

ляющую 0,2±0,05 мм, микрохирургическая нить 6/0 и 5/0 диаметром 0,07-0,099 мм и 0,1-0,149 мм будет являться оптимальным шовным материалом для наложения шва на капсулу селезенки, способным обеспечить селективный захват капсулы и прочность образуемого соединения.

Деление полюса селезенки на зоны, в основе которого лежит диаметр интраорган-

ных сосудов, будет являться основой для выбора оперативной тактики в зависимости от глубины выполняемого вмешательства. Разный диаметр кровеносных сосудов, располагающихся на различной глубине, предопределяет характер и массивность кровотечения и, следовательно, способы обеспечения гемостаза и дальнейшего восстановления анатомической целостности органа.

Сведения об авторах статьи:

Пикин Илья Юрьевич – аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7. Тел: (3532) 50-06-06 (доб.601). E-mail: ilya.pikin.1994@mail.ru.

Каган Илья Иосифович – д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии им. С.С. Михайлова ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7. E-mail: kaganil@mail.ru.

Нузова Ольга Борисовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская/ул. М. Горького/пер. Дмитриевский, 6/45/7. E-mail: nuzova_27@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметзянов, Ф.Ш. Клеточные и гуморальные изменения после спленэктомии / Ф.Ш. Ахметзянов, Р.Р. Гайнаншин // Казанский медицинский журнал. – 2018. – № 99 (5). – С. 802-807.
2. Бисенков Н.П. Хирургическая анатомия селезенки / Хирургическая анатомия живота / под ред. А.Н. Максимова. – Л., 1972. – С. 421-470.
3. Каган И.И. Современные аспекты клинической анатомии. 2-е изд., дополн. – Оренбург: Центр ОГАУ. – 2017. – 124 с.
4. Хрипун, А.И. Иммунологические аспекты в хирургии разрывов селезенки при закрытой травме живота / А.И. Хрипун, А.Н. Алимов, А.Д. Прямыков, В.А. Алимов // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 3. – С. 76-80.
5. Iolascon A., Andolfo I., Barcellini W., Corcione F., Garçon L., Franceschi L., Pignata C., Graziadei G., Pospisilova D., Rees D., Montalbert M., Rivella S., Gambale A., Russo R., Ribeiro L., Vives-Corrons J., Martinez P., Kattamis A., Gulbis B., Cappellini M., Roberts I., Tamary H. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017; 102 (8): 1304-1313.
6. Lee H.J., Cheng C.T., Chen C.C., Liao C.A., Chen S.W., Wang S.Y., Wu Y.T., Hsieh C.H., Yeh C.N., Liao C.H. Increased long-term pneumonia risk for the trauma-related splenectomized population – a population-based, propensity score matching study. *Surgery*. 2020; 167(5): 829-835.
7. Theilacker C., Ludewig K., Serr A., Schimpf J., Held J., Bögelein M., Bahr V., Rusch S., Pohl A., Kogelmann K., Frieseke S., Bogdanski R., Brunkhorst F., Kern W. Overwhelming postsplenectomy infection: a prospective multicenter cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2016; 62, (7): 871-878.

REFERENCES

1. Axmetzyanov F.Sh., Gajnanishin R.R. Kletochny`e i gumoral`ny`e izmeneniya posle splene`ktomii. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2018; 99 (5): 802-807.
2. Bisenkov N.P. Xirurgicheskaya anatomiya selezhenki / Xirurgicheskaya anatomiya zhivota. / Pod red. chl.-kor. AMN SSSR prof. A. N. Maksimenkova. Leningrad, 1972. 421-470 s.
3. Kagan I.I. Sovremennyy`e aspekty` klinicheskoy anatomii. 2-e izdanie, dopolnitel`noe. Orenburg: Izdat.centri OGAU; 2017; 124 s.
4. Khripun A.I., Alimov A.N., Pryamikov A.D., Alimov V.A. Immunologicheskie aspekty` v xirurgii razry`vov selezhenki pri zakry`toj travme zhivota. *Xirurgiya im. N.I.Pirogova*. 2015; 3: 76 – 80.
5. Iolascon A., Andolfo I., Barcellini W., Corcione F., Garçon L., Franceschi L., Pignata C., Graziadei G., Pospisilova D., Rees D., Montalbert M., Rivella S., Gambale A., Russo R., Ribeiro L., Vives-Corrons J., Martinez P., Kattamis A., Gulbis B., Cappellini M., Roberts I., Tamary H. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017; 102 (8): 1304–1313.
6. Lee H.J., Cheng C.T., Chen C.C., Liao C.A., Chen S.W., Wang S.Y., Wu Y.T., Hsieh C.H., Yeh C.N., Liao C.H. Increased long-term pneumonia risk for the trauma-related splenectomized population – a population-based, propensity score matching study. *Surgery*. 2020; 167(5): 829 – 835.
7. Theilacker C., Ludewig K., Serr A., Schimpf J., Held J., Bögelein M., Bahr V., Rusch S., Pohl A., Kogelmann K., Frieseke S., Bogdanski R., Brunkhorst F., Kern W. Overwhelming postsplenectomy infection: a prospective multicenter cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2016; 62, (7): 871–878.

УДК 615.326, 615.453.3

© А.Е. Кормишина, П.Г. Мизина, М.П. Маркевич, 2022

А.Е. Кормишина¹, П.Г. Мизина², М.П. Маркевич¹

ГРАНУЛЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ГЛИНЫ

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва

Исследования последних лет показали высокую эффективность использования энтеросорбентов на основе природного минерального сырья.

Целью работы является разработка состава и технологии получения гранул энтеросорбента на основе природного минерального комплекса (ПМК) – глины кимериджской (голубой) лечебной «Ундоровской».

Материал и методы. Авторами использованы физико-химические, технологические, биофармацевтические методы исследования.

Результаты. Разработан технологический способ, позволяющий получить гранулы, соответствующие требованиям актуальной нормативной документации. Изучена адсорбционная активность гранул ПМК- глины лечебной Ундоровской в отношении токсикантов среднемoleкулярной массы – растворов лекарственных веществ различной концентрации с целью возможности применения данного энтеросорбента при отравлениях средней тяжести. В опытах *in vitro* доказано отсутствие влияния pH-среды на адсорбционную активность гранул. Изучена стабильность при хранении и определен экспериментальный срок годности гранул.

Ключевые слова: гранулы, ПМК-глина лечебная Ундоровская, энтеросорбция, технологические показатели, адсорбционная активность.

A.E. Kormishina, P.G. Mizina, M.P. Markevich GRANULES BASED ON NATURAL MEDICAL CLAY

Recent studies have shown the high efficiency of using enterosorbents based on natural mineral raw materials.

The aim of the work is to develop the composition and technology for obtaining enterosorbent granules based on a natural mineral complex (NMC) - Kimmeridgian (blue) healing clay «Undorovskaya».

Material and methods. The authors used physicochemical, technological, biopharmaceutical research methods.

Results. A technological method has been developed that makes it possible to obtain granules that meet the requirements of current regulatory documentation. The adsorptive activity of NMC granules – «Undorovskaya» healing clay in relation to toxicants of medium molecular weight - solutions of medicinal substances of various concentrations, was studied in order to be able to use this enterosorbent in case of moderate poisoning. *In vitro* experiments proved the lack of influence of the pH of the medium on the adsorption activity of the granules. The storage stability was studied and the experimental shelf life of the granules was determined.

Key words: granules; NMC; medical clay Undorovskaya; enterosorption; technological indicators; adsorption activity.

В настоящее время число химических веществ, окружающих и используемых человеком, неуклонно растет.

По данным ВОЗ (2020 г.) ежегодно интоксикационным процессам подвержено более 1,2 млрд. человек. Частота различных экзогенных интоксикаций в мире по сравнению с 2019 годом возросла в полтора раза [1].

Возрастают интоксикации эндогенного характера («аутоинтоксикация», «эндотоксикоз»), возникающие на фоне постоянного поступления токсических веществ из окружающей среды или постоянного их образования в организме вследствие заболеваний [2].

Среди возможностей купирования интоксикаций путем связывания и элиминации токсинов энтеросорбция является наиболее простым, доступным и физиологичным методом [3].

С каждым годом показания для энтеросорбции расширяются. Энтеральное использование сорбентов позволяет исключить или снизить интенсивность медикаментозной терапии, в том числе и антибиотикотерапии, гормонотерапии, десенсибилизирующего лечения [4].

Исследования последних лет доказали высокую эффективность использования энтеросорбентов на основе природного минерального сырья [5]. В этом отношении перспективны минеральные комплексы – природные глины. Высокие сорбционные и ионообменные характеристики, безопасность, атравматичность для слизистых оболочек, эффективность эвакуации из кишечника, отсутствие влияния на pH-среды, процессы секреции и биоценоз микрофлоры кишечника дают возможность широко использовать их практически во всех областях медицины [6].

Целью работы является разработка со-

става и технологии гранул энтеросорбента на основе природного минерального комплекса.

Материал и методы

Объекты исследования:

– природный минеральный комплекс – глина киммериджская (голубая) лечебная «Ундоровская» порошкообразная (ПМК) (ТУ 9369-002-02590678-2006);

– кислота лимонная моногидрат (ГОСТ 908-2004);

– трихлоргалактосахароза (Jiangsu, КНР, серия 32-0517);

– метиленовый синий (ТУ 2463-044-0501520) В (маркер).

В качестве токсикантов были выбраны лекарственные средства, молекулярные массы которых близки к размерам пор ПМК [7]:

– феназепам (ФС 42-3624-98);

– амитриптилин (ФСП 42-0002-4516-03);

– донормил (НД 42-9158-05 изм. №1);

– димедрол ФСП 42-0119-5042-04;

– баклосан (ФСП 42-9432-06 изм. №1);

– фенобарбитал (ФСП 42-0561-1977-04);

– эфедрина гидрорид (ФС 42-3705-99);

– карбамазепин (ФСП 42-0054-5449-04);

– верапамил (НД 42-2313-06).

Методы исследования

Влажность порошка и гранул измеряли с помощью влагомера AND MS-70 Moisture Analyzer (Япония); влагопоглощение определяли методом гравиметрии с использованием аналитических весов «СартогосмRS-232С» (Россия); адсорбционную активность оценивали методом прямой спектрофотометрии на спектрофотометре СФ-56 «ЛОМО-Спектр» (Россия); отсутствие химического взаимодействия ингредиентов гранул подтверждали методом ИК-микроспектрометрии (SHIMADZUAIM-

8800) (Япония); сыпучесть, насыпную плотность и угол естественного откоса определяли на тестере ERWEKA GTB (Германия).

Сушку гранул осуществляли при температуре 80° С до остаточной влажности не более 5,0% (сухожаровой шкаф SLN32, ЗАО «Техноком», Россия). Фракционный состав (распределение частиц по размерам) и определение размера полученных гранул проводили согласно ГФ XIV, ОФС 1.1.0015.18 «Ситовой анализ».

Оценку микробиологической чистоты гранул ПМК- глина лечебная Ундоровская осуществляли чашечным агаровым методом. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программы IBM SPSS, Statistics Version 20. Использованы методы описательной статистики и t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

Природный минеральный комплекс (ПМК) «Глина кимериджская (голубая) лечебная Ундоровская порошкообразная» представляет собой порошок, обладающий неудовлетворительными технологическими свойствами

(слеживаемость и распыляемость при применении). Масса одной дозы порошка для проявления эффективной сорбционной активности составляет 3,0 г [9]. Из такой массы наиболее рациональным является разработка гранул, которые имеют необходимые технологические показатели, корректируют неудовлетворительные свойства порошка, а также пролонгируют сорбцию в дистальных отделах ЖКТ [10].

Для коррекции неудовлетворительных органолептических показателей (голубовато – серый цвет, земляной привкус) препарата использованы кислоты лимонной моногидрат и трихлоргалактосахароза, разрешенные для применения в фармацевтической технологии [11] в качестве вспомогательных веществ. Они хорошо смешиваются с основным веществом, не снижают его адсорбционной активности, в используемых количествах индифферентны для организма и придают кисло- сладкий вкус [12].

Для получения гранул использовали способ влажного гранулирования (продавливание влажной массы через перфорированную поверхность).

Для изготовления гранул были апробированы три варианта технологии (табл. 1).

Таблица 1

№ стадии	Технологические варианты получения гранул энтеросорбента		
	I	II	III
1	Приготовление 8,5% р-ра к-ты лимонной и 0,6% р-ра трихлоргалактосахарозы при 20°С (в одном объеме)	Отвешивание и измельчение 1 ч трихлоргалактосахарозы	Приготовление 4,25% р-ра к-ты лимонной при 20°С
2	Фильтрация	Смешивание с 818,16 ч ПМК до однородности	Смешивание р-ра корригента с ПМК в соотношении 1:2,35 до однородного увлажнения
3	Смешивание р-ра корригентов с ПМК в соотношении 1:4,5 до однородного увлажнения	Приготовление 4,25% р-ра к-ты лимонной при 20°С	Первичное (влажное) гранулирование продавливанием через перфорированную поверхность (размер отверстий 3 мм)
4	Первичное (влажное) гранулирование продавливанием через перфорированную поверхность (размер отверстий 3 мм)	Смешивание с измельченными порошками до однородного увлажнения смеси	Сушка при температуре 80° С до постоянной массы
5	Сушка при температуре 80° С до постоянной массы	Сушка при температуре 80° С до постоянной массы	Вторичное (сухое) гранулирование (размер отверстий 1 мм)
6	Вторичное (сухое) гранулирование (размер отверстий 1 мм)	Вторичное (сухое) гранулирование (размер отверстий 1 мм)	Измельчение 1 ч трихлоргалактосахарозы до размера частиц 5-10 мкм.
7	Фасовка полученных гранул в саше-пакеты по 3,0 г	Фасовка полученных гранул в саше-пакеты по 3,0 г	Смешивание (опудривание) с полученными гранулами
8			Фасовка полученных гранул в саше пакеты по 3,0 г

Таблица 2

Показатели качества гранул	
Технологические характеристики гранул	Показатели качества гранул
Размер гранул, мм	0,5-1,0±0,03
Потеря в массе при высушивании, %	3,1±0,05
Распадаемость, мин	3±0,1
Насыпная плотность, г/мл	0,75±0,01
Сыпучесть, г/с	0,7±0,02
Угол естественного откоса, °	29±0,01

В ходе эксперимента установлено, что при варианте №1 получены гранулы, соответствующие требованиям нормативной документации по всем показателям (табл. 2).

С целью изучения возможности использования гранул для энтеросорбции были использованы растворы токсикантов различной концентрации. Водные растворы токсикантов соответствовали концентрациям 0,1; 0,5; 1,0 мг/мл, вызывающим легкую, среднюю и тяжелую степени отравлений соответственно [7,13]. Адсорбционную активность оценивали методом прямой спектрофотометрии по стандартной фармакопейной методике [14]. В табл. 3 представлены показатели адсорбционной активности гранул и порошка ПМК.

Таблица 3

Наименование токсиканта	Сорбент					
	ПМК, порошок			ПМК, гранулы		
	Концентрация раствора токсиканта, мг/мл					
	0,1	0,5	1,0	0,1	0,5	1,0
	Адсорбционная активность, мг/г					
Феназепам	38,6±0,77	35,1±0,70	27,9±0,56	38,9±0,78	35,6±0,71	27,8±0,57
Эфедрина гидрохлорид	36,0±0,72	35,5±0,71	27,1±0,54	36,2±0,72	35,4±0,71	27,3±0,55
Амитриптилин	42,4±0,85	38,6±0,77	31,3±0,63	42,8±0,86	38,5±0,77	31,3±0,63
Димедрол	42,5±0,85	37,2±0,74	29,7±0,59	42,7±0,85	37,2±0,74	29,6±0,59
Верапамил	38,3±0,77	34,6±0,69	28,1±0,56	38,6±0,77	34,8±0,70	28,2±0,56
Баклофен	39,4±0,79	36,8±0,74	31,4±0,63	39,8±0,80	37,0±0,74	31,2±0,62
Доксиламин	42,2±0,84	37,2±0,74	32,7±0,65	42,6±0,85	37,3±0,75	32,7±0,65
Фенобарбитал	38,5±0,77	36,6±0,73	28,8±0,58	38,4±0,77	36,7±0,73	28,5±0,57

Проведенный двухфакторный дисперсионный анализ с целью установления влияния рН-среды адсорбцию токсикантов из их водных растворов различной концентрации порошком и гранулами ПМК установил, что данный фактор не оказывает влияния на адсорбционную актив-

ность ($F < F_{\text{крит}}$). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о сохранении адсорбционной активности ПМК в форме гранул.

Результаты изучения влияния рН на адсорбционную активность *in vitro* представлены в табл. 4-5.

Таблица 4

Результаты адсорбции токсикантов из их водных растворов различной концентрации порошком и гранулами ПМК при рН 2,0 (мг/г)

Наименование токсиканта	Наименование сорбента/концентрация раствора токсиканта, мг/мл/ Адсорбционная активность, мг/г					
	ПМК, порошок			ПМК, гранулы		
	0,1	0,5	1,0	0,1	0,5	1,0
Феназепам	38,7±0,77	35,0±0,70	27,9±0,56	39,1±0,78	35,7±0,71	27,9±0,56
Эфедрина гидрохлорид	36,0±0,72	35,3±0,71	27,2±0,54	36,3±0,73	35,4±0,71	27,4±0,55
Амитриптилин	42,3±0,85	38,6±0,77	31,3±0,63	42,7±0,85	38,4±0,77	31,3±0,63
Димедрол	42,1±0,84	37,2±0,74	29,5±0,59	42,6±0,85	37,6±0,75	29,7±0,59
Верапамил	38,3±0,77	34,9±0,70	28,2±0,56	38,7±0,77	34,8±0,70	28,4±0,57
Баклофен	39,5±0,79	36,8±0,74	31,3±0,63	39,8±0,80	37,2±0,74	31,3±0,63
Доксиламин	42,2±0,84	37,1±0,74	32,7±0,65	42,5±0,85	37,4±0,75	32,5±0,65
Фенобарбитал	38,5±0,77	36,4±0,73	28,8±0,58	38,4±0,77	36,7±0,73	28,5±0,57

Таблица 5

Результаты адсорбции токсикантов из их водных растворов различной концентрации порошком и гранулами ПМК при рН 7,5 (мг/г)

Наименование токсиканта	Наименование сорбента/концентрация раствора токсиканта, мг/мл/ Адсорбционная активность, мг/г					
	ПМК, порошок			ПМК, гранулы		
	0,1	0,5	1,0	0,1	0,5	1,0
Феназепам	38,6±0,77	34,7±0,69	28,4±0,57	39,0±0,78	35,5±0,71	27,8±0,57
Эфедрина гидрохлорид	35,9±0,72	34,8±0,70	27,3±0,55	36,3±0,73	35,2±0,70	27,1±0,54
Амитриптилин	42,2±0,84	38,9±0,78	29,4±0,59	42,6±0,85	38,4±0,77	31,2±0,62
Димедрол	38,4±0,77	37,1±0,74	28,1±0,56	42,5±0,85	37,4±0,75	29,5±0,59
Верапамил	38,8±0,78	35,5±0,71	29,0±0,58	38,7±0,77	34,5±0,69	28,5±0,57
Баклофен	40,1±0,80	37,2±0,74	31,7±0,63	39,9±0,80	37,3±0,75	31,3±0,63
Доксиламин	41,7±0,83	36,6±0,73	32,1±0,64	42,4±0,85	37,3±0,75	32,6±0,65
Фенобарбитал	38,6±0,77	36,7±0,73	28,4±0,57	38,3±0,77	36,4±0,73	28,5±0,57

Важным показателем качества гранул является стабильность при хранении. Определение стабильности проводили методом «ускоренное старение» [14]. Три серии образцов гранул массой 3,0 г помещали в однодозовые четырехшовные саше-пакеты из мелованной бумаги, ламинированной алюминиевой фольгой и полиэтиленом, обладающими высокими барьерными свойствами и герметичностью. Далее образцы помещали в термокаф при температуре 55°C (±2°C). Максимально возможная разница температур ($t_3 - t_{xp}$) составила 35°C.

Срок годности вычисляли по формуле:
 $C = (24,5 \times 45) / 365 = 3,0$, где C – срок годности при температуре хранения t_{xp} , лет (год);
 24,5 – коэффициент соответствия

$$K = A \frac{t_3 - t_{xp}}{10};$$

45 – экспериментальный срок хранения при повышенной температуре, сутки.

С учетом зависимости срока годности (C) при температуре хранения (t_{xp}) с экспериментальным сроком годности (C_3) при повышенной температуре экспериментального хранения был рассчитан экспериментальный срок годности. Он составил 45 суток (1080 часов), что в соответствии с НД (ГФ РФ 14 изд., ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств») соответствует сроку годности в течение 3 лет при температуре хранения 15 - 25 °C. Определение показателей качества проводили каждые 180 часов (табл. 6).

Результаты исследования стабильности порошка и гранул методом «ускоренное старение»

Серия	1-я							2-я							3-я						
	Исход-ные	180	360	540	720	900	1080	Исход-ные	180	360	540	720	900	1080	Исход-ные	180	360	540	720	900	1080
Описание	крупинки (агрегаты частиц порошка) круглой или цилиндрической формы серого цвета без запаха кисло-сладковатого вкуса																				
Размер, мм	1,0±0,03	0,98±0,01	0,99±0,02	1,0±0,01	1,0±0,03	0,98±0,02	1,0±0,04	0,98±0,03	0,98±0,02	1,0±0,04	1,0±0,02	0,99±0,03	1,0±0,03	0,98±0,04	1,0±0,01	1,0±0,03	0,98±0,02	0,98±0,03	0,99±0,01	1,0±0,02	
Распадаемость, мин	3,2±0,12	3,0±0,13	3,1±0,11	3,0±0,12	3,2±0,11	3,1±0,12	3,0±0,13	3,1±0,12	3,2±0,11	3,1±0,10	3,1±0,11	3,0±0,13	3,1±0,10	3,2±0,11	3,2±0,12	3,2±0,13	3,1±0,11	3,0±0,11	3,1±0,11	3,1±0,12	3,2±0,10
Подлинность	Каолинит (ФС.2.2.0025.18) - образование белого студенистого осадка, нерастворимого в избытке реактива (1) Лимонная кислота (ОФС.2.1.0024.15) -ИК- спектр имеет специфические характеристические частоты (см ⁻¹): 3363,86; 2962,66; 1755,22; 1728,22; 1669,64; 1419,61; 1215,15; 1111,00; 1018,41; 783,10 Трихлоргалактосахароза (ОФС.1.2.1.1.0005.15) Хроматографическая колонка (4,6x150 мм, размер частиц сорбента 5 мкм). Детектор спектрофотометрический (200 нм). Элюент - 10% ацетонитрил и 90% деионизированная вода, при скорости 1 мл/мин. Время удерживания 2,1 мин.																				
АА по МС мг/г	17,8±0,55	17,7±0,53	17,7±0,53	17,6±0,52	17,5±0,51	17,5±0,51	17,6±0,52	17,7±0,53	17,6±0,52	17,8±0,53	17,6±0,52	17,6±0,52	17,7±0,53	17,6±0,52	17,8±0,55	17,6±0,52	17,5±0,51	17,7±0,53	17,6±0,52	17,8±0,54	17,6±0,52
Тяжелые металлы, %	Не более 0,001																				
Влажность, %	2,1±0,02	2,0±0,01	2,0±0,02	2,2±0,03	2,2±0,01	2,0±0,04	2,2±0,02	2,1±0,02	2,1±0,01	2,2±0,03	2,0±0,02	2,1±0,03	2,0±0,04	2,0±0,01	2,2±0,03	2,1±0,02	2,2±0,01	2,0±0,02	2,1±0,04	2,1±0,01	2,0±0,02
М/Б чистота	---Категория 3 Б																				

Результаты исследования стабильности свидетельствуют об отсутствии изменений показателей качества гранул ПМК во времени, что свидетельствует о возможности хранения и использования гранул ПМК в качестве энтеросорбента в течение 3 лет.

При оценке микробиологической чистоты гранул ПМК- глина лечебная после инкубации осуществляли визуальную оценку отсутствия роста микроорганизмов на питательных средах. Дополнительный посев образцов ПМК на селективные среды (агар Мак-Конки, среда №8, висмут-сульфит- агар, Сабуро агар, ГРМ – агар, агар Моссея) дал отрицательные

результаты (табл. 7).

Данные эксперимента показали отсутствие микробного загрязнения гранул ПМК аэробными микроорганизмами, плесневыми и дрожжевыми грибами и бактериальными клетками.

Отмечено соответствие показателей микробиологической чистоты действующим требованиям НД (ГФ РФ 14 изд., ОФС 1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота»).

Стабильность гранул в течение экспериментального срока хранения подтверждают полученные после проведения эксперимента данные ИК-микроспектроскопии (см. рисунок).

Таблица 7

Микробиологическая чистота гранул ПМК

Селективные среды	Штамм	Образец / Наличие роста	
		Контроль чистой среды	Гранулы ПМК
Агар Мак-Конки	<i>Escherichiacoli</i> ATCC 8739	-	-
Соево-казеиновый бульон, или среда № 8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	-	-
Висмут-сульфит агар	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>ovarabony</i> NCTC 6017	-	-
Маннитно-солевой агар, (или среда № 10)	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P;	-	-
Агар Сабуро с глюкозой	<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	-	-
Агар Моссея	Энтеробактерии, устойчивые к желчи	-	-

Примечание. +рост;±слабый рост; - отсутствие роста.

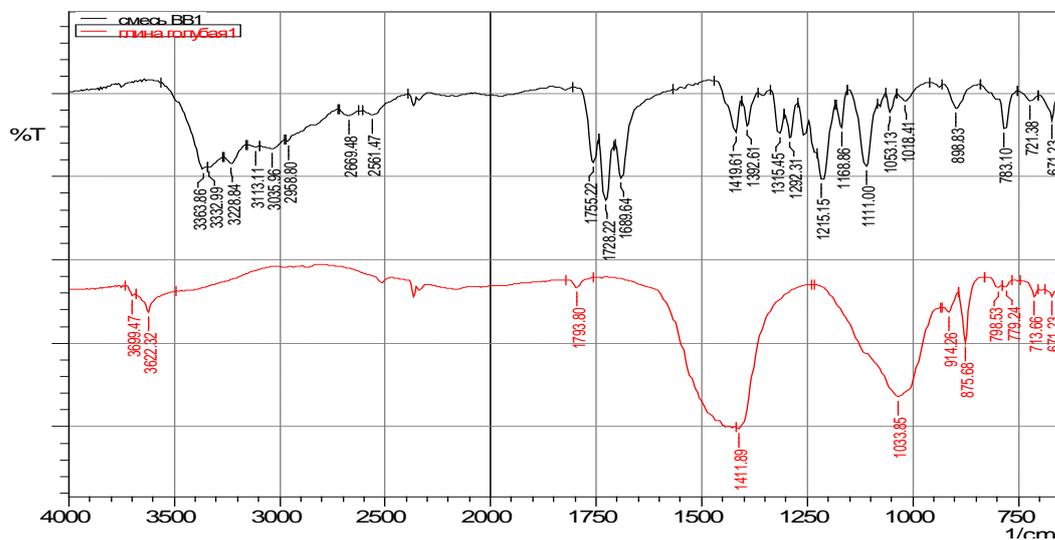


Рис. ИК-спектр гранул на основе ПМК-глины лечебной Ундоровской

Анализ полученного ИК-спектра смеси вспомогательных веществ (ВВ1) и ПМК выявил, что существенных сдвигов полос поглощения валентных колебаний и появления новых полос не наблюдается. Данный факт свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия компонентов в лекарственной форме.

Таким образом, экспериментальный срок хранения гранул на основе глины лечебной Ундоровской составляет три года при температурном режиме от 15 до 25 °С.

Выводы

Разработаны состав и технология получения гранул энтеросорбента на основе ПМК-

глины лечебной Ундоровской. Определены технологические характеристики гранул. Доказано, что при использовании технологического способа №1 гранулы получают однородными по окраске и размеру, легко поддаются структурированию, с показателем сыпучести 5,8-6,0 г/с. Количество более мелких и более крупных гранул не превышает в сумме 5 %. Определена адсорбционная активность гранул в отношении растворов токсикантов лекарственных веществ различных концентраций. Доказано отсутствие влияние рН на показатели адсорбции. Изучена стабильность гранул при хранении и определены экспериментальные сроки годности полученных гранул.

Сведения об авторах статьи:

Кормишина Алена Евгеньевна – к. фарм. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии ИМЭ и ФК ФГБОУ ВО УлГУ Адрес: 432063, г. Ульяновск, ул. Карла Либкнехта, 1. Тел.: 8(8422) 51-65-17. E-mail: allkorm@mail.ru.

Мизина Прасковья Георгиевна – д.фарм.н., профессор, заместитель директора ФБГНУ «ВИЛАР». Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7 стр. 1. Тел.: 8(495)388-55-09. E-mail: mizina-pg@yandex.ru.

Маркевич Марина Петровна – к. фарм. н., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии ИМЭ и ФК ФГБОУ ВО УлГУ Адрес: 432063, г. Ульяновск, ул. Карла Либкнехта, 1. Тел.: 8(8422)51-65-17. E-mail: allkorm@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Health Equity Monitor database. Geneva: World Health Organization; 2020 [Электронный ресурс] Режим обращения: URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.HE-1540> (дата обращения: 25.04.2020).
2. Юлиш, Е. И., Кривушев Б. И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации [Электронный ресурс] / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2011. – № 4 (31). – С. 76-81. – Режим доступа: <http://www.mifua.com/archive/article/23046>.
3. Вершинин, А.С. Энтеросорбция в практике семейного врача/А.С. Вершинин, А.Н. Полилов// Русский медицинский журнал. – 2008. – № 16 – С. 314-319.
4. Николаев, В. Г. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее/ В.Г. Николаев //Вестник проблем биологии и медицины. – 2007. – № 4. – С. 7-17.
5. Изучение морфологических свойств глин для использования их в составе лекарственных форм / Е.Т. Жиликова, О.О. Новиков, А.В. Бондарев [и др.] // Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм: мат. всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием. – Курск, 2011. – С. 56-61.
6. Палий, И.Г. Современный взгляд на проблему энтеросорбции: выбор оптимального препарата/ И.Г. Палий, И.Г. Резниченко // Новости медицины и фармации. – 2007. – №11(217). – С.23-27.
7. Гуськова, Т.А. Токсикология лекарственных средств/ Т.А. Гуськова. – М.: Медицина, 2008. – 890 с.
8. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практическая медицина, 2018. – 482 с.
9. Кормишина А.Е., Мизина П.Г., Кормишин В.А. Факторы, влияющие на сорбционную активность глины лечебной Ундоровской// Молодые учёные и фармация XXI века: материалы V научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых. – М.: ВИЛАР, 2017. – С. 204-207.
10. Алексеев, К.В. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ / К. В. Алексеев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 43-47.
11. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов / М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – №4 (13). – С.64-73.
12. Кузнецов А.А. Лекарственная форма и ее потребительные свойства как дополнительный фактор лекарственной комплаентности / А.А. Кузнецов, Т.И. Кабакова, А.В. Кузнецов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/105-71814>.
13. Хохлов, В. В. Судебная медицина: учебник и практикум для бакалавриата и специалитета / В. В. Хохлов, А. Б. Андрейкин. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: Издательство Юрайт, 2022. – 462 с.
14. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 14-е изд. – М.: Изд-во 2018.Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmasorea.php>

REFERENCES

1. Health Equity Monitor database. Geneva: World Health Organization; 2020 [Electronic resource] Access mode: URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.HE-1540> (accessed 25.04.2020) (In English).
2. Yulish, E. I. Enterosorption method in the treatment of intoxication syndrome [Electronic resource] / E. I. Yulish, B. I. Krivushchev // Child health. 2011;31(4): 76-81. – Access mode: <http://www.mifua.com/archive/article/23046>. (In Russ).
3. Vershinin, A.S. Enterosorption in the practice of a family doctor / A.S. Vershinin, A.N. Polilov// Russian medical journal. 2008;(16): 314-319. (In Russ.)
4. Nikolaev, V.G. Enterosorption: state of the art and prospects for the future / V.G. Nikolaev //Bulletin of problems of biology and medicine. 2007;(4): 7–17. (In Russ.)
5. Study of the morphological properties of clays for their use in the composition of dosage forms / E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, A.B. Bondarev [et al.] // Modern aspects of the development and improvement of the composition and technology of dosage forms: mat. All - Russian scientific and practical. conf. with international ed.-Kursk, 2011;:56-61. (In Russ.)
6. Paly, I.G. A modern view on the problem of enterosorption: the choice of the optimal drug / I.G. Paly, I.G. Reznichenko //News of Medicine and Pharmacy. – 2007; 217(11): p.23-27. (In Russ.)

7. Guskova, T.A. Toxicology of drugs / T.A. Guskova. - M.: Medicine, 2008. - 890s. (In Russ.)
8. Lang T. A., Sesik M. How to describe statistics in medicine: a guide for authors, editors and reviewers / T. A. Lang, M. Sesik. -M.: Practical medicine, 2018 - 482s. (In Russ.)
9. Kormishina A.E., Mizina P.G., Kormishin V.A., Factors affecting the sorption activity of Undorovskoy healing clay // Young scientists and pharmacy of the XXI century: materials of the V scientific and practical conference of graduate students and young scientists, M VILAR. -2017: 204-207. (In Russ.)
10. Alekseev, K.V. Technology for increasing the biological and pharmaceutical availability of medicinal substances / K.V. Alekseev [et al.]. // Bulletin of new medical technologies – 2012;11(4):.43 - 47. (In Russ.)
11. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Demina N.B. Problems of correction of organoleptic properties of drugs. / M.N. Anurova, E.O. Bakhrushina, N.B. Demina // Development and registration of medicines. -2015. - No. 4 (13) - p.64-73. (In Russ.)
12. Kuznetsov A.A. Dosage form and its consumer properties as an additional factor in drug compliance / A.A. Kuznetsov, T.I. Kabakova, A.V. Kuznetsov // Modern problems of science and education. – 2012. – Vol. 5. - Access mode: <http://www.science-education.ru/105-71814>. (In Russ.)
13. Khokhlov, V. V. Forensic medicine: textbook and workshop for undergraduate and specialist studies / V. V. Khokhlov, A. B. Andreikin. - 4th ed., rev. and additional - Moscow: Yurayt Publishing House, 2022. - 462 p. (In Russ.)
14. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV Edition: Scientific Center for Expertise of Medical Devices. Link: Available from URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (as of August 1, 2022). (In Russ.)

УДК 543.42.062; 615.322.
© Коллектив авторов, 2022

С.В. Кривошеков, Д.А. Исаков, А.М. Гурьев, М.В. Белоусов
СТАНДАРТИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ
С ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ
НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск

Разработка и валидация новых методик, позволяющих повысить надежность контроля качества лекарственных средств являются актуальной задачей фармацевтической химии.

Целью исследования явилось усовершенствование контроля качества субстанции на основе полисахаридов из листьев березы.

Материал и методы. В данной работе предложена методика стандартизации новой активной фармацевтической субстанции на основе полисахаридов из листьев березы (*Betula pendula* Roth., *Betula verrucosa* Ehrh., *Betula pubescens* Ehrh), обладающей гипохолестеринемической активностью по показателю «количественное определение». Методика основана на количественном определении трёх мажорных моносахаридов, составляющих полисахаридный макромолекулы, методом спектрофотометрии рамнозы с антроновым реактивом, галактуронозой кислоты с 3,5-диметилфенолом и галактозы с фенолом. Использование предложенного комплексного подхода объясняется необходимостью повышения надежности определения количественного содержания с целью оптимизации контроля качества фармацевтической субстанции. Валидация количественного определения рамнозы проведена нами ранее [13].

Результаты. Проведена валидация разработанных методик количественного определения глюкозы и галактуронозой кислоты по следующим показателям: специфичность, линейность в диапазоне 0,06-0,12 мг/мл, правильность для аналитической области 60-120%, составляющая 0,83-2,55%, повторяемость 0,6-2,16%, воспроизводимость 0,61-1,62%.

Ключевые слова: галактуронозой кислота, галактоза, спектрофотометрия.

S.V. Krivoshchekov, D.A. Isakov, A.M. Guryev, M.V. Belousov
STANDARDIZATION OF A PHARMACEUTICAL SUBSTANCE
WITH HYPOCHOLESTEROLEMIC ACTIVITY BASED
ON BIRCH LEAVES POLYSACCHARIDES

The development and validation of new methods to improve the reliability of drug quality control is an urgent task of pharmaceutical chemistry.

The aim of the study was to improve the quality control of the substance based on birch leaves polysaccharides.

Material and methods. A method of standardization of a new active pharmaceutical substance based on polysaccharides from birch leaves (*Betula pendula* Roth., *Betula verrucosa* Ehrh., *Betula pubescens* Ehrh), which has hypocholesterolemic activity, according to the «Quantitative determination» indicator, has been proposed. The technique is based on the quantitative determination of three major monosaccharides that make up the polysaccharide core of the macromolecule by spectrophotometry, namely: rhamnose with anthrone reagent, galacturonic acid with 3,5-dimethylphenol, and galactose with phenol. The use of the proposed integrated approach is explained by the need to improve the reliability of determining the quantitative content in order to optimize the quality control of the pharmaceutical substance. Quantitative determination of rhamnose was validated earlier [13].

Results. Validation of the developed methods for the quantitative determination of glucose and galacturonic acid was carried out in terms of: specificity, linearity in the range of 0.06-0.12 mg/ml, correctness for the analytical region of 60-120% was 0.83-2.55%, repeatability 0, 6-2.16%, reproducibility 0.61-1.62%.

Key words: galacturonic acid, galactose, spectrophotometry.

В современной клинической практике медикаментозной коррекции дислипидемий основное место занимают статины. Однако в рамках проведенных многоцентровых клинических исследований показано, что монотерапия стати-

нами у большой доли пациентов (от 23 до 80%) даже при высоких дозах не приводит к достижению целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [1,2,3]. Также высока доля пациентов с плохой перено-