

микробиологической чистоты (категория 2.1). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии необходимости введения в разрабатываемый нами состав гемостатического средства противомикробных консервантов.

Список литературы:

1. Барсукова Ю. Н, Мельникова О. А. Состояние фармацевтического рынка гемостатических лекарственных препаратов Российской Федерации // Вестник Воронежского государственного университета. Химия, биология, фармация. – Т. 1. – Воронеж, 2017. – с. 138-142.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. / под ред. Н.В. Юргеля. – Ч. 1. – М. : Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2018.
3. Ким М. Е. Сиропы: состав, технология, современное состояние исследований (обзор литературы) / Е. М. Ким, Э. Ф. Степанова, С. Б. Евсеева // Фармация и фармакология. – 2014. – Т. 2. – №. 3 (4).
4. Мурашко М. А. Обеспечение качества лекарственных средств для медицинского применения в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – Т. 1. – С. 45-52.
5. Galanakis I. A review of current hemostatic agents and tissue sealants used in laparoscopic partial nephrectomy / I. Galanakis, N. Vasdev, N. Somro // Rev. Urol. – 2011. –13(3). – P. 131–138.

УДК 615.011.4

**Бахтин В. М., Белоконова Н. А.¹, Изможерова Н. В.²
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ pH СРЕДЫ НА
РАСТВОРИМОСТЬ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ВОСПРОИЗВЕДЁННЫХ
ПРЕПАРАТОВ ФТОРХИНОЛОНОВ**

Кафедра общей химии¹

Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии²
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Bakhtin V. M., Belokonova N. A.¹, Izmozherova N. V.²
SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF MEDIUM pH INFLUENCE AT
DISSOLUTION OF ORIGINAL AND GENERIC FLUOROQUINOLON
DRUGS**

Department of general chemistry¹
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

Department of pharmacology and clinical pharmacology²
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: Bakhtin.v95@mail.ru

Аннотация. В статье представлен анализ растворимости различных препаратов левофлоксацина и ципрофлоксацина в кислой и слабощелочной средах. Использовался спектрофотометрический метод. Изучены зависимости растворимости различных препаратов в переменном рН.

Annotation. The article deals the analysis of solubility of levofloxacin and ciprofloxacin drugs in acid and slightly alkaline medium. The spectrophotometry was used. The dependencies of different drugs solubility explored compared to variable рН.

Ключевые слова: фторхинолоны, левофлоксацин, ципрофлоксацин, растворимость.

Keywords: fluoroquinolones, levofloxacin, ciprofloxacin, solubility.

Введение

Фторхинолоны (ФХ) – синтетические антибактериальные средства с широким спектром антимикробной активности, включающим грамположительную, грамотрицательную, атипичную и анаэробную флору.

ФХ, в отличие от их предшественников – хинолоновых препаратов – содержат одновременно карбоксильную группу и несколько первичных и вторичных аминогрупп. В соответствии с этим в условиях переменного рН они могут существовать в различных формах: нейтральной, катионной, анионной и цвиттер-ионной [2]. Большая часть ФХ имеет изоэлектрическую точку (рI) в области рН = 7. Например, для норфлоксацина рI = 7,34, для офлоксацина – 7,14 [3].

ФХ обладают ступенчатой диссоциацией и имеют несколько констант ионизации (рКа). В частности, для энрофлоксацина рКа₁ = 5,94, рКа₂ = 8,70 (ионизация соответственно карбоксильной группы и пиперазинильного кольца) [1].

Переменность заряда конфигурации центров ионизации и молекул ФХ в целом приводит к изменению их физико-химических свойств в средах с различным значением рН.

Основная масса ФХ применяется в виде форм для перорального приёма. При прохождении желудочно-кишечного тракта они последовательно попадают в среды с разным рН. Изменение полярности молекулы ФХ может повлиять как на растворимость в воде, так и на их адсорбционные свойства по отношению ко вспомогательным веществам лекарственной формы. Между тем, характер влияния рН на растворимость может быть разным у оригинального и воспроизведённых препаратов одного вещества. Результатом становится различие биодоступности ФХ из разных препаратов, что немаловажно с учётом необходимости их использования в неотложных ситуациях.

Правильный выбор среды растворения очень важен и для подготовки проб ФХ в исследованиях их физико-химических свойств методами *in vitro*.

Цель исследования – установить характер влияния рН среды на растворимость фторхинолонов из оригинальных и воспроизведённых препаратов.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования были выбраны препараты двух ФХ: левофлоксацина (оригинальный Таваник®, Санофи-Винтроп Индастри, Франция, воспроизведённые Леволет®, Р Д-р Редди`с Лабораторис Лтд., Индия и Глево®, Гленмарк Фармасьютикалз Лтд., Индия) и ципрофлоксацина (воспроизведённые Цифран®, Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Индия, и Ципролет® Д-р Редди`с Лабораторис Лтд., Индия).

Растворение ФХ проводилось в рН = 1,00 (модель содержимого желудка, HCl 0,1 М) и 7,50 (модель содержимого двенадцатиперстной кишки, буфер фосфатный Na₂HPO₄ 0,067 М + KH₂PO₄ 0,067 М). Соотношение количеств растворяемого препарата и среды соответствовало таковому в желудке человека и составило 25 мг ФХ в 100 мл растворителя (250 мг/л). После растворения пробы фильтровались от нерастворимых веществ через бумагу «Синяя лента». Выполнялся анализ пяти параллельных проб каждого препарата в двух растворителях. Полученные растворы разбавлялись в 20 раз до получения теоретической концентрации 12,5 мг/л для возможности количественного определения ФХ.

Анализ концентрации ФХ в растворах проводился спектрофотометрическим методом на приборе Leki SS2109UV (Финляндия). Спектры оптической плотности анализировались в ПО S53UV-Vis, поиск длин характеристических волн поглощения каждого из них проводился в MS Excel с помощью специально разработанного алгоритма по нахождению экстремумов. Оценивалась вариабельность положения каждого пика поглощения.

Для получения зависимости оптической плотности от концентрации были использованы разведения 0,0 – 20,0 мг/л растворённых лекарственных форм препаратов ФХ: Сигницеф®, глазные капли левофлоксацина 0,5%, Сентисс Фарма Пвт. Лтд (Индия), Ципрофлоксацин®, глазные капли ципрофлоксацина 0,3%, АО «ПФК «Обновление», Россия. Разведение концентрированных градуировочных растворов с последующей спектрофотометрией также проводилось в средах рН 1,00 и 7,50.

Содержание ФХ в растворах определялось как среднее арифметическое концентраций, определённых по каждой из характеристических волн поглощения.

Статистическая обработка данных проводилась в ПО Statistica 10.0. Данные представлены как медиана и квартили (25% ÷ 75%). Анализ различия по выборкам проводился с помощью критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Совместное влияние нескольких факторов анализировалось с помощью многофакторного ANOVA. Для выявления градуировочных зависимостей оптической плотности на каждой длине характеристической волны поглощения был использован метод парной

линейной регрессии. Различия и регрессионные коэффициенты считались статистически значимыми при достижении уровня доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлены длины характеристических волн поглощения (λ) спектров исследованных препаратов.

Таблица

Препарат рН	λ_1 , нм	λ_2 , нм	λ_3 , нм	λ_4 , нм
Таваник® 1,00	225 (224÷225)	-	292 (291÷293)	325 (325÷326)
Леволет® Р 1,00	225 (224÷225)	-	292 (292÷293)	325 (325÷325)
Глево® 1,00	225 (225÷225)	-	293 (292÷293)	325 (325÷325)
Цифран® 1,00	206 (206÷206)	276 (275÷276)	314 (313÷314)	326 (325÷326)
Ципролет® 1,00	205 (205÷206)	276 (275÷276)	314 (314÷314)	326 (326÷326)
Таваник® 7,50	226 (225÷226)	255 (253÷255)	286 (285÷286)	330 (330÷330)
Леволет® Р 7,50	225 (225÷225)	255 (255÷255)	286 (286÷286)	330 (330÷330)
Глево® 7,50	225 (225÷225)	255 (255÷255)	286 (286÷286)	330 (330÷331)
Цифран® 7,50	225 (225÷226)	269 (269÷270)	322 (322÷322)	333 (332÷333)
Ципролет® 7,50	227 (227÷227)	269 (269÷270)	322 (322÷322)	333 (333÷333)

Спектр поглощения растворов препаратов левофлоксацина в рН 1,00 имел три характеристических волны поглощения, спектры левофлоксацина в рН 7,50 и ципрофлоксацина в рН 1,00 и 7,50 – четыре. Не было обнаружено статистически значимой разницы в положениях пиков поглощения разных препаратов одного и того же вещества в одном рН ($p > 0,05$, тест Краскела-Уоллиса), что говорит о возможности использования данных длин волн для анализа концентрации растворов любого из препаратов.

Растворимость исследованных препаратов, рассчитанная как практический выход от теоретической концентрации, представлена на рисунке 1.

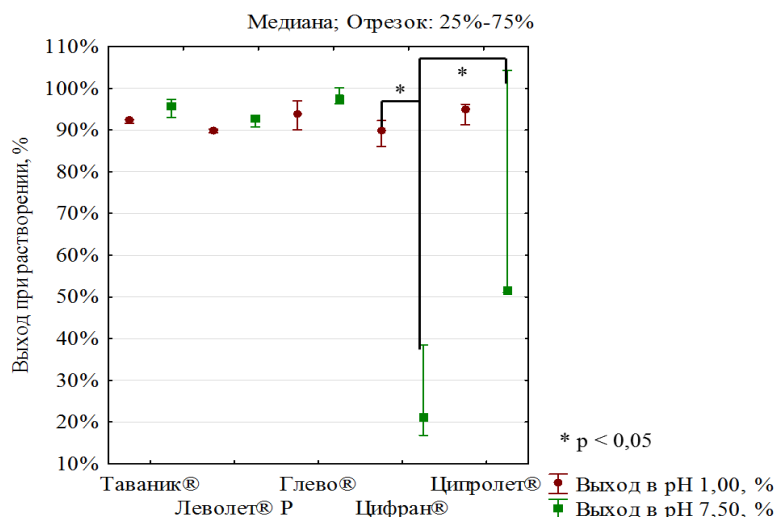


Рис. 1. Растворимость препаратов ФХ в кислой и щелочной средах

Растворимость всех препаратов левофлоксацина не различалась как в кислой ($p = 0,482$), так и в щелочной средах ($p = 0,075$). Таваник® значительно лучше растворялся в щелочной среде, чем в кислой ($p = 0,028$), остальные препараты левофлоксацина – в равной степени как при pH 1,00, так и при 7,50 ($p > 0,05$).

Не было обнаружено значимых различий в изменении растворимости препаратов левофлоксацина при изменении pH среды ($p = 0,492$, многофакторный анализ ANOVA).

Растворимость исследованных препаратов ципрофлоксацина в кислой среде не отличалась статистически значимо ($p = 0,175$), однако в щелочной среде Цифран® растворялся ниже, чем Ципролет® ($p = 0,016$). Многофакторный дисперсионный анализ ANOVA подтвердил снижение растворимости препарата Цифран® в щелочной среде относительно кислой по сравнению с препаратом Ципролет® ($p = 0,031$), свойства которого достоверно не изменялись.

Таким образом, растворимость левофлоксацина в разных препаратах не отличается статистически значимо и не зависит от pH среды, что, помимо остальных факторов, обуславливает его высокую биодоступность, близкую к 100%. В то же время, растворимость ципрофлоксацина в разных препаратах отличается и снижается в среде тонкого кишечника, где происходит максимальная абсорбция вещества. Наиболее выражено влияние щелочного pH на растворимость препарата Цифран®.

Оптимальной для проведения физико-химического анализа *in vitro* является подготовка препаратов ФХ в кислой среде.

Выводы:

1. Спектрофотометрический метод пригоден для определения концентрации ФХ в растворах;
2. Характер спектра поглощения ФХ зависит от pH среды;

3. Растворимость левофлоксацина одинакова как из оригинального, так и воспроизведённых препаратов и не зависит от pH;

4. Растворимость ципрофлоксацина в кислой среде максимальная, в щелочной среде происходит снижение его выхода из препарата Цифран®, но не Ципролет®;

5. Оптимальным для физико-химического анализа свойств ФХ является их растворение в кислой среде.

Список литературы:

1. Синтез и свойства соединений спарфлоксацина / Н. Н. Головнёва, А. А. Бахтина, Н. М. Коротченко [и др.] // Journal of Siberian Federal University. Chemistry. – 2012. – 31 (5). – с. 86 – 94.

2. Фторхинолоны: состав, строение и спектроскопические свойства / А. В. Полищук, Е. Т. Карасёва, М. А. Медков [и др.] // Вестник ДВО РАН. – 2005. – № 2. – с. 128 – 137.

3. Ross D. L., Riley C. M. Physicochemical properties of the fluoroquinolone antimicrobials. II. Acid ionization constants and their relationship to structure / D. L. Ross, C. M. Riley // International Journal of Pharmaceutics. – 1992. – № 83 (1 – 3). – p. 267 – 272.

УДК 615.453.3, 615.322

Белокуров С.С., Лукьяненко В.И., Гарифуллин Р. Д., Флисюк Е.В. ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТА СЕМЯН ПАЖИТНИКА СЕННОГО СУХОГО И СОЗДАНИЕ НА ЕГО ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ К ПИЩЕ

Кафедра технологии лекарственных форм

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Belokurov S.S., Lukyanenko V.I., Garifullin R.D., Flisyuk E.V. OBTAINING A DRY EXTRACT OF FENUGREEK SEEDS AND THE CREATION OF A BIOLOGICALLY ACTIVE FOOD SUPPLEMENT BASED ON IT

Department of formulation

St. petersburg state chemical pharmaceutical university
St. Petersburg, Russian Federation

E-mail: sergei.belokurov@pharminnotech.com

Аннотация. В статье рассмотрена возможность получения биологически активной добавки к пище на основе сухого экстракта семян пажитника сенного полученного методом СВЧ сушки. В результате исследования были подобраны оптимальные наполнитель и гранулирующая жидкость для данного объекта.