)	0,3%
J04AC Гидразиды				
Изониазид	Isoniazid	-	0,3% (IZN+CFP+AMK+VNM+CRFL)	0,3%
ИТОГО		18,2	81,8%	100,0

Примечание: 1.* – Ceftriaxone – CFT, Ceftazidime – CFD, Cefotaxime – CFX, Cefoperazone – CFP, Cefepime – CFM, *Azithromycin* – AZM, Amikacin – AMK, *Vancomycin* – VNM, Levofloxacin – LVFL, *Clarithromycin* – CLM, *Imipenem* – IMP, *Meropenem* – MRN, Benzathine benzylpenicillin + Benzylpenicillin procaine + Benzylpenicillin – BIZ-3, Josamycin -JSM, Sultamicillin – STN, Co-trimoxazole – CO-TRXZ , Isoniazid – IZN, Ciprofloxacin – CRFL. 2. ** – CFT входит в состав подавляющего большинства схем комбинированной терапии.

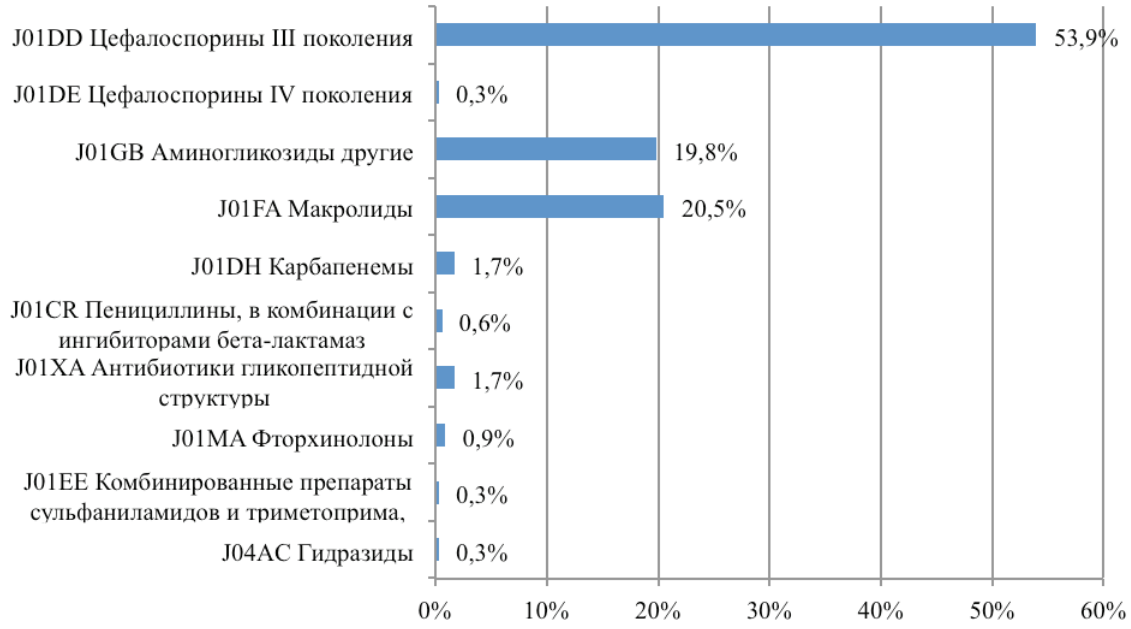


Рис. 3. Структура врачебных назначений антибиотиков при терапии ВП.

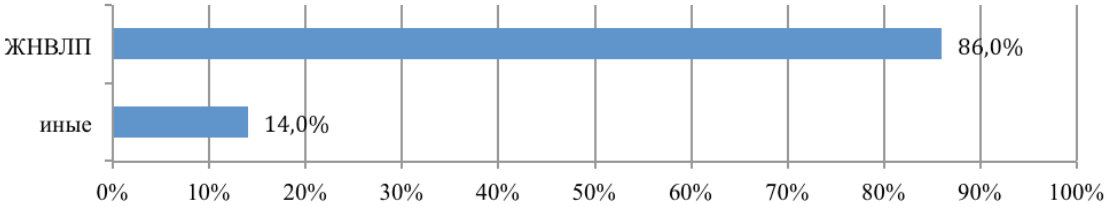


Рис. 4. Структура врачебных назначений антибиотиков при терапии ВП.

Результаты проведенных исследований показали, что при лечении больных с внебольничной пневмонией в условиях стационара наряду с антибиотикотерапией препараты для лечения заболеваний органов дыхания применяли у 98,3% пациентов, в т.ч. лекарственные средства для лечения обструктив-

ных заболеваний дыхательных путей (беродуал, пульмикорт, эреспал) – 75,0%, муколитики (лазолван, флуимуцил) – 98,0%, нестероидные противовоспалительные средства (нурофен, кетонал) применялись у 4,6% пациентов, антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, лоратадин) использовались у 13,8% больных, пробиотики (бифиформ, энтерол, линекс) назначались в 4,6% случаев. В листах назначений встречались также витамины группы В – 1,4%, минералосодержащие препараты – 1,4%, антипиретики (перфалган, анальгин) – 4,0%, противогрибковые препараты (дифлюкан, флуконазол) – 1,7%, перфузионные растворы для внутривенного введения (раствор глюкозы, раствор хлорида натрия) – 1,1%, глюкокортикоиды (преднизолон) – 4,0%, адреномиметики (називин, виброцил) – 13,0%.

Таким образом, проведенный анализ в области обозначенной патологии позволяет утверждать, что подходы фармакологической коррекции инфекционных заболеваний дыхательной системы у педиатрических пациентов базируются на использовании антибактериальных препаратов, представленных преимущественно цефалоспоринами III поколения. При этом спектр назначаемых препаратов иных фармакотерапевтических групп обусловлен особенностями генеза сопутствующих патологий, в большинстве случаев связанных с морфофункциональными изменениями в дыхательной системе ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Информационный бюллетень (ноябрь 2016) [Электронный ресурс]. – 2014. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/.

2. Rohde G. G. U. The role of viruses in CAP // European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia/редакторы: J. Chalmers, M. Pletz, S. Ali berti. 2014. P. 74-87.

3. Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации. – М.: Оригинал-макет, 2015. – 64 с.

4. Наркевич И.А. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, И.И. Басакина, Д.Д, Сиукаева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3(16). – С. 194-201.

5. Наркевич И.А. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы в России / И.А. Наркевич, О.Д. Немятых, Е.В. Кулдыркаева, В.Е. Шумлянская, Д.Д. Сиукаева // Фармация. – 2016 – №7, Т.65. – С. 3-7.

6. O.P. Gudzenko, O.D. Nemyatykh, I.I. Basakina. The invention of drugs for pediatrics: reality and prospects // The Pharma Innovation Journal. 2014. V.2. №12. P. 26-41.

7. Сиукаева Д.Д. Внебольничная пневмония в педиатрии: тактика фармакологической коррекции и центральные аспекты фармакоэкономики. Сиукаева Д.Д., Немятых О.Д. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т.11, №6(66). – С. 114-118.

SUMMARY

ANTIBIOTIC THERAPY COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN PEDIATRICIAN PRACTICE: LOCAL ASPECTS

Siukaeva D.D., Assistant of the Department of Management and Economics Pharmacy,
Bayandurov D.A., 4th year student, Emelina O.S., 4th year student, Savelyeva D.V., 4th year student,
Pavlenko N.I., 4th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14. Prof. Popov St., St. Petersburg. 197376. Russian Federation

The article gives a comprehensive analysis of the key vectors of pharmacoepidemiological treatment of community-acquired pneumonia in pediatrician practice. It was revealed that the approaches of pharmacological correction of community-acquired pneumonia in pediatrician practice are based on the usage of antibacterial drugs, mostly represented by III generation cephalosporins (53,9%), macrolides (20,5%) and aminoglycosides (19,8%). In addition to antibiotic therapy, in 98,3% of cases drugs for the treatment of respiratory diseases are being used. It was established that children under 3 years mostly affected by this disease (31,2%), especially

boys (55,7%). At the same time, the most frequent pathogens are Mycoplasma pneumoniae (34,3%) and Streptococcus pneumoniae (23,1%)

Keywords: *community-acquired pneumonia, antibiotics, pediatrics.*

REFERENCES

1. World Health Organization. Newsletter (November 2016) [electronic resource]. – 2014. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/.

2. Rohde G. G. U. The role of viruses in CAP // European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia / J. Chalmers, M. Pletz, S. Ali berti.- 2014. P. 74–87.

3. Community-acquired pneumonia: clinical guidelines. – M.: 2015. – P.64.

4. Narkevich I.A. Pharmaceutical development of drugs for pediatric practice: fundamental bases and specific features / Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Basakina I.I., Siukaeva D.D. // Drug development and registrarion. – 2016. – №3 (16). – P. 194-201.

5. Narkevich I.A. Pharmacovigilance system: international experience and prospects in Russia / Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Kuldyrkaeva E.V., Shumlyanskaya V.E., Siukaeva D.D. // Fharmatsiya. – 2016. V.65. – №7. P. 3-7.

6. O.P. Gudzenko, O.D. Nemyatykh, I.I. Basakina. The invention of drugs for pediatrics: reality and prospects // The Pharma Innovation Journal. – 2014. V.2. – №12. P.26-41.

7. Siukaeva D.D. Community-acquired pneumonia: tactics of pharmacological correction and central aspects of pharmacoeconomics / Siukaeva D.D., Nemyatykh O.D. // Bashkortostan medical journal. – 2016. – T.11, №6 (66). – P. 114-118.

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА В РОССИИ

Стапель Е.Р., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Лин А.А.,** докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: evgeniya.stapel@pharminnotech.com

Проведено маркетинговое исследование рынка препаратов для лечения псориаза в России. Установлено, что рынок сегмента препаратов для лечения псориаза имеет значительную дифференциацию по объёмам продаж, ценам и является импортозависимым.

Ключевые слова*: фармацевтический рынок, фармацевтический маркетинг, рынок препаратов для лечения псориаза, импортозависимость.*

Псориаз является одним из самых распространенных хронических дерматозов, которым страдает от 1 до 5 % населения мира. Для России этот показатель по официальным данным составляет 2 % (более 2,8 млн. человек) [1]. Объем коммерческого рынка препаратов для лечения псориаза в 2015 г. увеличился на 3,8% по сравнению 2014 г. и составил 158,1 млн. руб, при этом в натуральном выражении уменьшился на 18,3% – 441,8 тыс. упаковок (уп.). Снижение объема коммерческого рынка препаратов для лечения псориаза в натуральном выражение наблюдается с 2012 г.

В данном сегменте дерматологического рынка в России зарегистрировано 9 торговых наименований. Наибольший рост в 2015г. в стоимостном выражение наблюдается у препаратов: «Берестин» (Ретинойды, Россия) – 215,6%, «Ксамиол» (Leo Pharma, Дания) – 162,7%, «Дайвонекс» (Leo Pharma, Дания) – 28,4%. При этом наибольшее падение объема продаж приходится на препарат «Фотосенс» (Ниопик, Россия) и составляет – 91,8% .

В сегменте препаратов для лечения псориаза на коммерческом рынке в России зарегистрировано 7 действующих веществ, 9 торговых наименований. Они представлены 4мя странами-производителями: Россия, Дания, Швейцария, Австрия.

Рисунок 1. Объем коммерческого рынка препаратов для лечения псориаза в 2011-2015 г.г., в млн.руб.
Источник: построено по данным информационной базе IMS Health.

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА КОММЕРЧЕСКОГО РЫНКА РОССИИ В 2015 Г.

Торговое наименование (молекула)	Компания, страна	Объем продаж (тыс. руб.)	Объем продаж (уп.)	Средневзвешенная цена упаковки (руб.)	Доля препарата в сегменте, %
АММИФУРИН (AMMI MAJUS)	VILAR RF, РОССИЯ	3 044,1	4 832	630	1,93
БЕРЕСТИН (BETULA ALBA)	RETINOIDI AOZT RF, РОССИЯ	675,0	5 921	114	0,43
ДАЙВОБЕТ (BETAMETHASONE, CALCIPOTRIOL)	LEO PHARMACEU. PROD, ДАНИЯ	75 871,4	57 411	1 322	48,00
ДАЙВОНЕКС (CALCIPOTRIOL)	LEO PHARMACEU. PROD, ДАНИЯ	43 220,4	53 530	807	27,34
ДЕГОТЬ БЕРЕЗОВЫЙ (BETULA ALBA)	GALENOFARM RF, РОССИЯ	13 307,6	304 547	44	8,42
КСАМИОЛ (BETAMETHASONE, CALCIPOTRIOL)	LEO PHARMACEU. PROD, ДАНИЯ	20 485,7	14 996	1 366	12,96
НЕОТИГАЗОН (ACITRETIN)	ROCHE, ШВЕЙЦАРИЯ	928,3	433	2 144	0,59
ОКСОРАЛЕН (METHOXSALEN)	GEROT, АВСТРИЯ	29,2	113	258	0,02
ФОТОСЕНС (PHTALOCYANINE)	NIOPIC GNC RF, РОССИЯ	517,7	48	10 786	0,33

Источник: рассчитано по данным информационной базе IMS Health

Как следует из данных таблицы, наибольший объем реализации в стоимостном выражении приходится на препараты: «Дайвобет» (Leo Pharma, Дания) – 75 871,4 тыс. руб., «Дайвонекс» (Leo Pharma, Дания) – 43 220,4 тыс. руб., «Ксамиол» (Leo Pharma, Дания) – 20 485,7 тыс. руб. По натуральным показателям наибольшая доля реализации приходится на препараты для лечения псориаза: «Деготь берёзовый» (Галенофарм, Россия) – 304 547 уп., «Дайвобет», Leo Pharma, Дания – 57 411 уп., «Дайвонекс»

(Leo Pharma, Дания) – 53 530 уп. Наименьший объем реализации в стоимостном выражении приходится на «Оксорален» Gerot, Австрия (29,2 тыс. руб.). Самая высокая средняя цена упаковки в 2015 г. наблюдалась у лекарственного средства «Фотосенс» (Ниопин, Россия), она составила 10 786 руб., далее у препарата «Неотигазон» (Roche, Швейцария) средняя цена составила 2 144 руб. На третьем месте «Ксамиол» (Leo Pharma, Дания), в котором средняя цена упаковки в 2015 г. составила 1 366 руб. Самая низкая средняя цена упаковки в 2015 г. наблюдалась у препарата «Деготь берёзовый» (Галенофарм, Россия) – 44 руб. Самую большую долю сегмента препаратов для лечения псориаза в 2015 г. занимает «Дайвобет» – 48%, далее «Дайвонекс» – 27,34%. В сегменте препаратов для лечения псориаза доля отечественных равна 11,1%.

Рисунок 2. Объем коммерческого рынка препаратов для лечения псориаза в 2011-2015 г.г., в тыс.уп.
Источник: построено по данным информационной базе IMS Health.

Таким образом, в результате исследования установлено, что рынок сегмента препаратов для лечения псориаза имеет значительную дифференциацию по объёмам продаж, ценам и является импортозависимым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толмачева Н.В. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза / Н.В. Толмачева, А.С. Анисимова // Фундаментальные исследования. – 2015. − № 1. – С.2118-2121.

SUMMARY

MARKETING RESEARCH OF MEDICINE FOR PSORIASIS TREATMENT IN RUSSIA

Stapel E. R., 2nd year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Marketing research of psoriasis medicine was conducted on the Russian market. It's stated that market segment of psoriasis medicine has a significant differentiation in sales volume, pricing and depends on import.

Keywords*: pharmaceutical market, pharmaceutical marketing, market of psoriasis medicine, import dependence.*

REFERENCES

1. Tolmachova N.V. Modern view on etiology and pathogenesis of psoriasis/ N.V. Tolmacheva, A.S. Anisimova // Fundamental research. – 2015. – №1. – P. 2118-2121.

ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРЕЧНЯ ЖНВЛП: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕДУР КОНТРОЛЯ И ИНФОРМИРОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Ступак Т.Д., студ. 5 курса
Руководитель: **Марченко Н.В.**, канд. фарм. наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** 230515tm@mail.ru

Разрабатывается база данных, позволяющая совершенствовать процедуры контроля деятельности аптечных организаций и информирования населения.

Ключевые слова: *ЖНВЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты), информирование населения, база данных.*

В настоящее время существует множество программных обеспечений, автоматизирующих процесс ценообразования в аптечных организаций, таких как «1С Предприятие», «еФарма» и др. Но ни одна из этих программ не синхронизирована с работой контролирующих органов. Вследствие этого процедуры контроля, как документальные, так и выездные, затруднительны, особенно это касается небольших аптечных сетей и отдельных аптек, где процедура ценообразования не является централизованной. Также проблема ценообразования касается оптовых организаций. По данным фармацевтической газеты «Московские аптеки» 2015 году в Москве было проверено 135 аптечных учреждений и организаций, осуществляющих как оптовую продажу, так и поставку лекарственных препаратов. Выявлено 515 нарушений законов, внесено 85 представлений, возбуждено 175 административных производств; из них большинство по статье 14.6 Кодекса Административных правонарушений РФ «О нарушении порядка ценообразования». А также у населения возникают вопросы по поводу цен на лекарственные препараты, большое количество клиентов аптечных организаций вообще не знают, что государство контролирует ценообразование на фармацевтическом рынке.

На данный момент создается единая база данных, которая:

1. Будет доступна контролирующим органам и потребителям по сети;
2. Будет доступна в торговом зале аптеки;
3. Сделает возможным, проведение мониторинга обязательного минимального ассортимента ЛП, анализа полноты ассортимента ЛП перечня ЖНВЛП, непрерывный контроль процесса ценообразования на ЛП перечня ЖНВЛП в конкретных аптеках в режиме on-line.

Задачи проекта:

1. Упростить процедуру проверки ценообразования ЖНВЛП и наличия минимального ассортимента ЛП в аптеках;
2. Информирование потребителей в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 13.02.2013 г. N 66 «Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации»;

Разрабатываемая база данных будет содержать все товарные позиции действующего перечня ЖНВЛП с указанием цен, наценок, дозировок, ЛФ, информации о производителе.

Дополнительно к указанным параметрам будут включены следующие характеристики препаратов:

1. информация об остатках в аптеке;
2. входит ли препарат в минимальный ассортимент ЛП;
3. является ли препарат рецептурным;
4. относится к перечню препаратов, подлежащих предметно-количественному учету;
5. информация об ограничениях применения препарата отдельными группами пациентов (дети, пожилые, беременные и кормящие женщины);
6. вызывает ли препарат привыкание и др.

Информация для населения в данном программном обеспечении будет изложена максимально доступно, а также будут использованы ссылки на соответствующие нормативные документы. Одной из целей является формирование простого и удобного интерфейса. Потенциальным продуктом являются интерак-

тивные панели для аптек, содержащие всю информацию, которая должна находиться в зале аптеки, в том числе перечень ЖНВЛП с дополнительной информацией о ЛП. В дальнейшем планируется создание единого портала и приложения для смартфонов.

Система будет создаваться с помощью:

- MySQL 5.6.29 (база данных);
- PHP 5.5.34 (внутренние функции и обработчики);
- HTML5 и CSS3 (внешний графический интерфейс);

Для создания системы будут привлечены специалисты: Back-end разработчик (база данных, внутренние функции), Front-end разработчик (внешний интерфейс системы)

Было проведено два опроса 150 посетителей аптеки в 2016 и 2017 году, в ходе которых было выявлено, что:

1. 79% из опрошенных покупателей посещают аптеку не менее 1 раза в месяц;
2. 68% опрошенных не знают, что такое ЖНВЛП, и что цены на эти лекарственные препараты регулируются государством;
3. 87% опрошенных не знает, что можно ознакомиться с перечнем ЖНВЛП в любой аптеке;
4. 69% респондентов даже приблизительно не знают, какую долю занимают ЖНВЛП в общей номенклатуре ЛП;
5. 97% опрошенных клиентов аптек хотят, чтобы аптеки стали более высокотехнологичны и информация в аптеках стала более доступна;
6. 90% клиентов хотят видеть и понимать, из чего складывается цена на лекарственные препараты;

Также было проведено два опроса 150 фармацевтических специалистов в 2016 и 2017 году, в ходе которых было выявлено, что:

1. 44% опрошенных фармацевтических специалистов не знают, где должен находиться перечень ЖНВЛП в аптеке;
2. 83% респонентов-специалистов не знают, где находится перечень ЖНВЛП в той аптеке, где они работают;
3. У 91% опрошенных потребители ни разу не спрашивали перечень ЖНВЛП за весь период их работы, у остальных 9 % – спрашивают редко;
4. 41% фармацевтических специалистов не знают, кто контролирует вопросы ценообразования ЖНВЛП и наличие минимального ассортимента ЛП;
5. 96% опрошенных считают, что внедрение данной разработки облегчит работу фармацевтического специалиста и сократит время обслуживания клиентов**.**

Полученные промежуточные экспериментальные данные позволяют заключить следующее: разрабатываемый программный продукт будет способствовать улучшению конкурентоспособности аптечных организаций; экономии времени фармспециалистов и потребителей; выходу аптек на новый уровень автоматизации; упрощению процедуры проверки на наличие минимального ассортимента и контроля ценообразования ЖНВЛП; обеспечению «прозрачности» процесса ценообразования и эффективности информирования населения.

SUMMARY

PRICING FOR DRUGS LIST VED;
IMPROVEMENT OF CONTROL PROCEDURES AND PUBLIC AWARENESS

Stupak T.D., stud. 5th year
Director: Marchenko N.V., PhD
Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
197376, St. Petersburg, ul. prof. Popov, 14, Russian Federation

Creates a database, improve procedures to monitor drugstores and public awareness.

Keywords: *VED, informing the population, database.*

ОРГАНИЗАЦИЯ АУДИТА СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Субратова Э.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Марченко Н.В.,** к.фарм.н., доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** elvira.subratova@pharminnotech.com

Безопасное применение лекарственных средств является сложным и актуальным вопросом развития фармацевтической отрасли. По данным Всемирной организации здравоохранения, нежелательные реакции на лекарственные средства входят в десятку ведущих причин смертности во многих странах мира. Согласно данным Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA), только в Евросоюзе каждый год от серьезных нежелательных реакций на лекарственные препараты умирают 197 000 человек [4]. Поэтому на сегодняшний день применение лекарственных средств в клинической практике базируется на обязательной оценке соотношения польза/риск, которая выявляется в рамках системы фармаконадзора. Для подтверждения соответствия и эффективности внедрения и функционирования системы фармаконадзора на всех уровнях держатели регистрационных удостоверений лекарственных препаратов для медицинского применения обязаны обеспечить проведение регулярных аудитов своей системы. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 года №87, охватывают практически все возможные аспекты фармаконадзора, но ряд положений, таких как организация системы менеджмента качества, включая аудит и инспекционные проверки являются недостаточно проработанными и представляют трудности при реализации на практике.

Аудит системы фармаконадзора (АСФ) – это систематическая, упорядоченная и независимая проверка работы системы с целью получения объективной и документированной информации, характеризующей её качество. АСФ, являясь частью аудита системы качества, основывается на оценке риска. Первостепенное значение имеет риск причинения вреда здоровью населения. Риск должен оцениваться на этапах:

− планирования аудита на стратегическом уровне, результатом которого является стратегия аудита (долгосрочный подход, как правило, на срок 2-5 лет), которая должна утверждаться высшим руководством;

− планирования аудита на тактическом уровне, результатом которого является программа аудита на конкретный срок в соответствии с долгосрочной стратегией (обычно на 1 год), установление целей, а также области распространения;

− планирования аудита на оперативном уровне, результатом которого является план аудита для отдельных аудиторских задач, определение приоритетов задач аудита на основании оценки рисков, использование методов выборочного исследования и тестирования, отчетность по результатам аудитов в соответствии с относительным уровнем риска, а также рекомендации по аудиту.

Организация должна назначить конкретное лицо, которое будет отвечать за деятельность по аудиту в области фармаконадзора. Выполнение АСФ рационально доверять независимым специалистам, компетентным в области фармаконадзора и системы менеджмента качества, не вовлеченным в выполнение функций и процедур, подлежащих аудиту. Аудиторы могут проводить консультации с экспертами, персоналом, участвующим в процессах по фармаконадзору, а также с лицом, уполномоченным по фармаконадзору, при сохранении непредвзятого отношения и отсутствии влияния на объективность и качество выполняемых работ. Согласно 5 Разделу Правил надлежащей практики фармаконадзора [1], аудиторы должны обладать требуемой квалификацией и поддерживать ее в части знаний, навыков и способностей, необходимых для эффективного проведения аудиторских мероприятий системы фармаконадзора, а также для участия в них (конкретные сроки не оговариваются). При оценке профессиональных качеств аудитора принимаются во внимание такие факторы: образование, опыт работы, пройденные тренинги, знания принципов аудита, законов и регуляторных актов в сфере фармаконадзора.

Анализ проведенного нами исследования показал, что большинство российских фармацевтических производителей оказались не готовы к введенным в ноябре 2016 года Правилам надлежащей практики

фармаконадзора, поэтому у основной массы не сформирована система фармаконадзора либо сформирована частично. С целью надлежащего планирования и проведения АСФ держателям регистрационных удостоверений в самое ближайшее время рекомендуется организовать подготовку и составить (в случае его отсутствия) мастер-файл системы фармаконадзора, содержащий подробное описание системы фармаконадзора, применяемой держателем регистрационного удостоверения [3]. В этом документе должно быть описание соглашений по аудиторским услугам, а также при наличии описание системы соглашений об аутсорсинговой деятельности. В приложение мастер-файла необходимо включить описание метода планирования аудитов системы фармаконадзора и механизмов репортирования, а также список запланированных и завершенных за 10-летний период АСФ, включающий даты, область проведения и состояние завершения аудитов провайдерами услуг, специфические виды деятельности по фармаконадзору или места выполнения функций по фармаконадзору, а также операционные области взаимодействия, имеющие отношение с выполнению обязательств. Мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать также комментарии по аудитам, в ходе которых были получены значимые результаты. В перечне проведенных аудитов должны быть указаны результаты, оцененные как существенные или критические, а также план корректирующих действий по ним. Комментарии удаляются только после того, как будут продемонстрированы результаты осуществления корректирующих действий и /или представлено подтверждение (в том числе независимой стороны) значительного улучшения системы. В качестве средства управления системой фармаконадзора и обеспечения основания для проведения аудита или инспекции, мастер-файл системы фармаконадзора должен содержать также описание процессов регистрации, обработки и устранения выявленных в системе управления качеством отклонений.

В ходе исследования нами были опрошены представители 10 компаний – CRO, предлагающих держателям регистрационных удостоверений широкий спектр услуг в области фармаконадзора, в том числе и проведение аудитов системы фармаконадзора. За услугами по проведению аудита системы фармаконадзора на данный момент обращается небольшое количество организаций. О реальном аудите всей системы фармаконадзора, соответствующей нормативным требованиям, можно будет говорить через 2-3 года. Организациям, решающим обратиться к внешним поставщикам аудиторских услуг, необходимо довести до внешних поставщиков услуг в письменной форме: требования и подготовку оценки аудиторского риска, стратегию аудита, программы аудитов и отдельных аудиторских заданий, объем работы, задачи и процедурные требования к проведению аудитов. Аудиторы запрашивают необходимые документы и высылают ряд вопросов по организации системы фармаконадзора, затем в течение двух недель происходит заочное знакомство с системой фармаконадзора данной организации. Очная часть аудита всей системы фармаконадзора занимает 2-3 полных рабочих дня. В практике нередко случаются ситуации, когда требуется аудит только какого-либо компонента, например, системы качества, системы поиска информации по безопасности, хранения, архивирования и т.п., такой аудит выполняется в течение 1 дня. В течение месяца аудиторами готовится отчет. В нем результаты представлены в соответствии с относительным уровнем риска и классифицированы с целью указания их критичности по отношению к рискам, влияющим на систему фармаконадзора, процессы и компоненты процессов. Система классификации рисков должна быть определена в описании системы качества фармаконадзора и должна учитывать следующие пороговые значения:

− критическим является принципиальный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, который негативно влияет на всю систему и/или права, безопасность и благополучие пациентов, и/или представляет собой потенциальную угрозу здоровью населения и/или серьезное нарушение требований законодательства;

− существенным является значительный недостаток (несоответствие) одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, или принципиальный недостаток какой-либо части одного или нескольких процессов или выполняемых процедур фармаконадзора, что отрицательно сказывается на всем процессе и/или потенциально может сказаться на правах, безопасности и благополучии пациентов, и/или может представлять потенциальную опасность для здоровья населения и/или представляет собой нарушение требований законодательства государств-членов и международных договоров и актов, составляющих право Союза, которое, однако, не считается серьезным;

– несущественным является недостаток (несоответствие) какого-либо компонента одного или нескольких процессов или выполняемых процедур системы фармаконадзора, которые, как ожидается, не могут отрицательно сказаться на всей системе фармаконадзора и/или правах, безопасности и благополучии пациентов [1].

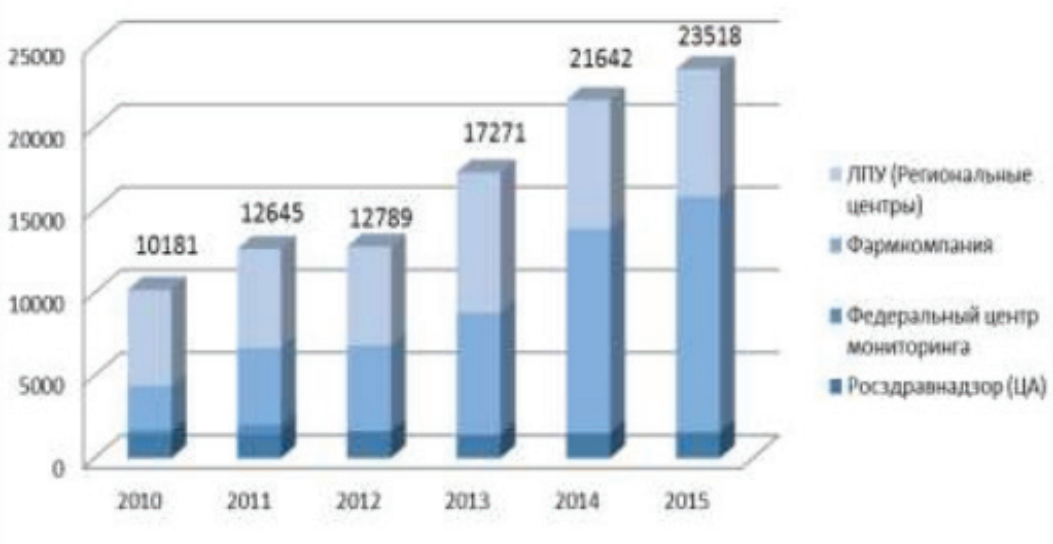


Рис. 1. Число спонтанных сообщений о нежелательных реакциях в Российской Федерации за 2011-2015 год [2].

По окончанию аудита должны быть предприняты действия, соответствующие его результатам, которые могут включать: оперативные действия, незамедлительные действия, требующие принятия срочных решений и информирования соответствующих инстанций. Стоимость данного вида услуг определяется объемом аудита, который в свою очередь определяется целями. В себестоимость закладываются реальные трудозатраты аудитора, которые могут варьировать в широких пределах.

Действующая система мониторинга безопасности лекарственных средств в РФ далеко не совершенна и имеет большое количество неясностей в нормативной базе. Данные вопросы должны быть решены в ближайшее время, так как РФ позиционирует себя как полноправного члена международного фармацевтического рынке. Система фармаконадзора сможет полноценно работать, когда ежегодно будет поступать не менее 40 тыс. спонтанных сообщений о побочных эффектах лекарственных средств от пациентов и врачей. На рисунке 1 отражено количество полученных спонтанных сообщений за 2011-2015 год, эта цифра не превышает 23 518 сигналов. Расплата же за неэффективное функционирование системы фармаконадзора очень велика – человеческая жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза») [Электронный ресурс] / КонсультантПлюс. – Электрон. дан. – Москва, 2017. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352.html , свободный.

2. Об итогах работы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, территориальных органов Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации и федеральных государственных бюджетных учреждений Росздравнадзора в 2015 году, планах на 2016 год и плановый период [Электронный ресурс]. – Москва, 2016. – Режим доступа: http://roszdravnadzor.ru/about/declaration/documents/27811.html, свободный.

3. Рекомендации по планированию и проведению аудита системы фармаконадзора /С.В. Глаголев, Ю.В. Олефир, Б.К. Романов, Р.Н. Аляутдин //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2016. – №3. – С. 5-13.

4. Better vigilance for health protection and innovation. Overview of the new EU pharmacovigilance legislation[Электронный ресурс]. – 2015. – P. 1-6. – Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2015/06/WC500188431.pdf

АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В РАМКАХ СЕГМЕНТА АПТЕЧНОЙ КОСМЕТИКИ

Фитисова А.И., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Немятых О.Д.,** докт. фарм. наук, профессор
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anastasia.fitisova@pharminnotech.com

В работе проведен анализ ключевых показателей регионального фармацевтического рынка в сегменте аптечной косметики. Выделены основные факторы, определяющие покупательскую активность потребителей, а именно: гибкая ценовая политика, эффективное использование маркетинговых коммуникаций. Показана острая необходимость в пересмотре функциональных обязанностей фармацевтических работников, что обусловлено широким и наделенным специфическими особенностями кругом задач в рамках работы с сегментом аптечной косметики.

Ключевые слова: *фармацевтический рынок, аптечная косметика, профессиональная деятельность.*

Современная «активная косметика», все чаще используемая дерматологами, объединяет высокую эффективность лекарственного препарата и преимущества косметической формы выпуска, реализуя биологическое действие на фоне приемлемого профиля безопасности [1]. Эффективная работа с сегментом аптечной косметики сегодня является одним из ключевых элементов увеличения конкурентоспособности аптеки. Важно подчеркнуть, что условия современного фармацевтического рынка диктуют ряд дополнительных требований и значительно расширяют спектр задач профессиональной деятельности провизоров и фармацевтов, в том числе связанной с реализацией аптечной косметики.

Целью работы было проанализировать ключевые показатели, характеризующие состояние регионального фармацевтического рынка в сегменте аптечной косметики.

Исследование проводилось на основе первичной и вторичной информации, в т.ч. данных аналитической компании DSM Group. Затраты рабочего времени провизоров и фармацевтов на выполнение задач, связанных с обращением аптечной косметики, проанализированы с использованием метода фотографии рабочего дня. Посетителям аптек (более 100 респондентов) была предложена для заполнения анкета, предполагающая множественные варианты ответа.

Анализ показал, что расширение аптечного ассортимента за счет увеличения доли косметики является экономически целесообразным (рис. 1). В России доля аптечных продаж косметической продукции за 2015 год составила 4% и 31% от объема продаж в разрезе общего ассортимента и сегмента парафармацевтических товаров, соответственно. При этом анализ ключевых параметров, характеризующих динамику развития российского рынка аптечной косметики, демонстрирует, что за последние пять лет зарегистрировано увеличение средневзвешенной цены на 78,9% [2].

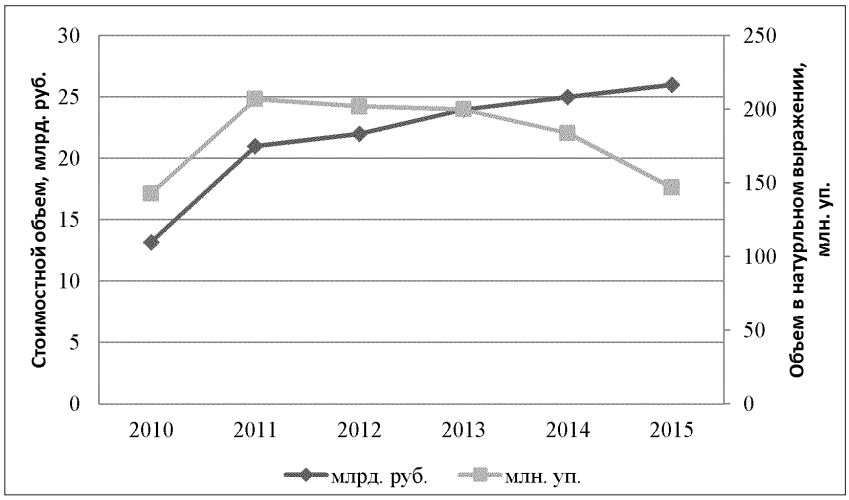


Рис. 1. Динамика продаж аптечной косметики, 2010-2015 гг.

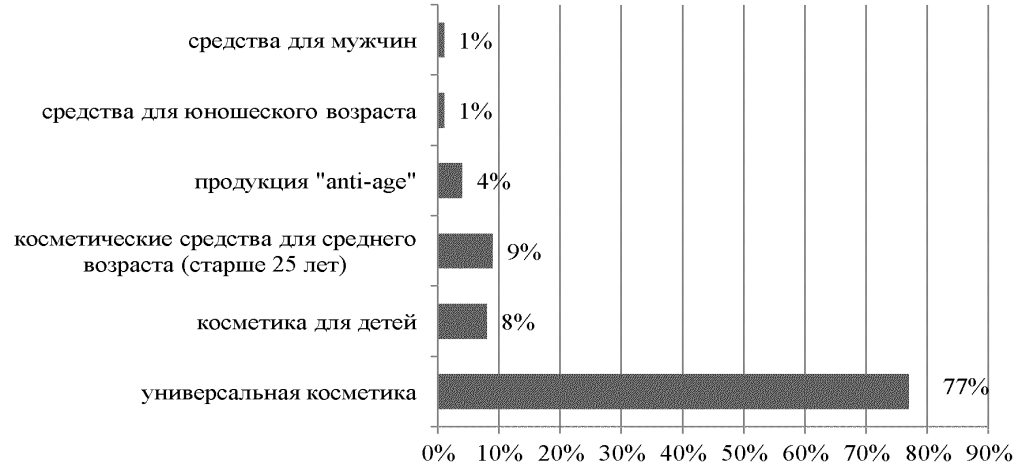


Рис. 2. Структура продаж аптечной косметики в стоимостном объеме, 2015 г.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что средства для базового ухода за кожей являются основным направлением расширения российского аптечного ассортимента в сегменте косметики. Структура продаж аптечного ассортимента косметических средств с учетом потребительских предпочтений представлена на рис. 2. Как свидетельствуют данные, более 70% позиций представлено универсальной косметикой, ориентированной на целевой рынок [2, 3, 4].

Анализ поведения потребителя позволил выделить основные факторы, во многом определяющие его покупательскую способность, а именно: гибкая ценовая политика, а также эффективные инструменты маркетинговых коммуникаций (рис. 3).

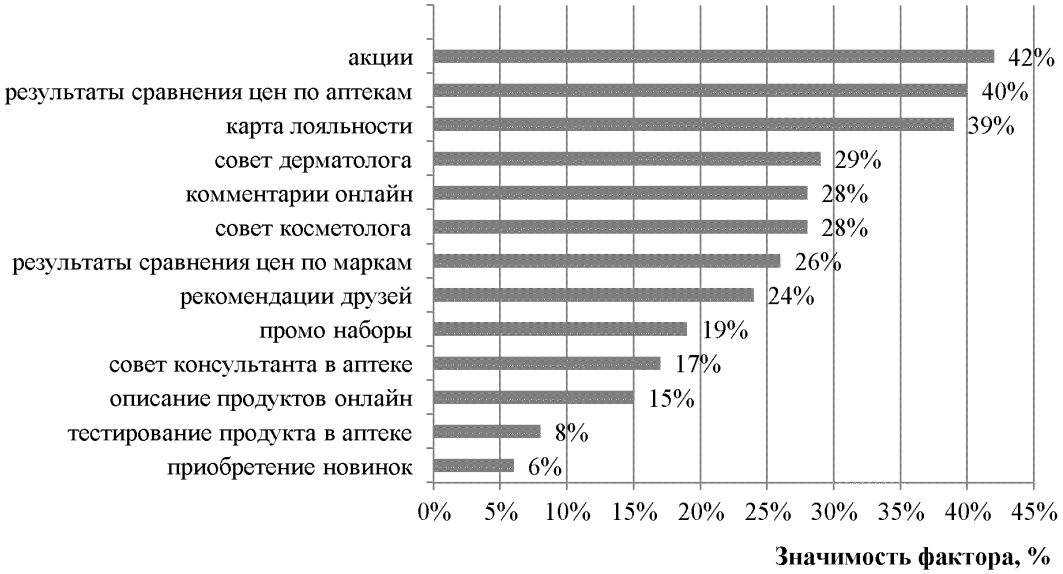


Рис. 3. Факторы выбора аптечной косметики в аптеке для потребителя.

Современный перечень маркетинговых функций аптечных организаций значительно расширяет спектр задач профессиональной деятельности провизоров и фармацевтов, а условия современного фармацевтического рынка диктуют ряд дополнительных требований к перечню профессиональных компетенций фармацевтических работников, которые должны свободно ориентироваться в ключевых аспектах фармацевтической разработки, а также особенностях применения не только лекарственных, но и косметических средств [5, 6, 7].

Результаты фотографий рабочего дня позволяют утверждать, что количество оперативного времени, затрачиваемого на решение задач, обусловленных обращением аптечной косметики, занимает суммарно 26% основного рабочего времени провизора (фармацевта), занятого отпуском товаров аптечного ассортимента (рис. 4).

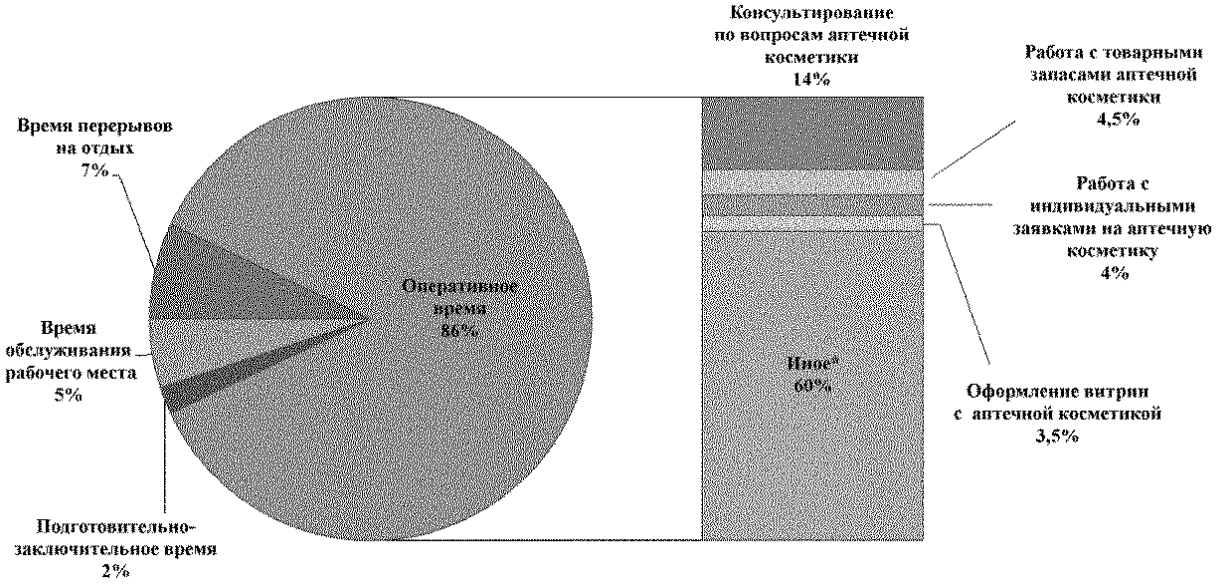


Рис. 4. Распределение рабочего времени провизора (фармацевта) аптеки.

*Примечание: операции, связанные с обращением лекарственных препаратов и иной парафармацевтической продукции

Анализ уровня компетентности сотрудников аптек в разрезе аптечной косметики свидетельствует, что 53% провизоров и фармацевтов не обладают исчерпывающими знаниями в исследуемой области, при этом 56% отмечают необходимость в штатном провизоре, специализирующемся на данной категории товаров аптечного ассортимента.

Таким образом, работа с сегментом аптечной косметики представляется весьма перспективной с точки зрения повышения конкурентоспособности аптеки. При этом круг задач в рамках реализации аптечной косметики сегодня требует рационального решения в аптечных организациях, что, в свою очередь, позволит повысить показатели эффективности их деятельности и сформировать лояльность потребителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Немятых О.Д., Фитисова А.И. 2016. Лечебная косметика в терапии пациентов с дерматологическими патологиями. Материалы научного симпозиума «Социальная фармация: состояние, проблемы и перспективы». Харьков: 2016: 163.

2. Нечаева Ю. Обзор рынка аптечной косметики. Российский фармацевтический рынок: итоги 2015 года. Ремедиум (Специальное издание): 2016: 196-200.

3. Шуляк С., Нечаева Ю., Хозяшева М., Казова А., Фармацевтический рынок России. Итоги 2014 года: аналитический отчет. М., ЗАО Группа «ДСМ», 2015; 76.

4. Шуляк С., Нечаева Ю., Хозяшева М., Казова А., Фармацевтический рынок России. Итоги 2015 года: аналитический отчет. М., ЗАО Группа «ДСМ», 2016; 124.

5. Широкова И. Факторы роста и прогнозы развития российского рынка дермокосметики. Ремедиум, 2012; 11: 22-27.

6. Широкова И. Западный аптечный бизнес – точки роста и направления развития. Ремедиум, 2014; 11: 12-13.

7. Немятых О.Д., Фитисова А.И. Актуальные аспекты кадрового обеспечения отечественного фармацевтического рынка в сегменте аптечной косметики. Материалы XVI международной научно-практической конференции «Россия и Европа: связь культуры и экономики». Прага, Чешская республика: 2016: 386-387.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE KEY INDICATORS OF THE REGIONAL PHARMACEUTICAL MARKET IN THE SEGMENT OF PHARMACEUTICAL COSMETICS

Fitisova A.I., 2st year postgraduate
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian federation

Analysis of the key indicators of the regional pharmaceutical market in the segment of pharmaceutical cosmetics is presented in the work. The basic factors that determine consumer purchasing activity: flexible price policy, as well as effective using of marketing functions, were obtained. Shown an urgent need for reviewing the functional responsibilities of pharmacists, which is caused with a wide, and endowed with specific features of the scope of functions in the framework of a segment of pharmaceutical cosmetics.

Keywords: *pharmaceutical market, drugstore cosmetics, pharmacy range, professional activities.*

REFERENCES

1. Nemyatyh O.D., Fitisova A.I. Pharmaceutical cosmetics in the treatment of patients with dermatological pathologies. Materials of the scientific symposium «Social pharmacy: state, problems and prospects». Kharkov: 2016: 163.

2. Nechaeva YU. Market Overview of pharmaceutical cosmetics. The Russian pharmaceutical market: results of 2015. Remedium (Special Edition), 2016; 196-200.

3. SHulyak S., Nechaeva YU., Hozyasheva M., Kazova A. The pharmaceutical market in Russia. 2014 results: analytical report. Moscow, ZAO DSM Group, 2015; 76.

4. SHulyak S., Nechaeva YU., Hozyasheva M., Kazova A. The pharmaceutical market in Russia. 2014 results: analytical report. Moscow, ZAO DSM Group, 2016; 124.

5. Shirokova I. Growth factors and prospects for development of Russian dermocosmetics market. Remedium, 2012; 11: 22-27.

6. Shirokova I. Western pharmacy business – growth points and areas of development. Remedium, 2014; 11: 12-13.

7. Nemyatyh O.D., Fitisova A.I. Topical aspects of staffing of the domestic pharmaceutical market in the segment of pharmaceutical cosmetics. Materials of the XVI International scientific-practical conference «Russia and Europe: the relationship of culture and economy» Prague, Czech Republic: 2016: 386-387.

ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЕ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Халимова А.А., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: alina.khalimova@pharminnotech.com

В статье представлен обзор событий на российском фармацевтическом рынке, способствовавших импортозамещению в сегменте биотехнологических лекарственных препаратов. Рассмотрены изменения в рейтинге лидирующих по объему продаж торговых наименований лекарственных препаратов биотехнологического происхождения. Дана оценка перспектив развития российского рынка биотехнологических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *российский фармацевтический рынок, импортозамещение, биотехнологические лекарственные препараты, биомедицинские клеточные продукты.*

В последнее время на российском фармацевтическом рынке произошло значительное число событий, оказавших влияние на развитие сегмента биотехнологических лекарственных препаратов. В первую очередь необходимо отметить активную реализацию Государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы, а также Комплексную программу развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года, способствовавших созданию конкурентоспособных и более доступных аналогов иностранных препаратов биотехнологического происхождения. В результате существенных государственных вложений и привлечения частных инвестиций появились новые отечественные производства биотехнологической продукции, среди которой можно отметить моноклональные антитела (ЗАО «БИОКАД»), инсулины и их аналоги (ООО «Герофарм-био»), цитокины и факторы роста (ЗАО «БИОКАД»), рекомбинантные факторы свертывания крови (ЗАО «Генериум»), рекомбинантные ферменты (ЗАО «Генериум»), рекомбинантные вакцины (ФГУП НПО «Микроген», ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» ФМБА России, ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова РАМН»), рекомбинантные белки, получаемые в E. Coli (ЗАО «БИОКАД», ЗАО «Генериум» и др.) [1].

Кроме того, было принято Постановление Правительства Российской Федерации от 30 ноября 2015 г. № 1289 [2], в соответствии с которым установлены ограничения при проведении закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд лекарственными препаратами, включёнными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Государственный заказчик должен отклонять все заявки, содержащие предложения о поставке лекарственных препаратов, происходящих из иностранных государств (за исключением государств – членов Евразийского экономического союза), при условии, что на участие в определении поставщика подано не менее двух заявок, которые удовлетворяют требованиям документации о закупке и содержат предложения о поставке лекарственных препаратов, страной происхождения которых являются государства – члены Евразийского экономического союза.

В качестве одного из примеров реализации нового подхода к государственным закупкам можно привести результаты выбора в марте 2016 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации лекарственного препарата ритуксимаб для закупки по программе 7 нозологий на сумму 2,56 млрд. руб. Заявки были поданы компаниями ЗАО «БИОКАД» (осуществляет полный цикл производства ритуксимаба под названием Ацеллбия), ПАО «Фармстандарт» (выполняет упаковку Мабтеры от швейцарской компании Roche) и ЗАО «Р-Фарм» (осуществляет поставки ритуксимаба от индийской компании Dr. Reddy's). В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 30 ноября 2015 г. № 1289 конкурс выиграл ЗАО «БИОКАД», а заявка ЗАО «Р-Фарм» была отклонена, несмотря на то, что эта компания предлагала более низкую цену.

В рамках реализации Комплексной программы развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года в июне 2016 г. был принят новый Федеральный закон Российской Федерации «О биомедицинских клеточных продуктах» от 23.06.2016 г. № 180-ФЗ, в соответствии с которым в России впервые введена легальная возможность обращения биомедицинских клеточных продуктов (БКП), а также установлена регламентация отношений, возникающих в связи с донорством биологического материала в целях производства БКП [3]. Биомедицинские клеточные продукты представляют собой лекарственные препараты, содержащие жизнеспособные клетки человека, к которым относятся клеточные вакцины, имеющие перспективы в лечении рассеянного склероза, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний. Новый закон определяет основные принципы, которыми должны руководствоваться фармацевтические компании при разработке, доклинических и клинических исследованиях, производстве, реализации БКП. Установлена недопустимость купли-продажи биологического материала, а также предусмотрен строгий запрет на использование эмбрионов человека в производстве клеточных препаратов, причем запрещено как создавать эмбрион специально для этих целей, так и прерывать беременность.

По результатам анализа продаж на российском фармацевтическом рынке был составлен рейтинг лидирующих по объемам реализации торговых наименований лекарственных препаратов биотехнологического происхождения, представленный в таблице.

Таблица

ТОП-10 ТОРГОВЫХ НАИМЕНОВАНИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЛИДИРУЮЩИХ ПО ОБЪЕМУ ПРОДАЖ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ В 2012 Г. И 2015 Г.

Номер п/п	2012 год			2015 год		
	Торговое наименование (МНН)	Производитель	Сумма продаж за год, млрд. руб.	Торговое наименование (МНН)	Производитель	Сумма продаж за год, млрд. руб.
1	Мабтера (Ритуксимаб)	Roche (Швейцария)	6,957	Борамилан (Бортезомиб)	Ф-синтез (Россия)	5,392
2	Велкейд (Бортезомиб)	Johnson&Johnson (США)	5,106	Ацеллбия (Ритуксимаб)	Биокад (Россия)	5,365
3	Гливек (Иматиниб)	Novartis (Швейцария)	3,551	Герцептин (Трастузумаб)	Roche (Швейцария)	4,880
4	Герцептин (Трастузумаб)	Roche (Швейцария)	3,152	Превенар 13 (Конъюганты пневмококковых бактерий)	Pfizer (США)	4,419
5	Линекс (Бактерии Bifidobacterium Infantis, Enterococcus Faecium, Lactobacillus Acidophilus)	Sandoz group (Швейцария)	3,004	Мабтера (Ритуксимаб)	Roche (Швейцария)	3,355
6	Генфаксон (Интерферон β-1А)	Laboratorio Tuteur (Аргентина)	2,335	Ремикейд (Инфликсимаб)	Merck Sharp Dohme (США)	3,039
7	Ремикейд (Инфликсимаб)	Merck Sharp Dohme (США)	2,166	Линекс (Бактерии Bifidobacterium Infantis, Enterococcus Faecium, Lactobacillus Acidophilus)	Sandoz group (Швейцария)	2,958
8	Лантус Солостар (инсулин гларгин)	Sanofi-aventis (Франция)	2,078	Авастин (Бевацизумаб)	Roche (Швейцария)	2,780
9	Сумамед (Азитромицин)	Teva (Израиль)	1,883	Коагил-VII (Эптаког-α)	Генериум ЗАО (Россия)	2,709
10	Авастин (Бевацизумаб)	Roche (Швейцария)	1,873	Лантус-солостар (Инсулин гларгин)	Sanofi-aventis (Франция)	2,676

Как видно из данных, представленных в таблице, в 2012 г. среди лидеров по объему продаж на российском фармацевтическом рынке не было ни одного отечественного биотехнологического препарата, тогда как в 2015 г. их оказалось трое. Важно отметить, что в 2015 г. два отечественных препарата, Борамилан (производитель ЗАО «Ф-синтез») и Ацеллбия (ЗАО «БИОКАД»), полный цикл производства которых локализо-

ван на территории нашей страны, заняли две лидирующие позиции в представленном рейтинге, а их объем продаж составил 5,392 млрд.руб. и 5,365 млрд.руб. соответственно. В целом благодаря активной политике импортозамещения и поддержке отечественных производителей биотехнологических лекарств их доля на российском фармацевтическом рынке выросла с 8% в 2012 г. до 32% в 2015 г. Таким образом, в ближайшей перспективе можно ожидать дальнейшее развитие отечественного биотехнологического производства и преодоление импортозависимости на российском рынке биотехнологических лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полякова, И.А. Статистический анализ процесса импортозамещения на фармацевтическом рынке Российской Федерации / И.А. Полякова, Е.М. Полякова // Евразийский союз ученых. Экономические науки. – 2016. – №2 (23). – С. 81-84.

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 ноября 2015 г. № 1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд» // Российская газета от 03.12.2015 г. – № 6844. – С.6.

3. Федеральный закон Российской Федерации «О биомедицинских клеточных продуктах» от 23.06.2016 г. № 180-ФЗ // Российская газета от 28.06.2016 г. – № 7007. – С. 18-20.

SUMMARY

IMPORT SUBSTITUTION ON THE RUSSIAN MARKET OF BIOTECHNOLOGICAL DRUGS

Khalimova A.A., 2nd year study postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov Street, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article presents an overview of developments on the Russian pharmaceutical market, which contributed to import substitution in the segment of biotech drugs. Also we were considered the changes in the ranking of trade names of biotechnological drugs by sales volume. The development prospects of the Russian biotech drugs market were evaluated.

Keywords: *Russian pharmaceutical market, import substitution, biotech drugs, biomedical cell products.*

REFERENCES

1. Polyakova, I.A., Statistical analysis of the import substitution process in the pharmaceutical market of the Russian Federation / I.A. Polyakova, E.M. Polyakova // Eurasian union of scientists. Economics. – 2016. – №2 (23). – P. 81-84.

2. Russian Federation Government Resolution dated November 30, 2015 № 1289 «About restrictions and conditions of admission to the procurement for state and municipal needs for drugs included to the List of vital and essential drugs, produced by foreign countries» // Russian newspaper from 03.12.2015. – № 6844. – P. 6.

3. The federal law «About biomedical cell products» from 23.06.2016, № 180// Russian newspaper from 28.06.2016. – № 7007. – P. 18-20.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПРОБЛЕМА САМОЛЕЧЕНИЯ

Хомидов Д.К., асс. кафедры фармации
Руководитель: **Савченкова Л.В.**, доктор мед.наук, проф.
Таджикский национальный университет,
734025, г.Душанбе, проспект Рудаки, 17, Республика Таджикистан

***E-mail*:** daler-khamidov@mail.ru

Изучена проблема самолечения антибактериальными препаратами в Республике Таджикистан. Показано, что каждый второй антибиотик применяется пациентами самостоятельно, без назначения врача

преимущественно по поводу лихорадки и простудных заболеваний. Лидирующую роль в снижении нерационального применения антибиотиков населением должны играть информационная и образовательная активность, целью которой является улучшение знаний общественности об антимикробных препаратах.

Ключевые слова: *антибактериальные препараты, смолечение, Республика Таджикистан.*

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), самолечение – это «разумное применение самим пациентом лекарственных средств (ЛС), находящихся в свободной продаже, с целью профилактики или лечения легких расстройств здоровья до оказания профессиональной врачебной помощи». В современном здравоохранении проблема самолечения является одной из наиболее значимых, а на постсоветском пространстве, еще и одной из наименее разработанных. У аптечного работника первого стола есть, в том числе и функция оказания консультативной помощи населению в рамках ответственного самолечения по использованию безрецептурных препаратов. Проблема же отпуска населению рецептурных препаратов без рецепта стоит очень остро. Особенно это относится к антибактериальным препаратам (АБП).

АБП, одна из наиболее динамичных групп ЛС на фармацевтическом рынке, что обусловлено, в первую очередь, развитием антибиотикорезистентности микрофлоры и отсутствием эффективности от проводимого лечения. Это вызывает необходимость поиска и разработки новых препаратов с выраженной антибактериальной активностью. Сегодня одной из основных причин развития антибиотикорезистентности является нерациональное назначение АБП врачами различных специальностей, в том числе назначение антибиотиков при отсутствии должных показаний, либо неправильный выбор препарата, его дозы или продолжительность терапии. С другой стороны немаловажную роль играет и сам пациент, а именно, если пациент не следует назначениям врача или самостоятельно принимает препараты данной группы. Самостоятельное применение антибиотиков населением при различных заболеваниях, в т.ч. использование последних без консультации с врачом, иногда антибиотиков, оставшихся от предыдущих назначений, создает серьезную угрозу для здоровья и способствует развитию антибиотикорезистентности.

Проблема самолечения антибиотиками стоит особенно остро и в Республике Таджикистан, т.к. АБП можно свободно купить в аптеках без рецепта врача, и население приобретает антибиотики самостоятельно при отсутствии четких показаний. Именно поэтому задачей нынешнего исследования было оценить использование антимикробных препаратов жителями г. Душанбе и г. Курган-Тюбе Республики Таджикистан.

Материалы и методы исследования.

Проведено одномоментное описательное исследование, в ходе которого было проанализировано содержимое «домашних аптечек» у 551 жителей г. Душанбе и г. Курган-Тюбе. Исследование проводилось на протяжении 4 месяцев. По телефонному справочнику были случайным образом выбраны семьи для посещения и очной оценки хранящихся дома антибиотиков. Респондентам раздавали опросники и просили принести все лекарства, которые они хранили дома. В ходе исследования учитывались демографические характеристики респондентов, названия препаратов, их количество, источник получения, наличие в упаковке инструкции и причины, почему данное лекарственное средство хранится дома. По просьбе исследователей пациенты анонимно отвечали на вопросы предложенных им анкет. Данные анализировались с помощью программы STATA 12.0 с использованием 95% уровня значимости.

Результаты исследования.

В ходе 551 визитов было установлено, что средний возраст респондентов составил 47 лет, из них 58% мужчины и 42% женщины. 50% опрошенных составили лица с высшим образованием, 31% – имели среднее образование, 3% – начальное и 16% – не имели образования.

По результатам опросов, проведенных в г. Душанбе и г. Курган-Тюбе, оказалось, что 68% респондентов ошибочно верят, что вирусные заболевания можно лечить антибиотиками. При непосредственном анализе содержимого «домашних аптечек» было выявлено, что из 551 семьи, включенной в исследование, антибиотики хранились в домашних аптечках у 515 (93%). Почти половина имевшихся ЛС (45,8%) использовались респондентами в настоящее время для лечения, 21,4% остались от предыдущих назначений врача, а 1/3 препаратов (32,8%) респонденты хранят для возможного применения в будущем.

На момент осмотра в «домашней аптечке» 515 респондентов хранились: ампициллин (48%), амоксициллин (33,4%), цефтриаксон (33,4%), ципрофлоксацин (25,4%), цефазолин (6,4%). Ряд семей хранит в домашних аптечках «устаревшие» антимикробные препараты, которые утратили свое клиническое значение и уже не используются в мировой клинической практике в связи с наличием более эффективных и безопасных лекарственных средств. Так, в домашних аптечках 25,5% семей присутствуют: тетрациклин (12,4%), эритромицин (8,4%), левомицетин (4,7%). Отмечается хранение, хотя и редкое таких препаратов как оксациллин, офлоксацин, азитромицин, кларитромицин, стрептомицин, гентамицин и амикацин. В некоторых семьях одновременно присутствует до 3 наименований препаратов. При этом важно отметить, что на момент опроса антибиотики не применялись ни одним из членов семьи. Доля препаратов с истекшим сроком годности составила 10,8%.

В целом следует отметить высокую частоту самолечения антимикробными препаратами: 51% опрошенных приобретали антибиотики по предписанию врача и 49% самостоятельно, без назначения врача. На вопрос «для лечения каких заболеваний приобретались антибиотики самостоятельно» 34% респондентов приобретали данную группу препаратов для лечения гипертермии, 47% – для лечения кашля, 64% – для лечения простуды, 29% – при боли в горле, 21% – при насморке, 8,5% при боли в ухе 14% – при диарее. Очень важный вывод заключается в том, что 32% опрошенных не считают нужным пропивать полный курс и прекращают прием антибиотиков, как только исчезают симптомы заболевания и состояние улучшается.

Вывод

Данное исследование показало, что проблема самолечения антибактериальными препаратами широко распространена в Республике Таджикистан, каждый второй антибиотик применяется пациентами самостоятельно, без назначения врача преимущественно по поводу лихорадки и простудных заболеваний. Лидирующую роль в снижении нерационального применения антибиотиков населением должны играть информационная и образовательная активность, целью которой является улучшение знаний общественности об антимикробных препаратах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community–acquired pneumonia in adults – update 2009 // Thorax. 2009. Vol. 64 (Suppl III). P. 55.

2. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. 2000, с. 7-12.

3. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. – Oslo, Norway, – 2003. – P. 1-47.

SUMMARY

ANTIBACTERIAL DRUGS: THE PROBLEM OF SELF-TREATMENT

Homidov D.K., assistant of the Department of Pharmacy
Tajik National University,
734025, Dushanbe, Rudaki avenue, 17, the Republic of Tajikistan

It was studied the problem of self-treatment with antibacterial drugs in the Republic of Tajikistan. It is shown that every second antibiotic used by patients on their own without a doctor's prescription mainly because of fever and colds. The leading role in reducing irrational use of antibiotics population must play an information and educational activities, the purpose of which is to improve public knowledge of antimicrobial drugs.

***Keywor*ds:** *antibiotics, self-treatment, Republic of Tajikistan.*

REFERENCES

1. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – update 2009 // Thorax. 2009; 64: 55.

2. Stratchounski JI.C., YB Belousov, SN Kozlov Antibiotic therapy. A Practical Guide. 2000; 7-12.

3. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. – Oslo, Norway, 2003; 1-47.

АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ДЕРМАТОМИКОЗОВ В ПЕРМСКОМ КРАЕ ДЛЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ АНТИМИКОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Цыдвинцева Е.А., студ. 5 курса
Руководитель: **Новикова В.В.**, канд. фарм. наук, доц.
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России
614081, Пермь, ул. Полевая, д. 2, Российская Федерация

***E-mail*:** lena_070494@mail.ru

Проведен анализ заболеваемости дерматомикозами населения в Перми и Пермском крае, выявлена этиологическая структура заболеваний. Установлена этиологическая структура дерматомикозов: выявлено преобладание типированных возбудителей, среди которых ведущее положение занимает *M.canis* в группе микозов гладкой кожи и волосистой части головы и грибы рода *Candida* при онихомикозах, поражении кожи стоп и кистей.

Ключевые слова: *дерматомикоз, этиологическая структура, возбудитель.*

Поражение кожи и ее придатков грибковой инфекцией остается одной из наиболее важных проблем дерматологии. По данным мировой литературы, грибковыми инфекциями поражен каждый 4-й житель планеты. В нашей стране инфицированность патогенными грибами составляет в среднем 30-40% [2].

Дерматомикозы (дерматофитии) – это поверхностные заболевания кожи и ее придатков (волосы, ногти), вызываемые микроскопическими грибами – дерматомицетами (дерматофитами) и имеющие сходные эпидемиологические, патогенетические и терапевтические признаки [1]. В силу высокой распространенности данного заболевания и прогрессирующего роста пациентов, а также выраженности отрицательного влияния на качество жизни заболевших дерматомикозы являются весьма серьезной медико-социальной проблемой во всем мире.

Целью нашей работы является анализ этиологической структуры дерматомикозов в Пермском крае для обоснования обеспечения населения антимикотическими препаратами.

Экспериментальная часть

Материалы и методы: для анализа были привлечены статистические данные за 2016 год краевого кожно-венерологического диспансера г. Перми. Статистические данные по заболеваемости дерматомикозами являются фактическими, то есть учитываются только зарегистрированные случаи обращения пациентов. Заболеваемость населения дерматомикозами представлена в таблице 1. Для лабораторного подтверждения микозов использовался микроскопический метод (проба с КОН). У части пациентов для подтверждения диагноза был использован культуральный метод. Необходимость подтверждения культуральным методом подтверждалась лечащим врачом в соответствии с клинической картиной заболевания. Выделение и идентификация возбудителей проводилась стандартными микологическими методами.

Таблица 1

СТРУКТУРА ПАЦИЕНТОВ, НАПРАВЛЕННЫХ В КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР

Локализация патологического процесса	Количество пациентов, направленных на обследование		Количество пациентов, у которых выявлен дерматомикоз		
	асб.число, чел.	уд.вес, %	абс.число, чел.	уд.вес, %	
				В данной группе заболевших	От общего числа заболевших
Гладкая кожа	614	20,1	351	57,2	32,5
Ногти, кожа стоп и кистей	1496	68,4	692	46,3	64,1
Волосистая часть головы	76	3,5	36	47,4	3,4
Итого	2186	100,0	1079	49,4	100,0

Установлено, что частота подтверждения диагноза в каждой группе приблизительно одинакова и колебалась от 46,3% при микозах ногтей, кожи стоп и кистей до 57,2% в группе микозов гладкой кожи.

В среднем микотическое поражение кожи и ее придатков было подтверждено примерно у половины направленных на обследование (49,4%). Структура дерматомикозов представлена на рис.1.

Нами была проанализирована этиологическая структура дерматомикозов (таблица 2).

Установлено, что дерматомикозы гладкой кожи у жителей Перми и Пермского края вызывают *M.canis, M.gypseum, T.tonsurans*, грибы рода *Candida* и недифференцированные плесневые грибы. Выявлено, что наибольшая фактическая заболеваемость вызвана *M.canis* – 80,6%.

Причиной дерматомикозов ногтей, кожи стоп и кистей явились представители *T.rubrum*, грибы рода *Candida*, недифференцированные плесневые грибы, а также *M.canis*. Наиболее значимыми возбудителями ногтей, кожи стоп и кистей были представители первых трех групп: частота заражения данными возбудителями варьировала от 27,1% (недифференцированные плесневые грибы) до 35,7% (грибы рода *Candida*).

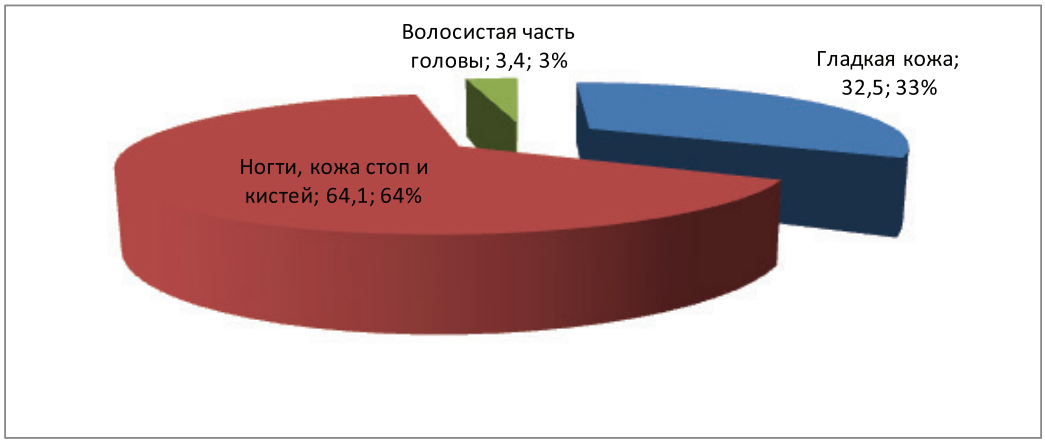


Рис. 1. Структура дерматомикозов.

Таблица 2

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ДЕРМАТОМИКОЗОВ

Возбудители дерматомикозов	Локализация патологического процесса					
	Гладкая кожа		Ногти, кожа стоп и кистей		Волосистая часть головы	
	абс. число, чел	уд.вес,%	абс. число, чел	уд.вес,%	абс. число, чел	уд.вес,%
M.canis	283	80,6	46	6,6	30	83,3
M.gypseum	8	2,3	-	-	1	2,8
T.rubrum	-	-	212	30,6	-	-
T.tonsurans	7	2,0	-	-	-	-
Candida spp	17	4,8	247	35,7	2	5,6
Рост плесени	36	10,3	233	27,1	3	8,3
Всего	351	100,0	738	100,0	36	100,0

Этиологическими факторами дерматомикозов волосистой части головы явились представители *M.canis, M.gypseum*, грибы рода *Candida* и недифференцированные плесневые грибы. Безусловным лидером среди указанных патогенов в этой группе является *M.canis*: 83,3%. На долю заболеваемости другими возбудителями приходится от 2,8% до 8,3%.

Выводы

Проведен анализ заболеваемости дерматомикозами населения г. Перми и Пермского края, результаты которого позволяют утверждать о высокой частоте микотического поражения ногтей, кожи стоп

и кистей. Установлена этиологическая структура дерматомикозов: выявлено преобладание типированных возбудителей, среди которых ведущее положение занимает *M.canis* в группе микозов гладкой кожи и волосистой части головы и грибы рода *Candida* при онихомикозах, поражении кожи стоп и кистей. Данные результаты имеют значение для рационального планирования лекарственного обеспечения населения г. Перми и Пермского края противогрибковыми препаратами с соответствующим спектром действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фролова Л.И. Как избавиться от микоза / Л.И. Фролова // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2009. – № 4. – С. 32-35.

2. Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов // РМЖ. 2016. №14. С. 958-963.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE ETIOLOGICAL STRUCTURE OF DERMATOMYCOSIS IN THE PERM REGION FOR RATIONAL PLANNING OF PROVIDING THE POPULATION WITH ANTIFUNGAL DRUGS

Tsydvintseva E.A., 5th year student
Perm State Pharmaceutical Academy;
2, Polevai St., Perm, 614081, Russian Federation

The analysis of the incidence of dermatomycosis of the population in Perm and Perm region was performed, the etiological structure of the diseases was build. The etiologic structure of dermatomycosis was detected: *M. canis* is the prevalence type of pathogen among pathogens of mycosis of smooth skin and scalp. *Candida spp*. is the most common pathogen for onychomycosis, skin, feet and hands mycosis.

Keywords: *dermatomycosis, etiological structure, pathogene.*

REFERENCES

1. Frolova L.I. How to get rid of micosis. / L.I. Frolova // New Pharmacy. Pharmaceutical Assortment. – 2009. – № 4. – P. 32-35.

2. Shih E.V., Sizova O.S., Makhova A.A., Possibilities of using hepato-biliary drugs in combined therapy of onychomycosis // RMZH. 2016. № 14. P. 958-963.

СТИМУЛИРОВАНИЕ ТРУДА НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МОТИВАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ ПЕРСОНАЛА

Цыкунова Н.С., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Орлов А.С.**, канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.14, Российская Федерация

***E-mail*:** belikoba32@mail.ru

Рассмотрена важная роль, которую выполняет стимулирование труда в системе управления персоналом любого предприятия, и его основные виды. Представлено описание мотивационных типов, на основании которых может быть предугадано поведение любого человека и его мотивация к труду. Установлены взаимосвязи между мотивационными типами и приемлемыми для них формами стимулирования труда, которые могут быть использованы для повышения эффективности управления персоналом.

Ключевые слова: *мотивация и стимулирование труда, материальное и нематериальное стимулирование, мотивационные типы персонала.*

Одной из важнейших составляющих в управлении персоналом является стимулирование трудовой деятельности работников. Разработка системы мотивации и стимулирования труда, позволяющей в наибольшей степени сопоставить интересы и потребности работника с интересами и стратегическими задачами организации, является одной из важнейших задач эффективного управления. Стимулирование труда как способ управления персоналом предполагает использование всего многообразия существующих форм и методов регулирования трудового поведения, что требует, в свою очередь, их систематизации. Все известные формы внешнего воздействия на поведение людей могут быть отнесены к материальному или нематериальному стимулированию [1,2].

В условиях рыночной экономики ведущую роль в повышении трудовой активности работников выполняет материальное стимулирование, которое может осуществляться в виде денежных и натуральных стимулов. Материально-денежное стимулирование представляет собой поощрение работников различными денежными выплатами по результатам их трудовой деятельности, к которым относятся заработная плата, премии, разные формы вознаграждений, доплаты и компенсации, бонусы. Основой материально-неденежного стимулирования выступает дополнительный социальный пакет, предоставляемый работникам в виде набора разнообразных льгот, которые могут быть связаны со здоровьем людей (дополнительное медицинское обслуживание, страхование жизни, выплаты в случае рождения ребенка, оплата питания, отдыха, спортивных занятий), с обеспечением их комфорта (оплата транспортных расходов, мобильной связи, предоставление служебного автомобиля, кредитов на покупку жилья и на личные нужды), с обучением (тренинги, курсы повышения квалификации, языковые курсы, частичная или полная оплата бизнес-образования), а также с проведением культурно-развлекательных мероприятий (корпоративные мероприятия, оплата посещения театров, концертов, выставок и пр.).

Формы нематериального стимулирования работников весьма разнообразны и включают моральное, организационное, трудовое стимулирование, а также принуждение, повышение по службе и привлечение к участию в управлении. Моральное стимулирование основано на удовлетворении социально-психологических потребностей сотрудников в общении, уважении, признании. Организационное стимулирование связано с обеспечением определенного уровня организации трудовой деятельности и включает взаимоотношения с руководством, коллегами и подчиненными и условия труда. Трудовое стимулирование представляет собой использование трудовых стимулов, связанных с содержанием и значимостью выполняемой работы. Принуждение основывается на механизме страха человека перед ухудшением удовлетворения уже удовлетворяющихся потребностей. Принуждение как форма стимулирования выражается в виде замечаний, выговоров, наказаний, штрафных санкций, понижения в должности, угрозах увольнения с работы. Повышение по службе является комплексной формой стимулирования, которая способствует получению более высокой заработной платы и интересной работы, а также обеспечивает признание заслуг и авторитета работника. Стимулы, основанные на привлечении работников к участию в управлении, обеспечивают удовлетворение потребности в определенном объеме власти.

Для грамотного управления персоналом необходимо применять сочетание различных форм стимулирования и варьировать ими в зависимости от имеющихся возможностей и индивидуальных особенностей работников. В связи с этим в управлении персоналом возникает важная задача, состоящая в выборе оптимальной в конкретных условиях формы стимулирования труда. Эта задача может быть решена на основе использования информации о мотивационном профиле персонала.

На основании многочисленных исследований, проведенных разными учеными, было установлено, что поведение любого работника и его мотивация к труду существенно зависят от того, к какому мотивационному типу он принадлежит. В настоящее время выделяют пять основных мотивационных типов – люмпенизированный, инструментальный, профессиональный, патриотический и хозяйский. К люмпенизированному типу относятся люди с очень слабой мотивацией к эффективной работе, обладающие невысокой квалификацией, не проявляющие активности в работе и стремящиеся к минимизации усилий. Для работников с инструментальным типом мотивации сама работа не представляет особого интереса, а рассматривается только как источник заработка и других благ, получаемых в качестве вознаграждения за труд. Такие работники будут работать с максимальной отдачей на любой работе только в том случае, если их труд будет справедливо и высоко оплачиваться. Работники профессионального типа в первую очередь ценят в работе ее содержание, возможность проявить свои лучшие умения и навыки и доказать

себе и окружающим, что они могут справиться с самым трудным заданием, которое не каждому по силам. Работников с патриотическим типом мотивации главным образом интересует возможность участия в реализации общего, очень важного для организации дела. Им свойственна убежденность в своей нужности для организации, поэтому они готовы взять на себя дополнительную ответственность ради достижения результатов общего дела. Хозяйский тип мотивации выражается в добровольном принятии работником на себя полной ответственности за выполняемую работу. Работник с таким типом мотивации будет выполнять работу с максимальной отдачей, не настаивая на ее особой интересности или высокой оплате, не требуя ни дополнительных указаний, ни постоянного контроля.

Каждый из рассмотренных мотивационных типов «в чистом виде» встречается нечасто. Любой человек представляет собой сочетание всех или некоторых из мотивационных типов в определенной пропорции. Таким образом, каждый человек описывается мотивационным профилем, показывающим, в какой степени в нем присутствует каждый мотивационный тип [3]. В результате ряда проведенных исследований были установлены связи между чистыми мотивационными типами и приемлемыми для них формами стимулирования, которые представлены в таблице. Оказалось, что материальное стимулирование может использоваться для управления всеми людьми, но наиболее эффективным оно является для работников с инструментальным и люмпенизированным типом мотивации. Для людей с патриотическим типом мотивации базовым должно являться моральное стимулирование. Рекомендации для стимулирования людей, относящихся к профессиональному и хозяйскому типу мотивации, оказываются весьма схожими, поскольку для них базовыми являются организационные, трудовые и партисипативные стимулы, применимы материальные формы вознаграждения, но при этом категорически запрещено использование принуждения.

Таблица

СООТВЕТСТВИЕ МОТИВАЦИОННЫХ ТИПОВ РАБОТНИКОВ И ФОРМ СТИМУЛИРОВАНИЯ ТРУДА

Форма стимулирования	Мотивационный тип работника				
	Люмпенизированный	Инструментальный	Профессиональный	Патриотический	Хозяйский
Материально-денежное	Нейтральна*	Базовая*	Применима*	Нейтральна	Применима
Материально-неденежное	Базовая	Применима	Нейтральна	Применима	Нейтральна
Моральное	Нейтральна	Запрещена*	Применима	Базовая	Нейтральна
Организационное и трудовое	Запрещена	Нейтральна	Базовая	Нейтральна	Применима
Партисипативное	Запрещена	Нейтральна	Применима	Применима	Базовая
Принуждение	Базовая	Нейтральна	Запрещена	Применима	Запрещена

Описанная система принципов выбора оптимальной формы стимулирования, может быть использована на фармацевтических предприятиях с целью повышения эффективности трудовой деятельности персонала. Для этого с помощью разнообразных тестов необходимо определить, к какому мотивационному типу относятся работники, и на основе этого предложить для каждого из них наиболее подходящую форму стимулирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кибанов, А. Я. Мотивация и стимулирование трудовой деятельности : учебник / А. Я. Кибанов, И. А. Баткаева, Е. А. Митрофанова, М. В. Ловчева. – М.: ИНФРА-М, 2011.

2. Лобанова, Т. Н. Мотивация и стимулирование трудовой деятельности : учебник и практикум / Т. Н. Лобанова. – М. : Юрайт, 2015.

3. Как стимулировать сотрудников с разными типами мотивации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://hrtime.ru/aboutorder.php?oid=15084.

SUMMARY

STIMULATION OF LABOR BASED ON THE STUDY OF MOTIVATIONAL PROFILE OF THE PERSONNEL

Tsykunova N.S., 1st year undergraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

In this article considers the important role played by the stimulation of work in the personnel management system of any enterprise, and its basic types. The description of motivational types, on the basis of which can be conjectured behavior of any man and his motivation to work. The relationship between the motivational types and acceptable to them, types of incentives that can be used to improve the efficiency of personnel management.

Keywords: *motivation and stimulation of labor, material and intangible incentives, motivational types of personnel.*

REFERENCES

1. Kibanov, A.Y. Motivation and stimulation of labor activity: the textbook / A.Y. Kibanov, I. A. Batkaeva, E.A. Mitrofanov, M.V. Lovcheva. – M: INFRA-M, 2011.

2. Lobanov, T.N. Motivation and stimulation of labor activity tutorial and workshop / T.N. Lobanov. – M.: Yurayt, 2015.

3. How to motivate employees with different types of motivation [electronic resource]. – Access mode: http://hrtime.ru/aboutorder.php?oid=15084.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН

Ченцов А.С., магистрант 2 года обучения
Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д.14, Российская Федерация

E-mail: Sorik2@mail.ru

В рамках статьи рассматриваются предпосылки развития отечественного производства вакцин в результате трансфера технологий и сотрудничества с зарубежными компаниями.

Ключевые слова: *вакцины, трансфер технологий, импортозамещение, календарь прививок, иммунобиологическая промышленность.*

Целью исследования является изучение актуальности внедрения новых технологий в сфере производства вакцин путем трансфера (переноса).

Принятая в 2009 г. Стратегия «Фарма 2020» поставила цель перехода отечественной фармацевтической отрасли на инновационную модель развития. Первый инвестиционный этап реализации стратегии связан с созданием и модернизацией производственных мощностей и активным освоением внутреннего рынка в результате реализации стратегии импортозамещения. Второй этап наряду с расширением выпуска воспроизведенных препаратов и биоаналогов предполагает внедрение в отечественное производство инновационной продукции и наращивание экспортного потенциала.

Российская иммунобиологическая промышленность традиционно занимала сильные позиции на внутреннем рынке, что было связано в первую очередь с производством вакцин для государственной системы здравоохранения. Однако за постсоветские годы в связи с отсутствием инвестиций производственная база и номенклатура выпускаемой продукции перестали отвечать современным требованиям. Ситуация начала меняться только в последние годы в связи с реализацией стратегии «Фарма 2020» [1].

Основная часть вакцин в настоящее время закупается на средства федерального бюджета в рамках Национального календаря профилактических прививок (НКПП), который утвержден Приказом Миндрава России от 21 марта 2014 г. N 125н. В НКПП входят вакцины от повсеместно распространенных инфекций, а также опасных заболеваний с высоким уровнем летальности. Тем же приказом утвержден также Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Календари прививок постоянно пополняются за счет новых вакцин (за последние пять лет включены вакцины против гемофильной, пневмококковой инфекции, гепатита А). В 2019 г. предполагается ввести еще две вакцины – от ротавирусной инфекции и ветряной оспы, которые не производятся внутри страны [2].

В 2016 г. на финансирование НКПП из федерального бюджета было выделено 11 млрд. руб., в 2017 -2019 гг., согласно принятому трехлетнему бюджету, финансирование сохранится на том же уровне. Не предполагается также увеличения финансирования закупок вакцин и из региональных бюджетов. В условиях сложной экономической ситуации производство вакцин отечественной промышленностью становится особенно актуальным и отвечает целям обеспечения национальной безопасности в сфере охраны здоровья населения страны.

Крупнейшими производителями вакцин в России в настоящее время являются ФГУП НПО «МИКРОГЕН», Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П.Чумакова РАН, ООО «НПО ПетроваксФарм», ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» ФМБА России. «МИКРОГЕН» производит 22 наименования вакцин и на 70% покрывает потребность в вакцинах в рамках НКПП. Несмотря на это, потенциал для импортозамещения в сфере производства вакцин остается значительным, а создание производства вакцин нового поколения отвечает цели инновационного развития отечественной иммунобиологической промышленности.

Большое значение для внедрения инноваций играет трансфер технологий и локализация производства современных зарубежных вакцин на производственных мощностях отечественных компаний. В настоящее время успешно реализуется проект поэтапного переноса выпуска вакцины Превенар компании «Пфайзер» на мощности «НПО ПетроваксФарм». Заключен также целый ряд других договоров о сотрудничестве зарубежных компаний с отечественными производителями вакцин. В частности, планируется перенос технологий китайской государственной компании China National Biotec Group Limited на базу ФГУП НПО «МИКРОГЕН». Новым биофармацевтическим предприятием ООО «ФОРТ», созданным благодаря государственным инвестиция, заключено соглашение по трансферу технологий и организации выпуска вакцин в Рязанской области с Serum Institute Of India.

Помимо реализации стратегии импортозамещения трансфер технологий играет также важную роль в выходе отечественных производителей вакцин на рынки других стран. В 2014 году президенты России и Никарагуа подписали соглашение о трансфере иммунобиологических технологий и создании совместного российско-никарагуанского предприятия по выпуску вакцин. Осенью 2016 года состоялось торжественное открытие нового завода. Данный проект открывает рынок Латинской Америки для сбыта отечественных иммунопрепаратов [3].

Трансфер (или перенос) технологий – это передача какого-либо этапа или полного цикла производства от обладателя технологий, которым является разработчик или производитель, к другому производителю. Согласно Руководству ВОЗ по трансферу технологий в фармацевтическом производстве [4], трансфер технологий представляет собой логическую процедуру, которая контролирует передачу процессов вместе со всей документацией и профессиональным опытом. Трансфер технологий может базироваться на лицензионных соглашениях или создании совместных предприятий и партнерств.

Выводы

Трансфер передовых технологий наряду с инвестициями в создание современной производственной базы позволяет российской иммунобиологической промышленности преодолеть отставание в области производства вакцин нового поколения, что отвечает целям обеспечения национальной безопасности в сфере охраны здоровья и развития отечественного производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Обзор рынка биотехнологий в России и оценка перспектив его развития/ Frost & Sullivan. М., 2014. С. 30-32. Режим доступа: https://www.rvc.ru/upload/iblock/e21/20141020_Russia_Biotechnology_Market_fin.pdf

2. Береговых В.В., Спицкий О.Р. Перенос технологий при создании лекарственного средства// Актульные вопросы фармацевтически: Вестник РАМН – 2013. – №12. Режим доступа: http://cyberleninka.ru/article/n/perenos-tehnologiy-pri-sozdanii-proizvodstva-lekarstvennogo-sredstva.

3. Управление рисками в фармацевтическом производстве / А.Хамид Моллах, Майк Лонг, Гарольд С. Бейсмен. 1-е изд.: Пер. с англ. – М.: ВИАЛЕК, 2014. – 472 с.

4. WHO Guidelines on Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 7. Режим доступа: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js18677en.

SUMMARY

AN URGENCY OF TECHNOLOGIES' TRANSFER FOR DEVELOPING DOMESTIC VACCINES PRODUCTION

Chencov A.S., 2st year master program student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

In the paper there were considered prerequisites of developing domestic vaccines production as a result of technologies transfer and due to cooperation with foreign companies.

Keywords: *vaccine technology transfer, import substitution, vaccination schedule, immunobiological industry.*

REFERENCES

1. Obzor rynka biotehnologij v Rossii i ocenka perspektiv ego razvitija/ Frost & Sullivan. M., 2014. P. 30-32. Rezhim dostupa: https://www.rvc.ru/upload/iblock/e21/20141020_Russia_Biotechnology_Market_fin.pdf

2. Beregovyh V.V., Spickij O.R. Perenos tehnologij pri sozdanii lekarstvennogo sredstva// Aktul'nye voprosy farmacevticheski: Vestnik RAMN – 2013. – №12. Rezhim dostupa: http://cyberleninka.ru/article/n/perenos-tehnologiy-pri-sozdanii-proizvodstva-lekarstvennogo-sredstva.

3. Upravlenie riskami v farmacevticheskom proizvodstve / A.Hamid Mollah, Majk Long, Garol'd S. Bejsmen. 1-e izd.: Per. s angl. – M.: VIALEK, 2014. – 472 s.

4. WHO Guidelines on Transfer of Technology in Pharmaceutical Manufacturing. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 7. Rezhim dostupa: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js18677en.

УРОВЕНЬ СТОИМОСТИ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Черношвец Е.Н., асп. 3 года обучения
Руководитель: **Кисилёва А.Н.**, канд. фарм. наук, доцент
Смоленский государственный медицинский университет,
214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, Российская Федерация

***E-mail*: 89051605777@mail.ru**

Глобальный экономический спад оказывает воздействие на расходы на здравоохранение и социальные нужды, особенно в развивающихся странах. Финансирование здравоохранения Российской Федерации уступает уровню западно – европейских стран. На территории Смоленской области реализуются программы, направленные на совершенствование организации онкологической помощи населению. Средняя стоимость рецепта по России в 2014 году составляет 945 рублей, по «высокозатратным» нозологиям, средняя стоимость рецепта – 52 358 рублей. В 2014 г. средняя стоимость одного льготного рецепта по Федеральной льготе в Смоленской области составила 7 725,50 руб., средняя стоимость одного льготного рецепта по Региональной льготе составила 4 101,00 руб. Средняя стоимость затрат на одного льготника по Федеральной льготе составила 49 389 руб. в 2014 г. А по Региональной льготе средняя стоимость затрат на одного льготника составляет 16 090 руб.

Ключевые слова: *онкологическая помощь, льготный рецепт, стационарная помощь.*

Введение

Глобальный экономический спад оказывает воздействие на расходы на здравоохранение и социальные нужды, особенно в развивающихся странах [1]. Финансирование здравоохранения Российской Федерации уступает уровню западно – европейских стран [6]. Средняя стоимость рецепта по России в 2014 году составляет 945 рублей, по «высокозатратным» нозологиям, средняя стоимость рецепта – 52 358 рублей [5].

На территории Смоленской области с 2012 года реализуются мероприятия, направленные на совершенствование организации онкологической помощи населению. На приобретение современного диагностического и лечебного оборудования, ремонт помещений для его установки и подготовку врачей по специальности «онкология» затрачено более 632 млн. рублей [2].

В Постановление Администрации Смоленской области от 29.11.2013 № 983 (ред. от 30.12.2014) «Об утверждении областной государственной программы «Развитие здравоохранения в Смоленской области на 2014 – 2016 годы» указаны объемы ассигнований Государственной программы (по годам реализации и в разрезе источников финансирования). Общий объем финансирования Государственной программы составляет 21 225 139,0 тысяч рублей. В 2014 год – 7 926 627,6 тысяч рублей. В разрезе источников финансирования:

- средства федерального бюджета – 3 108 118,0 тысяч рублей, в том числе 2014 год – 2 810 629,0 тысяч рублей;
- средства областного бюджета – 18 117 021,0 тысяч рублей,в том числе 2014 год – 5 115 998,6 тысяч рублей.

Подпрограмма «Совершенствование оказания специализированной, включая высокотехнологичную, медицинской помощи, скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, медицинской эвакуации», направленна на обеспечение доступности медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки. Общий объем финансирования подпрограммы составляет 16 318 859,0 тысяч рублей, в том числе 2014 год – 5 059 398,5 тысяч рублей. В разрезе источников финансирования:

- средства федерального бюджета – 574 695,7 тысяч рублей, в том числе 2014 год – 521 758,7 тысяч рублей;
- средства областного бюджета – 15 740 448,8 тысяч рублей, в том числе 2014 год – 4 537 639,8 тысяч рублей [4].

Материалы и методы исследования

Для проведения исследования использовали данные, предоставленные ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», за 2010-2014 гг. Были проанализированы экономические показатели стационарной помощи помощи; численность региональных льготников в каждом отчетном году; динамика стоимости одного койко- дня и одного дня лечения в дневном стационаре по ОМС; уровень средней стоимости одного льготного рецепта и средней стоимости затрат на одного льготника по Федеральной и Региональной льготам за 2013-2014 гг.

Результаты исследования

Проанализировав данные, выяснили, за период с 2010 до 2014 гг. количество коек, как круглосуточного пребывания (160 коек), так и дневного пребывания (30 коек) осталось на прежнем уровне. Работа койки круглосуточного пребывания с 335,9 в 2010 г. снизилась незначительно, на 0,6%, и в 2014 г. составила 333,78. Работа койки дневного стационара так же снизилась, с 401,23 до 362,3, что составляет 9,7%.

Средняя длительность пребывания больного на круглосуточной койке за 5-летний период снизился на 2,4 %, с 10,76 до 10,5. При этом, за этот же период времении средняя длительность пребывания больного на койке дневного пребывания снизилась на 33,5%, с 9,21 до 6,12.

Стоимость одного койко-дня в 2014 г. по ОМС стала выше на 3 269,44 руб., чем в 2010 г. и составляет 4 478,76 руб. Стоимость 1 дня лечения в дневном стационаре с 2010 г. возросла на 130,52 руб. и к 2014 г.

составляет 504,76 руб. Стоимость 1 посещения за 5- летний период возросла почти в 2 раза. В 2010 г. она равна 149,8 руб., а к 2014 г. достигла 279,58 руб. За 2014 г. Программа государственных гарантий по посещениям выполнена на 109,2%, что на 6,2 % выше, чем в 2011 г., по количеству койко-дней стационара на 105,02% в 2014 г. и на 100% в 2011 г.

Таблица 1

ДИНАМИКА СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2010-2014 ГГ.

Наименование показателей	2010	2011	2012	2013	2014
Количество коек всего	190	190	190	190	190
Койки круглосуточные	160	160	160	160	160
Койки дневного пребывания в стационаре	30	30	30	30	30
Работа койки	340,07	345,92	359,42	332,69	337,72
Работа круглосуточной койки	335,9	345,64	359,26	331,31	333,78
Работа койки дневного пребывания	401,23	347,4	360,27	340,07	362,3
Средняя длительность пребывания больного на койке	10,41	9,66	9,56	8,37	7,84
Средняя длительность пребывания больного на круглосуточной койке	10,76	9,84	9,74	8,86	10,5
Средняя длительность пребывания больного на койке дневного пребывания	9,21	8,8	8,7	6,51	6,12

Таблица 2

СТОИМОСТЬ 1 КОЙКО-ДНЯ И 1 ДНЯ ЛЕЧЕНИЯ В ДНЕВНОМ СТАЦИОНАРЕ ПО ОМС

Наименование показателей	2010	2011	2012	2013	2014
Стоимость 1 койко-дня, руб.	1 209,32	1 791,37	3 712,0	3 720,14	4 478,76
Стоимость 1 дня лечения в дневном стационаре, руб.	374,24	994,83	178,63	454,45	504,76
Стоимость 1 посещения, руб.	149,8	182,17	204,88	286,23	279,58

Согласно постановлению Администрации Смоленской области от 15.02.2005 № 36 «Об обеспечении отдельных групп населения Смоленской области лекарственными средствами, отпускаемыми по рецептам врачей бесплатно» онкологические больные входят в категорию граждан, которым при амбулаторном лечении по рецептам врача бесплатно отпускаются лекарственные средства [3].

Численность региональных льготников на 01.01.2013 составило 18 322 человека, к 30.12.2013, численность региональных льготников снизилась на 22 человека. В 2014 г. численность региональных льготников увеличилась с 18 510 до 19 448 человек (на 938 человек).

Численность обратившихся за лекарственной помощью в 2013 г. составила 543 человека, что на 207 человек меньше, чем в 2014 г. (в 2014 г. – 750 обращений).

С 2013 г. по 2014 г. средняя стоимость одного льготного рецепта по Федеральной льготе увеличилась на 1 407,51 руб. (с 6 317,99 руб. до 7 725,50 руб.). За этот же период времени, средняя стоимость одного льготного рецепта по Решиональной льготе уменьшилась на 340,61 руб. (с 4 441,61 руб. до 4 101,00 руб.). Средняя стоимость затрат на одного льготника по Федеральной льготе увеличилась на 8 077 руб. (с 41 312 руб. в 2013 г. до 49 389 руб. в 2014 г.). А по Региональной льготе средняя стоимость затрат на одного льготника уменьшилась на 2 481 руб. (с 18 571 руб. до 16 090 руб.).

Таблица 3

СРЕДНЯЯ СТОИМОСТЬ ОДНОГО ЛЬГОТНОГО РЕЦЕПТА И СРЕДНЯЯ СТОИМОСТЬ ЗАТРАТ НА ОДНОГО ЛЬГОТНИКА ПО ФЕДЕРАЛЬНОЙ И РЕГИОНАЛЬНОЙ ЛЬГОТАМ ЗА 2013-2014 ГГ.

Показатели	2013 г.	2014 г.
Средняя стоимость одного льготного рецепта (Федеральная льгота), руб.	6 317,99	7 725,50
Средняя стоимость затрат на одного льготника (Федеральная льгота), руб.	41 312,00	49 389,00
Средняя стоимость одного льготного рецепта (Региональная льгота), руб.	4 441,61	4 101,00
Средняя стоимость затрат на одного льготника (Региональная льгота), руб.	18 571,00	16 090,00

Выводы

1. Изучена и обобщена отечественная нормативная база, направленная на совершенствование организации онкологической помощи населению. С учетом особенностей ЗНО, определены приоритеты развития онкологической помощи населения.

2. На основании методов экономико- статистического анализа установлено снижение уровня стационарной помощи населению. Снижение работы койки круглосуточного пребывания с 2010 г. до 2014 г. на 0,6%. Работа койки дневного стационара снизилась на 9,7%.

3. В 2014 г. увеличилось количество региональных льготников, по-сравнению с 2013 г. Стоимость одного койко-дня к 2014 г. по ОМС возросла до 4 478,76 руб. Стоимость 1 дня лечения в дневном стационаре с 2010 г. по 2014 г. увеличилась до 504,76 руб. С 2013 г. по 2014 г. средняя стоимость одного льготного рецепта по Федеральной льготе увеличилась ндо 7 725,50 руб. За этот же период времени, средняя стоимость одного льготного рецепта по Региональной льготе уменьшилась на 340,61 руб. и составила 4 101,00 руб. Средняя стоимость затрат на одного льготника по Федеральной льготе возросла до 49 389 руб. в 2014 г. А по Региональной льготе средняя стоимость затрат на одного льготника уменьшилась до 16 090 руб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная Организация Здравоохранения. Глобализация и здравоохранение. http://www.who.int/dg/speeches/2008/20081024/ru/

2. Официальный сайт Департамента Смоленской области по здравоохранению. http://zdrav-dep.admin-smolensk.ru

3. Постановление Администрации Смоленской области от 15.02.2005 № 36 «Об обеспечении отдельных групп населения Смоленской области лекарственными средствами,отпускаемыми по рецептам врачей бесплатно»

4. Постановление Администрации Смоленской области от 29.11.2013 № 983 «Об утверждении областной государственной программы «Развитие здравоохранения в Смоленской области» на 2014 – 2016 годы»

5. Фисенко В.С., Верижникова Ю.В., Полнота и качество льготного лекарственного обеспечения граждан в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2015. № 1, С. 17 – 21.

6. Шабунова А.А., Кондакова Н.А., Региональный опыт реализации программы модернизации здравоохранения // Здравоохранение Российской Федерации. 2014 г. Т.58, № 2. С. 8-13.

SUMMARY

LEVEL OF COST OF STATIONARY ASSISTANCE TO CANCER PATIENTS AT THE REGIONAL LEVEL

Chernoshvets E.N., 3th year graduate student
Smolensk State Medical University
214019, Smolensk, Krupskaya St., 28, Russian Federation

The global economic slowdown has an impact on health care and social spending, especially in developing countries. Financing of health care of the Russian Federation inferior to the level Western European countries.

Programs are implemented designed to improve organization of cancer care on the territory of the Smolensk region. The average cost of a prescription was 945 rubles, «high-cost» nosology the average cost of a prescription – 52 358 rubles in Russia in 2014. In 2014, the average cost per a prescription for preferential federal benefits was 7 725.50 rubles, the average cost per a prescription for preferential regional benefits was 4 101,00 rubles in the Smolensk region. The average cost of cost per beneficiary for federal benefits was 49 389 rubles in 2014. And the average price of regional benefits per beneficiary cost was 16 090 rubles.

Keywords: *cancer care, discount prescription inpatient care.*

REFERENCES

1. World Health Organization. Globalization and health. http://www.who.int/dg/speeches/2008/20081024/ru/

2. Official site of the Smolensk region of the Health Department. http://zdrav-dep.admin-smolensk.ru

3. Resolution of the Administration of the Smolensk region of 15.02.2005 № 36 «On provision of certain groups of the Smolensk region drugs available on prescription free»

4. Resolution of the Administration of the Smolensk region on 11.29.2013 № 983 «On approval of the regional government program» Health development in the Smolensk region «for 2014 – 2016»

5. Fisenko V.S., Verzhnikova Y.V. Completeness and quality of drug reimbursement for citizens in the Russian Federations // Vestnik by Roszdravnadzor. 2015. № 1, C. 17 – 21.

6. Shabunova A.A., Kondakova N.A., The regional experience of implementation of program of health care modernization // Health of the Russian Federation. 2014 T.58, № 2. S. 8-13.

РАЗВИТИЕ ПРОИЗВОДСТВА ИНСУЛИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ

Шихов А.Е., магистрант 1 года обучения
Руководитель: **Слепнев Д.М**., канд. фарм. наук, доцент
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

E-mail*:* shihov941@mail.ru

В статье проанализировано текущее состояние рынка инсулиновых препаратов и перспективы развития спроса в России. Произведен анализ уровня локализации производства инсулина в нашей стране. Проанализированы возможные изменения в отрасли за счет вмешательства государства и выхода на рынок новых игроков.

Ключевые слова: *фармацевтика, биотехнология, фармацевтическая промышленность, инсулин, инсулиновые препараты.*

Россия входит в ТОП-10 стран с высокой заболеваемостью сахарным диабетом. Согласно данным Минздрава РФ на конец 2015 г. в нашей стране насчитывается 4 418 305 больных этим недугом (3 % населения РФ). По сравнению с 2014 г. число заболевших увеличилось на 5,6 %, а в период с 2013 по 2015 гг. – на 23 %. 10 % всех случаев приходится на инсулинозависимый диабет (диабет 1-го типа) [1]. Для стран с численностью населения, как в России, в целях обеспечения лекарственной безопасности ВОЗ рекомендует наличие собственного производства инсулинов. Россия находится на пути к решению данной задачи. Ключевым драйвером для развития производства инсулиновых препаратов, как и фармацевтической промышленности в целом, стала утвержденная в 2009 г. «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» и созданная на нее ее основе государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013 – 2020 годы».

По данным IMS Health, объем российского рынка инсулинов по итогам 2015 г. составил 17,5 млрд рублей (без учета региональной льготы); среднегодовой темп роста (CAGR) за период 2013 – 2015 гг. оказался равен 11 % [2]. На конец 2015 года рейтинг компаний на рынке инсулинов в России в стоимостном выражении выглядел следующим образом (таблица).

Таблица

**РЕЙТИНГ КОМПАНИЙ НА РЫНКЕ ИНСУЛИНОВ
В СТОИМОСТНОМ ВЫРАЖЕНИИ НА КОНЕЦ 2015 ГОДА**

Производитель	Доля стоимостного объема рынка инсулиновых препаратов, %
ООО «Ново Нордиск»	37,2
ЗАО «Санофи-Авентис Восток»	36,2
Eli Lilly	18,1
ОАО «Фармстандарт-Уфавита»	4,0
ООО «Завод Медсинтез»	2,4
ОАО «Герофарм-Био»	1,5
Bioton S.A.	0,5
Wockhardt	0,1
ООО «НПЦ «ИБХ РАН»	<0,01
Итого	**100**

Наибольшие доли российского рынка инсулинов занимают две иностранных компаний – ООО «Ново Нордиск» и ЗАО «Санофи-Авентис Восток». Обе компании имеют локализованное производство по первичной и вторичной упаковке инсулиновых препаратов (Калужская и Орловская обл. соответственно). На третьем месте компания Eli Lilly, которая не так давно подписала с российской компанией ЗАО «Р-Фарм» договор о локализации в России производства инсулинов последнего поколения, сроки запуска нового производства пока не известны. Производство инсулиновых препаратов по полному циклу в России налажено лишь у двух предприятий: ОАО «Герофарм-Био» (Московская обл., пос. Оболенск) и ООО «НПЦ «ИБХ РАН» (г. Москва). Их общая доля на рынке инсулинов России невелика и составляет примерно 1,5 %. В ближайшее время ожидается запуск цеха по производству субстанции инсулина российской компании ООО «Завод Медсинтез» (Свердловская обл.). Возможен выход на производство субстанции компанией ОАО «Фармстандарт-Уфавита» (г. Уфа). Кроме того, у ОАО «Герофарм-Био» полным ходом идет строительство нового завода на территории промышленной зоны «Пушкинская» (г. Санкт-Петербург), где планируется производить инсулины последнего поколения. Конкуренцию российским предприятиям может составить компания Wockhardt (Индия), которая в сентябре 2016 г. объявила о подписании соглашения с российской компанией «Фармэко» о создании проекта по совместному производству инсулинов в России на площадках «Фармэко» в Москве и Московской области.

Рис. Доля отечественных инсулиновых препаратов на российском рынке инсулинов.

При определении доли отечественных инсулиновых препаратов на рынке возникают трудности. В российских нормативных документах на данный момент нет четкого определения понятия «отечественный

препарат». Из-за неопределенности требований к данному понятию (включает ли это обязательное производство препарата по полному циклу), становится неясным, что подразумевается под процессом импортозамещения инсулиновых препаратов в нашей стране. В данной статье к отечественным препаратам были отнесены все инсулиновые препараты, выпускающиеся на территории России, вне зависимости от того, были ли они произведены по полному циклу или нет.

Как видно на рисунке, доля отечественных препаратов внушительна, что было достигнуто главным образом за счет локализации производств иностранными компаниями. Однако, следует учитывать, что в большинстве случаев это производство включает только стадии приготовления растворов, упаковки (первичной, вторичной) и фасовки готовой продукции и не включает стадии производства субстанции. Таким образом, можно констатировать, что реальное импортозамещение инсулиновых препаратов в России еще далеко не достигнуто.

В настоящий момент в Правительстве РФ активно ведется обсуждение возможных мер по стимулированию производства субстанций в России. Специфической особенностью российского рынка инсулинов является то, что более 90 % закупок инсулиновых препаратов осуществляются за счет государственных бюджетов, как федерального, так и региональных. Таким образом, государство имеет непосредственное влияние на этот рынок. Согласно постановлению Правительства РФ № 1289 от 30.11.2015 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд», преференции при госзакупках предоставляются компаниям, продукция которых производится на территории государств – членов Евразийского экономического союза (вне зависимости от глубины локализации). В качестве одной из возможных мер по стимулированию производства субстанции предлагается внести изменения в вышеуказанное постановление и ввести трехступенчатую систему госзакупок (правило «второй лишний»), согласно которой приоритет при госзакупках будет предоставляться производителям, работающим по полному циклу (включая производство субстанций). Послужит ли введение трехступенчатой системы драйвером для развития всей отрасли, сказать сложно. На этот счет имеются разные мнения.

Выводы

Рынок производства инсулина в России в перспективе следующих 2-5 лет будет расти за счет двух основных драйверов. Последующее увеличение числа инсулинозависимых станет драйвером к экстенсивному увеличению объема производства на уже существующих мощностях. За счет сложившейся на российском рынке инсулина ситуации, близкой к монопсонии, где государство, нацеленное на импортозамещение, как ключевой покупатель имеет существенную власть, необходимость развития глубокой локализации производства на всех этапах у фармпроизводителей становится очевидной. Поэтому второй существенный драйвер развития производства инсулина – перенос стадий производства субстанции в Россию за счет модернизации существующих мощностей и строительства новых заводов полного цикла, в том числе новыми для России крупными иностранными фармпроизводителями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфографика по диабету [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/029/710/ (Дата обращения: 25.02.2017).

2. Российский рынок инсулина и его аналогов продолжит расти [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.remedium.ru/pda/news/detail.php?ID=70121 (Дата обращения: 25.02.2017).

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF INSULIN PREPARATIONS' PRODUCTION IN RUSSIA

Shikhov A.E. 1th year master student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Author studies the current state of the insulin market and prospects of the demand growth in Russia. The article shows the analysis of the localization level of insulin production. Author researches possible changes in the industry due to the governmental actions, as a key stakeholder, and due to the market entry of new players.

***Keywords*:** *pharmaceutical, biotechnology, insulin, insulin preparations.*

REFERENCES

1. Diabetes infographics [electronic resourse]. – Mode of access: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/029/710/ (reference date: 25.02.2017).

2. The russian insulin market continues to grow [electronic resourse]. – Mode of access: http://www.remedium.ru/pda/news/detail.php?ID=70121 (reference date: 25.02.2017).

МАРКИРОВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК СРЕДСТВО ЗАЩИТЫ ОТ ПРОНИКНОВЕНИЯ НА РЫНОК ФАЛЬСИФИКАТА

Юдилевич И.И., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Куцына С.Б.**, канд. экон. наук

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail*:** igor.yudilevich@pharminnotech.com

Рассмотрена проблема фальсификации лекарственных препаратов и меры, направленные на противодействие проникновения фальсификата на российский рынок.

Ключевые слова: *маркировка, фальсификат, лекарственные препараты, фармацевтический рынок.*

Одним из приоритетов национальной фармацевтической промышленности является приоритет качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. В настоящее время нет ни одной страны полностью свободной от фальсификационных лекарственных средств, так как качество подделок возросло настолько, что их иногда невозможно отличить от оригинальных средств.

По оценкам различных источников на российском рынке количество фальсифицированных лекарственных препаратов составляет от 3 до 18%, а на мировом в целом находится от 1 до 10% фальсификата [1].

Основным способом борьбы с проникновением фальсификата на рынок является особая маркировка упаковки. Многие компании пытались защититься от подделывания их продукции с помощью различных рисунков, наклеек на своих упаковках препаратов. Но обычно этих мер хватало только на пару месяцев, прежде чем производители фальсификатов начинали делать такую же упаковку.

Директорат Европейской комиссии по здравоохранению и оценки рисков начал действовать в 2011 году выпустив Директиву 2011/62/EU для защиты цепочки поставок от фальсифицированной медицинской продукции. В Директиве описываются меры призванные предотвратить попадание фальсификатов в легальную закупочную сеть. Директива вводит использование QR-кода на упаковке лекарственных препаратов. Эти коды содержат серийный номер, номер продукта, номер партии и срок использования и позволяют отследить препарат от производителя до покупателя. Обязательной она станет с 2018-2019 годов. В США программа сериализации на федеральном уровне работает с 2015 года, но только на уровне серий, а на уровень отслеживания пачек выйдет с конца 2017 года[1].

В России решили пойти по такому же пути и так же ввести особую маркировку с помощью новых штрих-кодов. В течении 2017 г. в стране будет проведен эксперимент по маркировке контрольными (идентификационными) знаками и мониторингу за оборотом отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения. Данный проект полностью финансируется за счет средств федерального бюджета и осуществляется в 6 регионах РФ. Цель внедрения маркировки – это борьба с незаконным производством, ввозом и оборотом лекарственных препаратов. Цель эксперимента – доказать эффективность функционирования данной системы защиты лекарственных средств от фальсификата. Одним из условий, обеспечивающих реализацию проекта, является введение в эксплуатацию Федеральная государственная информационная система Мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя» (ФГИС МДЛП), полностью интегрированную с ведомственными информационными

системами ключевых участников проекта маркировки. В рамках ФГИС МДЛП должен быть организован мониторинг сроков годности лекарственных препаратов, находящихся в обращении[2].

Программа эксперимента включает также предоставление информационных сервисов неограниченному кругу и проведение разносторонней рекламной компании в СМИ, популяризирующей возможность такой проверки.

Эксперимент не даст положительного результата без взаимодействия всех участников проекта и смежных ведомств. Так, например, Росздравнадзор проводит мониторинг зарубежных регуляторных решений, связанных с безопасностью лекарств по всему миру и оперативно информирует о них Минздрав РФ. По информации регуляторных агентств в США и Великобритании количество сообщений ежегодно направляемых в регуляторные органы указанных стран составляет 72 и 40 сообщений на 100 тыс. населения, соответственно. В России данный показатель установлен на уровне 9 сообщений на 100 тыс. населения [3]. Также необходимо обеспечить содействие надзорным и правоохранительным органам власти в проведении экспертизы фальсифицированных и некачественных лекарственных средств путем эффективного функционирования соответствующих организационных структур.

Изначально этот проект по маркировке лекарств планировалось запустить на препаратах, входящих в программу «7 нозологий», при этом все издержки государство брало на себя. Однако, сумма получилась слишком большой, поэтому было решено участие в пилотном проекте сделать добровольным как для производителей, так и для аптечных сетей, переложив все издержки на участников рынка. В итоге все затраты на приобретение необходимого оборудования для нанесения и считывания маркировки будут включены в цены препаратов [4]. Конечно, производители и аптеки могут этого не делать, но есть огромные сомнения, что они захотят остаться в таком «минусе». Также государство будет отслеживать рост цен на препараты, чтобы понять связан ли рост цен с затратами на штрих-коды или же причина кроется в недобросовестности предпринимателей, которые пытаются использовать маркировку как повод извлечь дополнительную прибыль. По оценкам различных экспертов ожидается рост цен в пределах от 1 до 20%.

Проблемными моментами в реализации данного эксперимента на наш взгляд являются: снижающаяся покупательная способность потребителей, высокий потенциал роста будущих расходов на оборудование и программное обеспечение участников программы; сильная региональная локализация российского фармацевтического рынка; крайне низкая осведомленность населения в вопросах безопасности лекарственных средств; персонифицированный доступ в АИС-Росздравнадзора и др. Большая часть потребителей лекарственных средств пока психологически инертна и не подготовлена к тому, чтобы стать активными участниками системы обратной связи с регуляторными органами и самим сообщать о проблемах при применении лекарственных средств.

Вывод

Результаты эксперимента по использованию маркировки как средства защиты от фальсификата позволят обеспечить как проверку на практике его идей и мероприятий, так и возможность принятия управленческих решений по выбору лучшей модели поведения его участников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forbes [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.forbes.ru/biznes/339175-obyazatelnaya-markirovka-lekarstv-kakogo-stoit-ozhidat-effekta (Дата обращения 16.02.2017г.).

2. Паспорт приоритетного проекта «Внедрение автоматизированной системы мониторинга движение лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя для защиты населения от фальсифицированных лекарственных препаратов и оперативного выведения из оборота контрафактных и недоброкачественных препаратов» (утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам) // протокол от 25 октября 2016 г. №9.

3. Журнал «Клиническая фармация» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://clinical-pharmacia.ru/digest/farmakonadzor/5510-rost-chisla-soobscheniy-o-nezhelatelnyh-reakciyah-pri-primenenii-lekarstv-roszdravnadzor-obyasnyaet-razvitiem-farmakonadzora.html (Дата обращения 12.02.2017г.).

4. VADEMECUM [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.vademec.ru/news/2017/02/10/proizvoditeli-ne-mogut-zakupit-oborudovanie-dlya-markirovki-preparatov/ (Дата обращения 12.02.2017 г.).

SUMMARY

MARKING OF MEDICINES AS A WAY OF PROTECTING FROM COUNTERFEIT APPEARING ON THE MARKET

Yudilevich I.I., undergraduate, 1st year of studying
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The problem of the medicines' falsification and the operations aimed at counteraction to the appearing of counterfeit on the Russian market.

Keywords: *marking, counterfeit, medicines, pharmaceutical market.*

REFERENCES

1. Forbes [Electronic recource].– Access mode: http://www.forbes.ru/biznes/339175-obyazatelnaya-markirovka-lekarstv-kakogo-stoit-ozhidat-effekta (The date of reference 16.02.2017).

2. Passport of of the priority project «The implementation of an automated system of the medicines' transference from the manufacturers to the final customer to protect the population from the medicines counterfeit and the immediate withdrawal of defective products from the market. « (approved by the Presidium of the Presidentional Council of The Russian Federation on strategic development and priority projects) protocol from October 25, 2016 # 9.

3. The journal «Clinical Pharmacy» [Electronic resource].– Access mode: http://clinical-pharmacia.ru/digest/farmakonadzor/5510-rost-chisla-soobscheniy-o-nezhelatelnyh-reakciyah-pri-primenenii-lekarstv-roszdravnadzor-obyasnyaet-razvitiem-farmakonadzora.html (The date of reference 12.02.2017).

4. VADEMECUM [Electronic resource].– Access mode: http://www.vademec.ru/news/2017/02/10/proizvoditeli-ne-mogut-zakupit-oborudovanie-dlya-markirovki-preparatov/ (The date of reference 12.02.2017).

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОГРАММ ПОДГОТОВКИ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Юрочкин Д.С., асп. 2 года обучения
Руководитель: **Голант З.М.**, к.э.н, зав.каф. регуляторных отношений и надлежащих практик
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** dmitry.yurochkin@pharmonnotech.com

В настоящее время практическое ориентирование академического обучения в высших школах имеет особое значение. Данный факт обусловлен не только потребностью высокого уровня знаний и развития навыков обучающихся студентов, но и потребностью в повышении качественных показателей деятельности самого ВУЗа, как основного источника квалифицированных специалистов.

Ключевые слова: *фармацевтическая отрасль, образование, подготовка кадров, кластер*

Запросы фармацевтической индустрии, нацелены на приобретение важнейшего стратегического ресурса – персонала, обладающего не только навыками структурного мышления, но и способностью быстрого реагирования на изменения условий нынешней экономики, а также способностью решения практических задач внешней и внутренней конъюнктуры. Одна из первостепенных целей фармацевтической отрасли в рамках программы «Фарма 2020» является переход на инновационную модель развития фармацевтической промышленности Российской Федерации, задачами которой является не только увеличение

экспортного потенциала, но и кадровое обеспечение отечественной фармацевтической отрасли [1]. Несоответствие структуры кадрового потенциала потребностям реформируемого фармацевтического сектора российской экономики связано с отсутствием эффективных механизмов оценки структуры спроса и предложения на квалифицированную рабочую силу в соответствии с требованиями работодателей. Фармацевтический кластер Санкт-Петербурга не является исключением.

Подготовка кадров для фармацевтической отрасли является системной задачей с учетом потребности самой отрасли в большом количестве квалифицированных специалистов во многих областях знаний, включая медицинское, фармацевтическое образование, технологические компетенции в области химического и биологического синтеза, приборостроения, информационных технологий и целого ряда фундаментальных наук. Поэтому вопрос подготовки кадров не должен упрощаться до попытки создания ограниченного ряда новых специальностей или простого увеличения государственного задания на подготовку кадров для фармацевтической отрасли. Развитие отрасли само задает четкие ориентиры на использование конкретных технологий в качестве базовых платформ для производства различных типов фармацевтической продукции, а также формирует требования к проведению доклинических и клинических исследований при разработке и выводе на рынок новых продуктов, надлежащей лабораторной, производственной, дистрибьюторской, аптечной практики, трансфера технологий и защиты прав интеллектуальной собственности.

Задачами современных фармацевтических производств являются [2]:

• увеличение глубины переработки продукции;

• ориентация на экспорт производимой продукции;

• выход на новые рынки, преимущественно за счет трансфера технологий.

Таким образом, реализация задач подразумевает направления для развития отдельных специализированных компетенций у специалистов с различным базовым образованием [3] в области химии, биологии, физики, математики, юриспруденции, метрологии и прочих.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концепция федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»: распоряжение Правительства Российской Федерации от 1 октября 2010 г. N 1660-р [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105529/

2. Стратегия развития медицинской промышленности российской федерации на период до 2020 года: приказ от 31 января 2013 г. N 118 [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145833/

3. НАРКЕВИЧ, И.А. Проблема подготовки кадров для российской фармацевтической отрасли и пути ее преодоления / Е.О. Трофимова, Т.Ю. Дельвиг-Каменская // Инновации. – 2013. – №7 (177). – С.3-8.

SUMMARY

METHODS FOR IMPROVEMENT OF THE HR TRAINING PROGRAMMS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Yurochkin D. S., PhD student, 2th year
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Currently practical orientation of scientific education in universities has a high priority. This is happening not only because the high standard of knowledge and special skills are required from students, but also because there is demand for improvement of quality of education of University itself as of the main source for the qualified specialists.

Keywords: *pharmaceutical industry, education, training, cluster.*

REFERENCES

1. The concept of the Federal target program «Development of Pharmaceutical and Medical Industries of the Russian Federation for the period of up to 2020 and further»: the government of the Russian Federation

dated of 1 October 2010 No. 1660-R [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105529/

2. National strategy «The Strategy for the Development of Medical Industry of the Russian Federation until 2020»: the Ministry of Industry and Trade dated of 31 January 2013 No. 118 [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145833/

3. Narkevich, I. A. «The problem of training personnel for the Russian pharmaceutical industry and ways of its overcoming» / E. O. Trofimova, T. Y. Delvig-Kamenskaya // Innovations. – 2013. – №7 (177). – С. 3-8.

АНАЛИЗ ФИНАНСОВО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Ясинская Л.Е., асп. 2 года обучения

Руководитель: **Трофимова Е.О.**, докт. фарм. наук, проф.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** kle18@mail.ru

Проведен анализ финансово-экономической эффективности производственных фармацевтических предприятий. Сопоставлены показатели эффективности и их динамики с аналогичными показателями компаний глобального фармацевтического рынка.

Ключевые слова: *производственное фармацевтическое предприятие, финансово-экономическая эффективность, рентабельность.*

Кризисные явления в экономике страны не повлекли снижения инвестиционной активности в фармацевтической отрасли, при этом государство лишь усилило меры поддержки для производителей фармацевтической и медицинской промышленности с целью продолжить их развитие как социально значимых, доходных и имеющих большой экспортный потенциал отраслей экономики.

Российский кластер фармацевтических производителей формирует около 450 групп производственных предприятий на территории всей страны, при этом по состоянию на конец 2015 года количество действующих юридических лиц, основной вид деятельности которых, согласно ОКВЭД, определен как «Производство лекарственных препаратов», составляло около 1100 игроков. Данные предприятия выпускают фармацевтическую продукцию, которая в большинстве своем потребляется на внутреннем рынке. Объем экспорта фармацевтической продукции по-прежнему очень незначительный и составляет 21,81 млрд. рублей за 2015 год [1], что составляет менее 3% от объема всего фармацевтического рынка РФ по итогам 2015 года.

Социальная значимость и неэластичный спрос на продукцию отрасли поддерживают стабильный уровень потребления на глобальном фармацевтическом рынке. На развивающихся рынках, к которым относится и российский рынок, происходит снижение темпов роста, однако они по-прежнему выше, чем на фармацевтических рынках развитых стран.

Причинами продолжающейся инвестиционной активности в российской фармацевтической отрасли, помимо сохраняющейся позитивной динамики рынка, являются отличительные особенности фармацевтических производителей: прозрачность финансовых потоков компаний, практически отсутствие у игроков рынка случаев применения схем по оптимизации в финансовом и бухгалтерском учете, высокая операционная рентабельность и прибыльность бизнеса.

Средний показатель выручки фармацевтического промышленного предприятия, по данным анализируемых в рамках работы компаний, составляет 3,9 млрд. рублей по итогам 2015 года, что соответствует доле рынка равной примерно 0,2%. По сравнению с 2011 годом выручка выросла на 51%, по сравнению с 2014 годом – на 16%. Эти цифры свидетельствуют о сохраняющейся положительной динамике роста производственной фармацевтической отрасли. На глобальном рынке публичные фармацевтические компании за период с 2014 по 2015 год показали отрицательную динамику.

Необходимо учитывать, что объем выручки только отчасти характеризует объем бизнеса: данная величина включает эффект от реальной инфляции.

Любой хозяйствующий субъект характеризует его экономическая эффективность. Эффективность промышленного предприятия для государства выражается в сумме налоговых поступлений – прямых и опосредованных (через занятое в производстве население). Для инвестора эффективность выражается в полученной прибыли на единицу вложенного капитала и в перспективе получения такой прибыли в будущем.

Наиболее популярным для оценки эффективности работы компании является показатель EBITDA[1], принятый в Международной системе финансовой отчетности, ставший популярным для оценки возможности компании обслуживать заемный капитал и долговые обязательства. Его расчет, согласно логике создателей, используется, чтобы оценить возможности компании обслуживать кредиты. Но в настоящее время расчет показателя EBITDA применяется много шире. Финансисты стали использовать его как показатель, свободный от манипуляций, и как показатель финансовой эффективности компании, на который способен влиять менеджмент компании [2].

Данный показатель в фактических значениях производственных предприятий фармацевтической отрасли за период с 2011 по 2015 год показал темп роста выше, чем показатель темпа роста выручки за аналогичный период. Средний показатель составил более 110%. Данный факт свидетельствует об увеличении эффективности работы производственных предприятий в своей операционной деятельности. Это достигается более качественной работой по минимизации издержек, а также увеличившейся величиной амортизации, которая по итогам 2015 года значительно выросла по сравнению с 2011 годом (так как увеличились основные средства компаний, что обусловлено масштабным инвестиционным процессом на производственных фармацевтических предприятиях в течение последних 3-4 лет).

Для оценки операционной рентабельности, с точки зрения внешнего анализа, показатель EBITDA margin[2] имеет одно основное достоинство, которое заключается в том, что с его помощью можно объективно оценивать и сравнивать финансовый результат различных предприятий, относящихся к одной отрасли, при этом не учитывать объем деятельности, долговую нагрузку или применяемый налоговый режим. Фактически анализ делается на основании операционных результатов компании. Таким образом, для инвесторов и аналитиков данный показатель является объективным для оценки реальной операционной рентабельности предприятия.

Операционная рентабельность отечественных фармацевтических производителей по итогам 2015 года находится на уровне около 19%. Уровень рентабельности по EBITDA, который демонстрируют мировые лидеры отрасли, – чуть более 30%. В то же время уровень операционной рентабельности отечественных компаний следует считать достаточно высоким, особенно учитывая, что 2014 и 2015 годы были кризисными для экономики РФ.

Валовая рентабельность, исходя из показателя доли себестоимости в выручке (составляет у российских фармацевтических производителей от 54 до 68%), колеблется на уровне от 46 до 32 %. Часто в российской системе бухгалтерского учета статьи «Управленческие расходы» и «Коммерческие расходы» являются инструментами регулирования уровня операционной и чистой рентабельности. И если публичные компании глобальной фармацевтической индустрии стремятся сократить данные статьи расходов и указывают в своих годовых отчетах на показатель эффективности управления издержками, сокращая представительские расходы, то российский бизнес использует данные статьи в бухгалтерском учете прямо противоположно.

Показатель чистой прибыли предприятий является еще одним важным показателем при оценке эффективности работы предприятия. Чистая прибыль – конечный результат деятельности компании, она может быть распределена среди участников, реинвестирована, потрачена на благотворительность.

По анализируемым предприятиям рентабельность по чистой прибыли колеблется от 4 до 17%, но среднее значение по итогам 2015 года находится на уровне около 9%. Анализируя показатели 2015 – 2014 годов можно сделать вывод о том, что большой разброс по показателю эффективности по чистой прибыли

[1] Доход до вычета процентов, налогов и амортизации (от англ. – Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation and Amortization).

[2] Рентабельность по EBITDA, операционная рентабельность

обусловлены кризисными явлениями в экономике страны. Резкая девальвация национальной валюты, как следствие, отрицательные курсовые разницы, серия банкротств среди предприятий дистрибьюторского сектора фармацевтического рынка, повлекшая образование просроченной дебиторской задолженности у поставщиков (производителей), значительное удорожание заемного капитала, который необходимо обслуживать, в результате резкого повышения ключевой ставки ЦБ РФ в декабре 2014 года – все эти реализовавшиеся внешние риски отрицательно повлияли на величину чистой прибыли и рентабельность предприятия по чистой прибыли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитическая база данных «Экспорт ЛП из России» / RNC Pharma [Электронный ресурс] – URL: http://rncph.ru/ExportLp (дата обращения 25.02.2016)

2. Как рассчитать EBITDA на основе бухгалтерских данных – [Электронный ресурс] – URL: http://fd.ru/articles/158069-qqq-16-m8-12-08-2016-kak-rasschitat-ebitda-na-osnove-buhgalterskih-dannyh (дата обращения 25.02.2016).

SUMMARY

FINANCIAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURES EFFECTIVENESS

Yasinskaya L. E., 2st year years postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

A financial and economic efficacy of pharmaceutical manufactures was analyzed. Indices of effectiveness and their dynamics were compared with those ones of global pharmaceutical companies.

Keywords: *pharmaceutical manufactures, financial and economic effectiveness, profitability.*

REFERENCES

1. Analytical database «Export LP from Russia»/ RNC Pharma [Electronic resource] – URL: http://rncph.ru/ExportLp (accessed 25.02.2016)

2. How to calculate EBITDA on the basis of accounting data [Electronic resource] – URL: http://fd.ru/articles/158069-qqq-16-m8-12-08-2016-kak-rasschitat-ebitda-na-osnove-buhgalterskih-dannyh (accessed 25.02.2016)

СЕКЦИЯ 8. ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ПОТРЕБЛЕНИЕ МЯСА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Авдюхин И.Г., Козлов Д.А., студ. 3 курса
Руководитель: **Марасанов С.Б.,** докт. мед. наук, проф.
Тверской государственный медицинский университет,
170100, Тверь, ул. Советская, д. 4, Российская Федерация

***E-mail*:** ivan.avdyukhin@yandex.ru

Установлена зависимость между потреблением мяса и заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями методом ранговой корреляции по Спирману.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистые заболевания, потребление мяса, инфекционная теория атеросклероза.*

Согласно статистике, заболевания сердечно-сосудистой системы остаются наиболее значимой проблемой для здравоохранения всех стран, в том числе России. Сердечно-сосудистые заболевания и по сей день продолжают занимать лидирующие позиции среди причин смерти населения в России.

Не исключено, что неполноценное питание, а именно недостаточность белка в рационе – одна из основных причин, приводящих к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Экспериментальная часть

Изучены статистические данные о частоте сердечно-сосудистых заболеваний и о количестве потребляемых мясных продуктов за период с 1990 г. по 2000 г.. Для определения связи между этими величинами определялся коэффициент корреляции. Существует много способов определения коэффициентов корреляции. Наиболее простым является способ Спирмана (определение коэффициента корреляции рангов), которым мы и воспользовались.

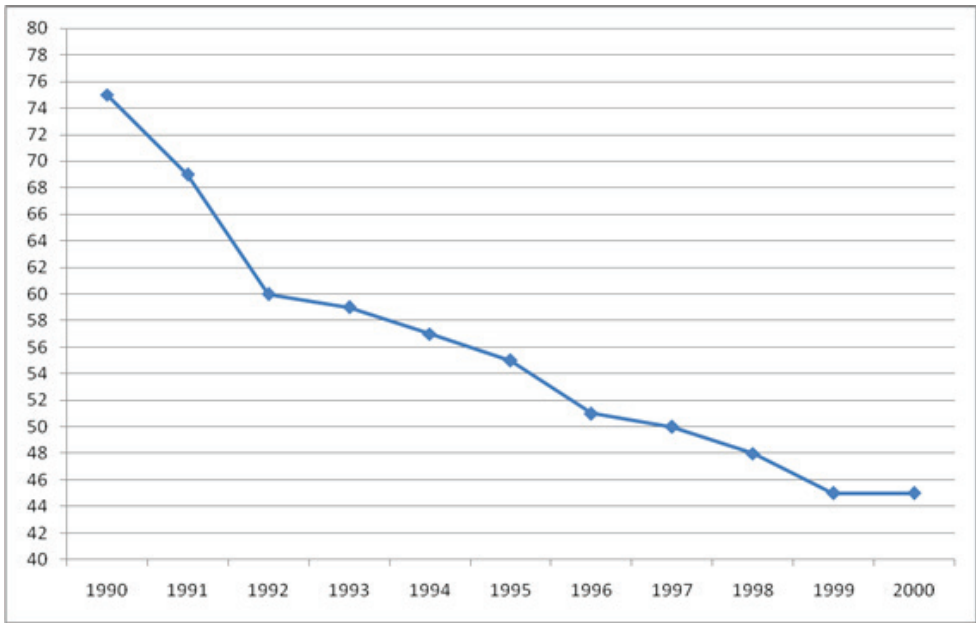


Рис. 1. Потребление мяса и мясопродуктов в расчете на душу населения (кг/год).

По данным Росстата за период с 1990 г. по 2000 г., потребление мяса и мясопродуктов на душу населения в России уменьшилось с 75 кг до 45 кг в год (рисунок 1). В этот же период по данным Росстата заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями на 100 000 человек населения возросла с 1661 до 2483

(рисунок 2). Получен коэффициент корреляции ρ = -0,984, что свидетельствует о почти полной обратной связи: чем меньше белка в рационе, тем выше заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями. Получен результат, противоречащий привычным представлениям о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний с точки зрения алиментарной теории атеросклероза.

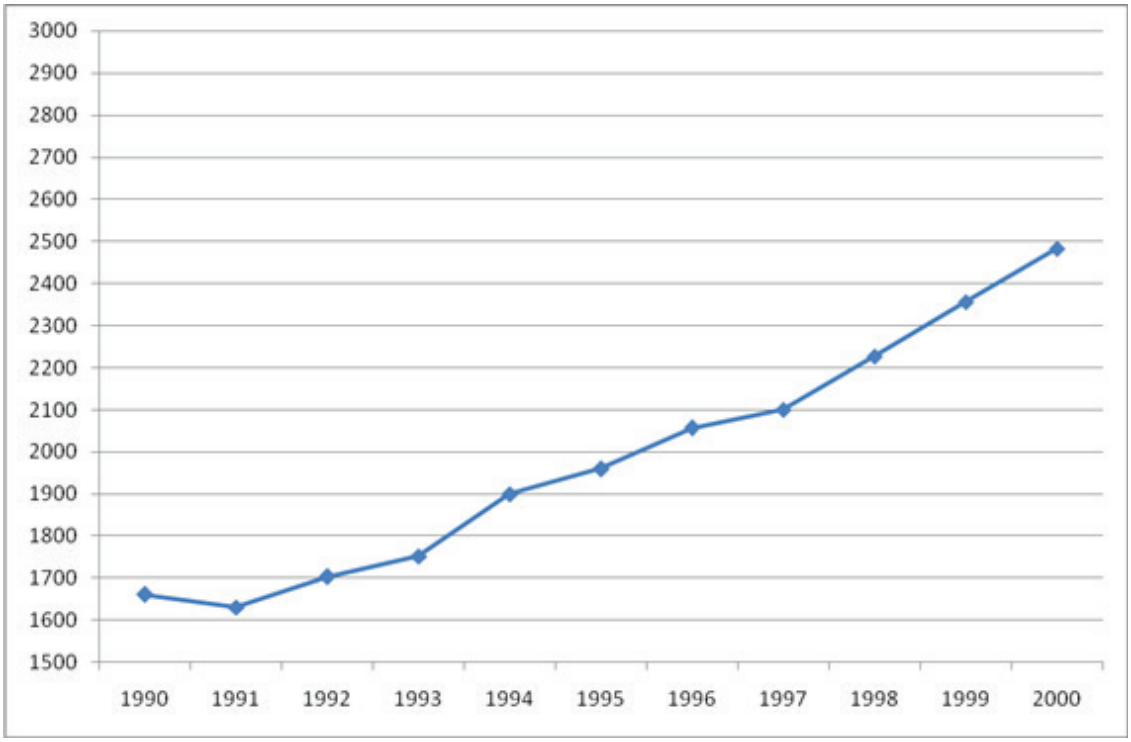


Рис. 2. Заболеваемость болезнями системы кровообращения на 100 000 тыс. человек.

Выводы

Полученная почти полная обратная зависимость свидетельствует о необходимости изменения питания, а именно нормализации потребления белка, в особенности животного происхождения, что увеличит устойчивость организма к инфекциям, а значит, замедлит развитие атеросклероза с точки зрения инфекционной гипотезы развития этого процесса. Следует ожидать, что увеличение потребления белка снизит заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский статистический ежегодник. 2001 [Текст]: стат. сб. / Госкомстат России. – М.: [б. и.], 2001. – 679 с.

2. Гражданкин А.И., Кара-Мурза С.Г. Белая книга России. Строительство, перестройка и реформы: 1950–2013 гг. / Центр пробл. анализа и гос.-упр. проект. М.: Научный эксперт, 2015. 728 с.

SUMMARY

MEAT CONSUMPTION AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Avdyukhin I.G., Kozlov D.A., 3th year students
Tver State Medical University;
4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russian Federation

The relation between meat consumption and morbidity of cardiovascular diseases was established with the help of Spearman rank correlation method.

Keywords: *cardiovascular diseases, meat consumption, infectious theory of atherosclerosis.*

REFERENCES

1. Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik. 2001 [Russian statistical yearbook. 2001], Moscow: State Statistical Committee of Russia, 2001. 679 p.

2. Grazhdankin A.I., Kara-Murza S.G. Belaya kniga Rossii. Stroitel`stvo, perestroyka i reformy [White-book of Russia. Building, rebuilding and reforms:1950-2013 years]. Moscow. Science expert Publ., 2015. 728 p.

ВАКЦИНАЦИЯ. ЗА ИЛИ ПРОТИВ?

Безрукова И.В., студ 2 курса, Петручок Т.И., студ 2 курса
Руководитель**: Колесник Н.В.**
Санкт–Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, Российская Федерация

E-mail: aleckses551@gmail.com

Успехи иммунопрофилактики позволили взять под контроль многие тяжелые инфекции. Установление особенностей инфекционного иммунитета помогли нам установить, что введение вакцин можно осуществлять не только здоровым, но и хронически больным лицам, у которых инфекция протекает особенно тяжело.

Ключевые слова: *имупрофилактика, вакцинация, национальный календарь прививок, управляемые инфекции, целесообразность проведения процедур.*

За последние 10-15 лет сократилось количество противопоказаний против вакцинации. Создание комбинированных вакцин существенно снизило обременительность и травматичность процедуры. Сегодня вакцина не считается серьезным иммунологическим вмешательством. Расширяется и круг управляемых инфекций, что приводит к постоянному расширению национального календаря прививок.

Цель нашего исследования заключалась в установлении уровня осведомленности современной молодежи в вопросах вакцинации.

Проводимое нами исследование не заставляет сомневаться в своей актуальности, поскольку сегодня появляется огромное количество различных вакцин. Российская медицина вышла на путь превенции заболеваний. Медицинские учреждения ведут агитацию за вакцинацию. Людям, не сведущим в вопросах сферы здравоохранения, зачастую сложно оценить практическую пользу тех или иных вакцин и ее уровень. Таким образом, наше социологическое исследование носит медико-просветительский характер.

Результаты исследования

В опросе принимали участие 90 студентов ВУЗов различной направленности: медицинских, технических и гуманитарных. Нашей косвенной целью также являлось выяснить, студенты каких вузов лучше всего владеют информацией, касающейся проведения медико-профилактических мероприятий в нашей стране.

По результатам опроса, больше половины опрашиваемых считают свои знания о национальном календаре прививок и вопросе вакцинации в целом частичными.

Лишь 15% (среди которых 9% – студенты медицинских ВУЗов) не сомневаются в собственной осведомленности по данному вопросу.

Самым популярным источником информации стал Интернет и СМИ, что не удивительно.

65% опрашиваемых не знакомы с национальным календарем прививок (среди которых 31% студенты медицинских и фармацевтических ВУЗов)

Представление о пользе вакцинации и ее необходимости неоднозначное. 50% опрашиваемых уверены в благотворном влиянии вакцин на здоровье человека. 16% относятся к вакцинации с недоверием и убеждены, что она приносит больше вреда, чем пользы.

На вопрос, прививались ли вы от каких-либо инфекций 73 % ответили «Да», самыми популярными стали прививки против полиомиелита, столбняка, коклюша, краснуха, кори, клещевого энцефалита и гриппа.

Примечательно, что против гриппа ежегодно делают прививки 75% студентов (среди которых из медицинских вузов лишь 32%).

В подавляющем большинстве (79%) студентов доверяют отечественным вакцинам, лишь 21% предпочитают прививаться зарубежными вакцинами.

Выводы

Таким образом, в ходе нашего исследования было установлено, что уровень осведомленности студентов, в том числе и учащихся медицинских вузов, в вопросе вакцинации недостаточен. Возникает потребность в организации мероприятий просветительского характера среди студентов и молодежи в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/ru/
2. Зверев, В.В. // Вакцины и вакцинация: Национальное руководство. – 2011 г.
3. Коток, А Беспощадная иммунизация. – 2008 г.

SUMMARY

VACCINATION. PROS AND CONS

Bezrukova I.V. Petruchok T.I, 2th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmacuetical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petesburg, 197376, Russian Federation

The purpose of our research is to establish the level of awareness of students in questions of vaccination.

The research is actual as today the huge number of various vaccines appears. The Russian medicine came to a way of prevention of diseases. Medical institutions carry on propaganda for vaccination.

It is difficult to estimate practical benefits of these or those vaccines and its quality for people without medical skills.

Thus, our sociological research appears medico-educational character.

Keywords: *imioprophylaxis, vaccination, national vaccination schedule, controlled infections, expediency of procedures.*

REFERENCES

1. http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/
2. Zverev V.V. Vaccines and vaccination: National Leadership. – 2011
3. Kotok A. Ruthless immunization. – 2008

ПОТРЕБЛЕНИЕ КАК СПОСОБ СУЩЕСТВОВАНИЯ И ПОТРЕБИТЕЛЬСТВО КАК ГИБЕЛЬ ОБЩЕСТВА

Зильберман Г.Р., студ. 2 курса
Руководитель: **Живайкина А.А.**, доцент
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, Российская Федерация

***E-mail*:** georgiy.zilberman@mail.ru

В данной статье рассматривается проблема потребительства современного общества.

Ключевые слова: *потребление и потребительство, запланированное устаревание, статусное потребление, здоровый образ жизни.*

Потребление – использование природных и искусственных вещей. Оно обеспечивало человека с начала его появления на нашей планете. Утоляло его потребности в самых необходимых вещах: в пище, воде,

одежде, укрытии, безопасности. Являясь одной из важнейших сфер жизнедеятельности человека, потребление занимает доминирующее место как в сознании отдельно взятого человека, так и в современном российском и мировом обществе, приобретая все большие масштабы и значение.

Сейчас потребление не просто обеспечивает жизнедеятельность людей, оно стало главным смыслом существования современного общества. Потребление искусственное не похоже на потребление естественное – оно не регулируется природной средой и потребностями организма. Потребление стремится к бесконечности. Потребительство возводится в культ, становится одним из основных мотивов поведения. Потребительство – сознательное увеличенное потребление сверх нужного, погоня за вещами, приобретательство ради приобретательства. Чем ближе к потребительству, тем меньше используются изготовленные и приобретаемые вещи. «Суть установки, присущей потребительству, состоит в стремлении поглотить весь мир. Потребитель – это вечный младенец, требующий соски»[1], – писал Эрих Фромм.

В современном обществе происходит постоянное снижение срока пользования приобретаемыми продуктами. Это называется «эффектом запланированного устаревания» [2] – крупнейший заговор производителей. Так, некогда производители сменных кассет и одноразовых станков для бритья соревновались в их способности сохранять остроту. К началу XXI века: лезвия могли служить до года. И понятно, что продажи резко сократились. В ответ фирмы ухудшили качество стали – состарили изделия физически, и теперь лезвия тупятся за пару недель. Заодно их состарили морально, выпустив свежие модельные линейки. По всему миру мужчины и женщины без конца покупают и новые кассеты, и новые модели станков, щедро рекламируемые за счет, естественно, самих мужчин и женщин. Или представьте фабрику, которая делает колготки из прочных износостойких ниток, лампочки, которые горят столетиями. Все это возможно, но вещь, которой нет износа – это катастрофа для предпринимательства. Да, рынок процветает, но разве это экономический рост? Нет, профанация, а если и рост, то злокачественный.

Еще одним способом вынужденного устаревания вещей является мода. Например, сегодня модны ботинки с узкими острыми носами, а завтра с широкими и закруглёнными. Аналогичная ситуация с техникой и автомобилями, устаревание которых происходит, возможно, даже быстрее. Каждый раз приходится покупать новое, чтобы соответствовать изменяющимся условиям, ведь пользоваться тем, что уже устарело и стало немодным, неудобно и несовременно. Таким образом, нам приходится всякий раз приобретать новое, более модное и современное, несмотря на то, что старая вещь ещё не успела сломаться, испортиться, износиться и т.д. Так мы приходим к статусному потреблению.

Статусное или демонстративное потребление – потребления товаров, которое, в свою очередь, способствует получению статуса и символизирует его в глазах самих индивидуумов и значимого для них окружения [3]. «Потребление элитных товаров – определенный социальный код» [4] – говорит Джайлз Слейд. Обладание определёнными вещами становится способом выделить себя перед обществом, продемонстрировать свое «благополучие», а их полезные качества становятся второстепенными.

Проанализировав этот вопрос, Э. Фромм пришел к выводу о фундаментальном характере противоречия между «иметь» и «быть». Он пишет: «Современные потребители могут определять себя с помощью следующей формулы: я есть то, чем я обладаю и что потребляю. Все эти соображения, по-видимому, говорят о том, что людям присущи две тенденции: одна из них тенденция «иметь», «обладать», в конечном, счете черпает силу в биологическом факторе стремления к самосохранению» [1]. А инстинкт самосохранения является сильнейшим и противостоять ему невозможно. Но опасность состоит в том, что страх этот искусственный и внушается СМИ, обществом и рекламой.

Глобальнейшей катастрофой, к которой привело потребительство, является проблема экологии. Человек во многом так неразумно использует природные богатства недр земли и территории ее поверхности и так мало делает для того, чтобы этот компенсировать ущерб. Потребительство порождает гигантские свалки мусора, занимающие по нескольку сотен гектаров земли, отравляющие жизнь местных жителей и атмосферу всей Земли. Учитывая уровень, который достигло потребительство за последние десятилетия, все люди могут промотать природное богатство, которым можно пользоваться миллионы лет, за несколько столетий. Придет время, когда люди придут к выводу, что наша планета не способна обеспечить бесконечный экономический рост, что ее природные ресурсы и источники энергии ограничены. Будущие поколения нас не простят и строго осудят за расточительный образ жизни, в который сейчас ведут развитые страны.

Вопрос о пагубности потребительского общества стоит на повестке дня уже тысячелетия. Христианская религия набрала свою силу потому, что совершенно справедливо объявила основные составляющие потребительства смертными грехами. Коммунистическая идея завладела массами в том числе потому, что она, как и христианство, стало противником безумства обогащения.

Последствия такого образа жизни негативно сказываются и на нашем здоровье. Начиная с проблем с экологией, которые уже были упомянуты и которые играют большую роль в формирование различных заболеваний и заканчивая низкокачественными товарами, которые потребителям предлагают производители. Есть мнение, что за антиприродный образ жизни курильщики, автомобилисты и прочие чрезмерные потребители должны «расплачиваться» не только своим здоровьем, но и налогами в пользу тех, кто не наносит ущерба природе. Пора задуматься и самим позаботиться о своем здоровье: перестать потреблять товары, которые ему не способствуют. Это позволит не только сохранить его на долгие годы, обеспечив настоящее качество жизни, но и минимизировать материальные затраты.

Обобщая сказанное выше, мы приходим к выводу, что потребление, удовлетворяющее необходимые потребности – развивает общество и совершенствует его, а потребительство лишь подчиняет, использует и медленно разрушает. Его можно рассматривать как болезнь, как эпидемию мирового масштаба. И лечение этого недуга каждому нужно начинать с самого себя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фромм Э. Иметь или быть. – М.: АСТ, 2000.

2. Адам Хэдхейзи, «Запланированное устаревание» коварный заговор производителей? [Электронный ресурс] // BBC Future – 18 июля 2016. – Режим доступа: http://www.bbc.com/russian/vert-fut-36798142 (Дата обращения: 05.11.16)

3. Веблен Т. «Теория праздного класса». М., Прогресс, 1981

4. Giles Slade. Made To Break: Technology and Obsolescence in America. Cambridge, MA: Harvard. University Press, 2006.

5. Иванова И.Н. Стиль потребления как социальный процесс и способ идентификации: социологическая интерпретация. – Саратов: Издательство Поволжского межрегионального учебного центра, 2004.

6. Бодрийяр Ж. Система вещей. М.: «Рудомино», 1995.

7. Жилина Л.Н. Потребности, культура потребления и ценностные ориентации личности. – М., 1988.

8. Беликова Т.А., Живайкина А.А. Общество потребления: прогресс или деградация // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 12. – С. 1787.

9. Мусорин Е.Д., Живайкина А.А. Характерные черты элитарной культуры в XX веке // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 5. – С. 836.

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИТИКИ СТРАН ЕВРОПЫ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Мельникова Я.В., аспирант 2 года обучения

Руководитель: **Завершинская Н.А.,** к.ф.н., доцент каф. гуманитарных наук

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail*:** yana.meknikova@pharminnotech.com

Проведен анализ отдельных особенностей фармацевтического образования стран Европы. Показаны подходы к решению проблем признания профессиональных квалификаций, определения места фармацевтического образования в структуре ВУЗа, определения необходимых компетенций фармацевта, специфики подготовки фармацевта для работы в отрасли фармацевтического производства и обеспечения качества в системе фармацевтического образования.

Ключевые слова: *фармацевтическое образование, модели образования, качество образования, профессиональная квалификация, карьерный рост, трансъевропейская мобильность.*

В странах Европы существуют две модели образования: одноуровневое обучение, характеристика которого представлена в Директиве 2005/36/ЕС «О признании профессиональных квалификаций», и двухуровневое обучение, зафиксированное в Болонской декларации. В первом случае длительность учебного процесса составляет минимум 5 лет (из них 4 года очное теоретическое обучение и практика и 6 месяцев – стажировка). Такая модель реализована, например, в Бельгии (франц. часть), Нидерландах. Во втором случае обучение длится 3-4 года, по окончании студент получает степень бакалавра, а затем еще 1-3 года для получения степени магистра. Данную модель образования имеют, например, Дания, Финляндия, Италия, Великобритания**.** В связи с функционированием в европейских странах двух разных моделей образования, возникает проблема признания профессиональных квалификаций государствами – членами Европейского союза, проблема создания эффективных мер по обеспечению системы качества европейского вузовского образования и развития фармацевтического образования в соответствии с современными вызовами.

Экспериментальная часть

Цель данной работы заключалась в исследовании специфики фармацевтического образования стран Европы.

Проблеме повышения прозрачности квалификаций и развития методов признания квалификаций в сфере профессионального образования и подготовки посвящена Директива 2005/36/ЕС «О признании профессиональных квалификаций». Она устанавливает правила, согласно которым государство-член предоставляет доступ к работе по определенной профессии на своей территории, признает профессиональную квалификацию, полученную в одном или нескольких других государствах-членах.

Для облегчения мобильности студентов в рамках единого образовательного пространства Болонская декларация совместно с Европейским пространством высшего образования (EHEA) поставили цель по гармонизации организации курсов высшего образования. Для этого были созданы такие программы, как Программа Европейского союза по обмену студентами и преподавателями Эразмус, Программа трансъевропейской мобильности для университетских исследований Темпус.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия (СПХФА) активно участвует в таких программах. Студенты СПХФА, проходившие стажировку в Великобритании в Крэнфилдском университете в 2012 г. в рамках программы Темпус, в ходе проведенного нами в январе 2017 года опроса отмечали, что данная стажировка оказала большое положительное влияние на их дальнейшую профессиональную деятельность, карьерный рост и формирование навыков, необходимых для успешного выполнения работ.

Исследование, проведенное консорциумом Фармация (The PHARMINE) в 2009-2012 г., выявило, что более половины кафедр вузов Европы, предлагающих фармацевтическое образование, являются составной частью медицинского факультета. Оценка распределения рабочих часов по дисциплинам на различных кафедрах (факультета естественнонаучных дисциплин медицинского и независимых факультетов) показала, что количество часов на изучение предметов медицинского направления на независимых факультетах в 2 раза превышает количество часов по тому же направлению на факультете естественнонаучных дисциплин.

Проблема определения необходимых компетенций, которые должны быть сформированы у студентов при выполнении учебного плана, является актуальной для любого ВУЗа, т.к. цель каждого ВУЗа заключается в том, чтобы дать каждому студенту достойное образование. Пункт 7 Директивы Европейского Парламента и Совета 2005/36/EC EU называет знания, умения и навыки, которыми должен обеспечить ВУЗ студента прежде, чем присвоить ему квалификацию фармацевта. Этот перечень довольно широкий, начиная от способа приготовления лекарственного препарата и заканчивая его применением и возможными последствиями применения, в том числе на законодательном уровне.

Исследование консорциума Фармация также показало, что организация производственных практик студентов в большей мере приходится на аптечные сети и в меньшей степени на фармацевтические предприятия. В связи с этим встает вопрос о том, как студент-фармацевт может получить знания, необходимые для работы в промышленной сфере производства лекарственных препаратов. Анализ интернет – источ-

ников свидетельствует, что ВУЗы стран Европы предлагают для этого образовательные услуги в рамках специализированных элективных курсов на 4 и 5-ом годах обучения, программ магистратуры и аспирантуры, последипломных учебных курсов.

Обеспечение качества образовательной деятельности – важнейшая проблема, стоящая на повестке дня как высших структур Европейского Парламента и Совета Европы, так и конкретных европейских ВУЗов. Консорциум The PHAR-QA «Обеспечение качества европейского фармацевтического образования и обучения», спонсируемый Европейским Союзом, постоянно проводит конференции, встречи и прочие мероприятия по обеспечению качества фармацевтического образования и практики.

Исследование консорциума Фармация по обеспечению качества, охватившее фармацевтические факультеты 28 стран Европы, показало, что больше половины европейских ВУЗов имеет эффективную систему обеспечения качества. Высокую качественную оценку получили такие показатели, как учебный план, использование Европейской системы перевода и накопления баллов, представление и продвижение профессионального поведения студентов. В то же время низкие баллы обеспечения качества были выставлены некоторым ВУЗам по таким разделам, как оценка достижения миссии и целей, финансовые ресурсы. Полученные данные помогают консорциуму выработать и продвигать новые принципы обеспечения качества в европейские фармацевтические факультеты.

Выводы

Проведен анализ отдельных особенностей фармацевтического образования стран Европы. Исследованы европейские модели образования и проанализированы подходы к решению проблемы признания профессиональных квалификаций государствами – членами Европейского союза. Раскрыто место и направленность фармацевтического образования в структуре Высшего учебного заведения (ВУЗа), изучены способы обеспечения качества системы образования. Особое внимание уделено специфике подготовки фармацевтов для работы в отрасли фармацевтического производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. EU Directive of the European Parliament and of the Council 2005/36/EC of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications. Режим доступа: http://ec.europa.eu/internal_market/qualifications/docs/guide/users_guide_en.pdf

2. Atkinson, J. Survey of pharmaceutical education in Europe / J. Atkinson, J. Nicholson, B. Rombaut // European Industrial Pharmacy. – 2012. – № 13. – p. 17-20.

3. Аладышева, Ж.И. Системы профессионального образования в области промышленной фармации – зарубежный опыт / Ж.И. Аладышева [и др.] // Ремедиум. – 2012. – № 12. – С. 39-43.

4. Jose, A. Quality assurance in European pharmacy education and training / A. Jose, M. Guimarães, A. M. Cavaco et al. // Pharmacy practice. – 2011. – № 9(4). – p. 195-199.

SUMMARY

ASPECT OF ORGANIZATION AND DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL EDUCATION IN EUROPE

Melnikova I.V., 2nd year postgraduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Analysis of individual aspects of pharmaceutical education in European countries has been made. Approaches to issues of recognition of professional qualifications by Member States; of determination of pharmaceutical education position in the structure of higher education institutions; of determination of skills that are necessary for pharmacist; of preparing the pharmacist for working in the pharmaceutical production and of quality assurance in European pharmacy education have been investigated.

Keywords: *pharmaceutical education, educational models, quality of education, professional qualification, career advancement, Trans-European Mobility.*

REFERANCES

1. EU Directive of the European Parliament and of the Council 2005/36/EC of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications. Available at: http://ec.europa.eu/internal_market/qualifications/docs/guide/users_guide_en.pdf

2. Atkinson, J. Survey of pharmaceutical education in Europe / J. Atkinson, J. Nicholson, B. Rombaut // European Industrial Pharmacy. – 2012. – № 13. – p. 17-20.

3. Aladysheva, G.I. Systems of professional education in a field of industrial pharmacy – international practices / G.I. Aladusheva [et al.] // Remedium. – 2012. – № 12. – pp. 39-43.

4. Jose, A. Quality assurance in European pharmacy education and training / A. Jose, M. Guimarães, A. M. Cavaco et al. // Pharmacy practice. – 2011. – № 9(4). – p. 195-199.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СПХФА И ВЕДУЩИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОДГОТОВКЕ КАДРОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РОССИИ

Найденова А.С., магистрант 1 года обучения

Руководитель: **Завершинская Н.А.,** канд. философских наук, доц.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** anastasiya.naydenova@pharminnotech.com

Взаимодействие вуза и бизнеса – ключевой момент в развитии современной системы высшего образования. В работе рассмотрены основные группы форм взаимодействия вузов и компаний, сделан обзор активно реализующихся в академии (СПХФА) форм взаимодействия, а также обозначены актуальные направления изменений в подготовке выпускников.

Ключевые слова: *подготовка кадров, формы взаимодействия вуза и компаний, востребованность выпускников, совместные образовательные программы.*

Сегодня можно точно утверждать, что постоянное совершенствование и модификация человеческого потенциала средствами профессионального образования становится одним из основополагающих условий успешного развития бизнеса [1]. Совместная научная и образовательная деятельность вузов и бизнеса выгодна обеим сторонам. Каждая из сторон-участников этого процесса обретает конкретную и вполне ощутимую выгоду: университет получает гарантированный оплачиваемый заказ на подготовку специалистов; участие в проектах, финансируемых бизнесом, способствует повышению квалификации преподавателей вузов; заказчик получает возможность на базе университетского образования готовить высококвалифицированные кадры (по уровню и профилю наиболее отвечающие его запросам, причем выпускники уже с первых дней в состоянии активно включиться в производственный процесс без стадии переобучения); происходит обмен знаниями между специалистами, занятыми на предприятиях, и преподавателями вузов; выпускникам гарантируется трудоустройство по избранной специальности с ясной перспективой карьерного роста.

Предлагается использовать следующую классификацию форм взаимодействия вуз–предприятие в соответствии с циклами управления: *целеполагания, планирования, реализации, анализа*. Данная классификация помогла выявить, что при взаимодействии с предприятиями вузы чаще используют формы, относящиеся к стадии цикла управления «Реализация» (80%). Менее всего вузы занимаются оценкой, контролем и анализом реализованных мероприятий (21%). Таким образом, существует проблема каждого вуза в потребности разработки общей системы управления взаимодействием с предприятиями [2].

В последнее время во взаимодействии вузов и предприятий фокус смещается от «потребительских» к активным формам участия действующих специалистов и экспертов предприятий в учебном процессе [3]. Участие работодателей в процессе формирования основных профессиональных образовательных программ (ОПОП) вузов является сегодня обязательным условием образовательного про-

цесса. В ФГОС высшего образования определена доля работодателей в общем числе преподавателей (по программам бакалавриата и специалитета в количестве не менее 5%; по программам магистратуры – от 7 до 20%) [2].

В СПХФА (в первую очередь на факультете промышленной технологии лекарств – ФПТЛ) активно используются как традиционные для высших учебных заведений формы взаимодействия с предприятиями, так и инновационные:

1. Создание и развитие совместных образовательных программ, например, компания **Pfizer** – «Больше, чем образование» (циклы лекций, стажировки студентов, аспирантов и преподавателей на предприятиях компании), компания **Novartis** (проект «Время новых идей»), компания **BIOCAD** -Реализация программ дополнительного профессионального образования, повышения профессиональной квалификации специалистов, переподготовки кадров для предприятий (*Центр Повышения Квалификации Специалистов*).

2. Закрепление студентов во время прохождения всех видов практик и организация стажировок на фармацевтических и биотехнологических предприятиях (ГК «Герофарм», ООО «Самсон-Мед», ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» ФМБА России, ФГУП «НПО «Микроген», НИИ ОЧБ, ОАО «Биосинтез» (г. Пенза) и др.)

3. Открытие лабораторий и центров в академии (учебная биотехнологическая лаборатория, оснащенная новейшим оборудованием немецкого концерна **Sartorius**, Центр превосходства по разработке инновационных лекарственных средств и технологий).

4. Поддержка талантливых студентов и преподавателей (стипендиальные проекты АО «**Р-Фарм**», а также **BIOCAD** в 2013-2014 гг).

5. Организация и проведение презентаций компаний, экскурсий, научно-практических конференций с привлечением работодателей (Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Химико-Олимпийские игры)

6. Участие представителей предприятий-партнеров в государственных аттестационных комиссиях, в научных разработках, публикациях, осуществление руководства дипломными работами.

Востребованность выпускников академии остается постоянно высокой. От фармацевтических производителей получены отзывы о качестве подготовки и работы выпускников ФПТЛ. В них отмечается, что академия единственный в стране вуз, дающий фармацевтической промышленности специалистов (инженеров-технологов) соответствующего профиля. Но также специалисты биотехнологических компаний считают, что программы обучения не отвечает в достаточной степени актуальным требованиям отрасли, необходимо добавление некоторых курсов (генетика, молекулярная биология, медицинская физике, статистика, изучение вопросов контроля качества и фармацевтического анализа биопрепаратов), и в связи с этим часть подготовки компании готовы взять на себя.

Вывод

Формирование партнерского сотрудничества между системой высшего образования и сферой труда позволяет модернизировать учебный процесс с учетом требований, предъявляемых рынком труда к специалистам, и, тем самым, повысить эффективность как самого процесса образования, так и степень успешного трудоустройства выпускников вузов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богачева О.В. Социальное партнерство как одна из форм взаимодействия бизнеса и учреждений высшего профессионального образования [Электронный ресурс] // Российское предпринимательство. – 2007. – № 8-2 (96). – Режим доступа: https://bgscience.ru/lib/2451/ (Дата обращения: 20.11.2016).

2. Есина Ю.Л., Степаненкова Н.М., Агафонова Е.Е. Формы и механизмы интеграции науки, образования и бизнес-сообщества в условиях инновационного обновления региональной экономики [Электронный ресурс] // Креативная экономика. – 2015. – Том 9.– №12.– Режим доступа: https://bgscience.ru/lib/34573/ (Дата обращения: 20.11.2016).

3. Кельчевская, Н.Р. Разработка механизма взаимосвязи вуза и предприятия – объективная необходимость XXI века [Текст] / Н.Р. Кельчевская, М.И. Сроговић. – Екатеринбург: ГОУ УГТУ-УПИ, 2002. – 112 с.

SUMMARY

FEATURES OF INTERACTION OF SPCPA AND THE LEADING PRODUCERS OF MEDICINES IN TRAINING FOR THE PHARMACEUTICAL MARKET OF RUSSIA

Naydenova A.S., 1st year master student
St. Peterburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Peterburg, 197376, Russian Federation

Interaction of higher education institution and business is the key moment in development of modern system of the higher education. In work main groups of interaction forms of higher education institutions and companies are considered, the review of the interaction forms which are actively implemented in academy (SPCPA) is made, and relevant directions of changes in training of graduates are designated.

Keywords*: training, interaction forms of higher education institution and companies, demand of graduates, joint educational programs.*

REFERENCES

1. Bogacheva O.V. Soc. partnerstvo kak odna iz form vzaimodejstviya biznesa i uchrezhdenij vyssh. prof. obrazovaniya. [El. resurs] // Ros. predprinimatelstvo. –2007. – № 8-2 (96). – Rezhim dostupa: https://bgscience.ru/lib/2451/ (Data obrashcheniya: 20.11.2016).

2. Esina Yu.L., Stepanenkova N.M., Agafonova E.E. Formy i mekhanizmy integracii nauki, obrazovaniya i biznes-soobshchestva v usloviyah innovacionnogo obnovleniya regional'noj ekonomiki [El. resurs] // Kreativnaya ehkonomika. – 2015. – Tom 9. – №12. – Rezhim dostupa: https://bgscience.ru/lib/34573/ (Data obrashcheniya: 20.11.2016).

3. Kelchevskaya, N.R. Razrabotka mekhanizma vzaimosvyazi vuza i predpriyatiya – obektivnaya neobhodimost' XXI veka / N.R. Kelchevskaya, M.I. Srogovich. – Ekaterinburg: GOU UGTU-UPI, 2002. – 112 S.

СОЦИАЛЬНОЕ САМОЧУВСТВИЕ МОЛОДЕЖИ В УСЛОВИЯХ РАССЛОЕНИЯ ОБЩЕСТВА

Столбенухина Н.В., студ.3 курса
Руководители: **Савельева Н.Н., Бартенева И.О.** канд. пед. наук.
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
медико-фармацевтический колледж,
305029, Курск, ул.К.Маркса, 69, Российская Федерация

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

Автор статьи рассматривает проблемы социального самочувствия студенческой молодежи из различных социальных страт, вводит понятие «социальная стратификация» для пояснения различий в социальном статусе семей обучающихся в образовательном учреждении. В статье анализируются результаты исследования по вопросу отношения молодых людей (обучающихся в колледже) из разных социальных слоев к учебе, досугу, к дальнейшему получению образования. Предлагаются варианты изменения подходов и форм работы с целью адаптации и успешной интеграции, обучающихся в высоко – стратифицированное общество.

Ключевые слова: *социальная стратификация, социальное самочувствие, социальный статус, страты, социализация.*

Проблемы российского общества неотделимы от проблем молодежи, которая представляет большую часть населения страны. Невысокие доходы, угроза безработицы, сложности с трудоустройством молодых специалистов, жилищные проблемы, падение престижа образования, неопределенные перспективы на будущее – вот неполный перечень вопросов, которые напрямую касаются молодежи.

Ограничения доступа и снижения качества образования для непривилегированных социальных слоев обусловливает множество проблем на пути интеграции учащейся молодежи в высококонкурентное стра-

тифицированное общество. Современный учащийся уже в начале школьного обучения задается вопросами: что мне даст учеба? какое место я займу в обществе? сколько я буду зарабатывать? Свидетельства социологов о том, что уже в раннем возрасте дети выбирают позиции банкиров и чиновников, как предпочтительные занятия в будущем, уже вошли в содержание анекдотов [1, с. 88-91].

На студенческие годы приходится основной этап формирования профессиональных и нравственных навыков. Именно на этом этапе происходит дифференциация студентов, связанная с общественно-полезной, учебной, научно-поисковой деятельностью. Современная молодежь включается в общественную жизнь не только через учебную деятельность и профессиональную подготовку, но и путем формирования независимых материально-бытовых условий, новых форм проявления собственной активности и путем выбора форм социального взаимодействия.

Молодежь как специфическая общественная группа крайне неоднородна в социальном отношении, а значит, стартовые возможности разных молодежных групп несопоставимы.

Образовательная среда, рассчитанная на «продвинутых», выступает барьером на пути молодых людей, развивающихся в индивидуальном темпе, хуже обеспеченных средствами обучения, не имеющих возможности оплачивать дополнительные образовательные услуги.

Значительная степень расслоения обостряет проблему социального дискомфорта – неудовлетворенности уровнем жизни вследствие недоступности среднестатистического потребительского стандарта. По мнению экспертов, «заметное ухудшение социально-психологического состояния россиян в последнее время во многом связано с резким снижением их толерантности к сложившейся системе социальных неравенств» (Стратегия–2020:) [3].

«Высокий уровень материально-технического развития может сопровождаться моральными и нравственными потерями», нарастанием рисков и угроз, «связанных с социальным поведением людей, преследующих свои интересы и цели». Гуманизм превращается в эго-гуманизм (философию своего успеха), вместо сотрудничества разворачивается конкурентная борьба. [2,с 31-36]

В связи с этим в обществе появился новый термин, обозначающий все выше перечисленные процессы – социальная стратификация.

Социальная стратификация, с педагогической точки зрения, означает расслоение семей на основе неравного доступа к жизненно важным благам, при котором учащаяся молодежь оказываются в неравнозначных условиях для физического и личностного развития. Она может выступать причиной рисков и противоречий в социализации и воспитании учащихся, провоцировать возникновение угроз для адаптации и автономизации учащихся в социуме. **Социальное самочувствие** – это социально-психологическое состояние, возникающее у человека под влиянием объективных обстоятельств его жизнедеятельности. Оно складывается из пяти составляющих: оценки человеком уровня своей интегрированности в общество, его самоидентификации, мировоззрения, социально-психологических характеристик и поведенческих установок. Социальное самочувствие молодежи проявляется в таких явлениях, как социальное взаимодействие, являющееся фактором внешнего проявления социального самочувствия и социального здоровья молодежи; социальные нормы, отражающие внутреннюю составляющую социобиологического благополучия; социализация, в процессе которой происходит становление личностных, духовных начал социального здоровья и социального самочувствия молодежи.

С целью выявления стратификационного уровня студентов колледжа было проведено исследование. За основу были взяты методы: анкетирования, опросники, наблюдения, ранжирования. Всего в эксперименте участвовало 202 студента МФК КГМУ в возрасте с 16 до 22 лет. В результатах сравнения участвовали группы студентов, чьи семьи имеют средний и низкий уровень дохода. По результатам исследования были выявлены уровни стратификации семей: 56% – семьи со средним доходом, 38% – имеющих низкий доход, 6% – с высоким доходом.

Таким образом, мы видим, что социальный статус родителей – это педагогически значимый социальный феномен, определяющий качество среды воспитания обучающихся, обусловливающий развитие его личности и служащий критерием для социальной самоидентификации.

Основным источником доходов для студентов колледжа является помощь со стороны родителей и близких – 75%. Работают и получают заработную плату всего 5% молодых людей, 2% имеют разовый заработок, 8% – живут за счёт пенсий и социальных льгот. Расходы же студентов связаны с удовлетворением

первоочередных потребностей, в число которых входят: продукты питания – 42%, покупка одежды – 24%, досуг – 12%, учебные принадлежности – 16%, туризм и путешествия – 2%, что-то ещё – 4%.

Социальное и финансовое положение семьи студента напрямую влияет на его социальный статус и выражается в следующих характеристиках: во-первых, 38% студентов имеют неполные семьи, где воспитывает одна мать; во-вторых, у 78% студентов источник финансового существования зависит от помощи родителей. В связи с этим 59% студентов не удовлетворены своим нынешним материальным положением и 49% относят себя к социально-неимущей группе населения.

В результате опроса было выявлено, что для 32% студентов посещение фитнес-центров, бассейнов, спортклубов является дорогостоящей услугой.

Но у значительной части студентов, несмотря на невысокий материальный статус, есть позитивные стремления в будущее: 61% – хотят продолжить образование по своей специальности в ВУЗе; 84% – получить водительские права (несмотря на отсутствие машины).

Для молодежи как социальной группы характерны такие особенности, как: нестабильность социального положения; высокий уровень социальной мобильности; активный поиск своего места в жизни; частая смена и динамическое освоение новых социальных ролей.

На вопрос, что осложняет жизнь, ответы распределились следующим образом: 15% – нехватка денег, материальные трудности; 10% – вопросы трудоустройства; 8% – неуверенность в завтрашнем дне; 5% – политическая обстановка и другое.

Одной из опасных тенденций современного общества является увеличение доли коммерческого образования и платных образовательных услуг по стране, что ограничивает возможности большинства студентов из необеспеченных семей. Перспектива реализации возможностей молодежи, ее успешная социализация, зависят от позиции государства, сильной молодежной политики, возникновения новых общественных организаций, целью которых будет объединение молодежи и создание социально-ценностных ориентиров. Немаловажная роль отводиться образовательным организациям (колледж, ВУЗ), в плане профессиональной социализации. Умело созданная образовательная среда (исходящая из особенностей контингента и социального статуса обучающихся), позволит выявить личные качества молодых людей, способствующих успешной интеграции в высококонкурентное общество.

Важнейшей задачей образования является поиск вариантов сближения, объединения, улучшения микроклимата внутри студенческих коллективов и групп. Главным принципом должен стать гуманизм, как способ смягчения и сглаживания социокультурных различий. В природе стратификационного устройства общества заложен принцип проницаемости границ, что обеспечивает равные условия для развития каждого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башманова, Е.Л. Социальная стратификация как атрибут образовательного пространства и фактор социализации учащихся. / Е.Л. Башманова // Образование и наука. – 2011. – №7. – С. 88-91.

2. Башманова Е.Л. Влияние социоэкономического статуса родителей на отношение школьников к учению и школе: поиск путей оптимизации. / Е.Л. Башманова; КГУ. – Курск, 2008.

3. Концепция долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2020 года [Электронный ресурс] / Сайт Совета безопасности РФ – Режим доступа: URL: http://www.scrf.gov.ru/documents/99.html (дата обращения 02.03.2017).

SUMMARY

SOCIAL WELL-BEING OF STUDENTS IN HIGHLY STRATIFIED SOCIETY

Stolbenuhina N.V., 3d course student
FSEGFI HE "Kursk state medical university"
medical – pharmaceutical college
305029, Kursk, K. Marks St. 69, Russian Federation

The author of the article touches upon the problems of social well-being of students from different social strata, gives the definition of "social stratification" to explain the differences in the social status of the families enrolled in an educational process.

The article contains the results of young people`s attitude from different social backgrounds to study, leisure activities, further education. It offers options for changing approaches and forms of work in order to adapt and successfully integrate students in highly stratified society.

Keywords: *social stratification, social well-being, social status, strata, socialization.*

REFERENCES

1. Bashmanova, E. L. Social stratification as a part of education and a factor of student`s socialization. / E. L. Bashmanova // Education and science. – 2011. – №7. – p. 88-91.

2. Bashmanova, E. L. Influence of parent`s socioeconomic status on student`s attitude towards educational process at school: searching the ways of optimisation. / Bashmanova, E. L.; KSU. – Kursk, 2008.

3. Conception of long – term social and economic development of Russian Federation in 2020 [Electronic source] / Security Council of RF – Access mode: URL: http://www.scrf.gov.ru/documents/99.html (date 02.03.2017).

ТУБЕРКУЛЕЗ КАК СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ В РОССИИ. ЭМПЕРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ МОЛОДЕЖИ О ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Текаева И.Э., студ. 1 курса

Руководитель: **Колесник Н.В.**, канд. соц. наук.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,

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

***E-mail*:** irina.tekaeva@yandex.ru

Рассмотрен туберкулез как социально значимое заболевание в России на основе данных медицинской статистики. Проведено исследование уровня информированности студентов и школьников о туберкулезе.

Ключевые слова: *социально значимые заболевания, туберкулез*

Понятие «социально значимые болезни» появилось в XIX в. в эпоху бурного промышленного развития. В то время высокий уровень заболеваемости этой формой патологии связывался с тяжелыми условиями труда, неудовлетворительными бытовыми условиями и недоступностью квалифицированной медицинской помощи.

Как показал ход исторического процесса, социальные преобразования, направленные на улучшение условий труда и создание техники безопасности, повышение качества жизни работающих, развитие медицины привели к снижению заболеваемости некоторыми видами болезней из этой группы.

Необходимо отметить, что к социально значимым заболеваниям в то время разные авторы относили разные болезни. Туберкулез и заболевания, передающиеся половым путем, изначально относились к этой группе.

С целью конкретизации работы по решению медико-социальных проблем страдающих социально значимыми заболеваниями постановлением Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 был утвержден перечень социально значимых заболеваний. В нем указываются следующие заболевания: инфекции, передающиеся преимущественно половым путем; гепатиты В и С; болезнь, вызванная ВИЧ; злокачественные новообразования; сахарный диабет; психические расстройства и расстройства поведения; болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением и туберкулез. Вопрос о последнем в современной России стоит особо остро.

Туберкулез – это самый «результативный» убийца в истории человечества, он унес жизней больше, чем любая другая инфекция. Мало кто подозревает, что в 2017 году это буквально может случиться с каждым: дремлющей формой заболевания в мире заражён каждый третий, а в России – практически каждый первый.

Доля людей, которые заболевают туберкулёзом каждый год во всем мире, не изменяется или снижается, однако из-за роста численности населения абсолютное число новых случаев продолжает расти. Кроме того, всё больше людей в развитых странах заражаются туберкулёзом, потому что их иммунная система

ослабевает из-за приёма иммуносупрессивных препаратов и особенно при ВИЧ-инфекции.

По некоторым данным за 1998 год, на территории России тубинфицированность взрослого населения была приблизительно в 10 раз выше, чем в развитых странах. По данным на 2012 год общая заболеваемость в России составляет 68,1 на 100.000 населения (рисунок 2).

Увеличение заболеваемости туберкулезом (рисунок 1, рисунок 2). объясняется главным образом ухудшением санитарно-эпидемиологической ситуации в России в конце прошлого века. Но статистика обнадёживающая (рисунок 1, рисунок 2): сейчас в России с туберкулёзом дела обстоят значительно лучше, чем в середине 2000-х годов. Это связано с тем, что за последние пять лет был введён в оборот тест, позволяющий за два часа выяснить, какая именно у человека форма туберкулёза, чувствительная к лекарствам или резистентная к ним, – а значит, куда быстрее можно подобрать необходимое лечение.

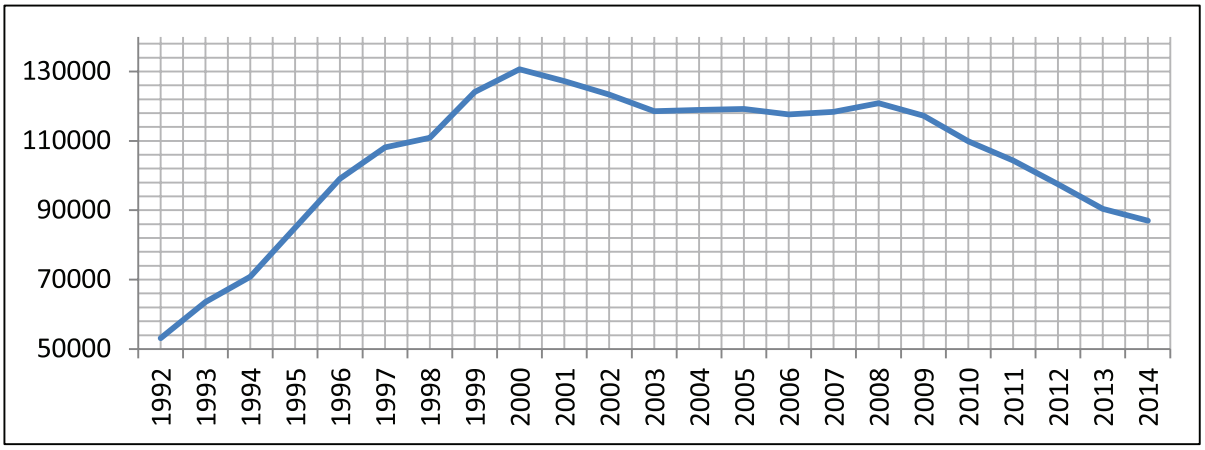


Рис. 1. Число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза.

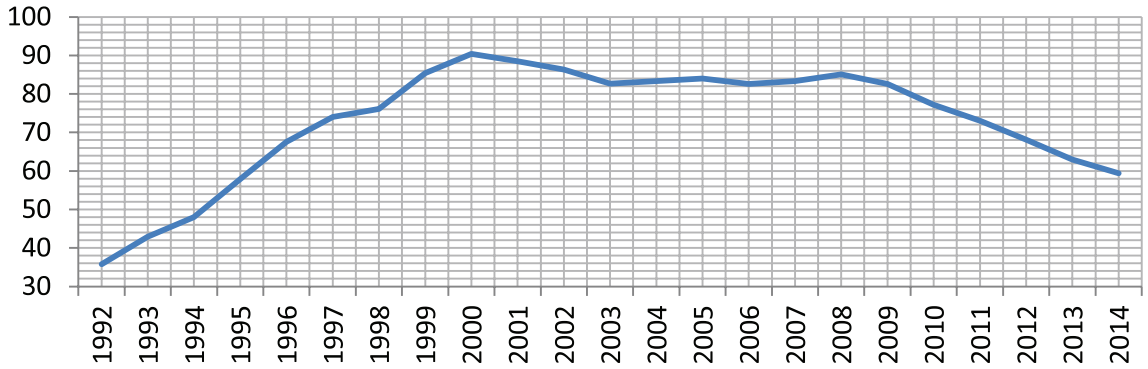


Рис. 2. Число пациентов с впервые в жизни
установленным диагнозом активного туберкулеза на 100 000 населения.

Экспериментальная часть

С целью изучения информированности молодежи об основных вопросах профилактики туберкулеза проведено социологическое исследование. Его основными задачами было определение наиболее эффективных источников информации о туберкулезе и определение уровня осведомленности. Анкетирование проводилось среди студентов медицинских и фармацевтических (СПХФА, ПСПбГМУ), технических (ИТМО) и гуманитарных (РАНХиГС) ВУЗов, а так же среди школьников. В опросе участвовали 113 человек (мужчин – 18,6%, женщин – 81,4%) в возрасте от 14 до 27 лет (основной процент (51,4%) студенты 18-19 лет).

При анализе учитывался опыт заболевания (самого опрошенного или его близких) – 15,9% опрошенных. Основную часть анкеты составили вопросы-тесты на проверку знаний молодежи о туберкулезе и соблюдении мер по его предупреждению.

Никакой информации о туберкулезе не получают 12,4% (половина из них не прошли тестирование). Практически все, кто назвал 2 и более источника информации о туберкулезе (71,2%), успешно прошли

тестирование. В целом дополнительную информацию о туберкулезе хотят получить 74,3% ответивших, в основном респонденты ВУЗов, а так же те, кто не болел туберкулезом и боится этого. 54,9% опрошенных бояться заболеть туберкулезом, 45,1% – не проявляют опасений. Женщины опасаются туберкулеза больше, чем мужчины: 59,8% против 33,3%.

О том, что больной туберкулезом не всегда является опасным для окружающих, знает 62,8% опрошенных (причем среди уже сталкивавшихся с заболеванием об этом осведомлены 72,2%). О том, что туберкулез на сегодняшний день излечим почти в каждом случае, знают 48,7% опрошенных. Достоверных сведений о прививке от туберкулеза не имеют 49,6% респондентов.

Выводы

Итоги тестирования показали, что хорошо информированными можно считать 15,9% опрошенных, в средней степени – 45,1%, слабо – 39%.

Практически все, кто когда-либо сталкивался с туберкулезом, успешно прошли предлагаемое тестирование, в отличие от тех, кто не сталкивался (11,1% против 46% отрицательных оценок). Самыми распространенными среди молодежи источниками получения информации являются (по мере снижения популярности): 1) Врачи поликлиник/лекции врачей по месту учебы; 2) другие источники; 3) СМИ (телевидение, радио, интернет); 4) Научно-популярные брошюры, стенгазеты в поликлинике; 5) журналы и газеты;

С учетом потребности молодежи в получении знаний о туберкулезе следует как можно чаще информировать о нем по телевидению, в интернете и других СМИ, при этом качество не должно уступать уровню рекламных материалов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Г.А, Лебедев Г.С., Огрызко Е.В., Кадулина Н.А., Беляева И.М., Авдеева Л.Н., Кантеева А.Н., Обломова М.В. Социально значимые заболевания населения России к 2015 году (Статистические материалы) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/soc2015.pdf

2. Валиев Р.Ш., Бурнашов Р.У., Богатова Э.В. Информированность населения о туберкулезе // Казанский медицинский журнал – 2002. – №3 – С. 223-225.

3. Назарова Н. Туберкулез в России. Болезнь, о которой не говорят [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.wonderzine.com/wonderzine/life/life/219899-tuberculosis

SUMMARY

TUBERCULOSIS AS A SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES IN RUSSIA. EMPERICAL STUDY YOUTH AWARENESS ABOUT TUBERCULOSIS

Tekaeva I.E., 1th year student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Tuberculosis is considered as a socially significant disease in Russia on the basis of medical statistics. The investigation of the level of awareness of students and schoolchildren about tuberculosis.

Keywords: *socially significant diseases, tuberculosis.*

REFERENCES

1. Aleksandrova G.A., Lebedev G.S., Ogryzko E.V. Kadulin N.A., Belyaev I.M., Avdeeva L.N., Kanteeva A.N., Oblomov M.V. Socially significant diseases of the Russian population by 2015 (Statistical Materials) [electronic resource]. – Access: http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/soc2015.pdf

2. Valiev S.H., Burnashov R.W., Bogatova E.V. Public awareness about tuberculosis // Kazan Medical Journal – 2002. – №3 – S. 223-225.

3. Nazarova N. Tuberculosis in Russia. The disease, which does not tell [electronic resource]. – Access: http://www.wonderzine.com/wonderzine/life/life/219899-tuberculosis

ФОРМИРОВАНИЕ МОРАЛЬНО-НРАВСТВЕННЫХ КАЧЕСТВ У БУДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТОВ

Трошева Е.А., студ. 4 курса
Руководитель: **Кулешова В.В.**, к.фарм.наук
Курский государственный медицинский университет
Медико-фармацевтический колледж
305029, г. Курск, ул. Карла Маркса, д.69, Российская Федерация

***E-mail*:** vvk-family@mail.ru

Разработан алгоритм консультирования посетителей аптек на примере ассортимента антацидных лекарственных средств с позиции безопасности, терапевтической эффективности и ценовой доступности.

Ключевые слова: *антацидные средства, суммарный показатель качества, фармакоэкономика.*

Гиппократ в своей знаменитой «Клятве» обосновал главное профессиональное и нравственное требование медицинской деонтологии – помогать людям в укреплении и охране их здоровья независимо от имущественного положения, социальной и национальной принадлежности. Будущий специалист просто обязан принять на себя не только профессиональную, но и моральную ответственность за пациента. При осуществлении деятельности фармацевт должен всегда придерживаться принципов этичной конкуренции, этичного маркетинга и рекламы, так как аптека выполняет не только экономическую, но и социальную функцию.

Учитывая разнообразие ассортимента ЛС, огромную разницу в ценах на ЛС, содержащих одни и те же активные действующие вещества, социальную значимость ЛС для улучшения качества жизни населения, грамотное консультирование посетителей аптек по вопросам безопасности, терапевтической эффективности и ценовой доступности ЛС в аптечных организациях России является актуальным и соответствует нормам этического кодекса.

Для достижения поставленной цели была разработана концепция проведения исследования, включающая следующие этапы: анализ ассортимента ЛС, предлагающегося на фармацевтическом рынке России и в аптечной организации с целью формирования ассортимента ЛС для изучения; проведение сравнительной характеристики ЛС для выявления их достоинств и недостатков; расчет суммарного показателя качества ЛС исследуемой группы; расчет стоимости лечения ЛС; разработка алгоритма по консультированию работником фармацевтической организации посетителя аптеки при выборе ЛС.

Методика была апробирована на ЛС группы «Антацидные средства», учитывая наличие на фармацевтическом рынке огромного числа предложений ЛС, их широкое использование для лечения, различия в спектре фармакологических свойств, постоянное обновление ассортимента, огромный разброс цен на препараты этой группы.

Анализ ассортимента ЛС группы антацидов, предлагающегося на фармацевтическом рынке России проводился на основании официальных источников информации – Государственного Реестра ЛС и Регистра ЛС [2,3]. По данным Государственного Реестра ЛС на фармацевтическом рынке России зарегистрировано 197ЛС, относящихся к группе «Антацидные средства», выпускающихся под 33 торговыми наименованиями. Сравнительный анализ ассортимента ЛС группы «Антацидные средства», предлагающегося в России и его фактическое наличие на региональном фармацевтическом рынке г. Курска, позволил для дальнейших исследований отобрать 8 наименований ЛС.

На следующем этапе был проведен анализ ассортимента ЛС с целью выявления достоинств, недостатков препаратов.

Основной целью проведения данного исследования явилось выявление сильных и слабых сторон товара. С целью выявления уникальных достоинств ассортимента ЛС группы были изучены показания к применению, противопоказания и побочные эффекты каждого из препаратов. С этой целью были составлены таблицы, в которые были внесены показания к применению, противопоказания и побочные эффекты каждого из препаратов. Например, общий перечень показаний к применению включал 11 показаний, причем количество показаний к применению колебалось от 2 у «Маалокса мини» до 8 у «Гастала» и «Рутацида». Общий перечень противопоказаний к применению включал 9 противопоказаний, причем количество про-

тивопоказаний к применению колебалось от 1 противопоказания у «Гевискона» до 7 у «Ренни». Общий перечень побочных эффектов включал 19 состояний, причем количество побочных эффектов колебалось от 1 у «Ренни» и «Гевискона» до 16 у «Гастрацида».

На заключительном этапе провели сравнительный анализ между достоинствами и недостатками ЛС группы. При этом, каждому показанию к применению давался один положительный балл, а противопоказаниям и побочным эффектам также давался один балл, но отрицательный. В результате был рассчитан **суммарный показатель качества (СПК)** для каждого из препаратов изучаемой группы[1]. Его значение представлено в таблице 1.

Таблица 1

ЗНАЧЕНИЕ «СУММАРНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ КАЧЕСТВА» ДЛЯ ЛС ГРУППЫ «АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА»

ЛП / Фармакологические свойства	Гастрацид	Маалокс	Маалокс мини	Гастал	Ренни	Гевискон	Рутацид	Алмагель
Показания к применению	7	7	2	8	5	5	8	5
Противопоказания к применению	6	5	5	6	7	1	2	4
Побочные эффекты	16	9	11	5	1	1	3	8
Итого:	-15	-7	-14	-3	-3	3	3	-7

Как видно из таблицы 1, наибольший СПК получили «Гевискон» и «Рутацид» – по 3 балла. Остальные препараты получили отрицательный СПК. вследствие того, что количество противопоказаний и побочных эффектов превысило количество показаний к применению.

Учитывая различия в фармакологических свойствах препаратов группы «Антацидные средства», выявленный как положительный, так и отрицательный СПК препаратов группы для рекомендации ЛС посетителю аптеки на следующем этапе была проведенафармакоэкономическая оценка стоимости лечения препаратами группы.Сиспользованием метода «Анализ минимизация затрат», рассчитана стоимость лечения ЛС группы «Антацидные средства».Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЛС ГРУППЫ «АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА»

№ п/п	Наименование ЛС с указанием фасовки и дозировки	Длительность курса	Стоимость на 1 прием	Стоимость на день (3 приема)	Стоимость на min курс лечения (7 дней)	Стоимость на полный курс лечения	Стоимость 1 упаковки
1.	Маалокс, таблетки №12	2-3 мес.	20-90	62-70	438-90	1881-00	251-60р
2.	Маалокс, суспензия для приема внутрь, 15 мл №30	2-3 мес.	23-10	69-30	485-10	2079-00	693-00р
3.	Гастал, таблетки для рассасывания №60	14 дней	5-70	17-10	119-70	239-40	343-35р
4.	Ренни, таблетки жевательные №24	14 дней	10-60	31-80	222-60	445-20	253-80р
5.	Гевискон, таблетки жевательные №32	7 дней	20-52	61-56	430-92	430-92	328-35р
6.	Гевискон, суспензия для приема внутрь, 150 мл	7 дней	23-88	47-70	333-90	333-90	238-90р

№ п/п	Наименование ЛС с указанием фасовки и дозировки	Длительность курса	Стоимость на 1 прием	Стоимость на день (3 приема)	Стоимость на min курс лечения (7 дней)	Стоимость на полный курс лечения	Стоимость 1 упаковки
7.	Рутацид, таблетки жевательные 500 мг №20	1 месяц	7-20	21-60	151-20	648-00	144-30р
8.	Алмагель, суспензия для приема внутрь 170 мл	2-3 мес.	16-67	16-68	116-76	500-40	189-00р

Как видно из таблицы 2, наименьшую стоимость лечения на 1 прием имеют препараты: Гастал (таблетки для рассасывания 5,70 руб.), Рутацид (таблетки жевательные 7,20 руб.).

Исходя из рассчитанных значений СПК (таблица 1) для препаратов группы видно, что наибольший показатель имеют ЛС «Рутацид» и «Гевискон» – по 3 условных балла. Стоимость леченияпрепаратом «Рутацид» на 1 прием условно занимает 2 место в рейтинге, после препарата Гастал. Несмотря на то, что препарат Гевискон имеет высокий СПК, он имеет высокую стоимость на прием. Учитывая невысокую стоимость терапии, рассчитанный СПК можно рекомендовать «Рутацид», как препарат достойный внимания по показателям «цена-качество».

Таким образом, разработанный нами алгоритм найдет практическое применение работниками аптек при оказании консультативной помощи посетителям аптек при выборе ЛС, а также позволит внести изменение в ассортиментный «портфель» фармацевтической организации в пользу не только приемлемых по цене, но терапевтически эффективных и безопасных ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разработка методических подходов к проведению фармакоэкономической оценки лекарственных средств определенной фармакологической группы /Кулешова В.В.// Международная научно-практическая конференция, посвященная 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета «Университетская наука: взгляд в будущее». – Курск. – 2016. – С. 62-66.

2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – Режим доступа URL: http://grls.rosminzdrav.ru

3. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс] – Режим доступа URL: http://www.rlsnet.ru

SUMMARY

FORMATION OF MORAL QUALITIES OF FUTURE PHARMACISTS

Trosheva E.A., 4th year student
Kursk state medical university;
3, K. Marks St., Kursk, 305004, Russian Federation

The article contains the algorithm of drugstore visitors` consultation on the example of the assortment of antiacids through the spectacle of safety, therapeutic effect and price availability.

Keywords*: antiacids, total indicator of quality, pharmacoeconomics.*

REFERENCES

1. Development of methodical approaches to carrying out pharmacoeconomical assessment of medicines of a certain pharmacological group / Kuleshova V.V. // The International scientific and practical conference devoted to the 81 anniversary of the Kursk state medical university and the 50 anniversary of pharmaceutical faculty “University science: prospection.” – Kursk. – 2016. – Page 62-66.

2. The state register of medicines [Electronic resource] – URL access Regimen: http://grls.rosminzdrav.ru

3. The register of medicines of Russia [Electronic resource] – URL access Regimen: http://www.rlsnet.ru

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВУЗОВ ГЕРМАНИИ

Чистякова Е.Ю., аспирант 2 года обучения
Руководитель: **Завершинская Н.А.,** канд. философских наук, доц.
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** elizaveta.chistyakova@pharminnotech.com

Рассматриваются особенности фармацевтического образования в Германии на примере одного из старейших и престижных ВУЗов – Мюнхенского университета им. Людвига-Максимилиана (ЛМУ).

***Ключевые слова**: фармацевтическое образование, академическая модель образования, образовательные программы, образовательный маршрут, фундаментальные знания.*

Высшее образование Германии считается одним из лучших в современном мире. В рейтинге европейских университетов Times Higher Education (THE) 2016 в топ 200 немецкие вузы заняли 36 позиций. В числе лидеров – ЛМУ: 10 место в рейтинге топ-200, а также звание элитного университета Германии по итогам конкурса 2006 года, присвоенное комиссией международных экспертов по вопросам науки и политики.

Целью данной работы является изучение особенностей образовательных программ высшего фармацевтического образования Германии на примере Мюнхенского университета Людвига-Максимилиана как самого лучшего вуза по подготовке специалистов в области истории, биологии, медицины и психологии, выпускникам которого немецкие работодатели, прежде всего, отдают предпочтение [1].

Современная система фармацевтического образования в Германии является двухступенчатой, включает обучение в бакалавриате (3 года) и в магистратуре (2 года). Однако в некоторых вузах возможно обучение по «классической» академической модели в течении 5 лет (модель Гумбольдта) [2].

ЛМУ предоставляет для своих студентов возможность выбора из двух основных вариантов образовательного маршрута: двухуровневая и классическая система образования [3].

1. Обучение в бакалавриате строится по модульной системе. В первом семестре ведущей дисциплиной является общая и неорганическая химия (56% от всего учебного времени), во втором и третьем семестрах – основы органической химии и количественный анализ (соответственно 40% и 30%). В четвертом семестре – инструментальные методы анализа и биохимия (соответственно 30% и 30%). Лишь на последнем году обучения студенты получают базовые знания по фармакологии, при этом основное внимание уделяется контролю качества лекарств (24%). Сформированные у выпускников компетенции проверяются в ходе защиты выпускной бакалаврской работы. Таким образом, обучение в бакалавриате даёт основные базовые знания, а выпускник ЛМУ со степенью бакалавра получает возможность работать в аптеке лишь в должности «ассистента».

2. При обучении по программе магистратуры значительная часть времени в первом семестре отводится на изучение фармацевтической технологии (40%), а также фармакологии и токсикологии (30%). Самостоятельную траекторию образования студент выбирает в соответствии со своими интересами, начиная со второго семестра. Таким образом, образовательный маршрут с этого момента становится персонализированным, индивидуальным для каждого студента.

3. Обучение по «классической модели» в немецкоязычном варианте носит название Staatsexamen (подготовка к сдаче государственного экзамена). Программа реализуется только на немецком языке и проходит в 3 этапа (2 года + 2 года + 1 год) [3].

Первые четыре семестра отводятся на получение базового фармацевтического образования (Grundstudium), во время которых студенты изучают общие предметы. При этом половина учебного времени отводится на аналитическую химию с изучением инструментальных методов анализа лекарственных форм. По окончании этого этапа студенты проходят обязательную 8-недельную практику в аптеке или фармацевтической компании (Famulatur). В ходе практики в аптеке студенты знакомятся с особенностями профессии и функционально-должностными обязанностями фармацевта. Чтобы перейти на следующую ступень, студенты сдают первый государственный экзамен в письменной форме, который включает вопросы по 4 дисциплинам (общая, неорганическая и органическая химия; основы фармацевтической биологии и биологии человека; основы физики, физической химии и лекарствоведения; основы фармацевтической химии).

Второй этап представляет собой основную часть обучения (Hauptstudium) и характеризуется узконаправленным характером освоения специальных дисциплин. В пятом семестре изучается фармацевтическая химия в контексте фармакопейного анализа (25% учебного времени семестра), в шестом – фармацевтическая биология и биохимический анализ (соответственно 23% и 20%), в седьмом – фармацевтическая технология (37%), в восьмом семестре – контроль качества лекарств. Студенты, успешно прошедшие теоретический курс, проходят ассистентскую практику в течение 8 недель либо в аптеке (4 недели в обычной аптеке и 4 недели в больничной или военной), либо на предприятиях фармацевтической промышленности, либо в контрольно-аналитических лабораториях. Допускается прохождение практики за рубежом, в странах Евросоюза. Второй этап обучения завершается сдачей устного экзамена по 5 дисциплинам (фармацевтическая химия, фармацевтическая биология, лекарствоведение; фармакология и токсикология; клиническая фармация).

Третий этап предусматривает изучение юридических основ фармации во время прохождения 12-месячной практики (интернатуры) в аптеке. Поскольку выпускник официально уже не считается студентом, то ему выплачивается пособие за трудовую деятельность в аптеке-базе практики (6 месяцев в обычной аптеке и 6 месяцев по выбору – в аптеке, на фармацевтическом предприятии, в научном институте или контрольно-аналитической лаборатории). По окончании практики сдаётся устный выпускной экзамен (по вопросам организации деятельности аптеки) и выпускник получает квалификацию «фармацевт» (специальность «провизор» в Германии отсутствует) [3]. Таким образом, по окончании «специалитета» выпускники, получив более глубокие фундаментальные знания и более серьёзную подготовку, могут работать не только в аптеке, но и на других фармацевтических предприятиях (аналогично – и для магистров, но после дополнительного повышения квалификации). К возможным вариантам трудоустройства относятся: больничные, военные, гомеопатические аптеки, фармацевтические заводы, контрольно-аналитические лаборатории [4].

Выводы

Таким образом, программа двухуровневой модели «бакалавриат-магистратура» ориентирована, главным образом, на получение практических навыков (инструментальные и химические методы анализа). Поскольку программы обучения являются студенчески ориентированными, постольку обучающиеся сами определяют свой индивидуальный образовательный маршрут.

Пятилетняя программа классической академической модели подразумевает более глубокую фундаментальную подготовку выпускников, большее количество обязательных предметов и отведённых учебных часов. При этом основное внимание уделяется таким дисциплинарным областям, как фармакология и лекарствоведение. Для сравнения, российская система высшего фармацевтического образования помимо фармацевтической химии и фармакологии делает упор на экономические дисциплины.

Таким образом, особенности фармацевтического образования в Германии диктуются требованиями рынка труда и Болонским процессом, предполагающим сближение и гармонизацию систем образования стран Европы с целью создания единого европейского пространства высшего образования. Во всех странах, входящих в Европейский Союз (ЕС), унифицированы требования к качеству образования, что гарантирует работодателям наличие необходимых стандартных знаний, умений и навыков у всех выпускников, выпускникам же открывает широкие возможности по трудоустройству и позволяет выбирать место работы на едином рынке труда стран ЕС.

В то же время крупные классические университеты, уровень подготовки в которых всегда был значительно выше и спрос на выпускников которых на рынке труда главенствовал, при переходе на систему «бакалавр – магистр» теряют свои позиции, т.к. вынуждены снижать «планку» образования до вузов прикладных наук. Именно в связи с этим ЛМУ по-прежнему сохраняет возможность обучения по «классической» модели Гумбольдта (несмотря на то, что практически все европейские вузы, включая и немецкие, перешли на работу по Болонской системе образования), что обеспечивает вариативность образовательных программ в этом старейшем университете Германии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мюнхенский университет им. Людвига-Максимилиана [Электронный ресурс]: http://infostudy.com.ua/universities/ludwig-maximilians/

2. Цибизова, Т.Ю. Сравнительный анализ систем образования Германии и России в условиях Болонского процесса / Т.Ю. Цибизова, А.В. Фомичев // Наука и образование. – 2012. – №4. – С. 1-11.

3. Официальный сайт химико-фармацевтического факультета ЛМУ [Электронный ресурс]: http://www.cup.lmu.de

4. Официальный сайт ЛМУ [Электронный ресурс]: http://www.uni-muenchen.de/index.html

SUMMARY

PHARMACY EDUCATIONAL PROGRAMS IN GERMAN UNIVERSITIES

Chistyakova E.Yu., 2nd year post-graduate student
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

The article deals with the features of pharmaceutical education in Germany through the example of one of the oldest and most prestigious universities – University of Munich (Ludwig-Maximilians-Universität München – LMU).

Keywords: *pharmaceutical education, academic model of education, educational programs, educational route, fundamental knowledge.*

REFERENCES

1. The Munich University. LMU [electronic resource]: http://infostudy.com.ua/universities/ludwig-maximilians/

2. Cibizova, T.Y. A comparative analysis of education systems of Germany and Russia in the context of the Bologna Process / T.Y. Cibizova, A.V. Fomichev // Science and education. – 2012. – №4. – P. 1-11.

3. The official website of the Faculty of Chemical and Pharmaceutical LMU [electronic resource]: http://www.cup.lmu.de

4. The official website LMU [electronic resource]: http://www.uni-muenchen.de/index.html

АНАЛИЗ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЛИНГА ПЕРСОНАЛА АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Шаймиев А.Ю., студ. 4 курса
Руководители: **Бадакшанов А.Р.,** канд.фарм.наук, доцент,
Аткнина Г.П., преподаватель профессиональных модулей
Бирский медико-фармацевтический колледж
452450, Бирск, ул. Интернациональная, д. 96, Российская Федерация

***E-mail*:** badakshanov-art@mail.ru

Проведена оценка бизнес-процессов фармацевтического персонала. Проведена индивидуальная оценка удовлетворенности работников своей работой.

Ключевые слова: *персонал аптечной организации, управление персоналом, система контроллинга персонала.*

Для успешного функционирования любой фармацевтической организации необходимо анализировать квалификацию, компетентность и результаты деятельности каждого конкретного сотрудника. В этой связи особую актуальность приобретает анализ эффективности бизнес-процесса персонала, что позволит выявить резервы роста производительности труда и координировать деятельность в соответствии с потребностями.

Система кадрового контроллинга создает единую систему управления, адаптирует эту систему под новые требования среды.

Вместе с тем в региональных розничных фармацевтических организациях нет единой, четко сформулированной и обоснованной концепции формирования и развития системы контроллинга персонала.

Поэтому целью работы явилось анализ системного контроллинга персонала аптечных организаций в Республике Башкортостан.

Для реализации поставленной цели решались задачи по изучению ключевых показателей кадровой эффективности и удовлетворенности персонала.

Экспериментальная часть

Была проанализирована структура персонала в фармацевтических организациях [3]. Анализ проводился опросным методом. Всего в опросе приняли участие 75 человек.

Структура персонала нами была определена по полу, возрасту, уровню образования, организации и другим параметрам. Среди респондентов превалируют женщины от 20 до 50 лет (70,7%) с высшим фармацевтическим образованием (72%), работающие в частных аптечных организациях (42,7%).

На следующем этапе, были изучены ключевые показатели кадровой эффективности, оценка бизнес-процессов фармацевтических работников и удовлетворенности персонала розничной фармацевтической организации.

Большое значение для оценки эффективности использования трудовых ресурсов имеет показатель рентабельности персонала. Факторную модель данного показателя позволяет установить, как изменилась прибыль на одного работника за счет уровня рентабельности продаж, удельного веса выработки в товарообороте продукции и производительности труда [1].

Также в расчетный комплекс необходимо включить показатели текучести и стабильности персонала [2]. Данный расчетный комплекс станет основополагающим для разработки системы контроллинга персонала фармацевтических организаций.

На следующем этапе была произведена оценка бизнес-процесса персонала. Основной целью оценки бизнес-процесса работников является определение эффективности и результатов труда каждого работника для выявления его вклада в работу. Поэтому, в качестве инструмента оценки были использованы оценочные анкеты [1].

Согласно методике анализа предложены следующие ключевые показатели эффективности работника [2]:

1. Интегральная оценка выполнения должностных обязанностей.
2. Организация работы подразделения и корпоративность.
3. Оценка степени напряженности труда.
4. Оценка степени качества труда.

Итоговая оценка деятельности фармацевтического работника определяется как сумма оценок по всем критериям.

Нами были рассчитаны показатели оценки деятельности основных должностей аптечных организаций. Данные представлены на примере одной из государственных аптек на следующем в таблице 1 и таблице 2.

Таблица 1

ОЦЕНКА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ РУКОВОДЯЩЕГО ПЕРСОНАЛА

Персонал фармацевтической организации	Ключевые показатели эффективности									
	Оценка выполнения должностных обязанностей	Своевременное и качественное выполнение заданий и поручений руководства	Эффективность управления ресурсами	Организация взаимодействия подразделений	Организация взаимодействия работников	Степень напряженности труда	Степень качества труда	Интегральная оценка	Интегральная оценка	Сумма баллов
Заведующая аптекой	5	4	3	3	3	4	4	11,25	3	22,25
Заместитель заведующей аптекой	5	4	3	3	3	4	4	11,25	3	22,25

Как видно из таблицы 1, деятельность руководящего персонала соответствует требуемому уровню. При максимальной оценке в 26,5 баллов, деятельность заведующей аптекой и его заместителя (по 22,25) соответствует высокому уровню деятельности.

Таблица 2

ОЦЕНКА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПЕРСОНАЛА

Персонал фармацевтической организации	Ключевые показатели эффективности (для специалистов)								
	Оценка выполнения должностных обязанностей	Своевременное и выполнение поручений руководства	Корпоративность	Работа в команде	Дисциплина труда	Степень напряженности труда	Степень качества труда	Интегральная оценка	Сумма баллов
Провизор-технолог	4	4	3,0	3	3	4	4	10,0	20,0
Провизор-аналитик	5	4	2,5	2	3	4	4	11,3	21,8
«Первостольник»	4	4	3,0	3	3	4	4	10,0	21,0
«Первостольник»	4	3	3,0	3	3	3	3	8,8	17,8

Как видно из таблицы 2, деятельность провизора-аналитика (21,75), провизора-технолога (20,00) и одного из работников первого стола (21,00) оценивается высоко. Второй «первостольник» оценивается средним уровнем.

Далее были рассчитаны показатели удовлетворенности своей работой работников аптечной организации. Результаты для провизора-технолога представлены в таблице 3.

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ ПРОВИЗОРА-ТЕХНОЛОГА

Факторы удовлетворенности персонала	Важность	Баллы	Взвешенные баллы
Заработная плата (ставка)	0,22	6	1,32
Премиальные выплаты	0,16	5	0,8
Условия труда	0,10	8	0,8
Профессиональный рост	0,12	7	0,69
Атмосфера в коллективе	0,15	6	0,9
Взаимоотношения с руководством	0,09	7	0,63
Стабильность и надежность компании	0,16	7	1,12
Итого	1,0		6,26

Как видно из таблицы 3, провизор-технолог имеет среднюю удовлетворенность своей работой, при максимуме взвешенных баллов, равному 10.

Вывод

Рассчитаны оценки выполнения должностных обязанностей, удовлетворенности работников совей работой, определена важность и рассчитаны взвешенные баллы, позволяющие оценить персонал аптечной организации с точки зрения бизнес-команды и корпоративности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадакшанов А.Р. Разработка системы контроллинга персонала аптечных организаций / Бадакшанов А.Р., Ларионов М.В. // Вопросы образования и науки: теоретический и методический аспекты: сб. науч. трудов по материалам Международной заочной научно-практ. конф.: в 7 частях. Часть 5. – Тамбов: Изд-во ТРОО «Бизнес-Наука-Общество», 2012 г. – С. 14-16.

2. Ларионов М.В. Методология экономического анализа деятельности персонала фармацевтических организаций / Ларионов М.В., Бадакшанов А.Р. // Наука и образование в XXI веке : сб. науч. трудов по материалам Международной заочной научно-практ. конф.: в 5 частях. Часть 1. – Тамбов: Изд-во ТРОО «Бизнес-Наука-Общество». – 2012 г. – С. 70-71.

3. Шаймарданова Г.Ф. Анализ кадровой политики фармацевтических организаций в области подбора персонала / Шаймарданова Г.Ф., Бадакшанов А.Р. // Актуальные вопросы в научной работе и образовательной деятельности: сб. науч. трудов по материалам Международной научно-практ. конф.: в 11 частях. Часть 6. – Тамбов: Изд-во ООО «Консалтинговая компания Юком». – 2014 г. – С. 154-155.

SUMMARY

ANALYSIS OF CONTROLLING THE STAFF OF PHARMACY

Shaymiev A.Y., 4th year student

Birsk Medical and Pharmaceutical College

96, International St., Birsk, 452450, Russian Federation

Assessment of business processes of pharmaceutical personnel is carried out. Individual assessment of satisfaction of workers with the work is carried out. The matrix of system controlling of personnel of the pharmaceutical organization characterizing personnel from the point of view of business team and corporativity is constructed.

Keywords: *personnel of the pharmaceutical organization, personnel management, system of controlling of personnel.*

REFERENCES

1. Badakshanov A. R. Development of the system of controlling of personnel of the pharmaceutical organizations / Badakshanov A. R., Larionov M. V. // Questions of science and education: theoretical and methodical aspects: сб. науч. works on materials International correspondence scientific pract. conf.: in 7 parts. Part 5. – Tambov: Publishing house TROO «Business-Nauka-Obshchestvo», 2012 – P. 14-16.

2. Larionov M. V. Methodology of the economic analysis of activities of personnel of the pharmaceutical organizations / Larionov M. V., Badakshanov A. R. // Science and education in the 21st century: сб. науч. works on materials International correspondence scientific pract. conf.: in 5 parts. Part 1. – Tambov: Publishing house TROO «Business-Nauka-Obshchestvo», 2012 – P. 70-71.

3. Shaymardanov G. F. The analysis of personnel policy of the pharmaceutical organizations in the field of Personnel recruitment / Shaymardanov G. F., Badakshanov A. R. // Topical issues in scientific work and educational activities: сб. науч. works on materials International scientific pract. conf.: in 11 parts. Part 6. – Tambov: LLC Consulting Company Ucom, 2014 – P. 154-155.

ЭРГОНОМИКА АПТЕКИ. УСЛОВИЯ ТРУДА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РАБОТНИКА

Шубина М.Р., Варшавская А.А., студ. 2 курса

Руководитель: **Маймистов Д.Н.**

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

***E-mail*:** mariya_shubina_97@mail.ru

Разработана анкета и проведен опрос работников аптеки для выявления недостатков рабочего места провизора/фармацевта.

Ключевые слова: *макроэргономика, социологический опрос, анкета, условия труда, аптека.*

В последние годы российский фармацевтический рынок входит в десятку крупнейших фармрынков мира и представляет собой один из наиболее динамичных и быстрорастущих. Однако существует ряд проблем, требующих решения. Особого обращает на себя внимание проблема дефицита высококвалифицированных кадров в отечественной фармацевтической отрасли. Лекарственное обеспечение населения относится к важнейшим показателям социального развития общества и индикатором благосостояния. Но, к сожалению, выпускники, имеющие фармацевтическое образование, по разным причинам не очень охотно идут работать в аптеки. Работа первостольника – это нелегкий физический труд и очень часто работодатели уделяют недостаточное внимание условиям труда аптечного работника. Нам самим предстоит работать в аптеке, и мы считаем, что грамотно обустроенное рабочее место способствует повышению работоспособности провизоров/фармацевтов аптеках.

Гипотезой нашей работы стало предположение, согласно которому будут обнаружены нарушения/недостатки в оснащении рабочего места фармацевту/провизора.

Цель исследования: исследование условий труда работников аптеки.

Задачи:

- Разработать опрос-анкету
- Провести анкетирование сети аптек сетей «Озерки» и «Новая аптека»
- Сделать вывод об удовлетворенности работниками условиями работы

Вообще, проблемами, ориентированными на изучение и проектирование рабочей системы в целом, всей рабочей системы занимается наука макроэргономика. В своей основе это системный подход сверху- вниз к дизайну всей рабочей системы, позволяющий определять общие и необходимые характеристики дизайна рабочей системы, необходимые для эффективной работы, и переносить эти характеристики в микроэргический дизайн интерфейсов человек-работа, человек-машина, человеко-программное обеспечение.

Задача макроэргономики – построение систем, в которых все процессы увязаны в одно целое и функционируют как единый согласованный, гармоничный процесс.

Экспериментальная часть

Так что должно окружать первостольника, работающего за прилавком? Именно на этот вопрос мы попытались дать ответ в своем исследовании. Для этого нами была разработана опрос-анкета «Макроэргономика рабочего места провизора/фармацевта». Объектами исследования стали: аптеки сетей «Озерки» и «Новая аптека». Мы постарались спросить самих работников аптек о том, что их не устраивает в организации своего рабочего места. Данная анкета содержала вопросы, которые затрагивали основные стороны работы в аптеке. Такие как: организация санитарно-эпидемиологических условий и внутренний режим работы, предпочтение в цветовом решении помещения, качество освещения, различные способы расчёта и особенности общения с пациентами, график и режим работы.

Выводы

Была разработана опрос-анкета «Макроэргономика рабочего места провизора/фармацевта». Проведен социологический опрос работников сетей аптек «Озерки» и «Новая аптека».

Заключение

На основании проведённых исследований можно заключить, что при организации аптек необходимо тщательное соблюдение требований макроэргономики, что обеспечит согласованность и гармоничность всех компонентов рабочей системы. Люди, работающие в грамотно организованном и оформленном пространстве, значительно повышают коэффициент эффективной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качественная клиническая практика. – 2014 г. – №3.
2. Денисова О.В. Тенденции развития фармацевтического рынка в России в условиях современной экономики // Современные научные исследования и инновации. – 2016. – № 11.
3. Статья. «Фармацевтический рынок России: рост конкуренции и предпринимательства» (Л. Клевцова) («Московские аптеки» н.4, 2003).

SUMMARY

WORKING CONDITIONS OF PHARMACEUTICAL WORKER

Shubina M.R., Varshavskaya A.A., 2nd year students
St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy;
14, Prof. Popov St., St. Petersburg, 197376, Russian Federation

Questionnaire «Macroergonomics of the pharmacist's workplace» had been developed. A sociological survey of employees of pharmacy chains «Ozerki» and «New Pharmacy» was conducted.

Keywords: *macroergonomics, sociological survey, questionnaire, working conditions, pharmacy.*

REFERENCES

1. Qualitative clinical practice, 2014, №3.
2. Denisova O.V. Trends in the development of the pharmaceutical market in Russia in the conditions of the modern economy // Modern scientific research and innovations. 2016. No. 11.
3. Article. «Russian Pharmaceutical Market: Increasing Competition and Entrepreneurship» (L. Klevtsova) («Moscow Pharmacies» n.4, 2003).

АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Курс И.Л., ст. преп.
Руководитель: **Гурина Н.С.,** докт. биол. наук, проф.
Белорусский государственный медицинский университет
220116, Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Республика Беларусь

E-mail: zaecf5@mail.ru

Установлено преобладание доли ассортимента лекарственного растительного сырья (ЛРС) белорусских производителей на фармацевтическом рынке лекарственных средств растительного происхождения (ЛСРП) и недостаток ассортимента сборов белорусского производства в 2016-2017 г.

Ключевые слова*:* лекарственное средство растительного происхождения, лекарственное растительное сырьё, сбор, Реестр лекарственных средств Республики Беларусь.

Фитотерапия – это наука об использовании с лечебной и профилактической целью лекарственных средств из цельного или переработанного растительного сырья [1]. В последние десятилетия во всем мире значительно вырос интерес врачей и населения к лекарственным средствам природного происхождения [2,3].

Основными причинами постоянно растущего спроса на лекарственные средства растительного происхождения являются следующие: относительная безопасность действия, незначительное количество побочных эффектов, возможность рационального сочетания лекарственных растений между собой и с синтетическими средствами, ценовая доступность, менталитет населения, возможность длительного применения, эволюционно сложившееся биологическое родство между биологически активными веществами растений и физиологически активными веществами организма человека, поливалентность (разносторонняя направленность действия) биологически активных веществ растений, возможность одновременного лечения растениями основного и сопутствующих заболеваний, простота приготовления ЛСРП, высокая эффективность при функциональных расстройствах организма, легких формах заболеваний, для повышения лечебного эффекта специфической терапии, в ходе поддерживающего лечения, общий оздоравливающий эффект многих лекарственных растений, действующих комплексно и стимулирующих защитные силы организма, повышающих иммунитет [4].

Лекарственные средства растительного происхождения широко представлены на фармацевтическом рынке Республики Беларусь, поэтому актуальным является проведение маркетинговых исследований данного сегмента рынка.

Экспериментальная часть.

Объектом исследования являлись данные Реестра лекарственных средств Республики Беларусь, представленного на сайте унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Цель работы – провести анализ ассортимента и производителей ЛСРП в Республике Беларусь.

Задачи:

1. Провести анализ ассортимента ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь по двум категориям (лекарственное растительное сырье (ЛРС) и сборы) за 2016-2017 г.

2. Определить перечень белорусских и отечественных производителей ЛРС и сборов, осуществляющих поставки на территорию Республики Беларусь в 2016-2017 г.

Материалы и методы. Анализ Реестра лекарственных средств Республики Беларусь унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» проводился с использованием аналитического и статистического методов: определяли количество зарегистрированных ЛРС и сборов, количество производителей, осуществляющих поставки лекарственного растительного сырья и сборов из него на территорию Республики Беларусь. Данные представлены по состоянию на 31.01.2016 г. и 31.01.2017 г. Обработка данных проводилась с помощью пакета программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007.

В ассортименте ЛСРП на рынке Республики Беларусь преобладают монокомпонентные ЛСРП (87,14 % по состоянию на 31.01.2016 г. и 90,83 % по состоянию на 31.01.2017 г.), сборы составляют 12,86% и 9,17 % соответственно на 2016 и 2017 гг. (Табл. 1, 2).

Таблица 1

ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ И СБОРЫ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РБ НА 31.01.2016 Г.

	Лекарственное растительное сырье (монокомпонентные ЛСРП)	Сборы (комбинированные ЛСРП)
Общее количество	210 (87,14 %)	31 (12,86 %)
Белорусские производители	184 (87,62 %)	10 (32,26 %)
Зарубежные производители	26 (12,38 %)	21 (67,74 %)

По состоянию на 31.01.2016 г. наибольшую часть рынка Республики Беларусь по ассортименту занимают монокомпонентные ЛСРП (ЛРС) белорусских производителей, в то время как по ассортименту сборов лидируют зарубежные производители (Табл. 1).

Таблица 2

ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ И СБОРЫ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РБ ПО СОСТОЯНИЮ НА 31.01.2017 Г.

	Лекарственное растительное сырье (монокомпонентные ЛСРП)	Сборы (комбинированные ЛСРП)
Общее количество	198 (90,83 %)	20 (9,17%)
Белорусские производители	183 (92,42%)	4 (20 %)
Зарубежные производители	15 (7,58 %)	16 (80 %)

Сохранилась такая же тенденция и в 2017 г.: увеличение доли ассортимента монокомпонентных ЛСРП белорусских производителей и увеличение ассортиментной доли сборов зарубежных производителей (Табл. 2).

Таблица 3

ПРОИЗВОДИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И СБОРОВ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РБ

Белорусские производители	Количество				Зарубежные	Количество			
	31.01.2016 г.		31.01.2017 г.			31.01.2016 г.		31.01.2017 г.	
	ЛРС	Сборы	ЛРС	Сборы		ЛРС	Сборы	ЛРС	Сборы
Биотест НПК ООО	43	1	51	-	Лектравы ЧАО, Украина	18	12	15	7
Калина ООО	50	-	50	-	Leros s.r.o. Чешская Республика	-	9	-	9
Падис`С ООО	52	6	38	-	ООО Депофарм, Молдова	6	-	-	-
БелАсептика ЗАО	26	3	31	4	ООО Тернофарм, Украина	2	-	-	-
Белмедпрепараты РУП	10	-	10	-	ООО Ленмедснаб, Российская Федерация	2	-	-	-
Коммунальное сельскохозяйственное унитарное предприятие Совхоз Большое Можейково	4	-	3	-					

Лидерами по ассортименту среди белорусских производителей являются Падис`С ООО, Калина ООО, Биотест НПК ООО, среди зарубежных Лектравы ЧАО (Украина). В 2016-2017 г. наблюдалось уменьше-

ние доли сборов в ассортименте ЛСРП (особенно заметна эта тенденция у белорусских производителей) (Табл. 3).

Выводы

В 2016-2017 г. отмечается: 1) уменьшение количества зарегистрированных лекарственного растительного сырья и сборов на 5,06 %, 2) увеличение ассортимента ЛРС белорусских производителей, 3) уменьшение ассортимента сборов.

Учитывая достаточное количество белорусских производителей ЛРС, а также богатую местную флору и возможность заготовки соответствующего ЛРС, считаем целесообразным расширение номенклатуры сборов, выпускаемых производителями Республики Беларусь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсун, В.Ф. Фитотерапия: Традиции российского травничества / В. Ф. Корсун, Е. В. Корсун. – М.: Эксмо, 2010. – 880 с.

2. Parildar H. Medicinal Herbs in Clinical Practice: How to Prevent Adverse Effects/ Hulya Parildar, Ozlem Cigerli, Altug Kut, Erdem Yesilada//Turkish Journal of Family Medicine And Primary Care. – 2011. VOL. 5, №. 2.

3. Мельникович, М.Н., Лекарственные растения в жизни современного человека: результаты социологического исследования/ М.Н. Мельникович, Е.М. Тищенко// Вопросы организации и информатизации здравоохранения/ -2015/ – 3. – С. 80-83.

4. Решетников, В.Н. Итоги выполнения государственной народнохозяйственной программы развития сырьевой базы и переработки лекарственных и пряно-ароматических растений на 2005-2010 годы «Фитопрепараты»/ В.Н. Решетников, И.К. Володько. – ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси», Минск, 2010.

5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.rceth.by/Refbank/. – Дата доступа: 14.02.2017.

SUMMERY

RESEARCH OF THE MARKET OF HERBAL MEDICINES OF THE REPUBLIC OF BELARUS

Kurs I.L., senior teacher
Belarusian State Medical University
83, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

The prevalence of the part of the assortment of medicinal herbal raw materials of Belarusian producers in the pharmaceutical market of herbal medicines and the lack of the part of the dues of Belarusian production for 2016-2017 was determined.

Keywords: *herbal medicines, medicinal herbal raw materials, dues, Register of medicines of the Republic of Belarus.*

REFERENCES

1. Korsun, V.F. Phytotherapy: Traditions of Russian herbalism / V.F. Korsun, E.V. Korsun. – M.: Eksmo, 2010. – 880 p.

2. Parildar H. Medicinal herbs in Clinical Practice: How to prevent adverse effects / Hulya Parıldar, Ozlem Cigerli, Altug Kut, Erdem Yesilada // Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2011. VOL. 5, №. 2.

3. Melnikovich, M.N., Medicinal plants in the life of modern man: the results of sociological research / M.N. Melnikovich, E.M. Tishchenko // Issues of Health Organization and Informatization / -2015 / -3. – P. 80-83.

4. Reshetnikov, V.N. Results of the implementation of the national economic program for the development of raw materials and processing of medicinal and spice-aromatic plants for 2005-2010 “Phytopreparations” / V.N. Reshetnikov, I.K. Volodko. – State University “Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, 2010.

5. Register of medicines of the Republic of Belarus [Electronic resource] / Access mode: http://www.rceth.by/Refbank/. – Date of access: 14.02.2017.

АПТЕКА
«ОЗЕРКИ»

ПРИГЛАШАЕМ НА РАБОТУ В АПТЕКИ «ОЗЕРКИ»!

О НАС

- Аптечная сеть № 1 Санкт-Петербурга
- 19 лет на рынке
- более 70 аптек
- Ассортимент более 18 000 наименований
- Любимый бренд россиян

РАБОТА У НАС — ЭТО

- Отличный старт для молодых специалистов
- Возможность профессионального и карьерного роста
- Высокий стабильный доход
- Оформление в соответствии с трудовым законодательством

Тел.: +7 (812) 603-00-04, +7 (921) 351-47-60
E-mail: personal@6030000.ru
Сайт: www.6030000.ru

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абашин Ю.А. 229
Абдамбаев Д.А. 615
Авдюхин И.Г. 955
Агбади Р.К. 488
Акамова А.В. 813
Александрина Н.А. 548
Алексеева В.А. 230, 490
Алиева Е.А. 492
Амелина П.С. 232
Андреева Е.А. 235
Андриянова А.Ю. 237
Анфимова Е.В. 701
Ароян М.В. 495
Асанова Г.Г. 730
Атхамов А.А. 615
Ахатова Л.А. 815

Б

Бабич А.Г. 240
Багаев И.А. 497
Багнюкова А.В. 244
Бадирова К.И. 246
Бажина Е.В. 165
Баймухаметов И.Р. 499
Бакун А.С. 617
Балданов Э.В. 800
Баранников С.В. 800
Баркина И.А. 168
Баркова Т.В. 817
Бачева Н.Н. 620
Баяндуров Д.А. 912
Безрукова И.В. 957
Белянкин А.А. 170
Березин С.М 249
Блинова Ю.Н. 622
Богданова А.В. 110
Бойчук Е.В. 253
Большакова М.В. 251
Борискина Ю.А. 255
Булыгина А.А. 625
Буткина А.И. 501
Бушарова Ю.В. 172
Быченкова М.А. 668
Бычкова Э.И. 820
Бышенко В.В. 620

В

Варениченко Т.В. 257, 823
Варшавская А.А. 979
Васильева П.А. 630
Васильев В.А. 627
Викман П.С. 175
Виноградова Е.А. 259, 825
Власов А.Н. 179
Власова Ю.С. 688
Волкова А.Т. 504
Волковская Е.А. 262
Володина Е.В. 265
Волчкова М.В. 267
Воронина Т.А. 270
Воронов А.О. 112
Высоцкая А.А. 505, 630

Г

Габдрахманова А.Р. 181
Гаврилова О.Д. 273
Газизова К.Д. 633, 636
Гайдукова В.А. 262
Галашева С.Н. 275
Галеева Ж.В. 630
Галеева Ж.В. 507
Ганеева Я.Р. 278
Генералова Ю.Э. 564
Гиленко А.О. 96
Гирфанов И.Ф. 510
Гниденко М.Г. 76
Гончарова С.Б. 281
Горбацевич Г.И. 589
Горбачева Ю.Р. 283
Гордиенко И.А. 286
Горина Т.В. 775
Грачева А.А. 289
Григоренко О.Ю. 292
Григорьев Д.А. 800
Гунченко В.И. 513
Гурова В.В. 76
Гусева Т.С. 595
Гущина С.В. 828

Д

Давтян Г.Д. 184
Дворцова В.Ю. 295
Демиденок Д.А. 831
Демидов М.Р. 679
Дёмкина А.А. 638
Джабаров И.П. 835
Джимбеева Д.А. 641
Дикова Л.С. 644

Димидова М.А. 837
Дитковская З.Р. 647
Дмитриева В.Д. 650
Дроздов М.А. 298, 300, 303
Дружининская О.В. 515
Дуйсенали А.М. 653

Е
Евдокимова А.В. 78
Евстигнеева К.С. 517
Егорова А.Р. 300, 303, 305
Елекен Г.К. 656
Емелина О.С. 912
Ершова Ю.А. 657
Ефремова К.Г. 840

Ж
Жиляева В.В. 187
Жукова С.М. 660
Журавлев Д.А. 842

З
Завгородний В.В. 308, 844
Загладкина Е.В. 778
Загорулько Е.Ю. 520
Зайнидинов А.О. 311
Зайцев С.А. 522
Захарова Е.А. 662
Захарова М.В. 189
Зверева В.И. 525
Зеленеева В.В. 665
Зефиров Н.А. 78
Зильберман Г.Р. 958
Зиямухамедова М.М. 81
Золотарева П.А. 192
Зотикова Д.В. 195

И
Иванова Д.Ф. 668
Иванова Е.С. 315
Иванова К.А. 847
Израилов А. 748
Икрамова М.Ш. 672
Илларионова А.В. 300, 303
Инизарова Д.Р. 741

К
Кавас А.С. 114
Кавина М.А. 117
Камолова С.Г. 674
Карякин В.Б. 198
Кассу Е.М. 527
Касянюк Е.Ю. 317
Катаев В.В. 668
Качурина О.Г. 320
Кашеутова В.С. 762
Кашина Д.О. 677
Кириевский А.В. 535
Кириллов Д.О. 323
Клочков В.Г. 679, 682
Клочко Е.А. 325
Клюкин А.С. 121
Князева С.П. 685
Князева Ю.С. 849
Ковалева К.А. 852
Ковалев И.В. 852
Ковач А.С. 856
Ковтун Е.С. 859
Коган Е.Г. 665, 688
Козлова А.А. 753
Козлов Д.А. 955
Колосов Д.С. 200
Копица В.В. 690
Корнева Ю.С. 328, 860
Королева А.А. 332
Королёва Д.С. 692
Король М.В. 529
Коряковская М.О. 694
Котюк О.Ю. 340
Коцеруба П.А. 334, 864
Коцур Ю.М. 337
Крамаренко П.С. 472, 532
Краснова М.В. 696
Красовицкая И.А. 343
Крензель А.С. 866
Криштопина А.С. 537
Крысько М.В. 698
Кузнецова А.Д. 701
Кузьмин Д.С. 704
Кузьминых М.Р. 707
Кунина А.Н. 85
Курашкина Е.А. 202
Куропаткина Т.А. 540
Курс И.Л. 982
Кутькина Д.Н. 124, 127
Кухарева А.П. 218

Л
Лебедева Т.Г. 192
Лежнева К.Е. 346
Леонтьева М.О. 638
Литвинова Д.А. 349
Лубчук М.В. 354

Лукашевич Е.О. 360
Лукьянова Т.А. 218
Лунева Н.М. 361
Лякишев Е.Ю. 127
Лялина Т.А. 204

М
Майка О.Ю. 711
Майоров Е.И. 175
Макаренко С.В. 363
Макаров А.В. 713
Маматмусаева Н.Э. 544
Марголин В.В. 548
Матвеева Л.Р. 88
Меленевская Д.В. 551
Мельникова Я.В. 207, 960
Мельников С.В. 869
Миррахимова Т.А. 553
Мифтахова А.Ф. 135
Михайлова Н.И. 871
Михайлова П.А. 577
Мишина Д.А. 366, 874
Молчанова Н.А. 775
Молчанов В.М. 209
Монгуш А.П. 876
Морозова Е.А. 368, 878
Морозова Ю.В. 716
Моругина К.И. 719

Н
Нагимова Г.М. 881
Нагорная А.А. 884
Назарова К.В. 721
Найденова А.С. 371, 963
Наумов А.С. 555
Нгуен Конг Банг 129
Нгуен Тхи Нган 559
Нгуен Тхи Хай Иен 723
Нгуен Тхи Шен 611
Несен М.В. 625
Нигматуллина Ю.У. 887
Нигуль А.И. 91
Низамова А.А. 726
Никитин М.С. 730
Никифорова М.В. 701
Новикова Д.В. 374
Новикова Е.К. 561
Новикова П.В. 732
Нуруллаева Д.Х. 734

О
Овсянникова Л.Н. 148
Омелич Е.В. 800
Омельянова А.П. 212
Оңалбек Д.Д. 653
Орлова А.В. 737
Офицерова Е.С. 131

П
Павленко Н.И. 912
Павлеченков Д.В. 677
Парфененкова А.Н. 739
Парфентьева А.О. 786
Пац К.М. 93
Пегушина В.В. 890
Педченко Е.А. 791
Пелюшкевич А.В. 501, 564
Пентина Е.С. 567
Петрова И.В. 668
Петрова М.А. 91
Петрова Т.А. 892
Петроченко А.А., 85
Петручок Т.И. 957
Пикулина Ю.А. 78
Пилипчук Ю.П. 377
Писарева М.Ю. 380
Погудина С.А. 741
Позднякова К.Ш. 743
Полетаева Ю.Г. 896
Полосин М.А. 382, 568
Попова Н.В. 386
Попов Ю.А. 384
Порфирьева Н.Н. 570
Посохина А.А. 899
Постников В.А. 901
Протасова Я.А. 746
Пюрбеева А.А. 694
Пятиизбянцев Т.А. 96

Р
Радько С.В. 696, 716
Разливина Ю.С. 98
Разуваева Е.М. 388
Раик С.В. 133
Рахимова Ш.Н. 392
Резниченко А. 748
Решеткина Д.А. 394
Ристич С.З. 904
Родионова Д.Ю. 698
Розит Г.А. 135
Романюк А.С. 778
Руденко А.Э. 300, 303, 396
Руднев А.Н. 775

Рыбников А.О. 399
Рябинин Г.В. 401
Рябкова Ю.Ю. 573
Рябова О.Ю. 403
Рязанова В.П. 405, 906

С

Савельева Д.В. 912
Савицкий Н.И. 407
Савичева М.Д. 575
Савкина А.И. 577
Савченко Л.В. 410
Сагарадзе В.А. 750
Садретдинова С.И. 412
Сальникова В.А. 638
Самойлова А.А. 415
Сангинова Н.С. 908
Сатмбекова Д.К. 582
Сафиуллина К.В. 216
Свиридова О.Я. 418
Седёлкина Т.М. 138
Селюгина Т.А. 753
Селютина Ю.С. 421
Семенова А.А. 218
Сенина А.С. 141
Сервие К.И. 755
Сигарева Л.П. 424
Сидоренко Д.П. 800
Сидорова М.В. 145
Сидоров К.О. 910
Сизова А.А. 759
Синяпко Е.В. 427
Сириченко Т.И. 584
Сиукаева Д.Д. 912
Скитченко Р.К. 430
Скоробогатова А.И. 587
Слустовская Ю.В. 762
Соколова А.О. 432
Соловьева А.Г. 435
Соломенникова М.Ю. 148
Спирина Н.В. 437
Стапель Е.Р. 917
Стародубцева О.И. 765
Стахевич С.И. 589
Столбенухина Н.В. 965
Стрелков С.В. 767
Стрелычева К.А. 665
Ступак Т.Д. 920
Субаев М.А. 439
Субратова Э.А. 922
Суворова А.В. 730
Суина И.О. 770
Султанова Р.Ф. 220
Сушко В.А. 106
Сысоев Ю.И. 778

Т

Тарадейко Т.И. 138, 145, 150, 275, 609
Тараненко И.Ю. 592
Тарасова Т.А. 442
Тарасова Ю.В. 773
Тарусова А.В. 775
Текаева И.Э. 968
Терентьева О.А. 595, 598
Терехина Я.А. 444
Терещенко М.С. 446
Тимохина К.А. 601
Титович И.А. 716, 778
Трегубова А.С. 448
Трошева Е.А. 971
Труханова Ю.А. 98
Тютрина Е.С. 780

У

Убайдуллаева Х.А. 101, 783
Урюпина А.А. 638
Уэйли А.К. 789

Ф

Фам Ань Туан 148, 153
Фатеева Н.Ю. 765
Федченко М.А. 721
Филиппова Н.И. 603, 609
Филиппова П.В. 156
Филиппов Д.А. 791
Фитисова А.И. 925

Х

Хаджиметова К.Р. 794
Халимова А.А. 928
Хахулина А.И. 223
Хомидов Д.К. 931
Хорошун И.В. 452
Хренова П.П. 517

Ц

Цапалова О.Ю. 454
Цукур А.А. 458
Цыдвинцева Е.А. 934
Цыдендамбаева С.З. 800
Цыкунова Н.С. 461, 936
Цыпкина А.В. 159

Ч
Чапчаева Л.А. 464
Чачин Д.А. 466
Ченцов А.С. 470, 939
Черепанова Я.А. 797
Черношвец Е.Н. 941
Чернышов Н.А. 78
Чи-Гун-чжи У.А. 800
Чистякова Е.Ю. 801, 974
Чуднов А.А. 721
Чурикова В.Г. 896

Ш
Шабалин В.С. 103
Шадрин А.А. 472, 532
Шаймиев А.Ю. 976
Шевчук С.В. 804
Шепелева Д.Ю. 778
Шикульский А.С. 800
Шихов А.Е. 476, 945

Щ
Шубина М.Р. 979
Щекин В.С. 181
Щеткина Е.С. 479
Щукина А.В. 124

Ю
Юдилевич И.И. 482, 948
Юрочкин Д.С. 950
Юсупов Р.Д. 112, 630

Я
Яковлева В.А. 807
Якунина Ю.А. 809
Ямалетдинова О.Р. 625
Яналиева Л.Р. 106
Ясинская Л.Е. 952
Яштубаева А.Д. 484

K
Koshanova A. Zh. 161

M
Makwana T. 786
Modise K. 786
Moltschanow W. M. 226

S
Shakhabayeva A.A. 161

U
Uzuegbunam B.C. 786

ОГЛАВЛЕНИЕ

СЕКЦИЯ 1. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 76

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ НЕЙРОСЕТЕВАЯ МОДЕЛЬ ИНГИБИРОВАНИЯ NA^+/H^+ ОБМЕННИКА ТИПА 1 В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГУАНИДИНОВ
Гниденко М.Г., студ. 6 курса, Гурова В.В., клин. ординатор 76

МИМЕТИКИ 2-МЕТОКСИЭСТРАДИОЛА: ИНТЕРПРЕТАЦИЯ СООТНОШЕНИЙ «СТРУКТУРА – ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ» МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
Зефиров Н.А., мл. науч. сотр., Пикулина Ю.А., студ. 5 курса,
Чернышов Н.А., студ. 4 курса, Евдокимова А.В., студ. 1 курса 78

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ ХАНДЕЛИИ1
Зиямухамедова М.М., соискатель. 81

ХЕМОИНФОРМАТИКА
Кунина А.Н., Петроченко А.А., студ. 1 курса 85

ЭВОЛЮЦИЯ ПОПУЛЯЦИИ, ОПИСЫВАЕМОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ, ПРИ УДАЛЕНИИ ЧАСТИ ПОПУЛЯЦИИ ИЗ СИСТЕМЫ
Матвеева Л.Р., студ. 3 курса 88

ФОРМУЛА ШЕННОНА
Нигуль А.И., Петрова М.А., студ. 1 курса 91

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ CIS- БЕЛКА И РАЗРАБОТКА АФФИННОЙ К НЕМУ МОЛЕКУЛЫ МЕТОДАМИ «STRUCTURE BASED DRUG DESIGN»
Пац К.М., студ. 4 курса 93

РАЗНОВИДНОСТИ КОМПЬЮТЕРНЫХ ВИРУСОВ И МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ ОТ НИХ
Пятиизбянцев Т.А., Гиленко А.О., студ. 1 курса 96

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГАЛЬВАНИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ ТОКА ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ПИТАНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ УСТРОЙСТВ
Труханова Ю.А., Разливина Ю.С., студ. 1 курса. 98

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУЧЕНИЯ НАСТОЙКИ ИЗ СМЕСИ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТАВОЛГОЛИСТНОГО
Убайдуллаева Х.А., ассистент-соискатель. 101

ЯЗЫКИ ПРОГРАММИРОВАНИЯ
Шабалин В.С., студ. 1 курса 103

ПОИСК РАЗРЫВАТЕЛЕЙ СШИВОК ГЛИКИРОВАННЫХ БЕЛКОВ МЕТОДОМ МАКСИМАЛЬНОГО СТРУКТУРНОГО СХОДСТВА
Яналиева Л.Р., соискатель, Сушко В.А., интерн 106

СЕКЦИЯ 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ 110

ПОИСК НОВОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ 2,5-ЗАМЕЩЕННЫХ-6-ГИДРОКСИПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНОВ И РАЗРАБОТКА НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ
Богданова А.В., студ. 5 курса 110

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ N-АЦЕТИЛИРОВАНИЯ П-АМИНОФЕНОЛА УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ
Воронов А.О., асп. 3 года обучения; Юсупов Р.Д., студ. 4 курса 112

АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИТИАДИАЗОЛОВ
Кавас А.С., студ. 3 курса ФПТЛ 114

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 6,7-ДИГИДРО-5Н-ПИРРОЛО[1,2а]ИМИДАЗОЛОВ
Кавина[а,б] М.А., асп. 3 года обучения 117

ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМОНОВ
Клюкин А.С., студ. 4 курса 121

ЭТЕРИФИКАЦИЯ КАРБОКСИМЕТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРИСУТСТВИИ МИНЕРАЛЬНОЙ КИСЛОТЫ
Кутькина Д.Н., асп. 2 года обучения; Щукина А.В., бакалавр 4 года обучения 124

КАЧЕСТВО АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И МЕТОДЫ ЕЁ ОЧИСТКИ
Лякишев Е.Ю., бакалавр 4 года обучения, Кутькина Д.Н., асп. 2 года обучения 127

СИНТЕЗ И СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ НОВОГО КЛАССА ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ – 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНИЛКУМАРИНОВ
Нгуен Конг Банг, асп. 2 года 129

ФОРМИЛИРОВАНИИ 2-S-ЗАМЕЩЕННОГО ПИРИМИДИН-4,6-ДИОЛА ПО РЕАКЦИИ ВИЛЬСМЕЙЕРА-ХААКА
Офицерова Е.С., асп. 4 года обучения 131

СИНТЕЗ И ТРАНСФЕКЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ КВАТЕРНИЗОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО ХИТОЗАНА
Раик С.В., студ. 4 курса 133

ПОИСК НОВЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 2-[5-БРОМ-2,4-ДИГИДРО-3-ОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-4]УКСУСНЫХ КИСЛОТ
Розит Г.А., асс., Мифтахова А.Ф., асп. 2 года обучения 135

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ АЗИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
Седёлкина Т.М., магистрант 2 года обучения; Тарадейко Т.И., асп. 3 года обучения 138

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АМИДРАЗОНОВ
Сенина А.С., асп. 3 года обучения 141

ИЗУЧЕННИЕ КИСЛОТНОГО ГИДРОЛИЗА АМИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
Сидорова М.В., магистрант 1 года обучения; Тарадейко Т.И., асп. 3 года обучения 145

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ
Соломенникова М.Ю., студ. 4 курса, Фам Ань Туан, студ. 5 курса, Овсянникова Л.Н., асс. 148

СИНТЕЗ БЕНЗИЛОВОГО ЭФИРА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
Тарадейко Т.И., асп. 3 года обучения 150

1,2,4-ТРИАЗОЛЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ
Фам Ань Туан, студ. 5 курса 153

ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛ-2-(2-ОКСО-2Н-ХРОМЕН-3-ИЛ)-6Н-1,3-ОКСАЗИН-6-ОНА
Филиппова П.В., студ. 4 курса 156

АНАЛИЗ МЕТОДОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
Цыпкина А.В., асп. 1 года обучения. 159

COMPARATIVE KINETICS ANALYSIS ON THERMAL DEGRADATION OF B-GROUP VITAMINS: B_1 AND B_2
Shakhabayeva A.A., 3rd year student, Koshanova A.Zh., 2th year student 161

СЕКЦИЯ 3. ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В БИОТЕХНОЛОГИИ 165

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ ГИАЛУРОНИДАЗЫ (ПРЕПАРАТ «ЛИДАЗА») ПОСЛЕ ОЧИСТКИ НА МЕМБРАННЫХ ФИЛЬТРАХ
Бажина Е.В., студ. 4 курса. 165

ИЗУЧЕНИЕ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КУЛЬТУРЫ STREPTOMYCES FELLEUS
Баркина И.А., студ. 4 курса. 168

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБА ПОДГОТОВКИ ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА HAEMOPHILUS INFLUENZAE ТИП В В-7884 ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ВАКЦИНЫ
Белянкин А.А., студ. 3 курса ФПТЛ, 241 группы 170

ГЕМАТОГЕН: ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ ФАРМАЦЕВТ?
Бушарова Ю.В., студ. 3 курса 172

СОВРЕМЕННОЕ ВИДЕНИЕ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
Викман П.С., Майоров Е.И., студ. 1 курса 175

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ИЗ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ
Власов А.Н., студ. 4 курса. 179

ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ С ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ ПРИ ВВЕДЕНИИ ФРАКЦИЙ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ESCHERICHIA COLI
Габдрахманова А.Р., маг. 1 года обучения; Щекин В.С., клинический ординатор 181

ВЫДЕЛЕНИЕ, ОЧИСТКА И КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ ИЗ РАЗЛИЧНОГО СЫРЬЯ
Давтян Г.Д., студ. 4 курса 184

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАДИАЗОЛА
В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ
Жиляева В.В., асп. 1 года обучения 187

ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЦ БЕНТОНИТА НА МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОКОМПОЗИТА
ЖЕЛАТИН/КРАХМАЛ/ГЛИЦЕРИН/БЕНТОНИТ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КАПСУЛ
Захарова М.В., асп. 1 года обучения 189

СЕРОТОНИН КАК БИОХИМИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО
Золотарева П.А., Лебедева Т.Г., студ. 1 курса 192

РАЗРАБОТКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА СЕКВЕНИРОВАНИЯ ГЕНОВ
ПОВЕРХНОСТНЫХ БЕЛКОВ ВИРУСА ГРИППА А
Зотикова Д.В., студ. 4 курса 195

СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЛУТАМАТДЕКАРБОКСИЛАЗЫ (GAD67) И ПЕРЕНОСЧИКА ГАМК
(GAT1) В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ
Карякин В.Б., студ. 1 курса магистратуры. 198

СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛОВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРА (ЛАТЕКСА)
И ИОНОВ СЕРЕБРА
Колосов Д.С., ординатор 1 года обучения 200

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА БЫЧЬЕЙ ЛАКТОПЕРОКСИДАЗЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ
ЕЁ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
Курашкина Е.А., студ. 2 курса 202

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ SET7/9 И БЕЛКА
АДГЕЗИОННЫХ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ ПЛАКОГЛОБИНА
Лялина Т.А., студ. 4 курса 204

МАСШТАБИРОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ (ЛИДАЗЫ)
МЕМБРАННЫМ СПОСОБОМ
Мельникова Я.В., асп. 2 года обучения 207

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА BP-C-ZN НА ПРОЦЕССЫ МУТАГЕНЕЗА
В КЛЕТКАХ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА САМЦОВ МЫШЕЙ SHR
Молчанов В.М., студ. 2 курса 209

СОЗДАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ФЕРМЕНТОВ
ИЗ ЖИВОТНОГО И РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
Омельянова А.П., асп. 3 года обучения 212

ОСОБЕННОСТИ ВЫРАЩИВАНИЯ ПОСЕВНОГО МАТЕРИАЛА
ПРОДУЦЕНТА ХОЛЕСТЕРОЛОКСИДАЗЫ
Сафиуллина К.В., студ. 4 курса 216

ПЕПТИДНЫЙ СИНТЕЗ ПРОЛИН-БОГАТЫХ БАКТЕНЕЦИНОВ
И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
Семенова А.А., студ. 3 курса, Кухарева А.П., студ. 3 курса,
Лукьянова Т.А., магистрант 2-го года обучения 218

ВЫДЕЛЕНИЕ И ОЧИСТКА БЫЧЬЕГО ЛАКТОФЕРРИНА,
ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЕГО ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ
Султанова Р.Ф., студ. 2 курса 220

СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ
И ОЧИСТКИ КИСЛЫХ ПРОТЕАЗ ИЗ НАТИВНОГО РАСТВОРА ЧАЙНОГО ГРИБА
(MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU)
Хахулина А.И., студ. 4 курса. 223

DIE FORSCHUNG DER MUTAGENITÄTSFÄHIGKEIT DES KREBSPRÄPARATS BP-C-ZN
AN DEN SHR-LABORMÄSSIGEN MÄUSE
Moltschanow W. M., Student des 2. Studienjahrs 226

**СЕКЦИЯ 4. СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И РАЗРАБОТКИ МАГИСТРАНТОВ В ОБЛАСТИ БИО- И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ** 229

ТАНГЕНЦИАЛЬНАЯ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН,
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА
Абашин Ю.А., магистрант 1 года обучения 229

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ДЛЯ ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ СУППОЗИТОРИЙ
Алексеева В.А., магистрант 2 года обучения 230

ПРОТИВОВИРУСНОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИРОДНОГО И СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
Амелина П.С., магистрант 1 года обучения 232

ПОЛУЧЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ АНТИТЕЛ К ТОТАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ДЕФЕНСИНОВ КРЫС
Андреева Е.А., магистрант 1 года обучения 235

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ЛИСТЬЕВ
ГИНКГО БИЛОБА С ПРИМЕНЕНИЕМ ДВУХФАЗНОЙ СИСТЕМЫ ЭКСТРАГЕНТОВ
Андриянова А.Ю., магистрант 2 года обучения 237

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
Бабич А.Г., магистрант 2 года обучения 240

РОЛЬ ФАКТОРОВ ЗАЩИТЫ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ГРИБОВ
В УСЛОВИЯХ СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО КСЕНОБИОТИКАМИ
Багнюкова А.В., магистрант 2 года обучения 244

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ В ЭКОНОМИКЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КЛАСТЕРЫ
Бадирова К.И., магистрант 1 года обучения 246

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ХРАНЕНИЯ ВОДЫ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ
Березин С.М., магистрант 2 года обучения 249

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ВЫВОДА
НА ВНЕШНИЙ РЫНОК РОССИЙСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Большакова М.В., магистрант 2 года обучения. 251

СРАВНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ АПО- И ХОЛО- ФОРМ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЛАКТОФЕРРИНА
Бойчук Е.В., магистрант 2 года обучения 253

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНОГО СРЕДСТВА ОТ АЛОПЕЦИИ
Борискина Ю.А., клинический ординатор 1-го года обучения 255

ПРОЦЕССЫ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИИ
Варениченко Т.В., магистрант 1 года обучения 257

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ И ДИНАМИКИ ЦЕН В КОММЕРЧЕСКОМ РОЗНИЧНОМ СЕГМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И РОССИИ
Виноградова Е.А., магистрант 2 года обучения 259

СТРУКТУРА И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТИБИОТИКА ПОЛИМИКСИНА В
Волковская Е.А., магистрант 1 года обучения, Гайдукова В.А., магистрант 1 года обучения 262

РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ГРИБОМ ASPERGILLUS ORYZAE
Володина Е.В., магистрант 1 года обучения 265

ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АРОМАТИЧЕСКИХ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ
Волчкова М.В., магистрант 2 года обучения 267

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛИСТЬЕВ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО И БАДАНА ТОЛСТОЛИСТНОГО
Воронина Т.А., магистрант 2 года обучения 270

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ РАЗРАБОТКИ КРЕМОВ С ЛИПОСОМАМИ ВОССТАНОВЛЕННОГО КОЭНЗИМА Q10
Гаврилова О.Д., магистрант 1 года обучения 273

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ГИДРАЗИДА КАРБОКСИЭТИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С БЕНЗАЛЬДЕГИДОМ
Галашева С.Н., магистрант 1 года обучения, Тарадейко Т.И., асп. 3 года обучения 275

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЛИПИДНОГО КОМПЛЕКСА КОРНЕЙ ХРЕНА ОБЫКНОВЕННОГО
Ганеева Я.Р., магистрант 2 года обучения 278

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКА В ПРОЦЕССЕ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
Гончарова С.Б., магистрант 1 года обучения 281

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОДУКТОВЫХ ПОРТФЕЛЕЙ КОМПАНИЙ ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», ООО «ГЕРОФАРМ» И АО «ФАРМПРОЕКТ»
Горбачева Ю.Р., магистрант 2 года обучения 283

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
Гордиенко И.А., магистр. 2 года обучения 286

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТЕИНАЗ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
Грачева А.А., магистрант 1 года обучения 289

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ АР-53
Григоренко О.Ю., магистрант 2 года обучения. 292

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПОЛИГИДРОКСИНАФТАЗАРИНА
НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ В ЦИКЛОДЕКСТРИН
Дворцова В.Ю., магистрант 2 года обучения 295

АНАЛИЗ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ МИНОКСИДИЛ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ
Дроздов М.А., магистрант 1 года обучения. 298

ВЛИЯНИЕ РН НА КОЛЛОИДНЫЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ЯИЧНОГО АЛЬБУМИНА
Дроздов М.А., магистрант 1 года обучения, Егорова А.Р., магистрант 1 года обучения,
Илларионова А.В., магистрант 1 года обучения, Руденко А.Э., магистрант 1 года обучения 300

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ
СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА
Дроздов М.А., магистрант 1 года обучения, Егорова А.Р., магистрант 1 года обучения,
Илларионова А.В., магистрант 1 года обучения, Руденко А.Э., магистрант 1 года обучения 303

ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ СОСТАВА КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕЛЛЮЛИТА
Егорова А.Р., магистрант 1 года обучения. 305

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛА РЫНКА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВЕТЕРИНАРНОЙ ВАКЦИНЫ
ПРОТИВ ГЕМОФИЛЕЗА ПТИЦ
Завгородний В.В., магистрант 2 года обучения 308

ИССЛЕДОВАНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПОРТУЛАКА ОГОРОДНОГО
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
Зайнидинов А.О., магистрант 2 года обучения. 311

ОСОБЕННОСТИ ЗАЩИТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ В ФАРМАЦЕВТИКЕ
Иванова Е.С., магистрант 1 года обучения 315

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЛИСТЬЕВ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ
Касянюк Е.Ю., магистрант 317

ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ: ВОПРОСЫ ГАРМОНИЗАЦИИ
В СФЕРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Качурина О.Г., магистрант 1 года обучения 320

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ПРАВОПРИМЕНИТЕЛЬНОЙ ПРАКТИКИ
В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В РОССИИ
Кириллов Д.О., магистрант 1 года обучения. 323

СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ОЧИСТКА ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ
ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СОРБЕНТАХ
С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
Клочко Е.А., магистрант 2 года обучения 325

АНАЛИЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ИТОГОВ РЕАЛИЗАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ «ФАРМА 2020»
Корнева Ю.С., магистрант 1 года обучения 328

РЕКОМБИНАНТНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПОЛУЧЕНИЯ ФЕРМЕНТОВ
Королева А.А., магистрант 1 года обучения 332

АНАЛИЗ СЕЗОННЫХ КОЛЕБАНИЙ СПРОСА НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
Коцеруба П.А., магистрант 1 года обучения 334

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ» НА СТЕПЕНЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ
СУБСТАНЦИИ ТИАЛИДАЗОЛА ИЗ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
Коцур Ю.М., магистрант 1 года обучения 337

ПРОБЛЕМЫ ЗАЩИТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ
Котюк О.Ю., магистрант 1 года обучения 340

СОРБЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ОЧИСТКА α–АМИЛАЗЫ BACILLUS SUBTILIS
НА СОРБЕНТАХ РАЗЛИЧНОГО ТИПА С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ
ОБРАТИМО-ДИССОЦИИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСОВ
Красовицкая И.А., магистрант 2 года обучения 343

ОПТИМИЗАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО ТРАВЫ
ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗОФЛАВОНОИДОВ
Лежнева К.Е., магистрант 1 года обучения 346

РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ
НА ОСНОВЕ ЦЕТРАРИИ ИСЛАНДСКОЙ (CETRARIA ISLANDICA)
Литвинова Д.А., магистрант 2 года обучения 349

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКОВ В ПРОИЗВОДСТВЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПРЕДНАПОЛНЕННЫХ ШПРИЦАХ
Лубчук М.В., магистрант 2 года обучения. 354

ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ,
ПРОДУЦИРУЕМЫХ СТРЕПТОМИЦЕТАМИ
Лукашевич Е.О., магистрант 1 года обучения. 360

УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫХОДА АКТИВНЫХ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ,
СИНТЕЗИРУЕМЫХ ЧАЙНЫМ ГРИБОМ (MEDUSOMYCES GISEVI LINDAU),
ПОДБОРОМ СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ
Лунева Н.М., магистрант 1 года обучения. 361

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА,
ОБЛАДАЮЩЕГО ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ
Макаренко С.В., магистрант 363

САМОРЕГУЛИРУЕМЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
Мишина Д.А., магистрант 1 года обучения. 366

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Морозова Е.А., магистрант 2 года обучения 368

МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ
АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВЕКТОРОВ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ
Найденова А.С., магистрант 1 года обучения 371

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭМБРИОНАЛНЫХ ВЕКТОРНЫХ ВАКЦИН
НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ВИРУСОВ ГРИППА
Новикова Д.В., магистрант 1 года обучения 374

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И СОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ФЕРМЕНТОВ
КЛАССА ГИДРОЛАЗ ИЗ МИКРОБНОГО И ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ
Пилипчук Ю.П., магистрант 1 года обучения 377

РАЗРАБОТКА ЭЛЕМЕНТОВ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ
ОТДЕЛА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
Писарева М.Ю., магистрант 2 года обучения 380

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРИБА FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER
КАК ИСТОЧНИКА БАВ
Полосин М.А., магистрант 1 года обучения 382

АНТИМИКРОБНЫЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
Попов Ю.А., магистрант 2 года обучения 384

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНАЗ
ИЗ CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM
Попова Н.В., магистрант 1 года обучения 386

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО РАЗВИТИЯ
Разуваева Е.М., магистрант 2 обучения 388

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЗВЕРОБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО
Рахимова Ш.Н., магистрант 2 года обучения 392

ПОДГОТОВКА И КВАЛИФИКАЦИЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ В ПРОИЗВОДСТВЕ
БИОМАССЫ РАСТИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ
Решеткина Д.А., магистрант 1 года обучения 394

МИШЕНИ ТАРГЕТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ
Руденко А.Э., магистрант 1 года обучения 396

МЕРЫ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ
В ЦЕЛЯХ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ЗАКУПОК ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННЫХ
И МУНИЦИПАЛЬНЫХ НУЖД
Рыбников А.О., магистрант 1 года обучения 399

ПОЛУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ
МЕТОДОМ ПРЕПАРАТИВНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ НА ПОЛИМЕРНЫХ СОРБЕНТАХ
Рябинин Г.В., магистрант 2 года обучения 401

ЕДИНЫЙ РЫНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАМКАХ
ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА
Рябова О.Ю., магистрант 1 года обучения. 403

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В США НА СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ ПРАВИЛ GMP
Рязанова В.П., магистрант 1 года обучения. 405

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ
ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В КОРНЯХ ИМБИРЯ (ZINGIBER OFFICINALE)
Савицкий Н.И., магистрант 2 года обучения. 407

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ТУБЕРКУЛИНА
Савченко Л.В., магистрант 1 года обучения 410

ОЦЕНКА И АНАЛИЗ РИСКОВ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ
Садретдинова С.И., магистрант 2 года обучения 412

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ИНОСТРАННЫМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ КОМПАНИЯМИ
Самойлова А.А., магистрант 1 года обучения. 415

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ КОМПЛЕКСА ФЕРМЕНТОВ ИЗ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ
ЖИДКОСТИ ASP. ORYZAE ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
Свиридова О.Я., магистрант 1 года обучения 418

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА
НА ОСНОВЕ КРАСНОЙ БИОМАССЫ ЖЕНЬШЕНЯ PANAX GINSENG C. A. MEY
Селютина Ю.С., магистрант 2 года обучения 421

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ
И ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СВЕКЛОВИЧНОЙ МЕЛАССЫ
Сигарева Л.П., студ. 2 курса магистратуры 424

ПРОЕКТИРОВАНИЕ ЛАБОРАТОРИИ ПОДДЕРЖАНИЯ И ХРАНЕНИЯ ЧИСТОЙ КУЛЬТУРЫ (ЧК)
ДРОЖЖЕЙ ДЛЯ ПРЕДПРИЯТИЙ МАЛОЙ МОЩНОСТИ
Синяпко Е.В., магистрант 2 курса 427

КУЛЬТУРА КЛЕТОК ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ КАК УНИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА,
МОДЕЛЬ И ИНСТРУМЕНТ В БИОТЕХНОЛОГИИ
Скитченко Р.К., магистрант 1 года обучения. 430

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ БЕЛКА В ГРИППОЗНЫХ ВАКЦИНАХ
Соколова А.О., магистрант 1 года обучения 432

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ГОРМОНОПОДОБНЫХ КСЕНОБИОТИКОВ
Соловьева А.Г., магистрант 1 года обучения. 435

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ПРЕПРООРЕКСИНА ГИПОТАЛАМУСА КРЫС
В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА ПРИ ВВЕДЕНИИ ДЕФЕНСИНОВ
Спирина Н.В., магистрант 1 года обучения. 437

НАРУШЕНИЕ АНТИМОНОПОЛЬНОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В СЕКТОРЕ ГОСЗАКУПОК
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА
Субаев М.А., магистрант 1 года обучения. 439

РАЗРАБОТКА КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАКЦИЙ
ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОКСИАЛКИЛАЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ С N-НУКЛЕОФИЛАМИ
Тарасова Т.А., магистрант 2 года обучения. 442

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПАНЦИРЕЙ И ИГЛ ЗЕЛЕНОГО МОРСКОГО ЕЖА
STRONGYLOCENTROTUS DROBACHIENSIS БАРЕНЦЕВА МОРЯ
Терехина Я.А., магистрант 2 года обучения 444

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ СОЗДАНИЯ ЖИДКОЙ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ВОСТАНОВЛЕННОГО КОЭНЗИМА Q10
Терещенко М.С., магистрант 1 года обучения 446

РАЗРАБОТКА ОСНОВЫ КРЕМ-БАЛЬЗАМА ДЛЯ КОМПЛЕКСА ПРОТИВОПЕРХОТНЫХ СРЕДСТВ
Трегубова А.С., магистрант 2 года обучения 448

РАЗРАБОТКА ГЕРПЕСНОЙ ВАКЦИНЫ С ИНТЕРФЕРОНОМ
Хорошун И.В., магистрант 1 года обучения 452

ФУКОИДАН – ПЕРСПЕКТИВНОЕ СЫРЬЁ
ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТНОГО СРЕДСТВА
Цапалова О.Ю., магистрант 1 года обучения 454

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ КОНФОРМАЦИОННОЙ И КОЛЛОИДНОЙ СТАБИЛЬНОСТИ
БЕЛКОВЫХ МОЛЕКУЛ
Цукур А.А., магистрант 1 года обучения. 458

СТИМУЛИРОВАНИЕ ТРУДА НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МОТИВАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ ПЕРСОНАЛА
Цыкунова Н.С., магистрант 1 года обучения 461

ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА
НА ОСНОВЕ РАСТЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ИЗОФЛАВОНОИДЫ
Чапчаева Л.А., магистрант 1 года обучения 464

ОРГАНИЗАЦИЯ УЧАСТКА ПРОИЗВОДСТВА ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ
ЧЕРЕДЫ ТРЁХРАЗДЕЛЬНОЙ, ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО И РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО
Чачин Д.А., магистрант 2 года обучения. 466

АКТУАЛЬНОСТЬ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИЙ
ДЛЯ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН
Ченцов А.С., магистрант 2 года обучения. 470

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ РАМИПРИЛА И ЛЕРКАНИДИПИНА
ИЗ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА В ВИДЕ ДВУХСЛОЙНОЙ ТАБЛЕТКИ
Шадрин А.А., аспирант 3 года обучения, Крамаренко П.С., магистрант 2 года обучения. 472

РАЗВИТИЕ ПРОИЗВОДСТВА ИНСУЛИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ
Шихов А.Е., магистрант 1 года обучения 476

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ БЕТУЛИНА
Щеткина Е.С., магистрант 1 года обучения. 479

МАРКИРОВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
КАК СРЕДСТВО ЗАЩИТЫ ОТ ПРОНИКНОВЕНИЯ НА РЫНОК ФАЛЬСИФИКАТА
Юдилевич И.И., магистрант 1 года обучения 482

ПОДБОР УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ И ОСАЖДЕНИЯ КОМПЛЕКСА ПЕПТИДОВ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРС
Яштубаева А.Д., магистрант 1 года обучения. 484

**СЕКЦИЯ 5. ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА
ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**. 488

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА
НА ОСНОВЕ КОРНЕЙ МОРИНДЫ ЦИТРУСОЛИСТНОЙ
Агбади Р.К., асп. 3 года обучения. 488

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ДЛЯ ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ
Алексеева В.А., магистрант 2 года обучения 490

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Алиева Е.А., асп. 1 года обучения 492

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ЭКСТРАКЦИИ НА ВЫХОД ФЛАВОНОИДОВ
ИЗ ТРАВЫ КАСАТИКА МОЛОЧНО-БЕЛОГО
Ароян М.В., асп. 1 года обучения. 495

РАЗРАБОТКА ТЕХНИЧЕСКОГО ЗАДАНИЯ НА УСТАНОВКУ ЛИОФИЛЬНОЙ СУШКИ
С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ
Багаев И.А., студ. 4 курса 497

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ПОЛИЭКСТРАКТА
ИЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО СБОРА
Баймухаметов И.Р., студ. 4 курса 499

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СУХОЙ МИКСТУРЫ
НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ
Буткина А.И., маг. 2 года обучения, Пелюшкевич А.В., асп. 2 года обучения. 501

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИТНЫХ ГЕЛЕЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ И КЕЛОИДНЫХ РУБЦОВ
Волкова А.Т., студ. 6 курса 504

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СОСТАВА МАЗИ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА
ЦВЕТКОВ КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ CALENDULA OFFICINALIS L.
Высоцкая А.А., студ. 4 курса 505

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ КОРЫ ИВЫ БЕЛОЙ
МЕТОДОМ «ВЗРЫВНОГО КИПЕНИЯ»
Галеева Ж.В., студ. 4 курса 507

ВЫБОР МАЗЕВОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ
ОБЛЕПИХОВОГО МАСЛА С УЧЕТОМ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
Гирфанов И.Ф., асп. 1 года обучения 510

ВЫБОР ОБЪЕКТОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ
ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
Гунченко В.И., студ. 4 курса 513

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА
ИЗ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Дружининская О.В., асп. 3 года обучения 515

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССА ГРАНУЛИРОВАНИЯ В АППАРАТЕ С ВЫСОКИМ УСИЛИЕМ СДВИГА
Евстигнеева К.С., студ. 3 курса; Хренова П.П., студ. 3 курса 517

ВЛИЯНИЕ НАГРЕВА НА ВЫХОД ФЛАВОНОИДОВ ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ЭКСТРАГИРОВАНИИ
ЦВЕТКОВ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ
Загорулько Е.Ю., асп. 3 года обучения 520

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РИСКОВ НА ЭТАПЕ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИИ
ПРЕПАРАТА В ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ
Зайцев С.А., соискатель 3 года обучения. 522

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ТРАВЫ ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО (LYCOPUS EUROPAEUS L.).
Зверева В.И., асп. 3 года обучения 525

ДИЗАЙН ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЛИ КИСЛОРОДА ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ГАЗО-ВОЗДУШНЫХ СМЕСЕЙ
Кассу Е.М., асп. 2 года обучения 527

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГЛАЗНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК
С 5-[2-(3-ТРЕТ-БУТИЛАМИНО-2-ГИДРОКСИПРОПОКСИ)ФЕНОКСИМЕТИЛ]-3-МЕТИЛ-
1,2,4-ОКСАДИАЗОЛА ГИДРОХЛОРИДОМ
Король М.В., асп. 3 года обучения 529

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ
ДВУХСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК-ЯДЕР, СОДЕРЖАЩИХ РАМИПРИЛ И ЛЕРКАНИДИПИН
Крамаренко П.С., маг. 2 года обучения, Шадрин А.А., асп. 3 года обучения 532

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ IV I VC В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ АТОРВАСТАТИНА
Кириевский А.В., студ. 5 курса. 535

СОСТАВ ЛИПОФИЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ПАНЦИРЕЙ МОРСКИХ ЕЖЕЙ
STRONGYLOCENTROTUS DROEBACHIENSIS
Криштопина А.С., мл. науч. сотр. 537

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ
Куропаткина Т.А., студ. 5 курса 540

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ И БАЗОВОГО СОСТАВА
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА «БИОМАЙРИН»
Маматмусаева Н.Э., соискатель 544

УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИОННЫЕ МЕМБРАНЫ И АППАРАТЫ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ РАСТВОРОВ
Марголин В.В., студ. 3 курса; Александрина Н.А., студ. 3 курса 548

ОБОСНОВАНИЕ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ В СОСТАВЕ КРЕМА ДЛЯ НОГ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ
Меленевская Д.В., студ. 4 курса 551

РАЗРАБОТКА СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФРАКЦИИ ВОДНО-СПИРТОВОГО ЭКСТРАКТА
ИЗ ЛИСТЬЕВ АРТИШОКА КОЛЮЧЕГО, ВЫРАЩИВАЕМОГО В УЗБЕКИСТАНЕ
Миррахимова Т.А., ассист. 553

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ МУКОАДГЕЗИВНЫЙ СПРЕЙ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА РОМАШКИ –
ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО В ТЕРАПИИ ВОСПАЛЕНИЙ
Наумов А.С., студ. 4 курса 555

СОЛОМОЦВЕТ ДВУЗУБЫЙ (ACHYRANTHES BIDENTATA BLUME) –
ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТЕНИЕ
Нгуен Тхи Нган, асп. 1 года обучения 559

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА, СОДЕРЖАЩЕГО ФЛАВОНОИДЫ,
САПОНИНЫ И ДУБИЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩЕГО ВЫРАЖЕННЫМ
ГИПОАЗОТЕМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ
Новикова Е.К., асп. 2 года обучения 561

СИРОП НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
Пелюшкевич А.В., асп. 2 года обучения, Генералова Ю.Э., интерн 564

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ
СЕРЕБРЯНОЙ СОЛИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРИТОВ
Пентина Е.С., студ. 6 курса 567

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРИБА FLAMMULINA VELUTIPES (CURTIS) SINGER
КАК ИСТОЧНИКА БАВ
Полосин М.А., маг. 1 года обучения. 568

ПОЛУЧЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ПЕГИЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ EUDRAGIT® L100-55
Порфирьева Н.Н., асп. 1 года обучения 570

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СОСТАВА ТВЕРДЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ
НА ОСНОВЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ КРАПИВЫ И ЧЕРНИКИ
Рябкова Ю.Ю., студ. 4 курса 573

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАС В УСЛОВИЯХ МНОГОНОМЕНКЛАТУРНОГО ПРОИЗВОДСТВА
С УЧЕТОМ АНАЛИЗА РИСКОВ
Савичева М.Д., студ. 4 курса 575

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕЛЕКТИВНОСТЬ МЕМБРАНЫ В ПРОЦЕССАХ ОБРАТНОГО ОСМОСА
Савкина А.И., студ. 3 курса; Михайлова П.А., студ. 3 курса 577

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ CO_2-ЭКСТРАКТОВ ИЗ КОРНЯ И ТРАВЫ CICHORIUM INTYBUS L.
Сатмбекова Д.К., докторант 2 года обучения 582

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ФЛАВОНОИДОВ В ИЗВЛЕЧЕНИИ ИЗ СПАРЖИ БУРЯТСКОЙ
Сириченко Т.И., студ. 4 курса 584

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СРОКОВ ГОДНОСТИ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
Скоробогатова А.И., студ. 5 курса 587

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ Ag(I)-СОДЕРЖАЩИХ ГЕЛЕЙ
Стахевич С.И., студ. 4 курса; Горбацевич Г.И., асп. 3 года обучения 589

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАРТ ШУХАРТА КАК ИНСТРУМЕНТА ОЦЕНКИ РИСКОВ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛАКТОБАКТЕРИНА
Тараненко И.Ю., интерн 592

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ -НАПОЛНИТЕЛЕЙ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ
Терентьева О.А., асп. 1 года обучения; Гусева Т.С., маг. 1 года обучения 595

ИЗУЧЕНИЕ ВЛАГОСОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ С ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛОМ
Терентьева О.А., асп. 1 года обучения 598

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СОСТАВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ
НА ОСНОВЕ МАСЛЯНЫХ ЭКСТРАКТОВ ШАЛФЕЯ И ЗВЕРОБОЯ
Тимохина К.А., студ. 4 курса 601

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО
И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ ТАБЛЕТКИ, НА ОСНОВЕ МЕЛОКСИКАМА
Филиппова Н.И., аспирант 3 года обучения 603

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЬГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
В КАЧЕСТВЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК
Филиппова Н.И., асп. 3 года обучения; Тарадейко Т.И., асп. 3 года обучения 609

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАВЫ PHYLLANTHUS AMARUS
Нгуен Тхи Шен, студ. 5 курса 611

СЕКЦИЯ 6. МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ, ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 615

ФУНГИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АРОМАТИЧЕСКОГО ОКСИБУТИНИЛАМИНА
Атхамов А.А., студ. 3 курса; Абдамбаев Д.А., докторант 2 года обучения 615

МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ГАЛЕГИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
Бакун А.С., асс. кафедры организации фармации 617

СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «КЕТОЛИДОЗОЛЬ» С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
Бачева Н.Н., студ. 5 курса, Бышенко В.В., студ. 3 курса 620

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАЛАБЕНА НА МОДЕЛИ АДРЕНАЛИНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ
Блинова Ю.Н., студ. 5 курса 622

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
Булыгина А.А., студ. 3 курса; Несен М.В., студ. 3 курса; Ямалетдинова О.Р., студ. 3 курса 625

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ С ПЛАТИНОВЫМ ИНДИКАТОРНЫМ ЭЛЕКТРОДОМ
Васильев В.А., студ. 3 курса 627

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ПРОЦЕССЫ СТРУКТУРИРОВАНИЯ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ КАЗЕИНА И ЖЕЛАТИНА
Васильева П.А., студ. 3 курса; Юсупов Р.Д., студ. 4 курса; Галеева Ж.В., студ. 4 курса; Высоцкая А.А., студ. 4 курса 630

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЧАСТИЦ НА КИНЕТИКУ КОАГУЛЯЦИИ
Газизова К.Д., студ. 3 курса. 633

К ВОПРОСУ ОБ АГРЕГАТИВНОЙ НЕУСТОЙЧИВОСТИ РАЗНОИМЕННО ЗАРЯЖЕННЫХ ДИСПЕРСИЙ
Газизова К.Д., студ. 3 курса. 636

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВНУТРИВЕННОГО СТРУЙНОГО ВВЕДЕНИЯ ЦИТОФЛАВИНА
Дёмкина А.А., студ. 3 курса; Леонтьева М.О., студ. 3 курса; Сальникова В.А.,студ. 3 курса; Урюпина А.А., студ. 3 курса 638

АНТИАГРЕГАНТНЫЕ СВОЙСТВА 5-HT_{2A}-АНТАГОНИСТА СОЕДИНЕНИЯ РУ – 476
Джимбеева Д.А., студ. 5 курса 641

СТАНДАРТИЗАЦИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
Дикова Л.С., студ. 5 курса 644

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ЛАБАЗНИКА ДЛАНЕВИДНОГО
Дитковская З.Р., студ. 5 курса 647

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФОСФОРА В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ
Дмитриева В.Д., студ. 1 курса. 650

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ВИНОГРАДНОГО ШРОТА, СПОРЫША И ПОДОРОЖНИКА
Дуйсенали А.М., магистрантка 1 курса; Оңалбек Д.Д., студ. 4 курса 653

АНАЛИЗ МИНИТАБЛЕТОК (ПЕЛЛЕТ) С ЛОРАТАДИНОМ, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА
Елекен Г.К., PhD – докторант 3 года обучения 656

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ФЛАВОНОИДОВ GERANIUM ERIOSTEMON FISCH.
Ершова Ю.А., асп. 1-го года обучения. 657

ИССЛЕДОВАНИЕ АНИОННОГО СОСТАВА НАЗАЛЬНЫХ ЖИДКОСТЕЙ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
Жукова С.М., студ. 3 курса 660

ВЛИЯНИЕ МАЛАБЕНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ МЫШЕЙ C57BL/6 НА ФОНЕ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ
Захарова Е.А., студ. 5 курса 662

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ В НАСТОЙКАХ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ARONIA MELANOCARPA и VIBURNUM OPULUS
Зеленеева В.В., интерн; Коган Е.Г., асп. 3 года; Стрелычева К.А., асп. 3 года 665

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ТРАВЫ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО
Иванова Д.Ф., асп. 4 года обучения; Быченкова М.А., асп. 2 года обучения;
Петрова И.В., асп. 3 года обучения; Катаев В.В., студ. 5 курса 668

БЕЛКОВО-ПЕПТИДНЫЙ СОСТАВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ KARELINIA CASPIA
Икрамова М.Ш., асс. 672

ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЕМЯН PEGANUM HARMALA
Камолова С.Г., магистрант 1 года обучения 674

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРОТИВОПРОСТУДНЫХ СРЕДСТВ НА ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ
Кашина Д.О., студ. 1 курса; Павлеченков Д.В., студ. 1 курса 677

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ФЕНИЛХРОМАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ α-ГЛЮКОЗИДАЗЫ IN VITRO И IN SILICO
Клочков В.Г., студ. 4 курса; Демидов М.Р., асп. 2-ого года. 679

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ИНГИБИТОРОВ α-ГЛЮКОЗИДАЗЫ В РЯДУ СИНТЕТИЧЕСКИХ ХРОМАНОВ МЕТОДОМ СТРУКТУРНОГО СХОДСТВА К ПРИРОДНЫМ ХРОМАНАМ
Клочков В.Г., студ. 4 курса 682

ЭЛЕМЕНТ КУРСА «ЛЕКЦИЯ» В СУО «MOODLE»
Князева С.П., студ. 2 курса 685

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ТРАВЫ КОПЕЕЧНИКА КУСТАРНИКОВОГО
Коган Е.Г., асп. 3 года обучения; Власова Ю.С., студ. 5 курса 688

ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ SCORZONERA HISPANICA
Копица В.В., студ. 4 курса. 690

ВЫБОР УСЛОВИЙ АНАЛИЗА РОЗМАРИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ
ИЗ ТРАВЫ ЧЕРНОГОЛОВКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ МЕТОДОМ ДЕНСИТОМЕТРИИ
Королёва Д.С., асп. 2 года обучения. 692

АДСОРБЦИЯ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ И ОКСИДЕ ЖЕЛЕЗА (III)
Коряковская М.О., студ. 2 курса; Пюрбеева А.А., студ. 2 курса 694

ВЛИЯНИЕ L-ОРИНИТИНА L-АСПАРТАТА
НА ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ
Краснова М.В., студ. 4 курса; Радько С.В., аспирант 3-го года. 696

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИРОДНО И ИСКУССТВЕННО ОКРАШЕННЫХ ВОЛОС
ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
Крысько М.В., асп. 1-го года обучения; Родионова Д.Ю., студ. 5 курса 698

ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
ПОСЛЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ДИФРАКЦИИ
Кузнецова А.Д., интерн; Анфимова Е.В., маг. 2 года обучения;
Никифорова М.В., асп. 2 года обучения 701

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИМЕСИ МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОДУКТЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА С ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛОМ МЕТОДОМ ВЭЖХ
Кузьмин Д.С., студ. 3 курса ФПТЛ. 704

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ ПОЛУПРОДУКТОВ
СИНТЕЗА АНИЛИДОВ 3,5-ДИХЛОРСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ,
ОБЛАДАЮЩИХ АНТИГЕЛЬМИНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
Кузьминых М.Р., студ. 4 курса 707

АКТИВАТОРЫ ГЛЮКОКИНАЗЫ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОБЕНЗИМИДАЗОЛОВ
Майка О.Ю., асп. первого года обучения 711

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ
В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ
Макаров А.В., студ. 3 курса 713

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АМИНОЭТАНОЛА
НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ МЫШЕЙ В Т-ЛАБИРИНТЕ
Морозова Ю.В., студ. 4 курса; Радько С.В., асп. 3 года; Титович И.А., асп 3 года 716

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА
Моругина К.И., студ. 4 курса 719

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА
Назарова К.В., студ. 3 курса; Федченко М.А., студ. 3 курса; Чуднов А.А., студ. 3 курса. 721

АНАТОМО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЛИСТА NEPETA CATARIA L.
Нгуен Тхи Хай Иен, асп. 2 года обучения 723

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛИСТЬЕВ ГИНОСТЕММЫ ПЯТИЛИСТНОЙ (GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM), ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ
Низамова А.А., студ. 4 курса 726

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПРИРОДНЫХ ВОД ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ
Никитин М.С., студ. 2 курса; Асанова Г.Г., студ. 2 курса; Суворова А.В., студ. 2 курса 730

РАЗРАБОТКА ЧИСЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИСТЬЕВ МОРОШКИ
Новикова П.В., студ. 5 курса 732

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛОДОВ ОВСА ПОСЕВНОГО
Нуруллаева Д.Х., магистрант 2 курса 734

РЕЗИНКА ЖЕВАТЕЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ И МЕТОДЫ ЕЕ СТАНДАРТИЗАЦИИ
Орлова А.В., студ. 5 курса 737

О ВОЗМОЖНОСТИ ОЧИСТКИ СТОЧНЫХ ВОД ОТ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕМАНТАДИН МЕТОДОМ АДСОРБЦИИ НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ
Парфененкова А.Н., студ. 2 курса 739

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТРАВЕ ГРАВИЛАТА РЕЧНОГО (GEUM RIVALE L.)
Погудина С.А., Инизарова Д.Р., студ. 3 курса 741

СОХРАНЕНИЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА RUBUS (НА ПРИМЕРЕ МАЛИНЫ СОРТА БАРНАУЛЬСКАЯ) В КРИО И IN VITRO КОЛЛЕКЦИЯХ
Позднякова К.Ш., студ. 4 курса 743

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА В ФАРМАКОГНОЗИИ
Протасова Я.А., асп. 2 года обучения 746

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФТОРИРОВАНИЯ ЗУБНОЙ ЭМАЛИ НА ЕЕ ГИДРОФОБНОСТЬ И УСТОЙЧИВОСТЬ К КИСЛОТЕ
Резниченко А., студ. 4 курса; Израилов А., студ. 4 курса 748

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СЫРЬЯ «ЦВЕТКИ С ЛИСТЬЯМИ» НЕКОТОРЫХ ВИДОВ БОЯРЫШНИКА
Сагарадзе В.А., асп. 2 года обучения 750

АДСОРБЦИЯ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА НА АКТИВИРОВАННОМ УГЛЕ
Селюгина Т.А., Козлова А.А., студ. 2 курса 753

«ВЕНЛАФАКСИН» КАК ПРЕПАРАТ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
Сервие К.И., студ. 5 курса 755

АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ
Сизова А.А., студ. 5 курса 759

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГИДРОЛИЗА ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ВОЛОС
Слустовская Ю.В., асп. 3 года обучения; Кашеутова В.С., студ. 5 курса 762

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ О СОСТОЯНИИ ЖИВОТНЫХ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Стародубцева О.И., студ. 5 курса; Фатеева Н.Ю., студ. 6 курса 765

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ АНАЛИЗА ДЛЯ ПРОВИЗОРА-АНАЛИТИКА АПТЕКИ
Стрелков С.В., асп. 2 года обучения. 767

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ ARISTOLOCHIA CLEMATITIS L.
Суина И.О., асп. 1 года обучения 770

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА БИК-СПЕКТРОМЕТРИИ
Тарасова Ю.В., студ. 5 курса. 773

ОЦЕНКА ХЕЛАТИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ АНТИГЛИКИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ
Тарусова А.В., студ. 3 курса, Молчанова Н.А., студ. 3 курса,
Руднев А.Н., студ. 3 курса, Горина Т.В., студ. 3 курса 775

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ (2Е)-4-[2-(ДИЭТИЛАМИНО) ЭТОКСИ]-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВОЙ КИСЛОТЫ БУТАНДИОАТА В ТЕСТЕ «УСЛОВНАЯ РЕАКЦИЯ ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ БОЛЕВОГО РАЗДРАЖЕНИЯ»
Титович И.А., асп. 3 года обучения; Сысоев Ю.И., асп. 2 года обучения;
Загладкина Е.В., студ. 4 курса, Романюк А.С., студ. 4 курса, Шепелева Д.Ю., студ. 4 курса 778

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ POTENTILLA ANSERINA L.
Тютрина Е.С., студ. 5 курса. 780

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ СМЕСИ НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ ГОРЦА ПТИЧЬЕГО И ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ТАВОЛГОЛИСТНОГО
Убайдуллаева Х.А., ассистент-соискатель. 783

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА У КРЫС ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ
Uzuegbunam B.C., студ. 5 курса, Парфентьева А.О., студ. 4 курса,
Makwana T., студ. 4 курса, Modise K., студ. 4 курса 786

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ТРАВЕ IRIS LACTEA (PALL.) И SOLIDAGO CANADENSIS (L.)
Уэйли А.К., студ. 4 курса 789

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КАРБОНАТ-ИОНОВ МЕТОДОМ ПРЯМОЙ ПОТЕНЦИОМЕТРИИ
Филиппов Д.А., студ. 2 курса, Педченко Е.А., студ. 2 курса 791

ИЗУЧЕНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ГЕЛЯ ДЕКСПАНТЕНОЛА
Хаджиметова К.Р., магистр 2 года обучения 794

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОКСОДОЛОЛА ГИДРОХЛОРИДА
МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ В ТОНКОМ СЛОЕ СОРБЕНТА
Черепанова Я.А., студ. 5 курса 797

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АЗИТРОМИЦИНА НА СПЕРМОГРАММУ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС
Чи-Гун-чжи У.А., Омелич Е.В., студ. 4 курса; Баранников С.В., Балданов Э.В.,
Цыдендамбаева С.З., студ. 3 курса; Сидоренко Д.П., Шикульский А.С., студ. 2 курса;
Григорьев Д.А., студ. 1 курса 800

МЕТОДИКА ДОБРОВОЛЬНОГО БЕГА В КОЛЕСЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ
СПОНТАННОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ
Чистякова Е.Ю., асп. 2 года обучения 801

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО ТРАВЫ
Шевчук С.В., магистрант 804

ПОЛИФЕНОЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ПАТРИНИИ СКАБИОЗОЛИСТНОЙ
Яковлева В.А., асп. 2-го года обучения 807

ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ СВОЙСТВ ИНГИБИТОРОВ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ –
СТАТИНОВ 4 ПОКОЛЕНИЯ
Якунина Ю.А., студ. 4 курса 809

СЕКЦИЯ 7. РЕГИОНАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА 813

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РОССИЙСКОГО РЫНКА ФИТОПРЕПАРАТОВ
Акамова А.В., асп. 2 года обучения 813

РАЗРАБОТКА ПОИСКОВО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ АВТОМАТИЗАЦИИ
МАРКЕТИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Ахатова Л.А., студ. 5 курса 815

ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБИТЕЛЬСКОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ВЫБОРЕ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ГОРОДА УФЫ
Баркова Т.В., интерн 817

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ПРАКТИКА В ОТНОШЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
Бычкова Э.И., магистрант 1 года обучения 820

ПРОЦЕССЫ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РОССИИ
Варениченко Т.В., магистрант 1 года обучения 823

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ И ДИНАМИКИ ЦЕН В КОММЕРЧЕСКОМ РОЗНИЧНОМ
СЕГМЕНТЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И РОССИИ
Виноградова Е.А., магистрант 2 года обучения 825

АЛГОРИТМ РАБОТЫ ПРОВИЗОРСКОЙ СЛУЖБЫ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ
Гущина С.В. 828

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ БИЗНЕС-ПРОЦЕССОВ «ХОЛОДОВОЙ ЦЕПИ» КАК ЭЛЕМЕНТА СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА СУБЪЕКТОВ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Демиденок Д.А., асп. 3 года обучения 831

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ АМИНОГЛИКОЗИДОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
Джабаров И.П., преподаватель кафедры фармации 835

АВС-АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РЕГИОНА КАВКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД
Димидова М.А., асп. 4 года обучения 837

РОЛЬ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЦЕНТРА В ОБЕСПЕЧЕНИИ КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РЕГИОНА
Ефремова К.Г., асп. 2 года обучения 840

АНАЛИЗ РОЗНИЧНЫХ ПРОДАЖ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ ЗА 2011, 2015 ГГ. (ПО ДАННЫМ АПТЕЧНОЙ СЕТИ «ГУБЕРНСКИЕ АПТЕКИ»)
Журавлев Д.А., ст. преподаватель кафедры УЭФ с курсом ПО КрасГМУ. 842

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛА РЫНКА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВЕТЕРИНАРНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЕЗА ПТИЦ
Завгородний В.В., магистрант 2 года обучения 844

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ СИСТЕМЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КВАЛИФИКАЦИЙ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ
Иванова К.А., асп. 1 года обучения 847

АНАЛИЗ ОПТОВОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ
Князева Ю.С., соискатель, асс. кафедры фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей 849

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ
Ковалева К.А., асп. 1 года обучения, Ковалев И.В., студ. 5 курса. 852

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ
Ковач А.С., асп. 2 года обучения 856

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СИСТЕМЕ ФАРМАКОНАДЗОРА
Ковтун Е.С., асп. 3 года обучения. 859

АНАЛИЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ИТОГОВ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ «ФАРМА 2020»
Корнева Ю.С., магистрант 1 года обучения 860

АНАЛИЗ СЕЗОННЫХ КОЛЕБАНИЙ СПРОСА НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
Коцеруба П.А., магистрант 1 года обучения 864

АНАЛИЗ НАЗНАЧЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПАЦИЕНТАМ С ШИЗОФРЕНИЕЙ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ
Крензель А.С., асп. 2 года обучения. 866

ИЗУЧЕНИЕ СПРОСА НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК ОСНОВА ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ДОСТУПНОСТИ
Мельников С.В. 869

АНАЛИЗ ИНТЕНСИВНОСТИ ОБСЛУЖИВАНИЯ ПОКУПАТЕЛЕЙ (НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ АПТЕКИ Г. ВИТЕБСКА)
Михайлова Н.И., асп. 2 года обучения. 871

САМОРЕГУЛИРУЕМЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
Мишина Д.А., магистрант 1 года обучения. 874

ПЕРСПЕКТИВА РАЗВИТИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА
Монгуш А.П., маг. 1 года обучения 876

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Морозова Е.А., магистрант 2 года обучения 878

СОСТОЯНИЕ СОВРЕМЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА С ПОЗИЦИИ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ
Нагимова Г.М., асп. 2 года обучения 881

ФОРМИРОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕКИ С УЧЕТОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ (НА ПРИМЕРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ)
Нагорная А.А., студ. 4 курса. 884

АНАЛИЗ КАНЦЕР-РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПРИМЕРЕ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ
Нигматуллина Ю.У., асп. 2 года обучения. 887

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В СФЕРЕ РЕГУЛИРОВАНИЯ БАД
Пегушина В.В., маг. 1-го года обучения 890

ОБЗОР РЫНКА ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА
Петрова Т.А., асп. 1 года обучения. 892

СОСТАВ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ФОРМ, ВОСТРЕБОВАННЫХ В ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ Г.ВОРОНЕЖА
Полетаева Ю.Г., студ. 4 курса; Чурикова В.Г., студ. 1 курса 896

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ФАРМАКОНАДЗОРА НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ9
Посохина А.А., студ. 4 курса 899

ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЧЕРЕЗ ИНТЕРНЕТ-АПТЕКИ
Постников В.А., интерн. 901

ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Ристич С.З., студ. 4 курса 904

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ В США НА СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ ПРАВИЛ GMP
Рязанова В.П., маг. 1 года обучения 906

РОЛЬ АМИНОПЕНИЦИЛЛИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН
Сангинова Н.С., асс. кафедры фармации 908

КАДРОВАЯ ПОЛИТИКА ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ
Сидоров К.О., асп. 2 года обучения 910

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ПЕДИАТРИИ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ
Сиукаева Д.Д., асс. кафедры УЭФ, Баяндуров Д.А., студ. 4 курса, Емелина О.С., студ. 4 курса, Савельева Д.В., студ. 4 курса, Павленко Н.И., студ. 4 курса 912

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫНКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА В РОССИИ
Стапель Е.Р., асп. 2 года обучения 917

ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРЕЧНЯ ЖНВЛП: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕДУР КОНТРОЛЯ И ИНФОРМИРОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ
Ступак Т.Д., студ. 5 курса 920

ОРГАНИЗАЦИЯ АУДИТА СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ
Субратова Э.А., студ. 5 курса 922

АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В РАМКАХ СЕГМЕНТА АПТЕЧНОЙ КОСМЕТИКИ
Фитисова А.И., асп. 2 года обучения 925

ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЕ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
Халимова А.А., асп. 2 года обучения 928

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПРОБЛЕМА САМОЛЕЧЕНИЯ
Хомидов Д.К., асс. кафедры фармации 931

АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ДЕРМАТОМИКОЗОВ В ПЕРМСКОМ КРАЕ ДЛЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ АНТИМИКОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ
Цыдвинцева Е.А., студ. 5 курса 934

СТИМУЛИРОВАНИЕ ТРУДА НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ МОТИВАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ ПЕРСОНАЛА
Цыкунова Н.С., магистрант 1 года обучения 936

АКТУАЛЬНОСТЬ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН
Ченцов А.С., магистрант 2 года обучения 939

УРОВЕНЬ СТОИМОСТИ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ
Черношвец Е.Н., асп. 3 года обучения 941

РАЗВИТИЕ ПРОИЗВОДСТВА ИНСУЛИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ
Шихов А.Е., магистрант 1 года обучения 945

МАРКИРОВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК СРЕДСТВО ЗАЩИТЫ ОТ ПРОНИКНОВЕНИЯ НА РЫНОК ФАЛЬСИФИКАТА
Юдилевич И.И., магистрант 1 года обучения 948

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОГРАММ ПОДГОТОВКИ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ
Юрочкин Д.С., асп. 2 года обучения 950

АНАЛИЗ ФИНАНСОВО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ
Ясинская Л.Е., асп. 2 года обучения. 952

СЕКЦИЯ 8. ГУМАНИТАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НАУКИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ 955

ПОТРЕБЛЕНИЕ МЯСА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Авдюхин И.Г., Козлов Д.А., студ. 3 курса 955

ВАКЦИНАЦИЯ. ЗА ИЛИ ПРОТИВ?
Безрукова И.В., студ 2 курса, Петручок Т.И., студ 2 курса 957

ПОТРЕБЛЕНИЕ КАК СПОСОБ СУЩЕСТВОВАНИЯ И ПОТРЕБИТЕЛЬСТВО КАК ГИБЕЛЬ ОБЩЕСТВА
Зильберман Г.Р., студ. 2 курса 958

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИТИКИ СТРАН ЕВРОПЫ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
Мельникова Я.В., аспирант 2 года обучения 960

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СПХФА И ВЕДУЩИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОДГОТОВКЕ КАДРОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РОССИИ
Найденова А.С., магистрант 1 года обучения 963

СОЦИАЛЬНОЕ САМОЧУВСТВИЕ МОЛОДЕЖИ В УСЛОВИЯХ РАССЛОЕНИЯ ОБЩЕСТВА
Столбенухина Н.В., студ.3 курса 965

ТУБЕРКУЛЕЗ КАК СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ В РОССИИ. ЭМПЕРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ МОЛОДЕЖИ О ТУБЕРКУЛЕЗЕ
Текаева И.Э., студ. 1 курса 968

ФОРМИРОВАНИЕ МОРАЛЬНО-НРАВСТВЕННЫХ КАЧЕСТВ У БУДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦЕВТОВ
Трошева Е.А., студ. 4 курса. 971

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВУЗОВ ГЕРМАНИИ
Чистякова Е.Ю., аспирант 2 года обучения 974

АНАЛИЗ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЛИНГА ПЕРСОНАЛА АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
Шаймиев А.Ю., студ. 4 курса 976

ЭРГОНОМИКА АПТЕКИ. УСЛОВИЯ ТРУДА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РАБОТНИКА
Шубина М.Р., Варшавская А.А., студ. 2 курса 979

АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Курс И.Л., ст. преп.. 992

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ 986

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

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ КОНФЕРЕНЦИИ «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО»

24-25 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА

Зав. издательством ***О. Л. Олейник***

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия,
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

www.ypharm.spcpa.ru

e-mail: ***conference@pharminnotech.com***