МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

Выпуск 190

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Сборник научных трудов

Москва 2020 УДК 54.057:547.96:615.273.5 544.18+615.212 665.5(045) ББК 35:35.66 A43

Актуальные аспекты химической технологии биологически актив- A43 ных веществ: сб. научных трудов. Вып. 190 / под общ. ред. А. Е. Коваленко. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2020. 248 с. ISBN 978-5-7237-1756-5

Сборник составлен из оригинальных тезисов докладов конференции теоретического и экспериментального характера, отражающих результаты исследований в области технологии получения новых биомедицинских препаратов, а также определения основных аналитических задач и методов определения наркотических, психотропных и новых допинговых средств в различных матрицах. Издание подготовлено на кафедре экспертизы в допинги наркоконтроле и кафедре технологии химико-фармацевтических и косметических средств Российского химико-технологического университета им. Д. И. Менделеева.

Предназначается для научных и инженерно-технических работников предприятий, преподавателей вузов, студентов и аспирантов.

УДК 54.057:547.96:615.273.5 544.18+615.212 665.5(045) ББК 35:35.66

Редакционная коллегия:

Коваленко Алексей Евгеньевич — канд. техн. наук, заведующий кафедрой экспертизы в допинг- и наркоконтроле РХТУ им. Д. И. Менделеева

Кусков Андрей Николаевич — доктор. хим. наук, заведующий кафедрой технологии химикофармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д. И. Менделеева

Пенкина Юлия Александровна – канд. техн. наук, доцент кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д. И. Менделеева

Тихонова Татьяна Владимировна – канд. хим. наук, доцент кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д. И. Менделеева

Аверина Ольга Александровна — заведующая лабораторией кафедры экспертизы в допинг- и наркоконтроле РХТУ им. Д. И. Менделеева

Сергеева Анастасия Васильевна – лаборант кафедры экспертизы в допинг- и наркоконтроле РХТУ им. Д. И. Менделеева

Смагина Вероника Валерьевна — старший преподаватель кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д. И. Менделеева

Старший преподаватель кафедры экспертизы в допинг- и наркоконтроле РХТУ им. Д. И. Менделеева

ISBN 978-5-7237-1756-5

© Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Анализ сильнодействующих веществ	14
Н. В. Ахмадеева, Д. Н. Кедыс, А. Е. Коваленко, П. К. Моисеев ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ИСЛЕДОВАНИЯ МАЛЫХ КОЛИЧЕСТВ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ.	14
П. К. Моисеева, Д. Н. Кедыс, А. Е. Коваленко, П. К. Моисеев ПОДГОТОВКА ПРОБ ДЛЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБНАРУЖЕНИЯ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ	16
О. Н. Михнюк ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСАЛИВАНИЯ ПРИ ЭКСТРАКЦИИ КЕТАМИНА С ПОСЛЕДУЮЩИМ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМ АНАЛИЗОМ	18
А. В. Киричёк, А. В. Сергеева, А. Э. Шабалина СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕНЛАФАКСИНА	20
А. В. Киричёк, Д. А. Петрищева СРАВНИТЕЛЬНОЕ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДРОТАВЕРИНА И ЭТАВЕРИНА	22
И. А. Василенко, А. В. Киричёк, А. В. Иванова, Д. А. Петрищева, А. Э. Шабалина. ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОМЕДОЛА В БИООБЪЕКТАХ	24
Ю. Ю. Анохина, А. В. Киричёк. ИССЛЕДОВАНИЕ БАРБИТУРАТОВ В ОБЪЕКТАХ КРИМИНАЛИСТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ	26
А. М. Григорьев, Н. А. Крупина. ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОМАСС- СПЕКТРОМЕТРИЯ В СКРИНИНГОВОМ АНАЛИЗЕ БИООБЪЕКТОВ И СТРУКТУРНОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ МЕТАБОЛИТОВ НОВЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ.	29
Р. И. Минаев, Е. П. Бабёркина, А. Е. Коваленко, Д. А. Александрова, Ю. Р. Шалтаева ² , В. В. Беляков ИССЛЕДОВАНЕИЕ СПЕКТРОВ ИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ ИНДОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ.	30
А. А. Гришина, Д. А. Александрова, Д. М. Курбанова, Е. П. Бабёркина, С. С. Гришин, А. Е. Коваленко, Ю. Р. Шалтаева, В. В. Беляков ИССЛЕДОВАНИЕ СЛЕДОВЫХ КОЛИЧЕСТВ УГЛЕВОДОРОДОВ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА НА ИОННО-ДРЕЙФОВОМ ДЕТЕКТОРЕ	
«КЕРБЕР»	32

Д. А. Александрова, Е. П. Баберкина, Е. А. Дубкина, А. Е. Коваленко, Ю. Р. Шалтаева, В. В. Беляков	
ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРОВ ИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИОННО-ДРЕЙФОВОМ ДЕТЕКТОРЕ «КЕРБЕР»	34
Е. А. Дубкина, Д. А. Александрова, Е. П. Баберкина, А. Е. Коваленко ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРОВ ИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИОННО-ДРЕЙФОВОМ ДЕТЕКТОРЕ «КЕРБЕР».	36
О.В. Куприянова, В.А. Шевырин, В.А. Милюков, Р.Г. Садыкова, В.Л. Русинов	
ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ПОЗИЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ НЕКОТОРЫХ 2- (ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(2-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ЭТАНАМИНОВ МЕТОДАМИ ХРОМАТОГРАФИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ	38
П. И. Иванов, Д. В. Пьянин, А. В. Хорошилов ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗОВОГО РАВНОВЕСИЯ В ЭКСТРАКЦИОННЫХ СИСТЕМАХ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ИЗОТОПОВ БОРА С ПРИМЕНЕНИЕМ ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ	41
2.Анализ и технология лекарственных и косметических средств 2.1. Синтез биологически активных веществ	44
2. Анализ и технология лекарственных и косметических средств	
2. Анализ и технология лекарственных и косметических средств 2.1. Синтез биологически активных веществ	
2.Анализ и технология лекарственных и косметических средств 2.1. Синтез биологически активных веществ	44
2.Анализ и технология лекарственных и косметических средств 2.1. Синтез биологически активных веществ	44

Н. М. Кузьмина, Ву Тхи Нгок Ань, Д. С. Гусаров, О. В. Ковальчукова СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ АЗОКРАСИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ	
САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ5	54
В. К. Киндоп, А. В. Беспалов, В. В. Доценко. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИНА ИЗ α-РОДАНОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	56
К. С. Оноприенко, Д. Ю. Лукина, В. В. Доценко. СИНТЕЗ И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-b]ХИНОЛИНОВ	58
АМ. Алексеенко, М. Д. Мышакин, М. В. Данилова, Е. А. Щербакова, М. Ю. Шарипова. ПЕРОКСИДСОДЕРЖАЩИЕ МОДЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ МЕТАЛЛОФЕРМЕНТОВ.	50
Е. С. Хамраева, А. Ш. Галстян, Т. Ш. Юлдашев, В. Ф. Хамраев ПОЛУЧЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПУТЁМ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ТИМАНА. НОВЫЙ ПОДХОД К ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОМУ ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАНИЮ	52
А. В. Айдакова, И. С. Иванов, Д. О. Шаталов, С. А. Кедик. ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ СИНТЕЗА СОЛЕЙ РАЗВЕТВЛЁННОГО ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА МИКРОФЛЮИДНЫМ СПОСОБОМ	54
В. С. Селезнёв, К. И. Кобраков, Д. Н. Кузнецов. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ КРАСИТЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ МЕТИЛФЛОРОГЛЮЦИНА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ БИОЗАЩИТУ ТЕКСТИЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ	56
2.2. Синтез наночастиц для медицины и косметики	57
Е. А. Есенина, А. В. Улитина, В. С. Макулова, И. А. Белова ИССЛЕДОВАНИЕ КОАГУЛЯЦИИ В ГИДРОЗОЛЯХ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ГАДОЛИНИЯ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ СОЗДАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	67
О. А. Вара, А. Ф. Кривощепов, И. А. Буторова, Е. Н. Фарносова СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОЗОЛЕЙ	5 <i>7</i> 59
В. Ю. Решетова, Н. Е. Седякина, И. А. Буторова, А. Ф. Кривощепов ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ЗОЛЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА, СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ГУМИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ, И ОЦЕНКА ЕГО СВОЙСТВ	71

К. С. Ширяева, А. Ф. Кривощепов, А. Г. Мешандин. ПРИМЕНЕНИЕ ГИДРОЗОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ИММУНОХИМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ	73
А. Н. Степакова, А. В. Кухаренко, К. И. Киенская СИНТЕЗ НАНОДИСПЕРСИЙ СЕРЕБРА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПОНЕНТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	75
А. Ю. Наумова, В. А. Веснина, Т. В. Тихонова, А. Ф. Кривощепов СИНТЕЗ БИМЕТАЛЛИЧЕСКИХ ГИДРОЗОЛЕЙ МЕДИ И СЕРЕБРА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОЛЕЙ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ Е. А. Шароватова, А. Ф. Кривощепов, И. А. Буторова, Т. В. Тихонова, В. В. Смагина. ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ГИДРОЗОЛЕЙ СЕРЕБРА, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ГУМИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ, НА ИХ АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ	77 79
А. Д. Широких, А. А. Фенин, Э. П. Магомедбеков, М. Ю. Королёва, Е. В. Юртов. РАДИАЦИОННАЯ СТОЙКОСТЬ ТВЁРДЫХ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ НОСИТЕЛЕЙ РАДИОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	81
Е. В. Мищенко, М. Ю. Королёва, Е. В. Юртов ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ НАНОЭМУЛЬСИЙ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ TWEEN 60 И SPAN 60	83
X. А. Алхилали, М. П. Зайцева, И. С. Нехаевский, А. Г. Мурадова, Е. В. Юртов. ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ Fe ₃ O ₄	85
С. В. Шулаев, Н. М. Мурашова. НАНОКОМПОЗИТ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ЛЕЦИТИН-СМЕСЬ МАСЕЛ-ВОДА-СУБМИКРОННЫЕ ЧАСТИЦЫ СиО	86
Н. А. Елина, М. А. Головащенко, А. Н. Кусков МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ЛИПОСОМ ДЛЯ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ	88
Л. А. Бавыкина, Н. М. Якубович, К. И. Киенская ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАБОЧИХ ПАРАМЕТРОВ ГОМОГЕНИЗАТОРА ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ НА КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИПОСОМ С НИКОТИНАМИДОМ	91
3. Системы доставки биологически активных веществ	93
В. О. Серегин ¹ , Р. М. Зубаиров ¹ , С. М. Пестов ¹ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПОДБОРУ РАСТВОРИТЕЛЯ ДЛЯ ОЧИСТКИ МЕЗОГЕНОВ МЕТОДОМ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ	93

Е. К. Дронова, А. А. Новикова, Н. М. Мурашова ЖИДКИЕ КРИСТАЛЛЫ В СИСТЕМЕ ЛЕЦИТИН – МАСЛО АВОКАДО – ЭФИРНОЕ МАСЛО ЧАЙНОГО ДЕРЕВА – ВОДА КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ОСНОВА ДЛЯ МАЗЕЙ	95
А. И. Галеева, Н. М. Селиванова, Ю. Г. Галяметдинов БИОСОВМЕСТИМЫЕ СИСТЕМЫ ХРАНЕНИЯ И ДОСТАВКИ БИОАКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ ЛИОТРОПНЫХ ЖИДКИХ КРИСТАЛЛОВ.	97
Н. А. Сажнев, Н. Р. Кильдеева ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПОЗИЦИЙ	99
Т. В. Крупская, Г. В. Островская, Н. В. Елагина, В. В. Туров ВЛИЯНИЕ ГИДРОФОБНОГО КРЕМНЕЗЁМА НА СВЯЗЫВАНИЕ ВОДЫ В ФИТОКОМПОЗИТНЫХ СИСТЕМАХ	101
Д. М. Никишаева, Н. Е. Седякина РАЗРАБОТКА СИСТЕМ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ДВОЙНЫХ ЭМУЛЬСИЙ	103
Р. Р. Давлетшина, Н. Е. Седякина ПРЯМЫЕ ЭМУЛЬСИИ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ ХИТОЗАНОМ, КАК ОСНОВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ НОСИТЕЛЕЙ МАСЛОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	104
А. Я. Засыпко, Н. Е. Седякина. ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЭМУЛЬСИЙ БИОМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИГРИЦЕРИЛ ПОЛИРИЦИНОЛЕАТА.	105
Е. С. Пономарёв, А. Ф. Кривощепов, Н. Е. Седякина. РАЗРАБОТКА МИКРОЭМУЛЬСИОННЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИГЛИЦЕРИЛ ПОЛИРИЦИНОЛЕАТА.	107
В. С. Бушманова, Т. В. Тихонова. ПОДБОР БИНАРНЫХ СМЕСЕЙ НЕИОНОГЕННЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ СИНТЕЗА МИКРОЭМУЛЬСИЙ	109
4. Биотехнология	111
Л. Бертран, Н. М. Лысова, О. В. Васильева. ВІОМ OLEOACTIF – КОСМЕТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ПОСТПРЕБИОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ЕГО РОЛЬ В МОДУЛЯЦИИ МИКРОБИОТЫ КОЖИ	111

Л. В. Бессонова, И. А. Буторова, Т. В. Тихонова ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КОЖИ ЛИЦА	113
А. В. Айдакова, Н. А. Засыпкина, М. Д. Харьковская, Д. О. Шаталов, А. В. Панов, Н. А. Михайлова. РЕАЛИЗАЦИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ В СФЕРЕ РАЗРАБОТКИ ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ТИПА	115
В. В. Зверева, Е. С. Тузова, А. А. Ванюшенкова, Н. С. Марквичев, А. А. Белов. ВЛИЯНИЕ ПРОТЕАЗ НА КОЛЛАГЕН В ПРИСУТСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ.	117
А. А. Ванюшенкова, А. А. Белов. ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СВОЙСТВ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ	119
5. Коллоидно-химические свойства индивидуальных ПАВ и смесей ПАВ	121
Н. А. Алферова, И. А. Буторова, К. И. Киенская. НЕКОТОРЫЕ ФИЗИКО- ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПАВ, СИНТЕЗИРОВАННОГО БАКТЕРИЯМИ OCHROBACTRUM CICERI НА ЭТИЛОВОМ СПИРТЕ	121
6. Исследование растительного сырья	123
Л. Бертран, О. В. Васильева, Н. М. Лысова ОЛЕО-ЭКО-ЭКСТРАКЦИЯ — НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСОКОКОНЦЕНТРИРОВАННЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ.	123
А. А. Ревина, И. Г. Антропова, Э. П. Магомедбеков. РАДИАЦИОННО- ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОЙСТВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.	125
И. Г. Антропова, А. И. Мышлецов. ПРИМЕНЕНИЕ КУМАРИНА В ДОЗИМЕТРИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ	127
О.К. Павельева, Н.Р. Павец, В.Н. Дул, М.А. Джавахян, Т.В. Тихонова ВЛИЯНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ НА ПРОЦЕСС ИЗВЛЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ	129

А. А. Лобанова, К. И. Киенская, Т. Ю. Колдаева РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ АНТИМИКРОБНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО СЫРЬЯ	131
М. Х. Нваедх, Е. А. Абизов, А. Е. Коваленко. ИССЛЕДОВАНИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В МАСЛЕ СЕМЯН ИРАКСКИХ ВИДОВ ФИНИКОВОЙ ПАЛЬМЫ (<i>Phoenix dactylifera</i> L.) И ВВЕДЕНИЕ ЕГО В НЕКОТОРЫЕ ЛЕЧЕБНО-ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ (МАЙОНЕЗ И ХЛЕБ).	132
С. Б. Евсеева, Ж. В. Дайронас, Б. Б. Сысуев СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЭКСТРАКТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВАХ	134
А. А. Рябых, Н. Н. Бойко, Е. Т. Жилякова, Д. С. Марцева СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ ГИПЕРФОРИНА И АДГИПЕРФОРИНА ИЗ ТРАВЫ ЗВЕРОБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО	136
Т. А. Ямашев, О. И. Дерябина, Р. Ф. Курбанова, Л. Р. Шамгунова, О. А. Решетник. ВЛИЯНИЕ ТИПА РАСТВОРИТЕЛЯ НА СОДЕРЖАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ЭКСТРАКТАХ ДУШИЦЫ	137
С. А. Богданова, Ю. А. Шигабиева, М. А. Сысоева, Е. В. Сысоева, А. А. Князев. АНТОЦИАНСОДЕРЖАЩИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ КРАСНОЙ КАПУСТЫ – ИННОВАЦИОННЫЕ КОМПОНЕНТЫ КОСМЕТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ.	139
А. К. Ершов, А. С. Лазарев, А. Г. Ручкина ПРИМЕНЕНИЕ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ФЕНОЛЬНОГО СОСТАВА ЭКСТРАКТОВ ЛИСТЬЕВ ГОЛУБИКИ ВЫСОКОРОСЛОЙ.	141
М. П. Разгонова, А. М. Захаренко, К. С. Голохваст СВЕРХКРИТИЧЕСКАЯ СО ₂ —ЭКСТРАКЦИЯ КОРНЕЙ Rhodiola rosea И ТАНДЕМНАЯ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ПОЛУЧЕННОГО ЭКСТРАКТА.	143
6. Квантово-химический расчёт и математическое моделирование	145
А. Г. Терентьев, А. В. Дудкин. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФРАГМЕНТАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ИОНОВ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	145
8. Анализ и технология лекарственных средств	146

А. Д. Рогачев, О. И. Яровая, А. А. Охина, М. В. Хвостов, Т. Г. Толстикова, А. Г. Покровский, Н. Ф. Салахутдинов РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА, ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ПОИСК МЕТАБОЛИТОВ НОВОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО АГЕНТА КАМФЕЦИНА МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС/МС.	146
А. Х. Амандусова, К. Р. Савельева, О. А. Остапюк, С. В. Поляков, В. Н. Шестаков, А. Е. Коваленко. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ	148
Н. В. Иванов, А. Х. Амандусова, О. А. Остапюк, В. А. Шелехова, К. Р. Савельева, А. Е. Коваленко, С. В. Поляков, В. Н. Шестаков КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАМИЗОЛА НАТРИЯ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ	150
У. А. Мурашова, Л. В. Скалкина ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ	152
А. Ю. Субекин, Т. И. Новожилова. РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ГКР-ПОДЛОЖЕК ДЛЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ИММУНОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	155
Ю. В. Зачесова, В. А. Кондратьев, С. П. Мулаков, О. В. Чубарова РАЗДЕЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ 4-[1-(2,3-ДИМЕТИЛФЕНИЛ)ЭТИЛ]-3H-ИМИДАЗОЛА МЕТОДОМ ПРЕПАРАТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ	156
Д. С. Нехорошева. МОНИТОРИНГ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ, МЕТОДОМ ИК- СПЕКТРОСКОПИИ	159
Г. Э. Бркич, О. А. Зырянов, Н. В. Пятигорская. ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ГРАНУЛИРОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ С НИЗКИМИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ	161
Г. Э. Бркич, Н. В. Пятигорская, В. С. Каргин. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОРМАТИВНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К ПОКАЗАТЕЛЯМ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИЙ ХИТОЗАНА	163
А. А. Конарев, Е. Р. Немцова. ПОЛУЧЕНИЕ СУБСТАНЦИИ ОКСИКОБАЛАМИНА ГИДРОХЛОРИДА	165
РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛИМФОТЕСТ А. А. Конарев ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕВОГО ЭФИРА ХИТОЗАНА	167
- ПОЛЭ ТЕПИЕ ПОЛИЭТИЛЕНІ ЛИКОЛЕВОІ О ЭФИГА АИТОЗАПА	エロソ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНДУКТОМЕТРИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ	
ПРЕПАРАТА «ФЛУОРЕСЦЕИН НАТРИЯ»	171
А. В. Хромов, А. В. Никулин, Д. П. Чулков, О. Н. Компанец	
НОВЫЙ СТАНДАРТ ДЛЯ КАЛИБРОВКИ СПЕКТРОМЕТРОВ	
ОПТИЧЕСКОГО КРУГОВОГО ДИХРОИЗМА	173
А. В. Хромов, Б. Я. Коган, Ю. В. Иванов	
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ	
ФТАЛОЦИАНИНА ЦИНКА	175
Г. Бакуреза, А. В. Хромов, Р. А. Абрамович, О. Г. Потанина, С. Лазар	
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ФРАКЦИЙ МАСЕЛ ИЗ	
СЕМЯН NIGELLA SATIVA L. (ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ)	177
И. В. Клименко, А. В. Лобанов. БИОСОВМЕСТИМЫЕ	
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА е ₆	179
И. В. Клименко, А. А. Ксенофонтов, М. С. Клименко, Е. В. Антина,	
М. Б. Березин, А. В. Лобанов	
НОВАЯ ВОДОРАСТВОРИМАЯ ФОРМА ВОДІРУ ЛЮМИНОФОРОВ НА	
ОСНОВЕ КРЕМОФОРА® ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	181
Т. А. Жукова, В. А. Кувшинов, И. П. Седишев	
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА НА	
ОСНОВЕ ПАРА-ТИОУРЕИДОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ	
РАЗВЕТВЛЁННОГО ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА	183
К. Н. Трачук, С. А. Кедик, Д. О. Шаталов, И. С. Иванов, А. В. Чумак	
СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЛЕЙ РАЗВЕТВЛЁННОГО	
ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА, ИМЕЮЩИХ СТЕПЕНЬ	
ЧИСТОТЫ, ДОСТАТОЧНУЮ ДЛЯ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ	
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ	185
С. В. Беляков, Д. О. Шаталов, С. А. Кедик	
ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ	
АКТИВНОСТИ СПРЕЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ	
РТА НА ОСНОВЕ РАЗВЕТВЛЁННОГО ОГМГ-ГХ	187
Е. А. Иванова, Д. А. Дорофеев, М. Р. Велижанина	
ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ	
ПРОИЗВОДНЫХ ПАРА-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И	
ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА	189
В. А. Лунин, В. Б. Маркеев, А. Ф. Кривощепов, Е. В. Блынская, И. А. Бе-	
лова, В. В. Аджиенко. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ	
РАСТВОРОВ ПОЛОКСАМЕРОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ТЕХНОЛОГИИ	
МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ	191
А. В. Крушенников, В. В. Смагина, И. А. Поплаухина. ВЛИЯНИЕ	
РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ НА ВЯЗКОСТЬ ГЕЛЯ	
ПРОТИВОСПАЕЧНОГО НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ	192
М. В. Машенкина, А. А. Лобанова, К. И. Киенская, И. А. Буторова	
РАЗРАБОТКА ГЕЛЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ АНТИМИКРОБНОГО	
ЛЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ	194

Е. А. Труфанова, Т. В. Тихонова. ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИОННЫХ	
СВОЙСТВ ПРИРОДНЫХ АНИОННЫХ ГИДРОКОЛЛОИДОВ	196
А. С. Захаров, Н. В. Короткова, Ю. В. Абаленихина, К. А. Иншакова,	
С. Е. Лаевский	
РЕГЕНЕРАТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ САЛИЦИЛАТА ЦИНКА	198
В. В. Николаева, Е. Н. Мовчан, В. Н. Петрухина, А. А. Фенин	
ВЛИЯНИЕ СРЕДЫ НА РЕАКЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ α-	
ГИДРОКСИАЛКИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ В РЕАКЦИИ С	
ГИДРОКСИКОРИЧНЫМИ КИСЛОТАМИ	200
А. Б. Сабутова	
ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ САЛИЦИНА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ	202
А. В. Бондарев, Е. Т. Жилякова, Н. В. Багрова	
КЛАССИФИКАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГЛИН	204
А. П. Жариков, Э. П. Магомедбеков, В. В. Кузнецов, А. Е. Коваленко,	
А. Э. Мачулкин ² , С. А. Петров ² . КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ	
МЕТАЛЛОВ ПРИРОДНОГО ИЗОТОПНОГО СОСТАВА С	
КОНЪЮГАТОМ, ОРГАНОТРОПНЫМ К ПСМА	206
О Амания и точно порид мосмотиноских сполотр	208
9. Анализ и технология косметических средств	200
Ю. А. Шигабиева, С. А. Богданова, Л. Н. Залялютдинова, Р. С. Гараев	
РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ С	
СИНТЕТИЧЕСКИМ АНТИОКСИДАНТОМ И АМФИФИЛЬНЫМИ	
КОМПОНЕНТАМИ	208
Б. К. Зуев, Д. С. Нестерович, И. Н. Фадейкина	
ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕРМООКИСЛИТЕЛЬНЫХ	
СПЕКТРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В	
КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ	210
А. Д. Зубкова, И. А. Буторова. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОНСЕРВАНТА	
ФЕНОКСИЭТАНОЛА НА МИКРОБИОМ КОЖИ РУК	212
Ю. А. Ежева, А. П. Дремук, К. И. Киенская	
модифицирование бытовых поверхностей полимерами	
КАК СПОСОБ ПРЕДОТВРАТИТЬ ОБРАЗОВАНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЙ	214
П. С. Новоятлова, Т. Ю. Колдаева, И. И. Ческидова, А. И. Захаров,	
А. В. Кухаренко. ИЗУЧЕНИЯ АДСОРБЦИИ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ	
ДЛЯ СОЗДАНИЯ АРОМАНОСИТЕЛЯ	216
М. С. Павлова, Ю. А. Пенкина. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ	
НАПРАВЛЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ	
СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ГИДРОФИЛЬНОГО И	
ГИДРОФОБНОГО ДЕЙСТВИЯ	218
А. Ю. Худякова, Ю. А. Пенкина	
РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ ОЧИЩАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ	
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ	220
Л. И. Шапошникова, И. А. Буторова, К. И. Киенская, В. К. Касьянов	
ОЦЕНКА ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ СВОЙСТВ ДЕЗОДОРАНТОВ	222

Ю. С. Макеева, Т. В. Тихонова. ОСОБЕННОСТИ ОЧИЩАЮЩЕГО СРЕДСТВА ДЛЯ ВОЛОС НА БЕЗВОДНОЙ ОСНОВЕ	224
С. С. Золотарева, Т. В. Тихонова, А. Ф. Кривощепов	<i></i>
ВЛИЯНИЕ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ НА СОДЕРЖАНИЕ ИОНОВ	
ЖЁСТКОСТИ В ВОДЕ	226
Ю. А. Зайцева, Т. В. Тихонова. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КОСМЕТИЧЕСКИХ КРЕМ-	
ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ГУМАТ НАТРИЯ И ЛЕЦИТИН	228
А. О. Новоселова, Т. В. Тихонова. ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ	
АКТИВНОСТИ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ	230
Д. С. Евдокимцева, В. В. Смагина, Д. С. Баранова	
ОТРАБОТКА МЕТОДИКИ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ	
ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ СВОЙСТВ ГИДРОФОБНЫХ ПОКРЫТИЙ	231
О. В. Горшкова, Д. С. Гусаров СЕМЬ ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ	224
РАЗРАБОТКИ НОВОЙ КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ	234
В. Д. Любимова, М. М. Шашкова, Е. Б. Караваева, О. В. Горшкова,	
Н. А. Елина. РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИЙ СОЛНЦЕЗАЩИТНЫХ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ	235
А. В. Варварычева, С. А. Сапегина, Е. Б. Караваева, А. Г. Ручкина,	233
Н. Н. Каратаева	
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕСТИКИ ТВЁРДОГО ТУАЛЕТНОГО	
МЫЛА С РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ДОБАВКАМИ	237
А. А. Гудок, К. И. Кобраков	
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ СТАБИЛИЗАЦИИ НАТУРАЛЬНЫХ	
КРАСИТЕЛЕЙ – ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В	220
КОСМЕТИЧЕСКОЙ И ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЯХ	239
У. В. Дробышева, И. Н. Бычкова, Н. А. Елина. РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОСМЕТИЧЕСКИХ	
КОМПОЗИЦИЙ С ПРОИЗВОДНЫМИ ХЛОРОФИЛЛА	241
	2.11
М. С. Батырева, М. М. Демкина, А. Г. Ручкина, Н. А. Елина СТАБИЛЬНОСТЬ КОСМЕТИЧЕСКИХ ЭМУЛЬСИЙ, СОДЕРЖАЩИХ	
ГИАЛУРОНАТ НАТРИЯ	242
С. А. Саидбеков, Е. А. Малкова, А. Г. Ручкина, Н. В. Путина	
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОДНО-	
СПИРТОВЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ПОРОШКА XHЫ SANAM (BAKHT	
RAWAN & SONS, Pakistan)	244
Е. В. Соболева, Н. В. Долгова, Д. Н. Кузнецов, К. И. Кобраков	
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА СОЗДАНИЯ КРАСЯЩИХ	
КОСМЕТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ РАСЧЁТА И	
КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ РАСЧЁТА И ВОСПРОИЗВЕЛЕНИЯ ПВЕТА	246

1. Анализ сильнодействующих веществ

УДК 54.061

Н. В. Ахмадеева¹, Д. Н. Кедыс², А. Е. Коваленко¹, П. К. Моисеев¹

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ИСЛЕДОВАНИЯ МАЛЫХ КОЛИЧЕСТВ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ

Представлены результаты исследования сухого смыва с рук. Исследование проводили методом хромато-масс-спектрометрии.

В настоящее время в криминалистической литературе отсутствует единое универсальное определение (понятие) микрообъекта. Обозначить количественные критерии такого объекта сложно и не всегда возможно, что обусловлено многообразием форм веществ (жидкие, вязкие, опрессованные, сыпучие и др.). Условно принято, что для отнесения вещества с устойчивой формой к микрообъекту его параметры во всех трёх измерениях не должно превышать 2 мм, а в количественном выражении соответствовать 1 мг (и меньше).

Микроколичества наркотических средств практически очень редко используются в следствии судебной и экспертной практике в качестве источника информации об обстоятельствах уголовного дела.

Между тем информация о природе наркотического средства, месте обнаружения микрообъектов наркотических средств, виде предмета-носителя представляет ценность для решения вопросов. Она позволяет определить место нахождения и способа изготовления наркотических средств, а также источник их приобретения и сбыта.

Хроматографирование исследуемого образца проводили:

- температура инжектора 280 °C;
- начальная температура кварцевой капиллярной колонки 200 °C;
- скорость нагрева кварцевой капиллярной колонки 10 °C/мин;
- конечная температура кварцевой капиллярной колонки 280 °C;
- температура переходной линии 290 °C;
- газ-носитель: гелий (марки 6.0);
- скорость потока газа-носителя 1 мл/мин.

Сканирование проходило при полном ионном токе в диапазоне масс: $30-500 \ a.e.m.$

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

² ФГКУ ЭКЦ МВД России, г. Москва, Россия

Abundance

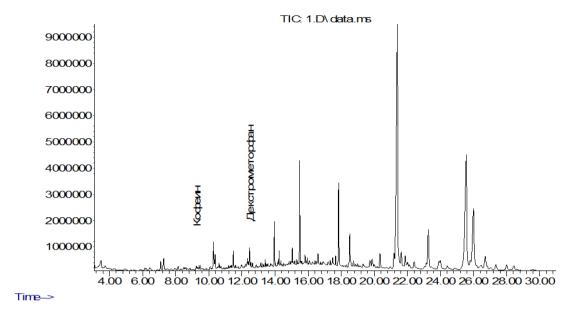


Рис. 1 — Типичная хроматограмма смыва с тыльной стороны ладони подозреваемого лица.

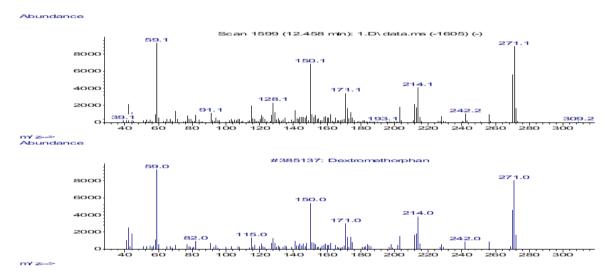


Рис. 2 – Масс-спектр вещества со временем удерживания 12,458 мин. и масс-спектр декстрометорфана.

- 1. Воронков Ю. М. Криминалистическое исследование микроколичеств наркотических средств кустарного изготовления: Методическое пособие для экспертов. М.: Министерство юстиции СССР, 1987. 132 с.
- 2. Веселовская Н. В., Коваленко А. Е. Наркотики. М.: Триада-X, 2000. 120 с.

 Π . К. Моисеева¹, Д. Н. Кедыс², А. Е. Коваленко¹, Π . К. Моисеев¹

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

ПОДГОТОВКА ПРОБ ДЛЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБНАРУЖЕНИЯ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ

Представлены результаты исследований порошкообразного вещества белого цвета, изъятого из незаконного оборота.

Зачастую для качественного и количественного анализа эксперту требуются весьма небольшие аликвоты материалов. Поэтому особенно важно произвести грамотный отбор проб, полностью отражающий принципы аналитической химии. С целью экономии ресурсов и времени судебный химиканалитик по мере возможности должен выбирать утвержденную систему отбора проб и тем самым сокращать число необходимых количественных определений. Для облегчения такого подхода судебному химику-аналитику может понадобиться обсуждение конкретной ситуации с проводившими изъятие сотрудниками.

Следует отметить, что отбор проб происходит не только от жидких, порошкообразных или таблетированых (капсулированых) веществ, но и от остатков из шприцев и стеклянной/пластиковой посуды, представленной на экспертизу. Пробоотбор проводится строго в соответствии с методическими рекомендациями [1].

Если определение по методике проводят в сухом образце, то перед тем, как взять навеску, образец подвергают сушке. Сушить необходимо аккуратно (например, при помощи ИК-ламп), особенно если среди целевых соединений есть достаточно летучие вещества, которые в процессе сушки можно потерять [2].

В том случае, когда образец состоит из жидкой фазы и твёрдого, хорошо отделяющегося осадка, можно вначале отделить осадок (фильтрованием или центрифугированием). Жидкую и твёрдую части образца при этом экстрагируют и исследуют раздельно.

Существует, однако, ряд случаев, когда разделять жидкий гетерогенный образец нельзя — например, если он содержит эмульсию или гель, то есть, тонкодисперсную фазу. Если целевые соединения склонны к адсорбции на стенках посуды, или к концентрированию на границе раздела с воздухом (плёнка на поверхности), то можно посоветовать даже не переносить

²ФГКУ ЭКЦ МВД России, г. Москва, Россия

образец в другую посуду. В этом случае образец лучше отбирать непосредственно в экстракционную ёмкость.

Грубую очистку пробы от основных компонентов матрицы также нередко проводят на стадии предварительной обработки. Например, из водных биологических образцов действием кислот, органических растворителей или солей осаждают вещества белковой природы. В этих и подобных случаях необходимо подбирать условия, обеспечивающие минимум потерь целевых веществ в процессе обработки [2].

Хроматографирование исследуемого образца проводили: температура инжектора 280 °C, начальная температура кварцевой капиллярной колонки (ККК) 200 °C, скорость нагрева ККК 10 °C/мин, конечная температура ККК 280 °C, температура переходной линии 290 °C, газ-носитель: гелий (марки 6.0), скорость потока газа-носителя 1 мл/мин.

Сканирование проходило при полном ионном токе в диапазоне масс: $30-500 \ a.e.m.$

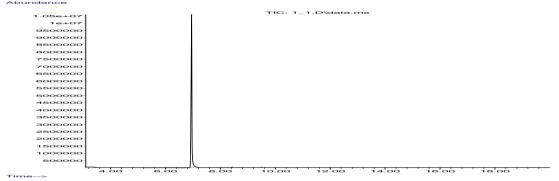


Рис. 1 – Типичная хроматограмма вещества, изъятого из незаконного оборота

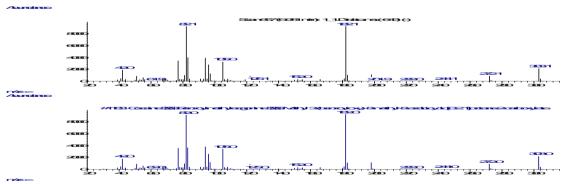


Рис. 2- Масс-спектр вещества со временем удерживания $6{,}951$ мин. и масс-спектр кокоина

- 1. Сорокин В. И., Семкин Е. П., Беляев А. В. Отбор проб при исследовании наркотических средств: Методические рекомендации / Под ред. д-ра мед. наук, проф. Э. А. Бабаяна. М.: ЭКЦ МВД России, 1994.
- 2. Сычев К. С. Подготовка пробы в газовой и жидкостной хроматографии. [Б. м.]: Кокоро, 2012. 155 с.

УДК 542.61

О. Н. Михнюк

Государственный институт повышения квалификации и переподготовки кадров таможенных органов Республики Беларусь, Таможенная лаборатория, г. Минск, Республика Беларусь

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСАЛИВАНИЯ ПРИ ЭКСТРАКЦИИ КЕТАМИНА С ПОСЛЕДУЮЩИМ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМ АНАЛИЗОМ

С использованием метода газовой хроматографии/масс-спектрометрии изучено распределение кетамина в экстракционных системах гексан-вода, хлороформ-вода, гексан-растворы минеральных солей (хлорид натрия, карбонат калия, гидрофосфат калия). При помощи инкрементного метода анализа описаны экстракционные процессы. На основании полученных величин констант распределения предложена методика пробоподготовки различных объектов при определении в них кетамина с использованием высаливания.

Кетамин – производное фенилциклогексана, лекарственный препарат, анестетик, который применяют также в ветеринарии. За последнее десятилетие кетамин стал наркотиком злоупотребления благодаря своим мощным психоделическим эффектам. Он обладает седативными, амнестическими и обезболивающими свойствами [1]. При злоупотреблении кетамин вызывает эффекты, аналогичные тем, которые дает фенциклидин (РСР), с визуальными эффектами от применения лизергида (ЛСД) [2].

Хроматографические методы анализа являются основными методами при экспертизе запрещённых и контролируемых веществ благодаря высокой специфичности и чувствительности [3, 4]. Однако по причине сложности состава матриц при анализе контролируемых веществ в смесях с различными наполнителями (камеди, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, лактоза, сахароза и т. д.) применение данных методов может осложняться и в ряде случаев становиться невозможным по причине мешающего влияния наполнителей (высокий фон, ложные пики и т. д.). Кроме того, наличие нелетучих или труднолетучих примесей в хроматографируемом объекте может приводить к порче хроматографического оборудования. Поэтому необходимо отделить мешающие компоненты от матрицы.

Экстракционные методы извлечения, разделения, концентрирования и очистки удобны, просты и результативны. Они широко используются при пробоподготовке сложных по природе объектов, содержащих микроколичества анализируемых веществ и многокомпонентную матрицу [5]. Однако эффективность извлечения может быть невысока, поэтому необходимым при экстракции является применение высаливания. Для описания экстракционных процессов применяется инкрементный метод [6].

В настоящей работе изучено распределение кетамина в системах

гексан-вода, хлороформ-вода, гексан-растворы минеральных солей (хлорид натрия, карбонат калия, гидрофосфат калия). Определение концентраций веществ в экстрактах и равновесной органической фазе после экстракции проводилось методом газовой хроматографии с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra.

Полученные константы распределения (P) кетамина между органической и водной фазами составили от 1,5 до 1000. Для исследованных систем проведено сопоставление экспериментальных и рассчитанных при помощи метода групповых инкрементов констант распределения.

На основании величин констант распределения кетамина и его кислотно-основных свойств разработана методика экстракционной пробоподготовки ряда объектов при определении в них кетамина с применением высаливания.

Методика основана на предварительном экстракционном разделении аналита и гидрофобных компонентов матрицы при сильнокислой реакции водного раствора. При этом такие вещества, как стеарат магния, разрушаются, а стериновая кислота и другие возможные гидрофобные примеси извлекаются хлороформом из водного раствора. Аналит в этих условиях находится в виде неэкстрагируемой соли. Затем водные растворы подщелачиваются, при этом аналит переходит в экстрагируемую молекулярную форму и извлекается из водного или водно-солевого раствора. Гидрофильные матричные компоненты (глюкоза, сахаров, лактоза и др.) в этих условиях не извлекаются. Очищенный таким образом от гидрофобных и гидрофильных примесей аналит хроматографируется.

- 1. White P. F., Way W. L., Trevor A. J. Ketamine its pharmacology and therapeutic uses // Anesthesiology. 1982. V. 56. No. 2. P. 119 136.
- 2. Moreton J. E., Meisch R. A., Stark L., Thompson T. Ketamine self-administration by the rhesus monkey // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1977. V. 203. No. 2. P. 303-309.
- 3. Baker P. B., Phillips G. F. The forensic analysis of drugs of abuse // Analyst. 1983. V. 108. No. 1288. P. 777 807.
- 4. Симонов Е. А. Изотов Б. Н., Фесенко А. В. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях. М.: Анахарсис, 2000. 130 с.
- 5. Коренман И. М. Экстракция в анализе органических веществ. М.: Химия, 1977. 200 с.
- 6. Лещев С. М. Границы применимости правила аддитивности инкрементов энергии Гиббса функциональных групп для описания и прогнозирования распределения органических неэлектролитов между н-октаном и водой // Журнал физической химии. 2002. Т. 76. № 10. С. 1765 1771.

УДК 54.062+615.214.32:167/168

А. В. Киричек^{1,2}, А. В. Сергеева¹, А. Э. Шабалина²

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,

125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9, Россия

²111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз Министерства обороны Российской Федерации,

105094 г. Москва, Госпитальная пл., д. 3, с. 16, Россия

СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕНЛАФАКСИНА

В современной практике чаще используются классические трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминооксидазы, а также атипичные антидепрессанты. В последнем десятилетии 20 века и первом десятилетии 21 века в клиническую практику были введены антидепрессанты полуселективного «двойного» действия или ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), одним из основных представителей является Венлафаксин.

Венлафаксин – новый по структуре препарат, так как по своему химическому составу он не похож ни на трициклические, тетрациклические или какие-либо другие антидепрессанты. Фактически препарат является рацемической смесью из двух активных энантиомеров R (-) и S (+).

Рис. 1 – Структурная формула Венлафаксина

После приема внутрь Венлафаксин хорошо абсорбируется и экстенсивно метаболизируется в печени. После приёма разовой дозы абсорбируется по меньшей мере 92 %, абсолютная биодоступность составляет около 45 % (вследствие пресистемного метаболизма). Период полувыведения составляет 5±2 часов (основное вещество) и 11±2 часов (активные метаболиты).

В исследовании методом тонкослойной хроматографии использовались шесть хроматографических камер (таблица 1).

Венлафаксин образует оранжевое окрашивание при обработке реактивом Драгендорфа (по Мунье), при обработке реактивом Либермана — оранжевое окрашивание, при обработке раствором йодплатината подкисленного — тёмно-коричневое окрашивание, исчезающее после нагрева.

В результате количественного обсчета исследуемых экстрактов мочи методом ГХ-МС были получены следующие данные, представленные в таблице 2.

 $\begin{tabular}{ll} \begin{tabular}{ll} Tаблица 1. \\ \begin{tabular}{ll} \begin{tab$

Cwanas was no ama any maray	Значение коэффициента R _f	
Системы растворителей	«Merck»	«Sorbfil»
Этилацетат:Метанол:25 % раствор аммиака (17:2:1)	0,62±0,01	0,64±0,01
Метанол:25 % раствор аммиака (100:1,5)	0,58±0,02	0,62±0,01
Толуол:Ацетон:Этанол:25 % раствор аммиака (45:45:7:3)	0,70±0,01	0,67±0,01
Хлороформ:Ацетон:Этанол:25 % раствор аммиака (20:20:3:1)	0,67±0,01	0,69±0,01
Гексан:ацетон:хлороформ (4:1:1)	Система не подходит для определения данного вещества, оно остаётся на линии старта	
Ацетон:бензол:25 % раствор аммиака (50:45:5)	0,67±0,01	0,69±0,01

Таблица 2. Количественное содержание Венлафаксина в исследуемых образцах мочи

Образец мочи	Концентрация в экстракте, мкг/мл	Концентрация в моче, мкг/л	
A	0,29	58	
В	0,16	32	
С	0,23	46	

Все концентрации находятся в пределах терапевтической дозы.

- 1. Venlafaxine versus other antidepressive agents for depression / A. Cipriani, A. Signoretti, T. A. Furukawa [et al.] // Coch. Database Syst. Rev. 2007. No. 2. CD006530. DOI: 10.1002/14651858.CD006530
- 2. Forman M. B., Sutej P. G., Jackson E. K. Hypertension, tachycardia, and reversible cardiomyopathy temporally associated with milnacipran use // Tex Heart Inst. J. 2011. V. 38. No. 6. P. 714–718.
 - 3. Венлафаксин. Описание. Инструкция по применению.

УДК 54.062

А. В. Киричек^{1,2}, Д. А. Петрищева¹

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев д. 20, Россия.

²111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз Министерства обороны Российской Федерации 111250 г. Москва, Госпитальная пл. д. 3, Россия.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ХИМИКО-ТОКСИЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДРОТАВЕРИНА И ЭТАВЕРИНА

Целью данной работы является сравнительное исследование дротаверина и этаверина методами ГЖХ МС и тонкослойной хроматографии.

Исследуемые вещества являются миотропными спазмолитиками. По химической структуре и фармакологическим свойствам близки друг к другу.

Рис. 1 – Дротаверин

Рис. 2 – Этаверин

Впервые дротаверин был синтезирован на территории СССР. В настоящее время известен под торговым названием Но-Шпа на территории РФ и постсоветских стран. Трудность в анализе дротаверина методом ГЖХ МС заключается в том, что данное вещество отсутствует в базе NIST, вследствие чего библиотечный поиск выдает ошибочный результат, ссылаясь на массспектр этаверина или октаверина. В своём исследование мы наглядным образом показываем различие в анализе дротаверина и этаверина следующими методами.

Хроматография в тонком слое сорбента

В данном исследовании были использованы шесть хроматографических систем, содержащих следующие подвижные фазы:

- 1. метанол: 25 % раствор аммиака (100:1,5)
- 2. толуол: ацетон: этанол: 25 % раствор аммиака (45:45:7:3)
- 3. этилацетат: метанол: 25 % раствор аммиака (17:2:1)
- 4. хлороформ: ацетон: этанол: 25% раствор аммиака (20:20:3:1)
- 5. ацетон: бензол: аммиак (50:45:5)
- 6. гексан: ацетон: хлороформ (4:1:1)

А также два вида хроматографических пластинок: алюминиевые Sorbfil (ПТСХ-АФ-УФ) 100×100 мм; стеклянные Merck (25 MPTLC) 100×100 мм пуд 60 F_{254} .

В таблице 1 представлены системы и реактивы для детектирования зон метолом ТСХ.

Системы и реактивы для детектирования зон методом ТСХ

Таблица 1

Системы и реактивы для детектирования зон методом ТСА					
	Вещество	Реагент	Система	Цвет окра- шивания	
ПТСХ-А-АФ- УФ «Sorbfil»	Дротаверин	Драгендорфа (по Мунье)	хлороформ: ацетон: этанол: 25 % раствор аммиака	Рыжее	
	Этаверин		(20:20:3:1)	Рыжее	
Пластины фирмы «Merck»	Дротаверин	Реактив йод-пла- тината подкис-	хлороформ: ацетон: этанол: 25 % раствор аммиака	Рыжее	
	Этаверин	ленного	(20:20:3:1)	Рыжее	
ПТСХ-А-АФ-	Дротаверин	FPN-реактив	Метанол:	Нет окраши-	
УФ «Sorbfil»	Этаверин	-	Аммиак (100:1,5)	вания	
Пластины	Дротаверин	Реактив Манде-	ацетон: бензол: аммиак	Светло-жёл-	
фирмы «Merck»		лина	(50:45:5)	тое Нет окраши-	
	Этаверин			вания	
ПТСХ-А-АФ- УФ «Sorbfil»	Дротаверин	Прочный синий	Метанол: Аммиак	Светло коричневое	
	Этаверин		(100:1,5)	Нет окраши-	
Пластины	Дротаверин	Раствор Нингид-	ацетон: бензол: аммиак	Жёлтое	
фирмы «Merck»	Этаверин	рина	(50:45:5)	Нет окраши-	
				вания	

Хромато-масс-спектрометрия, ГЖХ-МС. Время удерживания этаверина: 11,03 мин. Характеристические ионы этаверина — 366, 395, 380 m/z. Время удерживания дротаверина: 10, 771 мин.

Характеристические ионы дротаверина -368, 396, 123, 352, 382 m/z

В ходе данной работы было произведено исследование дротаверина и этаверина. А именно:

- •подобраны наиболее эффективные хроматографические системы и реактивы для детектирования зон методом TCX;
- •определены коэффициенты хроматографической подвижности $R_{\rm f}$ в разных системах растворителей;
 - ■проведено исследование методам ГЖХ-МС.

- 1. Красиков В. Д. Основы планарной хроматографии. СПб.: ХИМИЗДАТ, 2005. 231 с.
- 2. Рекомендации по применению пластин для тонкослойной хроматографии «Sorbfil».
- 3. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. В 2 т. М.: Мир,1981.
- 4. Газожидкостная хроматография: сборник переводов. М.: НИИИТЭ-ХИМ., 1963.

УДК 54.062

И. А. Василенко¹, А. В. Киричек^{2,3}, А. В. Иванова^{1,2}, Д. А. Петрищева³, А. Э. Шабалина²

117198 г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, к. 2.

111250 г. Москва, Россия, Госпитальная пл., д. 3.

125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОМЕДОЛА В БИООБЪЕКТАХ

ИССЛЕДОВАНИЕ

Синтезированный в Советском Союзе И. Н. Назаровым промедол (тримеперидин) широко используется в медицине как анестезирующий болеутоляющий препарат. Но в химико-токсикологическом отношении он изучен недостаточно, его точный метаболизм неизвестен, отсутствуют описания качественного и количественного определения данного препарата в организме человека. Тогда как правильная интерпретация результатов имеет важнейшее значение в судебно-химическом исследовании во избежание возможных ошибок, поскольку структура метаболита промедола ввиду незначительных отличий может быть ошибочно принята за структуру альфапродина, относящегося к 1 Списку наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в РФ запрещён [1].

В качестве предварительного метода обнаружения промедола использован метод хроматографии в тонком слое сорбента. Для обнаружения промедола (тримеперидина) на хроматографических пластинах применялись реактивы йодплатината подкисленного, Драгендорфа и также наблюдалось окрашивание в парах йода. Также были подобраны оптимальные хроматографичкские системы для разделения промедола из смесей, а именно: метанол:раствор аммиака (100:1,5), толуол:ацетон:этанол:раствор аммиака (45:45:7:3) [2,4,7].

Ультрафиолетовая спектроскопия

В результате исследования был получен ультрафиолетовый спектр тримеперидина, характеризуемый максимум абсорбции при длинах волн: 257.0 нм; 252.0 нм; 263.0 нм. УФ-спектр снимали относительно бланка, которым служил 0.1 % раствор хлороводородной кислоты.

Инфракрасная спектроскопия

На ИК-Фурье спектрометре был получен ИК-спектр промедола. Основными волновыми числами являются: 1736, 1185, 1165, 1460, 1079 см⁻¹.

Хромато-масс-спектрометрия, ГХ-МС

Исследования проводили на приборе «МАЭСТРО ГХ МАЭСТРО MSD» (Россия).

¹Институт биохимической технологии и нанотехнологии РУДН

²111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертих Министерства обороны Российской Федерации

³Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,

Характеристические ионы промедола (тримеперидина) — 186, 201, 105, 187 m/z [5,6].

Характеристические ионы норпромедола (нортримеперидина) — 172, 187, 56, 77 m/z.

Количественное определение промедола в моче

Калибровку прибора проводили методом внешнего стандарта путём добавления в пробы мочи, не содержащего промедол, известных количеств данного вещества и построения калибровочного графика.

После однократного введения препарата в терапевтической дозировке, равновесие промедола с его метаболитом достигается примерно в 5 — 8 часов после введения. На 8 часу самого промедола становится значительно меньше, нежели его метаболита [5].

- 1. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».
 - 2. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. M.: Мир, 1981. C. 15 20.
- 3. Карасек Ф., Клемент Р. Введение в хромато-масс-спектрометрию: Пер. с англ. М.: Мир, 1993. 237 с.
- 4. Красиков В. Д. Основы планерной хроматографии. СПб.: XИMИ3ДAT, 2005. С. 62-76.
- 5. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons / Edited by A. C. Moffatt [et al.]. 4th ed. London, Chicago: The Pharmaceutical Press, 2006. P. 2198.
- 6. Мелентьев А. Б. Определение промедола (тримеперидина) и кетамина в крови методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии // Ж. анал. химии. 2004. Т. 59. № 10. С. 1077 1080.
- 7. Рекомендации по применению пластин для тонкослойной хроматографии «Sorbfil».

Ю. Ю. Анохина¹, А. В. Киричек^{1,2}

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,

125480 г. Москва, Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

105094 г. Москва, Госпитальная пл., д. 3, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ БАРБИТУРАТОВ В ОБЪЕКТАХ КРИМИНАЛИСТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Большинство производных барбитуровой кислоты являются действующими веществами комплексных лекарственных препаратов, и относятся к психотропным веществам. В экспертной практике при исследовании барбитуратов приходится сталкиваться с определёнными трудностями, связанными с расчётом количественного содержания данных веществ в лекарственных препаратах. Для проведения таких экспертиз необходимо иметь стандартное вещество. Данная работа направлена на создание удобной, экспрессной методики исследования барбитуратов — психотропных веществ ІІІ списка, руководствуясь которой можно было бы определить массу данных веществ без использования аналитических стандартов.

В работе рассмотрены методы исследования барбитуратов. В ней представлены основные сведения о структуре, свойствах, применении и методах исследования барбитуратов, которые были получены ведущими специалистами в области исследования барбитуратов, также подробно описаны применяемые в работе методики (тонкослойная хроматография, УФспектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, газовая хроматография с детектором ионизации пламени), приборы и экспериментальные установки, также особое внимание уделено процессу пробоподготовки.

Анализ оперативной и следственной практики показывает, что проблема распространённого употребления его в немедицинских целях и злоупотребление большими дозами барбитуратов по-прежнему остаётся актуальной проблемой. Поэтому важным является качественный и подробный экспертный анализ.

На данный момент разработан ряд методов выделения и исследования барбитуратов, но нет единой методики, которую могут использовать эксперты в своей практике.

Поэтому целью данной работы являлась разработка методических рекомендаций по экспертному исследованию барбитуратов в вещественных доказательствах.

Работа проводилась с использованием следующих методов анализа, таких как тонкослойная хроматография, УФ-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия и газовая хроматография с детектором ионизации пламени.

²111 Главный государственный центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз Министерства обороны Российской Федерации,

В результате получены основные характеристики исследуемых веществ (барбитуратов), а также проведены исследования, позволяющие составить методические рекомендации по экспертному исследованию барбитуратов, составлены методики проведения анализа для таблетированных и жидких лекарственных форм.

По полученным методикам был проведен расчет поправочных коэффициентов, позволяющих определить массу того или иного барбитурата по формуле:

$$m_{\text{барб.}} = \begin{array}{c} & m_{\text{c}\text{T}} \cdot S_{\text{барб.}} \\ \hline & \\ K \cdot S_{\text{c}\text{T}} \end{array}$$

где $m_{6ap6.}$ — масса барбитурата, мг; $S_{6ap6.}$ — площадь пика барбитурата; m_{cr} — масса вещества, выбранного в качестве внутреннего стандарта, мг; S_{cr} — площадь пика вещества, выбранного в качестве внутреннего стандарта; K— поправочный коэффициент барбитурата к внутреннему стандарту.

Исследование проводилось на газовом хроматографе с детектором ионизации пламени. Полученные статистические данные позволили сделать следующие выводы:

- Полученные отклонения от действительной массы являются допустимыми.
- Полученные незначительные погрешности могут быть обусловлены потерями при переносе раствора из одной ёмкости в другую, точностью измерительных приборов, человеческим фактором.
- Разработанные методики для таблетированных и жидких форм могут быть применимы для реальных объектов криминалистической экспертизы.

- 1. Калетина Н. И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 614 635 с.
- 2. Красиков В. Д. Основы планарной хроматографии. М.: XИМИЗДАТ, 2005. С. 13 15, С. 20, С. 30 31, С. 40.
- 3. Тыжигирова В. В. Газовая хроматография. Краткая характеристика метода и его применение в фармацевтическом анализе. М.: Иркутск ИГМУ, 2016. C. 3-8.
- 4. Веселовская Н. В., Коваленко А. Е., Галузин К. А. Наркотики. Свойства. Действие. Фармакокинетика. Метаболизм. М.: Триада-Х, 2000. С. 237 242.
- 5. Машковский М. Д. Лекарственные средства 14-е издание: в 2 т. М.: ООО Новая Волна, 2004. Т. 1. С. 36-40.
- 6. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека: в 2 т. М. Медицина, 2003. Т. 1. С. 724 725.

А. М. Григорьев, Н. А. Крупина

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Москва

ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ В СКРИНИНГОВОМ АНАЛИЗЕ БИООБЪЕКТОВ И СТРУКТУРНОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ МЕТАБОЛИТОВ НОВЫХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Представлена общая схема анализа биологических объектов, основанная на применении метода жидкостной хроматомасс-спектрометрии и принятая в судебно-химическом отделе бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области. Преимущества схемы заключаются в малом времени анализа, высокой достоверности и непрерывном увеличении аналитов, включая новые психоактивные вещества.

Жидкостной хроматомасс-спектрометрический (ЖХ-МС) подтверждающий скрининг биообъектов (быстрое обнаружение как можно более широкого спектра лекарственных, токсических и наркотических веществ) является обязательной процедурой, принятой в большинстве мировых аналитических лабораторий медицинской ориентации. В зависимости от требований, предъявляемых к формированию заключения и инструментальной оснащенности лабораторий, этот вид анализа реализуется по разным схемам. Учитывая быстрое появления новых психоактивных веществ (НПВ) [1], что предполагает изначальное отсутствие информации об их аналитических характеристиках и особенностях биотрансформации, аналитические схемы должны включать блок структурной идентификации метаболитов и иных производных НПВ. Это становится особенно актуальным при интенсивном метаболизме ксенобиотика, что характерно для таких распространённых групп НПВ, как синтетические каннабимиметики и (в несколько меньшей степени) синтетические катиноны. Кроме того, обнаружение метаболитов повышает достоверность заключений, минимизируя риск ложноположительнных обнаружений неизмененного ксенобитоика из-за случайных или намеренных загрязнений биообразцов. Схема, реализованная в судебнохимическом отделе бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области, приведена на Рис. 1.

Пробоподготовка биообъектов преимущественно заключается в жидкостной экстракции без стадии деконъюгирования, что упрощает процедуру и позволяет обнаруживать метаболиты фазы II в моче — наиболее удобном аналитическом объекте. Поточный анализ выполняется с применением MC типа ионная ловушка (Ion Trap); идентификация базируется на регистрации спектров MC^1 - MC^3 и времен удерживания аналитов. Масс-хроматограммы обрабатываются с применением библиотек в автоматическом режиме. При необходимости дополнительного подтверждения результатов применяется ЖХ-МС с квадруполь-времяпролётным детектированием (QTOF), регистрирующем точные массы для спектров высокого разрешения (МСВР).

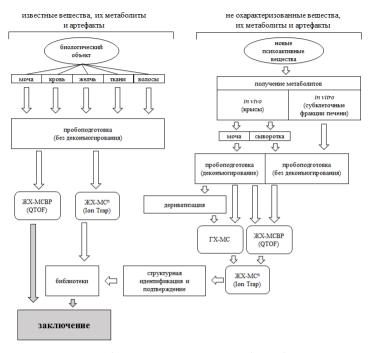


Рис. 1 — Общая схема анализа биообъектов, включающая оперативное обновление списка ксенобиотиков

Метаболизм НПВ изучается методами *in vivo* и *in vitro* в ходе совместных работ со сторонними организациями. Основой структурной идентификации является метод ЖХ-МСВР, результаты применения которого проверяются, дополняются и корректируются ЖХ-МС^п и (в ряде случаев) газовой хроматомасс-спектрометрией (ГХ-МС). Полученные характеристики новых аналитов заносятся в библиотеки для использования в поточном анализе. Реализация приведённой схемы позволяет быстрое определение исходных ксенобиотиков в условиях непрерывного обновления их списка.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Drug Report 2015: trends and developments // EMCDDA. 2015. URL: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ENN_PDF.pdf (дата обращения 20.02.2020)

УДК 54.061

Р. И. Минаев¹, Е. П. Бабёркина¹, А. Е. Коваленко¹, Д. А. Александрова¹, Ю. Р. Шалтаева², В. В. Беляков²

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9, Россия; ²Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, 115409, г. Москва, Каширское ш., д. 31, Россия.

ИССЛЕДОВАНЕИЕ СПЕКТРОВ ИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ ИНДОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

В статье представлены результаты исследования соединений группы индола методом спектрометрии ионной подвижности на ионно-дрейфовом детекторе «Кербер». Установлены идентификационные сигналы карбонильной группы. Рассмотрена динамика спектров для 3-замещённых N-алкининдолов. Показана зависимость характера и величины сигнала от концентрации веществ.

Метод спектрометрии ионной подвижности является перспективным методом обнаружения благодаря своему быстродействию, чувствительности, а также благодаря небольшим размерам и портативности самих приборов.

Задачей работы было исследование идентификационных пиков и динамики спектров веществ группы индола. Причина исследования конкретно этой группы заключается в том, что именно к индольной группе веществ относится семейство 3-замещённых N-алкининдолов, в которое входит, например, вещество JWH-018 — анальгетик, являющийся одним из активных компонентов курительных смесей, таких как Spice.

В процессе данной работы были получены зависимости ионного тока от времени дрейфа для ряда веществ, среди которых есть 3-замещённые N-алкилиндолы, в частности 1-метил 3-формилиндол. Сравнительная ионограмма исследуемых веществ представлена на рисунке 1.

Пик в районе 30000 мкс был признан индентификационным сигналом на карбонильную группу. Подразумевается, что такой же пик должен быть получен при анализе JWH-018 и других веществ семейства 3-замещённых N-алкининдолов.

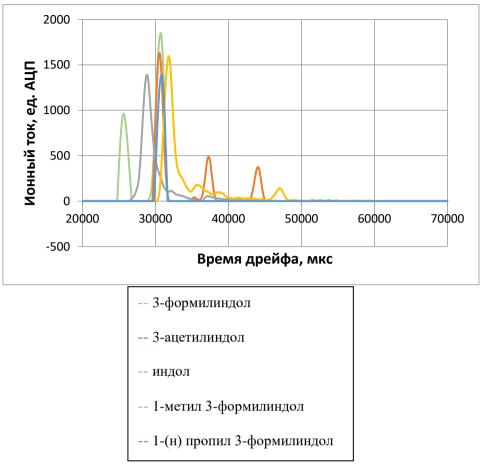


Рис. 1 – Сравнительная ионограмма исследуемых веществ.

- 1. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений // М.: Изд-во «Мир», 1975. С. 284 288; С. 311 316.
- 2. Сорокин В. И., Озерянский В. А. Масс-спектрометрия. Методы ионизации и разделения ионов. Методическое пособие к спецкурсу «Спектральная идентификация органических соединений». Р. н/Д., 2007. С. 12 15.
- 3. Appendino G., Minassi A., Taglialatela-Scafati O. Recreational drug discovery: natural products as lead structures for the synthesis of smart drugs // Natural Product Reports. 2014. V. 31. No. 7. P. 880 904.

УДК 535.33/34:547.77

А. А. Гришина¹, Д. А. Александрова¹, Д. М. Курбанова¹, Е. П. Бабёркина¹, С. С. Гришин¹, А. Е. Коваленко¹, Ю. Р. Шалтаева², В. В. Беляков²

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9, Россия; ²Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, 115409 г. Москва, Каширское ш., д. 31, Россия.

ИССЛЕДОВАНИЕ СЛЕДОВЫХ КОЛИЧЕСТВ УГЛЕВОДОРОДОВ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА НА ИОННО-ДРЕЙФОВОМ ДЕТЕКТОРЕ «КЕРБЕР»

В данной работе рассматривается проведение поисковых исследований по идентификации сигнала следовых количеств углеводородов ароматического ряда на ионнодрейфовом детекторе «Кербер» с целью использования данного прибора для обнаружения взрывчатых веществ, наркотических средств, а также их прекурсоров.

В настоящее время ароматические углеводороды широко используются в синтезе взрывчатых веществ, пестицидов и лекарственных препаратов. Именно поэтому изучение химических свойств данного ряда соединений, а также исследования в области высокочувствительного анализа ароматических углеводородов представляют большой интерес для осуществления контроля над незаконным изготовлением взрывчатых веществ, а также при противодействии преступлениям, связанным с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров.

Актуальным методом для анализа химических соединений примесных концентрации в газах при атмосферном давлении является спектрометрия ионной подвижности. Высокая чувствительность, отсутствие вакуумных систем и портативность делают метод перспективным для решения широкого круга аналитических задач. Одним из приборов, работающим на методе спектрометрии ионной подвижности является ионно-дрейфовый детектор «Кербер». Этот прибор предназначен для обнаружения следовых количеств малолетучих и летучих органических веществ, в т. ч. токсичных, аварийно-химически опасных веществ, взрывчатых и наркотических веществ. Именно на ионно-дрейфовом детекторе «Кербер» были проведены поисковые исследования, основной целью которых являлось установление закономерности изменений спектров ионной подвижности в ряду ароматических углеводородов. Главной задачей данного исследования является нахождение корреляции между химической структурой вещества и образовавшимися пиками.

Проанализировав полученные данные, было выдвинуто предположение, что исследованные углеводороды дают сигналы, пригодные для

идентификации индивидуальных соединений в режиме отрицательной ионизации.

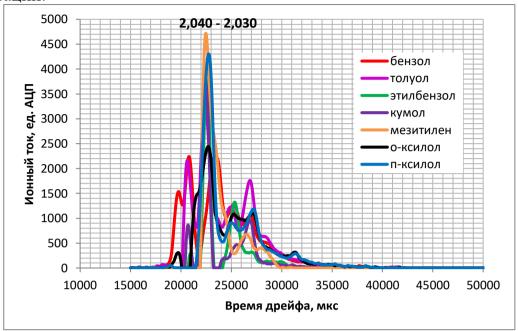


Рис. 1 – Сравнительная ионограмма аренов в отрицательной полярности

В режиме отрицательной ионизации был получен идентификационный сигнал, пригодный для определения гомологов бензола в области значений $K_0 = 2,040 - 2,030 \text{ cm}^2 \text{ B}^{-1}\text{c}^{-1}$. Характер спектра в отрицательной полярности обусловлен депротонированием с образованием устойчивого резонансно стабилизированного аниона бензильного типа.

- 1. Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации: постановление Правительства РФ от 30.06.1998 № 681 (ред. от 25.10.2014 г.).
- 2. Сорокин В. И., Озерянский В. А. Масс-спектрометрия. Методы ионизации и разделения ионов. Методическое пособие к спецкурсу «Спектральная идентификация органических соединений». Ростов н/Д: ЮФУ, 2007. 39 с.
- 3. Benchikh E., Fitzerald S. P., Innocenzi P. J., Lowry P. A., McConnel I. R. United States. Patent Application Publication. US 2012/0208213 A1. Aug. 16, 2012.

УДК 535.33/34:547.77

Д. А. Александрова¹, Е. П. Бабёркина¹, Е. А. Дубкина¹, А. Е. Коваленко¹, Ю. Р. Шалтаева², В. В. Беляков²

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРОВ ИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИОННО-ДРЕЙФОВОМ ДЕТЕКТОРЕ «КЕРБЕР»

Представлены результаты исследований спектров ионной подвижности ароматических азотсодержащих гетероциклических соединений методом спектрометрии ионной подвижности. Определены значения времени дрейфа для исследованных соединений. Выявлен характеристический сигнал для атома азота пиридинового типа. Изучены особенности динамики спектров ионной подвижности. Предложена интерпретация сигналов в соответствии со строением исследуемых соединений.

В данной работе методом спектрометрии ионной подвижности были исследованы следующие азотсодержащие гетероциклы: пиразола, имидазола, 1,2,4-триазола, пиридина, тиазола, а также ряд замещенных имидазолов, которые могут присутствовать в структуре синтетических наркотических веществ, а в спектрах ионной подвижности проявлять характерные сигналы одной и той же функциональной группы. В базах данных современных спектрометров ионной подвижности таких данных нет. Быстродействие, высокая чувствительность, отсутствие вакуумных систем и радиоактивных источников ионизации, портативность делают метод перспективным для решения широкого круга аналитических задач. Поэтому исследование спектров ионной подвижности, а также разработка методик по выявлению общих закономерностей спектров азотсодержащих гетероциклических соединений представляют большой интерес.

На спектрах родоначальников рядов: пиразола, имидазола, 1,2,4-триазола, пиридина, тиазола наблюдалось 2 сигнала, время дрейфа первого лежит в области 23000 — 25000 мкс (рис. 1). Сравнение со спектром пиридина показало, что сигнал может являться характерным сигналом протонирования пиридинового атома азота, поскольку время дрейфа пиридина составляет 24500 мкс.

Появление второго сигнала 25000-26000 мкс, характерное для всех гетероциклов, относим к хорошо известному процессу - протонированию атома углерода для π -избыточных систем.

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,

г. Москва, Россия

²Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ,

г. Москва, Россия

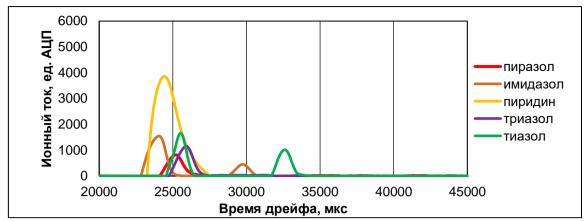


Рис. 1 – График зависимости ионного тока от времени дрейфа для азотсодержащих гетероциклов

Сравнительный анализ имидазолов показал, что сигналы практически совпадают (рис. 2). Очевидно, что каждый из исследуемых имидазолов имеет характерный сигнал, относящийся к азоту пиридинового типа, составляющий величину 24000 — 25000 мкс, в каждом из спектров появляется и второй сигнал, который относим к протонированному гетероциклу по атому углерода.



Рис. 2 – Сравнительная ионограмма имидазолов

Значение времени дрейфа не зависит существенно от молярной массы вещества. Это позволяет сделать предположение, что время дрейфа ионов исследованных соединений зависит от того объёма, который ион занимает в пространстве.

- 1. Резников В. А. Гетероциклические соединения: Учебное пособие-Новосибирск: Новосибирский государственный университет, 2000. 78 с.
- 2. Eiceman G. A., Kapras Z., Hill H. H. Jr. Ion Mobility Spectrometry. 3rd ed. USA, FL: Taylor&Francis, Boca Raton, CRC Press, 2014. 444 p.

УДК 535.33/34:547.77

Е. А. Дубкина, Д. А. Александрова, Е. П. Бабёркина, А. Е. Коваленко

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРОВ ИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИОННО-ДРЕЙФОВОМ ДЕТЕКТОРЕ «КЕРБЕР»

В статье представлены результаты поисковых исследований по идентификации характерных сигналов в спектрах ионной подвижности карбонильных соединений методом спектрометрии ионной подвижности.

Спектрометрия ионной подвижности на данный момент существует как метод обнаружения огромного количества классов соединений. В литературе имеется множество данных, посвященных спектрам различных соединений. Процессы, происходящие при ионизации веществ достаточно просты, и потому есть основания полагать, что одинаковые функциональные группы будут одинаково ионизироваться в спектрометре ионной подвижности, и, следовательно, давать сигналы в близких областях.

Главной задачей работы является исследование поведения характерных сигналов в спектрах ионной подвижности карбонильных соединений при их детектировании методом спектрометрии ионной подвижности.

При выполнении данной работы проводилось детектирование сигналов кетонов методом создания потока воздуха с анализируемым веществом, одновременно фиксировались значения ионной подвижности, были построены графики зависимости ионного тока от времени дрейфа для ацетона с водой, метилэтилкетона с водой, циклогексанона с водой, общий для карбонильных соединений (рисунки 1, 2, 3, 4).

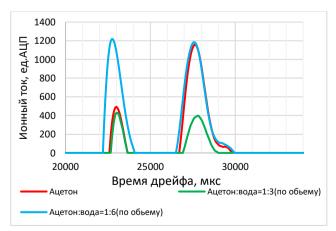


Рис. 1 — Зависимость величины ионного тока от времени дрейфа ацетона и его смесей с водой

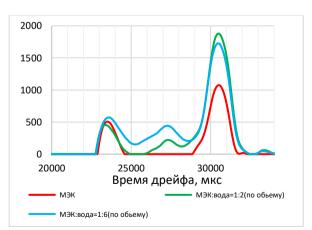
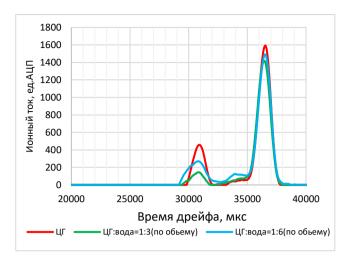


Рис. 2 — Зависимость величины ионного тока от времени дрейфа метилэтилкетона (МЭК) и его смесей с водой



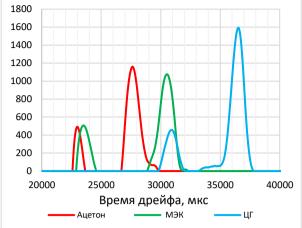


Рис. 3 — Зависимость величины ионного тока от времени дрейфа циклогексанона (ЦГ) и его смесей с водой в приведённых массовых соотношениях

Рис. $4 - \Gamma$ рафик зависимости ионного тока от времени дрейфа для ацетона, метилэтил-кетона, циклогексанона (положительная полярность)

Приведённые величины ионной подвижности показывают, что ацетон даёт характерные пики в областях 23000 и 28000; метилэтилкетон даёт характерные пики в областях 24000 и 31000; циклогексанон даёт характерные пики в областях 31000 и 37000.

Характер спектров ионной подвижности исследованных алифатических кетонов сходен, присутствуют два сигнала, которые могут быть отнесены к протонированной форме кетона и соответствующему ему диолу.

По результатам проведенных исследований и анализа спектров ионной подвижности ацетона, метилэтилкетона и циклогексанона и их смесей с водой отмечено, что величины ионной подвижности исследованных кетонов не меняются существенно от присутствия воды.

- 1. Мацаев В. Т. Спектрометр ионной подвижности для экспрессного обнаружения следовых количеств паров химических веществ: дис. ... канд. техн. наук. НИТИ им. А.П. Александрова РАН, Сосновый бор, 2006. 137 с.
- 2. Buryakov I. A. Ion Current Amplitude and Resolution of Ion Mobility Increment Spectrometer (IMIS). 2001. International Journal of Ion Mobility Spectrometry. V. 4. No. 2. P. 112 116.

О. В. Куприянова^{1,2}, В. А. Шевырин³, В. А. Милюков¹, Р. Г. Садыкова², В. Л. Русинов^{3,4}

¹ИОФХ имени А. Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН. г. Казань, Россия.

²ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Региональный научно-испытательный центр «Фармэксперт». г. Казань, Россия.

³Уральский Федеральный университет им. Первого Президента России Б. Н. Ельцина, Химико-технологический институт. г. Екатеринбург, Россия.

⁴УрО РАН Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского. г. Екатеринбург, Россия.

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ПОЗИЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ НЕКОТОРЫХ 2-(ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-N-(2-МЕТОКСИБЕНЗИЛ)ЭТАНАМИНОВ МЕТОДАМИ ХРОМАТОГРАФИИ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ.

Определены аналитические характеристики, изучены хроматографическое поведение и масс-спектрометрические особенности фрагментации позиционных изомеров 2-(2,5-диметоксифенил)-*N*-(2-метоксибензил)этанамина (25H-NBOMe) и их трифторацетильных и пентафторпропионовых дериватов, позволяющие дифференцировать эти позиционные изомеры и 25H-NBOMe методами хроматографии/масс-спектрометрии.

Современный глобальный рынок наркотических средств продолжает характеризоваться появлением новых психоактивных соединений (НПС), принадлежащих к различным химическим классам.

По данным ООН, на начало 2019 г. одним из самых распространённых классов НПС на мировом нелегальном рынке остаётся класс фенэтиламинов (фенилэтиламинов) [1]. Большинство дизайнерских фенэтиламинов, синтезируемых в качестве легальной альтернативы амфетамину, метамфетамину, их производным (МДМА, МДА и др.), ЛСД, проявляют свойства сильных психотомиметиков, являясь частичными или полными агонистами рецепторов серотонина 5- HT_{2A} , связанных с когнитивными и поведенческими процессами [2].

Одна из сравнительно новых групп соединений – производных фенилэтиламинов, появившаяся на нелегальном рынке НПС в 2011 году и известная своими мощными психотомиметическими свойствами – серия 25-NBOMe, созданная на основе «классических» структур соединений семейства 2С путём замещения атома водорода аминогруппы на 2-метоксибензильный заместитель. Проявляя свойства агонистов серотониновых рецепторов 5-НТ_{2A}, соединения этой группы могут оказывать наряду с галлюциногенными эффектами стимулирующее действие на сердечно-сосудистую систему, вызывая в некоторых случаях вазоконстрикцию, симпатомиметическую токсичность, в том числе тахикардию, гипертонию, мидриаз, возбуждение и гипертермию [2, 3], что часто становится причиной тяжёлых

отравлений и даже смерти [3,4], поэтому во многих странах соединения серии 25-NBOMe законодательно запрещены.

В то же время в случае изменения взаимного расположения двух метоксигрупп в бензольном кольце фенилэтильного фрагмента молекулы можно ожидать отсутствие или снижение ярко выраженного психоактивного действия, характерного для соединений 25-NBOMe. Они не контролируются законодательством, способны проявлять ценные фармакологические свойства и могут быть перспективны для использования в медицинских целях, например, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и различных психических расстройств [5, 6].

Таким образом, возможные различия в фармакологических свойствах и разная степень юридического контроля для диметоксизамещённых по бензольному кольцу фенилэтильного фрагмента молекулы соединений NBOMe приводят к необходимости достоверно идентифицировать эти позиционные изомеры. В научной литературе неоднократно обсуждались возможности дифференциации позиционных изомеров по положению метоксигруппы в бензильном фрагменте соединений серии 25-NBOMe [7]. Однако случай изомерии положения двух метоксигрупп в фенилэтильном фрагменте молекулы не рассматривался.

В данной работе определены аналитические характеристики пяти N-(2-метоксибензил)замещённых фенилэтиламинов (соединения 2—6 на рис. 1), являющихся позиционными изомерами 25H-NBOMe (соединение 1 на рис. 1), что позволяет дифференцировать все шесть позиционных изомеров.

Рис. 1 – Структуры соединений 1–6.

Для решения задачи дифференциации соединений 1—6 нами были использованы методы газовой и высокоэффективной жидкостной обращённофазовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ/МС и ВЭЖХ/МС). Анализ методом ГХ/МС с использованием колонки с неподвижной фазой типа HP-5MS показал, что успешное хроматографическое разделение всех позиционных изомеров, позволяющее проводить их дифференциацию на основе параметров удерживания, возможно только в изотермических условиях. Определены газохроматографические индексы удерживания позиционных изомеров и их *N*-ацильных дериватов,

позволяющие идентифицировать соединения при проведении анализа методами ГХ и ГХ/МС. Разделение позиционных изомеров методом ВЭЖХ успешно осуществлено на колонке Poroshell 120 Bonus-RP (Agilent) в изократическом и градиентном режимах.

Изучение особенностей масс-спектрометрической фрагментации соединений с использованием двух источников ионизации (электронной ионизации и ионизации электрораспылением) позволило выделить ключевые фрагментные ионы, различия в интенсивностях сигнала которых зависят от взаимного расположения двух метоксигрупп в диметоксифенилэтильной части молекулы. В результате было установлено, что дифференциация изомеров на основе масс-спектров электронной ионизации может быть успешной только в случае регистрации как спектра самого соединения, так и спектра его *N*-ацильного деривата, имеющего существенно большую вариативность интенсивностей сигналов ионов в масс-спектре в зависимости от структуры соединения. В то же время при проведении анализа методом ВЭЖХ/МС спектры МС/МС протонированных молекул позиционных изомеров, зарегистрированные в условиях диссоциации, индуцируемой соударением, позволяют дифференцировать эти изомеры без необходимости получения дериватов.

Таким образом, в данной работе впервые определены аналитические характеристики соединений 2—6; масс-спектры электронной ионизации целевых соединений и их трифторацетильных и пентафторпропионовых дериватов включены в библиотеку масс-спектров и хроматографических индексов удерживания EKBDRUGS [8]. Комплексная оценка различий параметров хроматографического удерживания и масс-спектральных данных позиционных изомеров 1—6 позволяет успешно их дифференцировать, что особенно важно при проведении анализа в судебных и химико-токсикологических лабораториях, занимающихся определением наркотических средств.

- 1. World Drug Report 2019 / United Nation Office on Drugs and Crime (UNODC). New York: United Nations. Chapter 4. "Stimulants". 2019. P. 70–74.
- 2. Receptor interaction profiles of novel *N*-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs) [Τεκcτ] / A. Rickli, D. Luethi, J. Reinisch [et al.] // Neuropharmacol. 2015. V. 99. P. 546–553.
- 3. Prevalence of use and acute toxicity associated with the use of NBOMe drugs [Tekct] / D. Wood, R. Sedefov, A. Cunningham [et al.] // Clin. Toxicol. (Phila). 2015. V. 53. V. 2. P. 85–92.
- 4. Death after 25C-NBOMe and 25H-NBOMe consumption. [Текст] / L. Morini, M. Bernini, S. Vezzoli [et al.] // Forensic Sci. Int. 2017. V. 279. P. e1–e6.

- 5. Synthesis based on β -phenylethylamines. IV. Synthesis and antiarrhythmic activity of substituted phenylalkylamines and N-benzyltetrahydroisoquinolines. [Tekct] / V. I. Vinogradova, T. I. Golodnyuk, N. Tulyaganov [et al.] // Chem. Nat. Compd. 1993. V. 29. No. 3. P. 341 345.
- 6. Пат. US patent 2008/0234257 США. МПК A61K31/537 C07C211/27. Substituted phenethylamines with serotoninergic and/or norepinephrinergic activity and their preparation [текст] / Т. Gant, S. Sarshar, S. H. Woo, заявитель и патентообладатель Auspex Pharmaceuticals Inc. (USA); заявл. 13.03.2008; опубл. 25.09.2008.
- 7. Davidson J. T., Jackson G. P. The differentiation of 2,5-dimethoxy-N-(N-methoxybenzyl)phenethylamine (NBOMe) isomers using GC retention indices and multivariate analysis of ion abundances in electron ionization mass spectra. [Tekct] / Forensic Chem. 2019. V. 14. P. 100160.
- 8. Электронная библиотека масс-спектров электронной ионизации «EKBDRUGS» (MS LIBRARY EKBDRUGS): свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015621086 Россия / В. П. Мелкозеров, В. А. Шевырин.

УДК 66.061.35 + 621.039.3*10

П. И. Иванов, Д. В. Пьянин, А. В. Хорошилов

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗОВОГО РАВНОВЕСИЯ В ЭКСТРАКЦИОННЫХ СИСТЕМАХ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ИЗОТОПОВ БОРА С ПРИМЕНЕНИЕМ ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ

При комнатной температуре исследовано фазовое равновесие в экстракционных системах применительно к разделению стабильных изотопов бора ¹⁰В и ¹¹В, где в качестве водной фазы используется раствор борной кислоты, а в качестве органической – вторичный амин или его раствор. Ключ исследования – образование в органической фазе борсодержащих соединений, способных к реакциям изотопного обмена с борной кислотой в воде. По полученным изотермам экстракции борной кислоты выявлены особенности переноса борной кислоты из водного раствора в органическую фазу.

В основе нейтронозахватной терапии (НЗТ) лежит принцип избирательного поражения клеток опухоли без повреждения нормальных тканей за счёт ввода в клетки опухоли поглотителя нейтронов и дальнейшего облучения тепловыми нейтронами. В качестве поглотителя нейтронов используется бор, входящий в состав низкотоксичного соединения, что определяет

необходимость синтеза борсодержащих соединений для НЗТ, в которых вместо природного применяется бор, обогащённый изотопом ¹⁰В [5].

В настоящее время для разделения изотопов бора используют методы с применением систем «газ — жидкость» (например, низкотемпературная ректификация BF_3 [1] и химический изотопный обмен между BF_3 и его комплексным соединением [4]). В качестве альтернативного метода может рассматриваться экстракция борной кислоты из её водного раствора органической фазой, несмешивающейся (или ограниченно смешивающейся) с водой. Подобные жидкость-жидкостные системы уже исследовались ранее, например, в работах [2, 6], однако результат исследований характеризовался очень низкой эффективностью экстракции H_3BO_3 .

Нами изучено фазовое распределение бора в виде борной кислоты в экстракционных системах «водный раствор борной кислоты – органическая фаза», когда в качестве экстрагента использован ряд вторичных аминов и их растворов: ди-н-этиламин (ДЭА) в о-ксилоле; ди-н-пропиламин (ДПА); ди-н-бутиламин (ДБА); ди-н-октиламин (ДОА) в о-ксилоле. Применение растворителя обуславливается необходимостью предотвращения перехода экстракционной системы из двухфазной системы в однофазную, как в случае применения ДЭА, или трёхфазную, как в случае применения ДОА.

Полученные для рассматриваемых систем изотермы экстракции характеризуются относительно низкими значениями коэффициента распределения K_D борной кислоты и численно равны: для системы с ДЭА $-0.00170_8 \pm 0.00003_0$; для системы с ДПА $-0.067_3 \pm 0.001_8$; для системы с ДБА $-0.156_9 \pm 0.006_2$; для системы с ДОА $-0.00169_3 \pm 0.00006_8$. Численные значения K_D говорят о том, что в рассматриваемых системах борная кислота преимущественно концентрируется в водной фазе, а щелочное значение рН (9,7 -11.5) равновесных водных фаз указывает на частичный перенос вторичных аминов из органической фазы в водный раствор и их взаимодействие с борной кислотой в водной фазе с образованием различных анионных форм, существование которых описывается в работе [3]. При этом использование растворителя для поддержания системы в двухфазном состоянии снижает значение K_D на 1-2 порядка.

Исследования выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования имени Д.И. Менделеева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nettley P. T., Cartwright D. K., Kronberger H. The production of ¹⁰Boron by low-temperature distillation of boron trifluoride // In: Proc. of the Intern. Symp. on isotope separation. Amsterdam: North Holl. Pub. Co., 1958. P. 385 – 407.

- 2. Кузнецова Е. М., Панченков Г. М., Филиппова Р. С., Малахов В. Ф. О новом способе разделения изотопов бора // ЖФХ, 1960. Т. 34. № 10. С. 2370 2371.
- 3. Fundamental Studies on the Ion-Exchange Separation of Boron Isotopes / H. Kakihana, M. Kotaka, S. Satoh [et al.] // Bulletin of the Chemical Society of Japan. 1977. V. 50. № 1. P. 158 163.
- 4. Katalnikov S. G. Physico-chemical and Engineering Principles of Boron Isotopes Separation by Using BF₃–Anisole·BF₃ System // Separation Science and Technology. 2001. V. 36, No. 8&9. P. 1737–1768.
- 5. $Na_2^{10}B_{12}H_{11}SH$ (BSH) препарат для нейтронозахватной терапии: биораспределение и влияние на клеточный цикл меланомы B16 / E. Ю. Григорьева, Т. Г. Николаева, Е. Ю. Колдаева [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. 2005. Т. 4. № 3. С. 30 33.
- 6. Демин С. В., Жилов В. И., Цивадзе А. Ю. Изотопные эффекты лития и бора в экстракционных системах // ЖНХ. 2015. Т. 60. № 5. С. 705–709.

2 часть. Анализ и технология лекарственных средств

2.1. Синтез биологически активных веществ

УДК 544.52:547.857

И. Е. Елисеев 1 , А. А. Формановский 1 , О. Г. Степанова 1 , В. С. Кочубей 2

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,

125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9, Россия;

²ООО "НОВЫЕ НАУЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ",

125047 г. Москва, ул. Тверская-Ямская 4-я, д. 2/11, с. 2, Россия.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОХИМИЧЕСКИХ КАТАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНА

Статья посвящена синтезу малых молекул, которые способны связываться с РНК, на примере пурина и его производных. Применялась фоторедокс-катализиреумая реакция — реакция Миниши.

Создание библиотеки малых молекул с повышенной вероятностью связывания с РНК может значительно ускорить обнаружение и разработку препаратов для клинических исследований [1]. В сравнении с малыми молекулами, целью которых являются белковые мишени, разнообразие химических структур, способных связываться с РНК, довольно ограничено и представлено лигандами РНК вирусов и бактерий. Антибиотик рибоцил (рис. 1) показывает, что структурные элементы РНК могут являться подходящими лекарственными мишенями.

Рис. 1 – РНК-лиганд

Лиганды РНК с потенциальной биологической активностью имеют сочетание гетероциклических ароматических колец с насыщенным или кольцевым компонентом, связанным через углерод-углеродную связь. Правильный баланс ароматичности и насыщенности в РНК-совместимом ядре может повысить вероятность связывания [2, 3]. Были выбраны структуры, которые возможно получить за относительно небольшое количество синтетических шагов с использованием фотокаталитических методов.

Один из эффективных методов для создания углерод-углеродной связи между ароматической и алифатической частями молекулярного каркаса — улучшенная реакция Миниши (схема 1). В ней используются видимый свет, органический фотокатализатор, а также карбоновые кислоты в качестве источников радикалов. Данные условия по сравнению с более

ранними модификациями данной реакции являются достаточно мягкими [4]. Эта реакция позволяет осуществлять позднюю стадию функционализации, представляющую большой интерес для медицинской химии.

Схема 1 – Одна из модификаций реакции Миниши с использованием фоторедокс-катализа

Прямое соединение фрагмента азотистого основания с карбоновыми кислотами возможно для разных субстратов. Например, в зависимости от электронных и стерических факторов селективная функционализация пуринового кольца карбоновыми кислотами может быть проведена по положениям C(2), C(6) и C(8) с хорошими препаративными выходами (схема 2).

Схема $2 - sp^2 - sp^3 - присоединение в условиях фоторедокс-катализа$

Полученные нуклеофильные ядра могут быть дополнительно функционализированы с помощью традиционных синтетических преобразований, которые создают дополнительные точки для роста молекулы.

- 1. Disney M. D. Perspectives on targeting RNA with small molecules to capture opportunities at the intersection of chemistry, biology, and medicine // Journal of the American Chemical Society. 2019. V. 141. No. 17. P. 6776 6790. DOI:10.1021/jacs.8b13419
- 2. Tajabadi F. M., Campitelli M. R., Quinn R. J. Scaffold Flatness: Reversing the Trend // Springer Science Reviews. 2013. No. 1. P. 141–151. DOI: 10.1007/s40362-013-0014-7
- 3. BioCores: identification of a drug/natural product-based privileged structural motif for small-molecule lead discovery / R. Kombarov, A. Altieri, D. Genis [et al.] // Molecular Diversity. 2009. V. 14. No. 1. P. 193–200. DOI: 10.1007/s11030-009-9157-5
- 4. Organocatalyzed, Visible-Light Photoredox-Mediated, One-Pot Minisci Reaction Using Carboxylic Acids via N-(Acyloxy)phthalimides / T. C. Sherwood, N. Li, A. N. Yazdani [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. 2018. V. 83. No. 5. P. 3000 3012. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00205

УДК 547.455

И. С. Черепанов, Я. С. Корепанова

ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия

СИНТЕЗ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ *n*-(N-β-*D*-МАННОПИРАНОЗИЛАМИНО)-АЦЕТАНИЛИДА

Конденсацией D-маннозы с n-аминоацетанилидом в этанольной среде синтезирован n-(N- β -D-маннопиранозиламино)-ацетанилид, состав и строение которого подтверждены данными элементного анализа и ИК- Φ урье спектроскопии. В модельных экспериментах по окислению линолевой кислоты показана антиокислительная активность синтезированного продукта.

Введение в структуру многих биологически активных веществ углеводных фрагментов повышает их водорастворимость и существенно снижает токсичность, сохраняя или усиливая их практически важные свойства, такие как антибактериальная, антиоксидантная и рострегулирующая активность [1]. Интересными объектами исследования в данной области являются производные *п*-фенилендиамина [2], в частности *п*-аминоацетанилид; в практическом плане важное значение имеют антиокислительные свойства производных *п*-аминоацетанилида [3]. В качестве гликозилирующего агента была выбрана *D*-манноза, производные которой специфически биоактивны при этом изучены в малой степени, в связи целью настоящего исследования являлся синтез N-маннозиламина *п*-аминоацетанилида и изучение его антиокислительной способности.

Эквимолярная смесь (0,002 моль) D-маннозы и n-аминоацетанилида («ч.д.а.») термостатировалась в 15 мл этанола («Мегск») при 70 °С в течение 0,5 часа в колбе с обратным холодильником, при этом исходные реагенты полностью растворялись. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ («Silufol», элюентная система бутанол-этанол-вода 5:2:1). По окончании процесса растворитель удалялся, твёрдый продукт дважды промывался безводным эфиром и высушивался в вакуум-эксикаторе. Выделенный продукт представляет собой твёрдое вещество серого цвета, растворимое в воде и умеренно растворимое в этаноле, $T_{\text{пл}}$ 128 – 132 °С, выход 81 %, элементный анализ: C,% 53,70; H,% 6,50; N,% 9,10 (найдено); C,% 53,85; H,% 6,41; N,% 8,97 (вычислено). Целевой процесс синтеза протекает по схеме:

В ходе N-гликозилирования происходят изменения, регистрирующие в колебательных спектрах и позволяющие делать выводы о структурных особенностях продуктов. Полоса при $1018~{\rm cm}^{-1}$ относится к C_1 -N колебаниям аномерного центра гликозиламина [4], при этом несколько пиков в области $1010-1090~{\rm cm}^{-1}$ подтверждают пиранозную форму гликозидного остатка. Полоса $883~{\rm cm}^{-1}$ (δC_1 -H_{axial}) свидетельствует о преимущественной β -конформации аномерного центра [2]. Невысокая интенсивность углеводных полос вызвана жёсткостью скелета, обусловленной наличием водородных связей [1]: сигналы $3430~{\rm u}~3337~{\rm cm}^{-1}$ свидетельствуют об образовании внутри- и межмолекулярных H-связей гликозидного фрагмента.

Изучение антиокислительной активности было реализовано в модельных экспериментах по окислению линолевой кислоты («Sigma Aldrich») в тонком слое на подложках из КВг. Процессы окисления контрольных и исследуемый (0,2 % масс. N-гликозиламина) образцов проводили при 25 °C в течение 120 часов, каждые 24 часа регистрировались ИК-спектры и оценивалось изменение поглощения при $3010 \text{ см}^{-1} (v_{=C-H})$ [5]. Выполненные измерения показали заметное торможение окислительных процессов в присутствии гликозиламина, ингибирующее действие которого, вероятно, связано с донорными свойствами атомов азота и возможностью гомолитического расщеплением N-H-связей. Результаты исследований представляют интерес для дальнейшего изучения антиоксидантов углевод-аминной природы, характеризующихся пониженной токсичностью.

- 1. Волкова Т. Г., Таланова И. О. Возможность образования водородных связей между молекулами пентилового эфира n-(N- α -D-глюкопиранозид)аминобензойной кислоты // Жидк. крист. и их практ. использ. 2016. № 2. С. 46–51.
- 2. Kulakov I. V. Synthesis of new N-aminoglycosides based on halo-substituted *p*-phenylenediamines and *p*-aminiphenols // Chem. Nat. Comp. 2009. V. 45. P. 522–524.
- 3. Malazetskaya L. I., Karpukhina G. V., Maizus Z. K. Action of *p*-phenylendiamine derivatives as antioxidant in the oxidation of 1-nonene // Rus. Chem. Bull. 1981. V. 30. P. 1630–1634.
- 4. Kublashvili R. N-glucosides of aminobenzoic acids and aminophenols // Chem. Nat. Comp. 2003. V. 39. P. 586–588.
- 5. Dzhatdoeva A. A., Polimova A. M., Proskurnina E. V., Vladimirov Y. A., Proskurnin M. A. Determination of lipids and their oxidation products by IR spectrometry // J. Analyt. Chem. 2016. V. 71. P. 542–548.

УДК 547:62.642.66.51

Р. Н. Будагова, С. Б. Зейналов, Г. К. Садыхова, С. Р. Салимова

Институт Катализа и Неорганической Химии им. акад. М. Нагиева Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан, Аz 1143, пр. Г. Джавида, 113

АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ – НОВЫЙ КЛАСС ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Исследована реакция поликонденсации этиленоксида, дихлордиалкилового эфира с аминами. Состав и строение полученных соединений доказаны ИК-, 1 H и 13 C ЯМР-спектроскопией, а также элементным анализом.

В настоящее время синтез новых гетероциклических структур с потенциальной биологической активностью является одним из важнейших направлений в органической химии. Создание новых азотсодержащих гетероциклов, обладающих биологической активностью, тесно связано с разработкой новых методов синтеза функционализированных, способных к дальнейшим модификациям соединений, содержащих фармакофорные группы и фрагменты.

Краун-эфиры широко внедряются в различные отрасли производства, что обусловлено их уникальными комплексообразующими свойствами. Эти свойства, а также определённое сходство в молекулярной структуре ионофорных антибиотиков и краун-эфиров привлекли внимание в области биологически активных веществ.

С этой целью ранее нами был разработан способ получения различных азотсодержащих краун-эфиров на основе алициклических, алифатических диоксимов и спиртов [1-4]. Продолжая исследования в этом направлении, с целью получения азотсодержащих гетероциклов нами был осуществлен целенаправленный синтез макроциклических полиэфиров реакцией поликонденсации анилина и толуидинов с этиленоксидом и дихлордиалкиловым эфиром (хлорексом) в присутствии щёлочи по следующей схеме:

Синтез краун-эфиров на основе толуидинов осуществлялся в среде пксилола при температуре 120-130 °C при продолжительности 18 – 20 часов в присутствии щёлочи по следующей схеме:

$$X$$
 CH_2 CH_2 CH_2 $NaOH$ $-H_2O$ $-H_2O$

Реакцию проводили в среде бензола при температуре $30-35\,^{\circ}\mathrm{C}$ и постоянном добавлении избытка хлорекса в течение $10-12\,^{\circ}\mathrm{C}$ и с после-дующей дегидратацией промежуточных диолов с получением полиэфиров олигомерного типа.

Состав и строение полученных азакраун-эфиров были установлены ¹H и ¹³С ЯМР, ИК-спектроскопией, а также элементным анализом.

Полученные азакраун-эфиры перспективны для дальнейшей модификации соединений-биологически активных веществ.

- 1. Будагова Р. Н., Зейналов С. Б., Касумова Н. А. Синтез краун-эфиров экстрагентов металлов // XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Волгоград, 2011. С. 484.
- 2. Будагова Р. Н., Зейналов С. Б. Синтез краун-эфиров на основе диметилглиоксима. // Материалы XXV международ. Чугаевской конфер. по координационной химии, Суздаль, 2011. С. 180 181.

УДК 547-304.9

А. А. Щукина^{1,2}, А. Д. Зубенко²

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, факультет нефтегазохимии и полимерных материалов, Москва, Россия ²Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия

СИНТЕЗ ХЕЛАТИРУЮЩИХ АГЕНТОВ КАК КОМПОНЕНТОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Радиофармпрепараты в настоящее время служат для лечения и диагностики раковых заболеваний. Данная работа посвящена синтезу их компонентов, а именно хелатирующих агентов, связывающих катионы радионуклидов. В данной работе рассматривается синтез новых ациклических комплексонов, содержащих в своём составе жёсткие пиридиновые фрагменты.

Радиофармпрепараты, применяемые для лечения и диагностики онкологических заболеваний, содержат в своем составе радионуклид и связывающий его комплексон. Адресная доставка радионуклидов в злокачественные опухоли может быть достигнута путём сопряжения с биологическими векторами, такими как антитела и пептиды, которые имеют сродство к раковым клеткам [3]. Комплексон связывает катион радиоактивного металла в устойчивый координационный комплекс, так что он может быть доставлен к желаемой молекулярной мишени в организме [1]. Существующие в настоящее время комплексоны ограничиваются в основном производными азакраун-эфира ДОТА и ациклического лиганда ДТПА, имеющими определенные недостатки, а именно медленное комплексообразование и кинетическую лабильность. Поэтому целью данной работы является разработка новых более эффективных комплексонов для радиофармпрепаратов.

В данной работе в структуру комплексона вводились жёсткие фрагменты, что способствует увеличению скорости образования комплекса и повышает его устойчивость в биологических средах [2]. Так, была синтезирована серия ациклических лигандов с различным количеством и типом хелатирующих групп:

Комплексоны **1-6** получали из 15- и 18-членных азакраун-соединений, в структуру которых по реакции N-алкилирования вводили пиколинатные и пиридильные группы. Затем путём кислотного гидролиза получали ациклические лиганды. Соединения **7** и **8** синтезировали из 2,6-(дихлорметил)-пиридина и диметилового эфира пиридиндикарбоновой кислоты соответственно. В обоих случаях на первой стадии проводилась реакция с этилендиамином, затем введение хелатирующих групп и их гидролиз.

Таким образом, были получены новые ациклические хелаторы. Структура соединений была подтверждена с помощью ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. На данном этапе проводится изучение их комплексообразующих свойств с катионами Cu^{2+} , Bi^{3+} , Ga^{3+} , Zr^{4+} , Y^{3+} и Lu^{3+} для оценки возможности применения в радиофармпрепаратах.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 18-33-20152.

- 1. Jamous M., Haberkorn U., Mier W. Synthesis of Peptide Radiopharmaceuticals for the Therapy and Diagnosis of Tumor Diseases// Molecules. 2013, No. 18. 3. 3379 3409.
- 2. Зубенко А. Д., Бахарева А. А., Федорова О. А. Разработка компонентов радиофармпрепаратов на основе пиридинсодержащих азакраун-соединений // Успехи в химии и химической технологии. 2018. Т. 32. № 5. С. 35 37.
- 3. Sinenko I. L., Kalmykova T. P., Likhosherstova D. V. ²¹³Bi production and complexation with new picolinate containing ligands// Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2019. No. 321. P. 531–540.

А. М. Норин¹, И. С. Иванов¹, С. А. Кедик¹, Д. О. Шаталов¹, В. В. Смагина²

¹ФГБОУ ВО «МИРЭА-Российский технологический университет», г. Москва, Россия. ²Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, факультет нефтегазохимии и полимерных материалов, г. Москва, Россия

ПРОТОЧНЫЙ СИНТЕЗ ОЛИГОМЕРА ГУАНИДИНОВОГО РЯДА

В ходе экспериментальной работы синтезирован олигомер гуанидинового ряда, позволяющий сократить процесс получения фармацевтической субстанции для офтальмологии. Инновацией является то, что указанное соединение получено в проточном реакторе. Была подобрана технология, при которой олигомер имеет заданные молекулярно-массовые характеристики и низкое содержание остаточных мономеров.

В настоящее время существует потребность в разработке новых средств для борьбы с патогенной микрофлорой, в том числе с возбудителями глазных заболеваний, а именно с конъюнктивитами бактериального происхождения [1]. Перспективными соединениями являются антисептики алкиленгуанидинового ряда, в частности гидросукцинат разветвлённого олигогексаметиленгуанидина (ОГМГсукц), обладающий высокой антимикробной активностью в отношении инфекций глаз, пролонгированным действием, способностью к деструкции биоплёнок и низкой токсичностью для человека [2].

Изначально для того, чтобы получить ОГМГсукц, осуществляли многостадийный синтез, включающий получение гидрохлорида ОГМГ, который через основание переводили в дигидрокарбонат, а после в соль янтарной кислоты (рис. 1-а).

Рис. 1 – Схема получения ОГМГсукц

Предполагается, что использование карбоната ОГМГ (ОГМГкарб) позволит сократить этот процесс и избежать образования балластных веществ (рис. 1-б). Для получения ОГМГкарб использовали проточный реактор с возможностью контролируемой подачи потоков реакционной смеси. Применение данной технологии имеет ряд преимуществ в сравнении с

традиционным синтезом в объёме среди которых: высокая удельная площадь капилляра, где проистекает реакционная смесь, и ламинарный режим течения, исключающий градиенты концентраций и температур [3]. В совокупности это позволяет повысить селективность процесса и получить продукт высокой чистоты. Исходя из этого, целью данной работы являлось проведение проточного синтеза ОГМГкарб.

Проточный синтез включает приготовление растворов гуанидина карбоната (ГК) и гексаметилендиамина (ГМДА) в полярном растворителе, которые затем раздельно подавались в капилляр. На этом этапе производился контроль основных параметров синтеза (температура, время пребывания, соотношение исходных реагентов), определяющие характеристики конечного продукта. На заключительном этапе были подобраны оптимальные условия, позволяющие получить продукт высокой степени чистоты с необходимыми молекулярно-массовыми характеристиками, подтверждённые анализами ¹³С ЯМР спектроскопии и ВЭЖХ.

Разработан проточный синтез ОГМГкарб с использованием микрореакторных технологий, позволяющий получить продукт высокой чистоты с заданными молекулярно-массовыми характеристиками. Полученный продукт может использоваться для дальнейшего синтеза фармацевтической субстанции на его основе.

- 1. Исследование эффективности фторхинолоновых глазных капель в лечении конъюнктивитов бактериальной этиологии / Н. А. Поздеева [и др.] // Практическая медицина. 2017. \mathbb{N}_2 3. С. 80-83.
- 2. Сравнительная оценка антибактериальной активности полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и полигексаметиленгуанидина сукцината в опытах in vitro / Кам Ань Ха [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. № 1 2. С. 3 7.
- 3. Гербст А. Микрореакторы и нанотехнологии // Био- и нанотехнологии. 2012. № 3. С. 78 88.

УДК 547.556.33 + 661.744.5 + 54.057

Н. М. Кузьмина¹, Ву Тхи Нгок Ань², Д. С. Гусаров¹, О. В. Ковальчукова^{1,2}

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ АЗОКРАСИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Впервые синтезированы три азокрасителя на основе салициловой кислоты, строение которых доказано методами ¹Н ЯМР и ИК спектроскопии. Методом спектрофотометрического титрования изучены их кислотно-основные свойства и процессы комплексообразования с катионами металлов. Предварительные испытания показали возможность использования выделенных соединений в качестве красителей текстильных материалов.

Азокрасители составляют самую многочисленную группу общедоступных красителей и пигментов [1]. Благодаря своей способности поглощать видимый свет и простоте синтеза они широко применяются в различных областях науки и технологии, а именно в текстильной, пищевой, косметической, фармацевтической, лакокрасочной и полиграфической промышленности, в производстве лазерных жидкокристаллических дисплеев и струйных принтеров [2, 3].

Салициловая кислота и её производные характеризуются высокой метаболической и физиологической активностью и на протяжении многих лет применяются в терапевтических целях в качестве антисептических, болеутоляющих, противовоспалительных и жаропонижающих препаратов, а также обладают кератолитическим и нейропротекторным действием [4].

Красители, используемые в косметической химии, должны быть безопасными при контакте с человеком. Проявляя окислительно-восстановительные свойства, азосоединения могли бы обладать полезным для медицинских целей действием. С этой точки зрения интересно ввести в состав красителей биологически активные фрагменты.

Целью настоящей работы был синтез новых азокрасителей на основе функционально замещённых производных салициловой кислоты и изучение их свойств.

Реакции азосочетания диазониевых солей 5-аминосалициловой кислоты и п-нитроанилина с салициловой кислотой проводили в водных растворах в мольном соотношении реагентов 1 : 1 при температуре 0 °С в сильнокислой среде в присутствии соляной кислоты. Схемы синтеза красителей можно представить на примере азосочетания п-нитроанилина и салициловой кислоты в следующем виде:

¹Российский Государственный Университет имени А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство.), г. Москва, Россия

²Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва, Россия

Всего выделено три продукта предположительного строения:

Продукты выделяются в виде оранжево-коричневых порошков. Выходы составили 60-64 %. ТСХ анализ показал индивидуальность и чистоту соединений. 1 Н ЯМР и ИК спектры поглощения соответствуют предложенным формулам.

Электронные спектры поглощения соединений 1-3 имеют длинноволновые максимумы в видимой части спектра. Постепенное добавление гидроксида натрия приводит к увеличению интенсивности полосы поглощения (усилению цвета) и смещению в длинноволновую (красную) область. Такое изменение электронного спектра соответствует процессу ионизации азосоединений. Характер изменения электронного спектра органической молекулы при постепенном добавлении раствора хлорида меди (II) близок к изменениям при ионизации азосоединения. Это может указывать на то, что процесс комплексообразования сопровождается переходом органической молекулы в форму аниона.

Для определения возможной области применения полученных соединений было проведено изучение их свойств как потенциальных красителей. Биологическая активность полученных соединений испытана по отношению к ряду микроорганизмов — вредителей сельского хозяйства.

- 1. Teimouri A., Chermahini A. N., Ghorbani M. H. The green synthesis of new azo dyes derived from salicylic acid derivatives catalyzed via baker's yeast and solid acid catalysis // Chemija. 2013. V. 24. No. 1. P. 59 66.
- 2. Raghavendra K., Ajay Kumar K. Synthesis and their antifungal, antihelmentic and dying properties of some novel azo dyes // International journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences. 2013. V. 3. No. 2. P. 275 280.
- 3. Patel B. K., Prajapati N. K., Patel D. G. Synthesis, characterization and spectral study of chelating azo dyes containing salicylic acid ligand // Der Chemica Sinica. 2013. V. 4. No. 6. P. 70 72.
- 4. Bandurska H. Salicylic acid: an update on biosynthesis and action in plant response to water deficit and performance under drought // Salicylic acid / In: S. Hayat, A. Ahmad, M. Alyemeni. Dordrecht, 2013. P. 1-14.

УДК 547.789.13: 547.834.22

В. К. Киндоп, А. В. Беспалов, В. В. Доценко

Кубанский государственный университет, факультет химии и высоких технологий 350040 г. Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149, Россия

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИНА ИЗ α-РОДАНОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Известно, что реакции α -роданокарбонильных соединений с аминами, и в частности, реакции фенацилроданида $\mathbf{1}$ с замещёнными анилинами в присутствии кислотного катализатора — приводят к образованию замещенных производных тиазолин-2-имина $\mathbf{2}$ [1, 2].

Нами установлено, что взаимодействие тиазолин-2-иминов **2** с хлорацетилхлоридом даёт замещённые хлорацетамиды **3** с выходами 53 – 76 %. Данные соединения представляют интерес как реагенты для тонкого органического синтеза, а также как перспективные агрохимикаты или их предшественники. Кроме этого, согласно доступным сервисам прогнозирования биологической активности, было обнаружено, что данные соединения могут обладать эффективными противотуберкулёзными свойствами.

Строение полученных соединений подтверждено комплексом спектральных данных, а именно данными ЯМР-спектроскопии на ядрах 1 H и 13 C, и ИК-спектрофотометрии.

Хлорацетамиды **3** были введены в реакцию с различными 3-цианохинолин-2-(1H)-тионами **4** в присутствии оснований. В результате реакций были получены ранее не описанные продукты прямого S-алкилирования **5** с высокими выходами.

Добавление второго эквивалента основания и последующее нагревание реакционной смеси ведёт к циклизации по Торпу-Циглеру и образованию ранее не описанных [3, 4] производных тиено[2,3-b]хинолина 6, содержащих тиазолиновый фрагмент, которые потенциально могут обладать высоким фармакологическим потенциалом. Решающую роль при этом играет возникновение качественно новых свойств аннелированной молекулы, увеличение возможности варьирования фармакофорных групп в различных её положениях, а также способность взаимодействовать с более широким кругом рецепторов, находящихся в различных конформациях.

Строение полученных соединений **5** и **6** подтверждено данными ЯМР спектроскопии и ИК-спектрофотометрии.

- 1. Sondhi S. M., Johar M., Singh N. Synthesis of biscoupled hemin-thiazoline derivatives and their anticancer activity evaluation // Indian Journal of Chemistry. $2004.\ V.\ 43B.\ P.\ 175-260.$
- 2. Beyer H., Ruhlig G. Über Thiazole, XXVI. Mitteil.: Die Synthese von 3-substituierten Thiazolon-(2)-imiden aus α -Rhodanketonen // Chemische Berichte. 1956. V. 89. P. 107–114.
- 3. Litvinov V. P., Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G. Thienopyridines: synthesis, properties, and biological activity // Russian chemical bulletin. 2005. V. 54. No. 4. P. 864–904.
- 4. Litvinov V. P., Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G. The chemistry of thienopyridines // Advances in heterocyclic chemistry. 2007. V. 93. P. 117 178.

УДК 547.832.7 : 547.834.22

К. С. Оноприенко, Д. Ю. Лукина, В. В. Доценко

Кубанский государственный университет, факультет химии и высоких технологий 350040 г. Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149, Россия

СИНТЕЗ И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-b] ХИНОЛИНОВ

Известно, что соединения, имеющие в своём строении тиенопиридиновый фрагмент, обладают широким спектром биологической активности [1]. Таким образом, можно предположить, что 3-аминотиено[2,3-b]хинолины являются перспективными соединениями для исследования их биологической активности в различных областях.

Для синтеза целевых соединений нами был осуществлен синтез 2-хлорхинолин-3-карбальдегида **1** по методу Мет-Кона — обработкой ацетанилида реактивом Вильсмайера.

$$\begin{array}{c|c}
H \\
N \\
O \\
O \\
\hline
O \\
DMF
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
O \\
H \\
O \\
Cl
\end{array}$$

Полученный альдегид **1** вводили во взаимодействие с гидроксиламином с образованием оксима 2-хлорхинолин-3-карбальдегида **2** в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров.

Обработкой тионилхлоридом оксим **2** превращали в 2-хлорхинолин-3-карбонитрил **3**.

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ &$$

Метод получения тиено[2,3-b]хинолинов основан на S-алкилировании 2-тиоксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрила 4 и последующей циклизации продукта по Торпу-Циглеру. Исходный 2-тиоксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонитрил 4 был получен обработкой 2-хлорхинолин-3-карбонитрила 3 избытком тиомочевины в кипящем спирте:

Тиенохинолины **6** получены с высокими выходами (до 96 %) и представляют собой кристаллы ярко-оранжевого цвета. С целью дальнейшей функционализации и получения новых тиено[2,3-b]хинолинов соединения **6** ацилировали хлорангидридом хлоруксусной кислоты по аминогруппе, с последующим замещением атома хлора на азидную группу под действием NaN₃.

 R^1 - R^4 = H, Cl, Me, MeO, Br, NO₂ etc.

Вещества **8** представляют собой кристаллы жёлтого цвета. Строение всех синтезированных соединений доказано методами ИК- и ЯМР ¹Н спектроскопии. Вещества ряда **8** в настоящее время проходят испытания на гербицид-антидотную (относительно гербицида 2,4-Д) и рострегулирующую активность во Всероссийском институте биологической защиты растений (г. Краснодар).

ЛИТЕРАТУРА

1. Substituted N-(thieno[2,3-b]pyridine-3-yl)acetamides: synthesis, reactions, and biological activity / V. V. Dotsenko, D. S. Buryi, D. Yu. Lukina [et al.] // Monatsh. Chem. 2019. V. 150. P. 1973–1985.

УДК 661.8...242

А.-М. Алексеенко 1,2 , М. Д. Мышакин 2 , М. В. Данилова 2 , Е. А. Щербакова 2 , М. Ю. Шарипов 1,2

¹Институт общей и неорганической химии РАН имени Н. С. Курнакова, г. Москва, Россия:

ПЕРОКСИДСОДЕРЖАЩИЕ МОДЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ МЕТАЛЛОФЕРМЕНТОВ

Предложен подход к синтезу ряда координационных соединений металлов с органическими пероксидами. Предполагается, что данные соединения являются ключевыми интермедиатами в ряде металлоферментных реакций. Такая информация имеет решающее значение с фундаментальной точки зрения, а также для улучшения существующих, и разработки новых каталитических систем.

В последние годы возрос интерес к изучению химии пероксокомплексов с металлами, благодаря расширению области применения таких комплексов в качестве окислителей в органической химии. Посредством каталитического окисления осуществляется большое количество превращений органических соединений в полезные химические вещества, такие как диолы, эпоксиды, спирты и карбонильные соединения [1]. Важную роль в окислении органических субстратов играют оксидные и пероксидные соединения переходных металлов: пероксидные комплексы металлов катализируют окисление олефинов, аренов, фенолов, спиртов, фосфинов и сульфидов [2]. Каталитическая активность пероксокомплексов металлов зависит от типа атома металла, числа пероксидных лигандов, связанных с катализатором, и природы других лигандов в координационной сфере [3]. Кроме этого, реакции окисления, опосредованные пероксокомплексами металлов, привлекли большое внимание в области биоорганической и биологической химии, поскольку считается, что пероксокомплексы металлов играют ключевую роль в окислительной трансформации органических субстратов металлоферментами и модельными соединениями [4].

Отдельного внимания заслуживают алкил- и арил-пероксокомплексы металлов (M-O-O-R) [5], являясь аналогами гидропероксокомплексов металлов, их сродство к биологическим мишеням в ряде случаев на порядок выше. Таким образом, подобные соединения являются ключевыми в широком спектре биологических процессов, связанных с кислородом. Реакции окисления с участием алкилпероксокомплексов металлов, особенности их структуры и реакционной способности вызывают всё больший интерес исследователей. Алкилпероксокомплексы металлов являются ключевым промежуточным звеном многих реакций в органической химии, однако, лишь

²Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

небольшое число алкилпероксокомплексов переходных металлов были выделены и охарактеризованы, поскольку они в большинстве своём являются нестабильными структурами [6].

Предполагается, что повышение стабильности органических пероксидов возможно посредством формирования координационных связей органических пероксидов с различными металлами — синтез пероксокомплексов (схема 1).

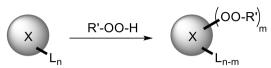


Схема 1 – Синтез стабильных пероксокомплексов

Синтез ряда координационных соединений металлов с органическими пероксидами и установление особенностей их строения и свойств позволит исследовать природу взаимодействия пероксогрупп с различными металлами и влияние координационных связей на стабильность органических пероксосоединений.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых учёных — кандидатов наук МК-2947.2019.3.

- 1. Katsuki T. Catalytic asymmetric oxidations using optically active (salen)manganese(III) complexes as catalysts // Coordination Chemistry Reviews. 1995. No. 140. P. 189 214.
- 2. Curci R., Edwards J. O. Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant. 9. // Springer. 1992. P. 287.
- 3. Da Silva J. A. L., da Silva J. J. R. F., Pombeiro A. J. L. Oxovanadium complexes in catalytic oxidations // Coord. Chem. Rev. 2011. No. 255. P. 2232 2248.
- 4. Costas M., Mehn M. P., Jensen M. P., Que L. Dioxygen Activation at Mononuclear Nonheme Iron Active Sites: Enzymes, Models, and Intermediates // Chem. Rev. 2004. No. 104. P. 939 986.
- 5. Special thematic issue. Bioinorganic Enzymology // Chem. Rev. 1996. No. 96. P. 2237 2238.
- 6. Synthesis, molecular structure, and reactivity of (alkylperoxo) copper (II) complex / N. Kitajima, T. Katayama, K. Fujisawa [et al.] // J. Am. Chem. Soc. 1993. No. 115. P. 7872.

УДК 547.831.1

Е. С. Хамраева¹, А. Ш. Галстян², Т. Ш. Юлдашев¹, В. Ф. Хамраев^{1,3,4}

¹Северо-Кавказский Федеральный Университет, ул. Пушкина, д. 1а, Ставрополь 355009, Россия

²Ставропольский Государственный Медицинский Университет, ул. Мира, д. 310, Ставрополь 355017, Россия

³Технический Университет Дортмунда, Отто-Ган-Штрассе 4а, Дортмунд 44227, Германия

⁴Институт Молекулярной Физиологии Макса Планка, Отто-Ган-Штрассе 11, Дортмунд 44227, Германия

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПУТЁМ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ТИМАНА. НОВЫЙ ПОДХОД К ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОМУ ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАНИЮ

Индолы и хинолины являются широко распространёнными гетероциклическими скаффолдами и встречаются в ряде природных и синтетических фармацевтических препаратов. В данном исследовании прелагается оригинальный метод построения гетероциклических соединений, в том числе индолохинолинового и индолоизохинолинового (криптолепинового) ряда перегруппировкой Тимана.

На стадии предварительных исследований нами был пересмотрен подход к ранее описанной перегруппировки Тимана, протекающей в присутствии кислоты при нагревании в растворителях. Подобные реакции требуют высоких температур, наличие сульфонилирующих агентов (таких как TsCL или NsCl), а также эквивалента основания (ТЭА, ДИПЭА и т. д.) [1].

Схема 1

$$R^{3}SO_{2}X$$

$$R^{1}$$

$$N^{-}C \equiv N \quad (R^{4} = alkyl) \quad (E)$$

$$R^{3}SO_{2}X$$

$$R^{1}$$

$$N^{-}C \equiv N \quad (R^{2} = H) \quad (C)$$

$$R^{1}$$

$$N^{-}R^{2}$$

$$R^{3}SO_{2}X$$

$$R^{1}$$

$$N^{-}C \equiv N \quad (R^{2} = H) \quad (C)$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}SO_{2}X$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}SO_{2}X$$

$$R^{1}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}SO_{2}X$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}SO_{2}X$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}SO_{2}X$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{4}$$

$$R^{4}$$

$$R^{2}$$

$$R^{3}$$

$$R^{4}$$

В качестве модельного соединения был выбран бензамидоксим. Подобная реакция протекает в ортофосфорной кислоте при кипении [2], однако выход реакции недостаточно высокий, что, по-видимому, связано с низкой конверсией амидоксима в мочевину. В связи с этим нами было предложено использовать полифосфорную кислоту как кислоту, а также

растворитель, выдерживающий нагревание до 200 °C. При нагревании амидоксима выше 90 °C происходит его полное растворение, однако конверсия остаётся низкой даже через 24 ч. Была проведена оптимизация условий (таблица 1), в которой были выбраны 85 % ПФК и 140 °C в течение 30 минут.

Таблица 1 Оптимизация условий реакции

Температура, °С	Реагент	Время, ч	Выход, %
100	H_3PO_4	24	12
90	ПФК	24	17
120	ПФК	24	56
120	ПФК	2	54
140	ПФК	2	98
140	ПФК	0.5	97
160	ПФК	0.5	91

Как видно из таблицы 2, оптимальные условия позволяют с наибольшим выходом получить целевую мочевину (схема 2). Более низкий выход при нагревании до 160 °C, возможно, объясняется термическим разложением образующейся мочевины в полифосфорной кислоте, а также гидролизом мочевины в соответствующий анилин и его дальнейшую термическую деградацию.

Схема 2

Также было изучено влияние электронных эффектов заместителей в ароматическом кольце. Оказалось, оптимальные условия наиболее хорошо подходят для любых субстратов. Заместитель в ароматическом кольце оказывает драматическое влияние. Так, реакционная способность падает в ряду: p-OH-C₆H₄ > o-Me-C₆H₄ \approx C₆H₅ > m-Br-C₆H₄ > p-NO₂-C₆H₄ > p-C₅H₄N (4-пиридил). Примечательно, что наличие сильной электроноакцепторной группы значительно снижает реакционную способность, в связи с чем лишь добавление POCl₃ приводит к целевому продукту при нагревании до 180 °C.

Исследование выполнено при поддержке совместного гранта «Михаил Ломоносов» Германской службы академических обменов (DAAD) и

Министерства высшего образования и науки Российский Федерации (№ 4.13488.2019/13.2).

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Plapinger R. F., Owens O. O. Notes The Reaction of Phosphorous-Containing Enzyme Inhibitors with Some Hydroxylamine Derivatives // J. Org. Chem. 1956. V. 21. Iss. 10. P. 1186 1187.
- 2. Garapon J., Sillion B., Bonnier J. M. Rearrangement de tiemann des amidoximes synthese de carbodiimides // Tetrahedron Letters. 1970. V. 11. Iss. 56. P. 4905 4908.

УДК 54.057; 615.28

А. В. Айдакова, И. С. Иванов, Д. О. Шаталов, С. А. Кедик

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ СИНТЕЗА СОЛЕЙ РАЗВЕТВЛЁННОГО ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА МИКРОФЛЮИДНЫМ СПОСОБОМ

Одной из актуальных проблем фармацевтической отрасли сегодня является поиск новых антимикробных веществ, а также высокоселективные способы их получения. В качестве перспективных соединений предложено использовать соли разветвленного олигогексаметиленгуанидина, а именно соль лимонной кислоты. В представленном обзоре рассматривается возможное направление синтеза цитрата с использованием микрофлюидных технологий для использования в стоматологии.

Из-за высоких темпов развития у микроорганизмов резистентности к существующим противомикробным веществам, а также вытекающее из этого вынужденное повышение концентраций и доз данных препаратов, сопряженное с опасностью токсического эффекта, в настоящее время одной из острых проблем является поиск новых высокоэффективных соединений [1]. Перспективными соединениями в рамках современной фармацевтики служат соединения алкиленгуанидинового происхождения, а именно соли разветвлённого олигогексаметиленгуанидина (ОГМГ), в частности цитраты. Они проявляют биоцидные свойства, обладают наименьшей токсичностью среди солей ОГМГ, широким спектром антимикробного действия и высокой биодоступностью, пролонгированностью действия, а так же имеют активность против микробных биоплёнок, которые зачастую осложняют

лечение заболеваний полости рта. Общеизвестным способом получения солей ОГМГ является многостадийный синтез с образованием на различных стадиях гидрохлорида, основания и карбоната ОГМГ. Итогом было не только долгое время проведения синтеза, но и низкое качество полученной соли, характеризующееся неоднородностью по молекулярно-массовым характеристикам и высоким количеством остаточных мономеров [2].

Чтобы повысить значения количественных и качественных показателей продуктов синтеза предполагается использовать метод получения соли без промежуточных стадий, а напрямую через карбонат, и проводить синтез с использованием проточных микрореакторов. Основными преимуществами микрофлюидных технологий является большое соотношение объема реагентов к реакционной площади поверхности (удельной площади капилляра), а также режим смешения реагентов — ламинарный, исключающий возникновение больших разрывов в значениях концентраций и температур в объёме и времени, что позволяет обеспечить высокую селективность процесса и снизить количество побочных продуктов, а значить повысит чистоту целевого продукта [3].

Приведённый способ получения цитрата олигогексаметиленгуанидина с использованием микрофлюидных технологий, позволяющих уменьшить временные затраты путём сокращения количества стадий, способствует образованию продукта с высокой степенью чистоты. Применение проточных реакторов, благодаря возможности корректировки условий синтеза (температура, время пребывания и соотношение реагентов), позволит варьировать степень разветвления и молекулярную массу продукта. Получаемая соль далее может быть использована в качестве фармацевтической субстанции.

- 1. Петерсен П. Э., Кузьмина Э. М. Распространенность стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровье полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения // DENTAL FORUM. 2017. № 1. С. 2–11.
- 2. Иванов И. С., Шаталов Д. О., Кедик С. А., Стерин И. В., Засыпкина Н. А. Способ проточного синтеза соли разветвленного олигогексаметиленгуанидина // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации». Орехово-Зуево, 29 ноября 2019. С. 88 89.
- 3. Микродиализ и микрофлюидика современные методы в биомедицинских исследованиях / А. В. Бервинова, Кулешова Л. М., Д. П. Завалиева [и др.] // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. № 5-2. С. 31–35.

УДК [547.856.1+546.7]:628.543

В. С. Селезнёв, К. И. Кобраков, Д. Н. Кузнецов

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», г. Москва, Россия

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ КРАСИТЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ МЕТИЛФЛОРОГЛЮЦИНА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ БИОЗАЩИТУ ТЕКСТИЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Обсуждаются результаты исследования по синтезу и изучению фунгицидных свойств азокрасителей, содержащих в структуре фрагмент 2,4,6 — тригидрокситолуола (метилфлороглюцин, МФГ). Приведены данные по корреляции фунгицидных свойств красителя с его хелатирующими свойствами.

Интерес к красителям, обладающим биоцидными, в частности, фунгицидными свойствами обусловлен возможностью совмещения двух технологический операций: колорирование и специальная отделка.

Тактика синтеза подобных красителей, как правило, заключается в поэтапном формировании в структуре молекулы хромофорного и биофорного фрагментов.

В настоящем сообщении приведены результаты исследований по синтезу и исследованию свойств моно- и бисазопроизводных метилфлороглюцина, технология опытного производства которого разработана в ИПХЭТ СО РАН.

Установлено, что фрагмент МФГ играет существенную роль в качестве свойствоопределяющего структурного элемента, обеспечивающего повышенную закрепляемость красителя на полиамидных и белковых волокнах, а также выраженную фунгицидную активность относительно штаммов грибов, развивающихся на текстильных материалах.

По результатам исследования хелатообразующих и фунгицидных свойств синтезированных азопроизводных выявлена корреляция между этими параметрами изученных соединений, что находится в соответствии с гипотезой [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Карцев В. Г. Концепция молекулярных механизмов действия гетерофункциональных пестицидов, как лигандноактивных агентов // Химия и технология пиридинсодержащих пестицидов: Сб. матер. / Отд. Ин-та Химической физики АН СССР. Черноголовка, 1988. С. 9 – 44.

2.2. Синтез наночастиц для медицины и косметики

УДК 544.77.052.21

Е. А. Есенина, А. В. Улитина, В. С. Макулова, И. А. Белова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ КОАГУЛЯЦИИ В ГИДРОЗОЛЯХ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ГАДОЛИНИЯ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В работе исследованы гидрозоли на основе кислородсодержащих соединений гадолиния. Определены их основные коллоидно-химические свойства, исследована кинетика коагуляции, определён порог быстрой коагуляции. Показаны особенности взаимодействия частиц дисперсной фазы гидрозоля при воздействии ультразвукового поля.

На сегодняшний день в медицине одним из самых эффективных методов диагностики заболеваний на ранней стадии по-прежнему остаётся магнитно-резонансная томография (MPT) с применением различных контрастных агентов.

В качестве контрастных агентов для MPT могут выступать парамагнитные вещества. Они необходимы для повышения точности визуализации внутренних органов, позволяют достоверно определить границы любых образований, а также их внутреннюю структуру. Так, в практике MPT-исследований широкое применение нашли контрастные агенты на основе соединений гадолиния (Gd).

В последнее время разработка контрастных агентов магнитно-резонансной томографии с высокой чувствительностью и расширенными функциональными возможностями представляет всё больший интерес. В работе [1] было показано, что наночастицы оксида гадолиния (Gd_2O_3) обладают весомыми преимуществами по сравнению с традиционно используемыми хелатными комплексами Gd^{3+} . Исходя из этого, нанокристаллический Gd_2O_3 является одним из наиболее перспективных контрастных агентов для MPT.

При этом существует довольно много способов получения наночастиц оксида гадолиния. Привлекающим внимание является золь-гель метод, в основе которого лежит получение материалов на основе нанодисперсных систем. Однако не все системы могут быть использованы в качестве прекурсоров. Применяемая дисперсная система должна соответствовать ряду требований, среди которых основным является агрегативная устойчивость системы, в том числе в присутствии электролитов.

В данной работе исследовали гидрозоль кислородсодержащих соединений гадолиния, полученный методом конденсации в соответствии с

методикой, описанной в работе [2]. Концентрация дисперсной фазы была определена методом фотометрического титрования и составила 20 г/л в пересчете на оксид элемента. Система агрегативно устойчива в широкой области рН: от 7,8 до 9,8, при этом частицы гидрозоля заряжены положительно, а величина ζ -потенциала составляет порядка 30 мB, из чего следует, что агрегацию частиц будут вызывать анионы электролитов.

Кинетику коагуляции разбавленных золей изучали турбидиметрическим методом, вводя в них различное количество электролита — нитрата натрия. По полученным кинетическим кривым были определены пороги быстрой коагуляции, которые составили около 30 ммоль/л и практически не изменялись при увеличении концентрации гидрозоля. Скорее всего, это говорит о том, что коагуляция в исследуемом гидрозоле протекает по концентрационному механизму.

Однако, коагуляция имеет некоторые особенности. При введении в гидрозоль электролита с концентрацией, меньшей, чем пороговое значение, агрегация частиц носит обратимый характер, а при концентрациях, превышающих порог быстрой коагуляции, агрегация частиц происходит с образованием прочных агрегатов, не разрушающихся при воздействии ультразвукового поля.

Таким образом, гидрозоли кислородсодержащих соединений гадолиния могут являться составной частью диагностических препаратов, в которых возможно содержание определённого количества электролита.

- 1. Bridot J. Hybrid gadolinium oxide nanoparticles: multimodal contrast agents for invivo imaging // Am. Chem. Soc. 2007. V. 129. P. 5076–5084.
- 2. Макулова В. С., Белова И. А., Гродский А. С., Григорьев Д. Ю. Модификация синтеза нанодисперсий кислородсодержащих соединений гадолиния // Сборник материалов Пятого междисциплинарного научного форума с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии». М.: ООО «Буки Веди». 2019. Т. І. С. 162 165 (Москва, 30 октября 1 ноября 2019 г.).

УДК 544.773.422 + 579.6

О. А. Вара, А. Ф. Кривощепов, И. А. Буторова, Е. Н. Фарносова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев д. 20, Россия

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОЗОЛЕЙ СЕРЕБРА, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ЭТОНИЕМ

Получены агрегативно устойчивые гидрозоли серебра с использованием в качестве стабилизатора катионного антисептика 1,2-этилен-бис-(N-диметилкарбодецилоксиметил) аммония дихлорида с размером частиц 18 нм. Данные гидрозоли оказывают эффективное ингибирующее действие на рост культур Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus.

1,2-этилен-бис-(N-диметилкарбодецилоксиметил) аммония дихлорид (Этоний) — это катионное ПАВ, относящееся к группе бисчетвертичных аммониевых солей, которое обладает хорошими бактериостатическими и бактерицидными свойствами. Данный катионный антисептик эффективен в отношении стрептококков, стафилококков, а также подавляет действие стафилококкового токсина.

Этоний находит широкое применение в медицине, например, 0.1 % - 0.2 % раствор применяется для лечения гнойных отитов и хронических тонзиллитов, а в концентрации 0.02 - 0.03 % используется при лечении заболеваний мочеполовых органов [1].

Из литературных источников [2] следует, что катионные антисептики можно использовать в качестве стабилизаторов гидрозолей различных металлов, что позволит получать не только устойчивые гидрозоли, но и, значительно повышать их микробиологическую активность.

В данной работе была разработана методика синтеза агрегативно устойчивых гидрозолей серебра боргидридным методом с использованием в качестве основного стабилизатора катионного антисептика Этония и в качестве со- ΠAB — Неонола $A\Phi$ 9-10.

Коллоидно-химические характеристики гидрозолей представлены в таблице 1.

Таблица 1 Коллоидно-химические характеристики гидрозолей серебра, стабилизированных Этонием

Концентра-	рН	Диапазон	Гидродинамиче-	Электрокинетиче-	
ция сере-		устойчиво-	ский радиус ча-	ский потенциал, мВ	
бра, % масс.		сти, рН	стиц, нм		
0,013	8,1	6,0-9,0	18	+10	

Была исследована микробиологическая активность методом цилиндров в отношении стандартных культур — Bacillus subtilis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans и Staphylococcus aureus — полученного гидрозоля, сконцентрированного в 3 раза гидрозоля методом нанофильтрации и растворов Этония в рабочей концентрации (0,1 % масс) и концентрациях, равных его концентрациям в гидрозолях. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 Зависимость зоны подавления роста микроорганизмов (отн. %) от концентрации гидрозолей и растворов Этония

	Е.	St.	Ps.	C.	В.
	Coli	Aureus	Aeruginosa	Albicans	Subtilis
Этоний р-р (С ₀)	10	14,3	0	17,1	0
Этоний р-р (3С ₀)	24,3	35,7	18,6	34,3	17,1
Γ идрозоль (C_0)	100	71,4	85,7	57,1	42,9
Γ идрозоль конц. $(3C_0)$	157,1	142,9	171,4	85,7	100
Этоний p-p (с рабочей C = 0,1 % масс)	42,9	51,4	32,9	57,1	31,4

Полученные образцы наиболее эффективно действуют на культуры St. aureus, E. coli, Ps. aeruginosa, и менее эффективно в отношении B. subtilis и C. Albicans. Также по результатам испытаний можно сделать вывод о том, что гидрозоли серебра, стабилизированные Этонием, проявляют совместное синергетное действие — их микробиологическая активность значительно превышает микробиологическую активность растворов Этония. Кроме того, зона ингибирования зависит от концентрации серебра в гидрозоле. Чем выше концентрация серебра, тем выше антимикробная активность.

Из таблицы видно, что гидрозоли серебра эффективнее ингибируют рост микроорганизмов, чем раствор Этония в рабочей концентрации. Следовательно, применение данных гидрозолей для лечения отоларингологических заболеваний будет более эффективным.

- 1. Гезунтерман П. И., Писько Г. Т., Наконечная Н. И. Актуальные вопросы отоларингологии. Киев, 1967. 265 с.
- 2. Шкаранова Е. А. Получение гидрозолей серебра с повышенной концентрацией: магистерская диссертация. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2017. 70 с.

В. Ю. Решетова¹, Н. Е. Седякина², И. А. Буторова¹, А. Ф. Кривощепов¹

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,

125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев д. 20, Россия

²Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ЗОЛЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА, СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ГУМИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ, И ОЦЕНКА ЕГО СВОЙСТВ

Получен золь наночастиц серебра с использованием в качестве восстановителя и стабилизатора гуминовых кислот. Определены такие показатели золя, как агрегативная устойчивость, распределение по размерам наночастиц, электрокинетический потенциал, а также минимальная противомикробная концентрация.

Золи наночастиц серебра, стабилизированные гуматами – солями гуминовых кислот (ГК), обладают высокой биологической активностью. Известно, что наночастицы серебра проявляют выраженные антимикробные и антиоксидантные свойства [1]. В последнее время коллоидное серебро особо широко применяют для лечения онкозаболеваний [2]. Весьма перспективно использование ГК в качестве восстановителя и высокомолекулярного стабилизатора коллоидного раствора серебра. В состав ГК входят как функциональные группы, способные к окислению, так и фрагменты, отвечающие за комплексообразование [3]. В свою очередь, гуматы, растворимые в воде, также обладают антибактериальной и антивирусной активностью, антиоксидантными, противовоспалительными свойствами, противовогналительными [4].

Золь наночастиц серебра повышенной концентрации (Ag 1 %, гумат калия (КГК) 0.9 %) получали методом химического восстановления ионов Ag^+ с помощью ГК в водной среде. Показатель pH золя составлял 9.15.

Агрегативная устойчивость золя определялась спектрофотометрическим методом. При фиксированной длине волны ($\lambda = 420$ нм) в течение 12 дней проводилась регистрация значений поглощения. Показано, что золь агрегативно устойчив в течение 12 дней.

Размеры наночастиц в золе определяли с помощью прибора Photocor-Complex. Принцип работы прибора основан на явлении динамического рассеяния света (метод фотонной корреляционной спектроскопии). Средний размер полученных наночастиц серебра составлял 10 нм.

Определение электрокинетического потенциала основано на измерении электрофоретической подвижности частиц с использованием эффекта Доплера. Электрокинетический потенциал частиц серебра, определённый на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern), составлял -10 мВ.

Оценка антибактерильной активности золя наночастиц серебра проводилась методом серийных разведений [5]. В качестве тест-штаммов использовали *Esherichia coli ATCC 25 922* и *Staphylococcus aureus FDA 209 P*.

Исследования показали, что полученный золь обладает высокой антибактериальной активностью в отношении исследованных тест-штаммов. При этом в отношении *Staphylococcus aureus FDA 209 P* минимальная ингибирующая концентрация составила 39,1 мкг/мл. В отношении *Esherichia coli ATCC 25 922* в диапазоне исследованных концентраций антимикробная активность была отмечена при концентрации 19,53 мкг/мл.

Таким образом, в процессе проведенных исследований был получен агрегативно устойчивый золь с повышенной концентрацией наночастиц серебра (Ag 1 %, КГК 0,9 %). Определена минимальная ингибирующая концентрация (МИК) полученного золя в отношении тест-штаммов Staphylococcus aureus FDA 209 P и Esherichia coli ATCC 25 922.

- 1. Al-Muhanna M. K. A., Preparation of Stable Sols of Silver Nanoparticles in Aqueous Pectin Solutions and Properties of the Sols / M. K. A. Al-Muhanna, K. S. Hileuskaya, V. I. Kulikouskaya, A. N. Kraskouski, V. E. Agabekov // Colloid Journal. 2015. V. 77. No. 6. P. 677 684.
- 2. Станишевская И. Е. Наночастицы серебра: получение и применение в медицинских целях / И. Е. Станишевская, А. М. Стойнова, А. И. Марахова, Я. М. Станишевский // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1. С. 66 69.
- 3. Лесничая М. В. Синтез серебросодержащих нанокомпозитов на основе гуминовых веществ бурого угля и их антиоксидантная активность / М. В. Лесничая, Г. П. Александрова, Г. Долмаа, А. Н. Сапожников, Б. Г. Сухов, Д. Рэгдэл, Б. А. Трофимов // Известия Академии наук. Серия химическая. 2014. Т. 456. № 1. С. 56 59.
- 4. Инишева Л. И. Особенности гуминовых кислот западносибирских торфов / Л. И. Инишева, Т. В. Ласукова, Г. В. Ларина // Вестник Кемеровского государственного университета. Биологические науки. 2014. Т. 1. № 4 (60). С. 67 71.
- 5. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания. Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.

УДК 616-006

К. С. Ширяева 1 , А. Ф. Кривощепов 1 , А. Г. Мешандин 2

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев д. 20, Россия ²Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана 121005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5а, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ГИДРОЗОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ИММУНОХИМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Одной из основных причин смертности человечества являются онкологические заболевания, поэтому выявление раковых опухолей на ранних стадиях заболевания является важнейшим аспектом в борьбе с онкологией. При возникновении злокачественной опухоли, в организме человека появляются специфические белки — онкомаркёры. Обнаружение данных белков позволяет своевременно начать лечение. Одним из экспресс-методов выявления наличия онкомаркёров в биологических жидкостях человека, является использование гидрозольных диагностикумов [1]. Целью настоящей работы являлось получение модифицированных гидрозолей гидроксида железа (III) и исследование возможности их использования в иммунохимического анализе онкомаркёров.

Была разработана методика синтеза высококонцентрированных, агрегативно устойчивых гидрозолей гидроксида железа (III) методом пептизации по реакции (1) с применением в качестве электролита-зарядчика триполифосфата натрия и в качестве стабилизатора поливинилпирролидона.

$$FeCl_3 + NH_4OH = Fe(OH)_3 \downarrow + NH_4Cl$$
 (1)

Также был синтезирован гидрозоль гексацианоферрата (II) железа (III) по реакции (2). Для пептизации осадка использовался триполифосфат натрия, в качестве модификатора поверхности частиц – поливинилпирролидон.

$$FeCl_3 + K_4[Fe(CN)_6] \rightarrow KFe[Fe(CN)_6] + 3KCl$$
 (2)

Коллоидно-химические характеристики полученных гидрозолей и их сравнение представлены в таблице 1.

Таблица 1 Коллоидно-химические характеристики золей

Гидрозоль	Концентрация, % масс.	Диапазон устой- чивости, рН	Гидродинами- ческий радиус частиц, нм	Электрокинети- ческий потен- циал, мВ
Fe(OH) ₃	0,2	2,0-9,5	41	-15

KFe[Fe(CN) ₆] 0,35	2,3-9	25	-20
--------------------------------	-------	----	-----

Полученные таким способом гидрозоли полностью удовлетворяют требованиям, предъявляемым к гидрозольным препаратам, используемым в качестве диагностикумов в иммунохимическом анализе. Они агрегативно устойчивы в диапазоне значений рН, соответствующих биологическим жидкостям человека (моча, кровь, плазма) имеют интенсивную красно-коричневую окраску, методика их получения достаточно проста. При адсорбционном модифицировании поверхности частиц белками антител золи сохраняют свою агрегативную устойчивость. При введении в такие гидрозоли жидкостей, содержащих онкомаркёры, последние при взаимодействии с белками антител связывают частицы золя, вызывая их седиментацию.

В ходе эксперимента была поставлена реакция агтлютинации в двух параллелях с полученными гидрозольными препаратами. В качестве онкомаркёров рака мочевого пузыря использовался ТАРА-1 (CD81), представляющий собой поверхностный белок, экспрессирующийся на поверхности β-клеток, а также Т-клеток. Результаты постановки реакций представлены на рисунках 1, 2.



Рис. 1 — Реакция агглютинации с гидрозольным препаратом гидрозоля гидроксида железа (III), концентрация антигена 5 нг/мл



Рис. 2 — Реакция агглютинации с гидрозольным препаратом гидрозоля берлинской лазури, концентрация антигена 5 нг/мл

Таким образом, ходе исследования была подтверждена возможность использования, полученного гидрозольного препарата в иммунохимическом анализе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. № 2170434 Российская Федерация. МПК С 02 К 01 №33/551, 33/53. Способ агглютинационного иммунологического анализа / Мешандин А. Г.; заявитель и патентообладатель Мешандин А. Г. № 96118266/14; заявл. 12.09.96. // Изобретения (Заявки и патенты). 2001. № 19 (II ч.). 311 с.

УДК 542.8

А. Н. Степакова, А. В. Кухаренко, К. И. Киенская

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев д. 20, Россия

СИНТЕЗ НАНОДИСПЕРСИЙ СЕРЕБРА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПОНЕНТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Биосинтез нанодисперсий серебра с помощью экстрактов растении требует оптимизации условий экстракции.

Наночастицы благородных металлов обладают уникальными физикохимическими, оптоэлектронными и биохимическими свойствами. Они используются для различных целей в фармацевтике. Среди металлов, образующих наночастицы, серебро привлекает внимание, благодаря своим свойствам, например, высокой антибактериальной активности и возможностью специфической доставки препаратов в организм человека.

Существует множество физических и химических способов синтеза наночастиц серебра, но они обладают рядом недостатков с точки зрения их фармацевтического использования. Биосинтез является оптимальным способом получения наночастиц серебра. Его можно осуществить, используя экстракты растений, микроорганизмы, а также выделение из растительного сырья. Наиболее доступным из этих способов является биосинтез с использованием экстрактов растений. Поэтому существует необходимость оптимизации условий синтеза наночастиц серебра с использованием экстрактов растительного сырья.

Сначала осуществляли синтез нанодисперсии серебра следующим образом: навеску растительного сырья массой 0,2 г помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, приливали 10 мл растворителя и оставляли на 24 часа отстаиваться при комнатной температуре в месте без доступа света. После этого полученный экстракт фильтровали через фильтр в мерную колбу вместимостью 10 мл. Водный раствор нитрата серебра концентрацией 1 ммоль/л смешивается с полученным экстрактом в соотношении 9:1. Раствор постоянно перемешивается при комнатной температуре в течение 6 часов. На рисунке представлен спектр полученной нанодисперсии, длина волны на максимуме поглощения 440 нм.

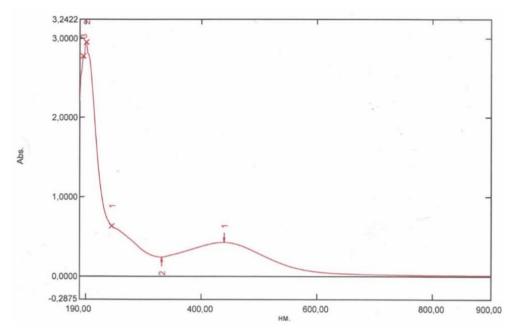


Рис. 1 – Спектр поглощения в видимой области полученной нанодисперсии

На первом этапе работы был осуществлен выбор растительного сырья. Представители семейства Яснотковые (Lamiáceae) богаты компонентами фенольного и терпеноидного ряда, которые способны восстанавливать серебро. Для исследования были взяты шалфей, чабрец и мята. Образование золя серебра наблюдалось при взаимодействии нитрата серебра с шалфеем и чабрецом. Дальнейшие исследования проводились на шалфее.

Время экстракции влияет на количество компонентов, которые могут переходить в раствор, следовательно, оказывает влияние на время синтеза. Так, при отношении сухое сырьё:растворитель 1:10, с использованием способа мацерации, оптимальное время экстракции оказалось равным 40 минут.

Способ экстракции также оказывает влияние на время реакции. Был опробован способ ультразвуковой экстракции. Использование ультразвуковой экстракции позволяет сократить время экстракции до 15 минут без потери эффективности.

Таким образом, в данной работе был осуществлён подбор растительного сырья и условий экстракции метаболитов из растительного сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pirtarighat S., Ghannadnia M., Baghshahi S. Green synthesis of silver nanoparticles using the plant extract of Salvia spinosa grown in vitro and their antibacterial activity assessment / Journal of Nanostructure in Chemistry. 2019. V. 9. P. 1-9. DOI: 10.1007/s40097-018-0291-4

УДК 544.77.051.5+546.56-121+615.281.9

А. Ю. Наумова, В. А. Веснина, Т. В. Тихонова, Кривощепов А.Ф.

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев д. 20, Россия

СИНТЕЗ БИМЕТАЛЛИЧЕСКИХ ГИДРОЗОЛЕЙ МЕДИ И СЕРЕБРА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОЛЕЙ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ

В работе предложен метод стабилизации биметаллических гидрозолей меди и серебра натриевыми солями гуминовых кислот. Полученные гидрозоли агрегативно устойчивы в течение долгого времени. Изучено влияние концентрации наночастиц на антибактериальные свойства гидрозолей.

Благодаря своим антибактериальным и бактериостатическим свойствам, наночастицы благородных металлов всё больше используют в медицине. Особый интерес представляют биметаллические наночастицы Cu-Ag. Применение чисто медных гидрозолей затруднено в связи с их крайней неустойчивостью. В работе [1] показано, что комбинация серебра с медью предотвращает окисление меди кислородом и позволяет получать агрегативно устойчивые гидрозоли. Основываясь на данной работе, методом химического восстановления в растворе были получены биметаллические гидрозоли медь—серебро (таблица 1). В качестве восстановителя использовали мягкий и нетоксичный агент — глюкоза.

Процесс восстановления меди и серебра может быть описан следующими уравнениями:

$$2Ag^{+}+H_{2}O+C_{6}H_{12}O_{6}=C_{6}H_{12}O_{7}+2Ag^{0}+2H^{+}$$
 (1)

$$Cu^{2+} + H_2O + C_6H_{12}O_6 = C_6H_{12}O_7 + Cu^0 + 2H^+$$
 (2)

$$Cu^0 + 2Ag^+ = Cu^{2+} + Ag^0$$
 (3)

В литературных источниках имеется небольшое число работ, в которых отмечены попытки использовать гуминовые кислоты в роли стабилизаторов и восстановителей частиц серебра. Как и наночастицы серебра, гуминовые кислоты обладают бактерицидными свойствами, поэтому совместное их применение может привести к синергетическому усилению этих свойств [2].

Установлено, что гидрозоли с содержанием наночастиц меди $0,015\,\%$ масс. и серебра $0.005\,\%$ масс. при стабилизациигуматом натрия выше $0,1\,\%$ масс., стабильны более $30\,$ дней.

Диско-диффузионным методом, описанным в работе [3], определена антимикробная активность полученных золей.

Гидрозоли с содержанием наночастиц меди $0,015\,\%$ масс. и серебра $0,005\,\%$ масс. на $100\,$ мл золя не проявили микробиологической активности. Гидрозоли с содержанием наночастиц меди $0,06\,\%$ масс. и серебра $0.02\,\%$ масс. на $100\,$ мл золя при добавлении $0,32\,\%$ гумата натрия стабильны в течение $10\,$ дней и проявляют слабую антимикробную активность по отношению к *Escherichia coli* – зона угнетения роста около $12\,$ мм.

Таблица 1 Исходные компоненты, используемые для синтеза гидрозоля медь — серебро

Вещество	Содержание в гидрозоле, % масс.
CuSO ₄ ·5H ₂ O	0.06 - 0.07
AgNO ₃	0,006 - 0,008
C ₆ H ₁₂ O ₆	0,2-0,25
NaOH	± 0,17
H ₂ O	не менее 78,5
1,5 % раствор NаГК	0 – 21

Средний размер частиц в синтезированных гидрозолях лежит в пределах 70-110 нм.

- 1. Synthesis of Cu core Ag shell nanoparticles using chemical reduction method / D. C. Trinh, T. M. D. Dang, K. K. Huynh [et al.] //Adv. Nat. Sci: Nanosci. Nanotech. V. 6. No. 2. 2015. Art. 025018. P. 1–5. DOI: 10.1088/2043-6262/6/2/025018.
- 2. Синтетические фульваты как восстановитель в реакции образования кластеров серебра / В. А. Литвин, С. Н. Шишкина, К. В. Федоренко [и др.] // В сб. материала за V международную научную практичную конференцию «Основные проблемы в современной науке 2019». София, 2009. Т. 18. С. 19–23.
- 3. Микробиология. Лабораторный практикум: учебное пособие / И. А. Буторова, К. И. Киенская, Е. С. Бабусенко [и др.]. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2019. 79 с.

УДК 620.3 544.773.422 579.61 547.992.2

Е. А. Шароватова, А. Ф. Кривощепов, И. А. Буторова, Т. В. Тихонова, В. В. Смагина

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ГИДРОЗОЛЕЙ СЕРЕБРА, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ГУМИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ, НА ИХ АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ

Синтезированы высококонцентрированные гидрозоли серебра с использованием в качестве стабилизатора натриевой соли гуминовых кислот. На основе этих золей методом гидрофильной сушки получен легко пептизирующийся в воде ксерогель. Показана высокая антимикробная активность как исходных гидрозолей, так и гидрозолей, восстановленных из ксерогеля.

Интерес к гидрозолям серебра (ГС) обусловлен высокой микробиологической активностью наночастиц серебра (НЧ), сопоставимой и превышающей действие антибиотиков [1]. В работе в качестве восстановителя и стабилизатора ГС были использованы натриевые соли гуминовых кислот (NаГК) торфа, которые также обладают антибактериальным и противогрибковым действием [2]. Их использование позволяет получать агрегативно устойчивые ГС с повышенной концентрацией серебра (более 1 %). На основе высококонцентрированных ГС методом гидрофильной сушки был получен легко пептизирующийся в воде ксерогель. Целью работы было исследование влияния концентрации свежеприготовленного ГС (ГС 1) и ГС полученного пептизацией ксерогеля (ГС2) на их антимикробную активность. Причем ксерогель был синтезирован 04.2019 и хранился в холодильнике в течение года. Коллоидно-химические характеристики полученных ГС представлены в таблице 1.

Таблица 1 Коллоидно-химические характеристики гидрозолей серебра

Золь	Концентрация Ag, % масс	Концентра- ция NаГК, % масс	рН	ζ-потен- циал, мВ	Гидродинамиче- ский размер ча- стиц, нм
ГС1	1	0,44	8,1	-10	10
ГС2	0,5	0,50	8,0	-10	17

Для определения антимикробной активности и минимальной подавляющей концентрации (МПК) гидрозолей применяли метод серийных разведений [3]. В работе были использованы лабораторные культуры *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* FDA 209P, *P. aeruginosa* ВКПМ – В-8243, *C. albicans* ATCC 885-653, *B. subtilis* ВКПМ – В-13183. Тест-культуры микроорганизмов предварительно выращивали в течение 24 часов при 35 °C в пробирках

со скошенным агаром (L-агар для *S. aureus*, *B. subtilis* и *E. coli*, среда Сабуро для *C. albicans*, среда Кинг для *P. aeruginosa*).

Для определения наличия роста микроорганизма пробирки с посевами просматривали в проходящем свете, при затруднении производили рассев инкубированных образцов разведений на агаризованные питательные среды и контроль роста культур. О полном ингибировании роста микроорганизма судили по отсутствию роста тест-штаммов.

Результаты исследования приведены в таблице 2. Определены МПК в отношении всех культур микроорганизмов.

Таблица 2 Области проявления микробиологической активности гидрозолей серебра

	нтрация ребра, %	Esche co		Staphy cus a		Pseud nas d gin	ieru-	Candi bic		Bac sub	
ГС1	ГС2	ГС1	ГС2	ГС1	ГС2	ГС1	ГС2	ГС1	ГС2	ГС1	ГС2
0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	0,5	_	1	_	1	-	1	_	1	-	_
0,25	0,25	_	1	_	1	-	1	_	1	-	_
0,125	0,125	_	ı	_	l	_	I	_	ı	ı	
0,0625	0,0625	_	ı	_	l	_	I	+	ı	ı	
0,0312	0,0312	_	ı	_	l	+	I	+	+	ı	
0,0156	0,0156	\nearrow	-	><	-	\nearrow	-	><	+	\times	_
0,0078	0,0078	\times	-	\nearrow	+	\times	-	><	+	X	_
0,0039	0,0039	>	_		+		+		+	\times	+
0,00195	0,00195		+		+		+		+	>	+
«-» – отсутствие роста; «+» – рост микроорганизмов, «Х» – нет данных.											

Установлена высокая антимикробная активность и определены МПК гидрозолей серебра, стабилизированных водорастворимыми солями гуминовых кислот, в отношении таких санитарно-показательных микроорганизмов как $E.\ coli,\ S.\ aureus,\ P.\ aeruginosa,\ C.\ albicans\ и\ B.\ subtilis.$ Показано, что ΓC , полученные пептизацией ксерогеля, и свежеприготовленные имеют сопоставимую микробиологическую активность, что является перспективным при разработке и производстве фармацевтических и косметических средств.

- 1. Бернавски 3. Коллоидное серебро натуральный заменитель антибиотиков. М.: Корал Клаб. 2006. 24 с.
- 2. Антимикробная активность гумата натрия, выделенного из торфа / Р. Р. Исматова, А. У. Зиганшин, Л. Т. Мусина // Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 5. С. 493 495.
- 3. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания. Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.

УДК 615.014.6: 615.032: 54.057

А. Д. Широких, А. А. Фенин, Э. П. Магомедбеков, М. Ю. Королёва, Е. В. Юртов

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

РАДИАЦИОННАЯ СТОЙКОСТЬ ТВЁРДЫХ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ НОСИТЕЛЕЙ РАДИОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Рассмотрено влияние воздействия радиационного облучения на твёрдые липидные наночастицы (ТЛН) на основе стеариновой кислоты, применяемые в качестве носителей для адресной доставки лекарственных препаратов. Изучена химическая структура и средний размер твёрдых липидных наночастиц до и после воздействия на них дозы, сопоставимой с применяемой при лучевой терапии и диагностике.

Одним из наиболее эффективных и перспективных способов лечения и диагностики раковых новообразований является лучевая терапия и введение радиоактивных меток, однако, их применение сопряжено с рядом проблем, среди которых — адресная доставка радиоактивного препарата в поражённый орган.

Липидные наночастицы являются перспективными носителями химических соединений для лечения и диагностики онкологических заболеваний [1-4]. ТЛН могут быть получены на основе стеариновой кислоты, которая не оказывает токсического воздействия на организм человека.

Твёрдые липидные наночастицы были получены из стеариновой кислоты методом температурной инверсии фаз с добавлением смеси поверхностно-активных веществ (Tween 60 и Span 60) в количестве 12,5 % мас. и физиологического раствора (0,15 M NaCl в воде) в качестве водной фазы.

Исследования радиационной стойкости проводили путём облучения образца с помощью рентгеновской трубки БХВ 6-Мо (анодный ток 50 мА, напряжение 40 кВ) с мощностью поглощенной дозы 3 Гр/с в течение 100 с.

Для определения стабильности наночастиц после воздействия поглощенной дозы 300 Гр проводили анализ их молекулярной структуры методом ИК-спектроскопии и размеров методом динамического светорассеяния.

Средний размер агрегатов синтезированных ТЛН составлял 150 нм. После облучения наблюдается их незначительное увеличение до 165 нм, что находится в пределах погрешности измерения.

На ИК-спектрах ТЛН до и после облучения не наблюдается сдвигов, появления или исчезновения пиков, что говорит о том, что в процессе облучения молекулярная структура ТЛН сохраняется. Наблюдаются пики, соответствующие Tween 60 (950, 1100, 1350, 2850, 2900, 3440 см $^{-1}$), Span 60 (1150, 1470, 2850, 2900, 3440 см $^{-1}$), стеариновой кислоте (1700, 2850,

 2900 см^{-1}), а также широкий пик на 3400 см^{-1} , соответствующий водной фазе (рисунок 1).

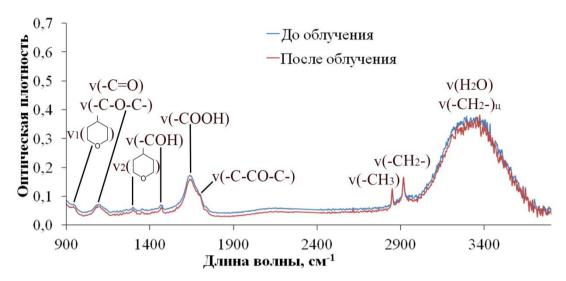


Рис. 1 – ИК-спектр твёрдых липидных наночастиц до и после облучения.

Таким образом, ТЛН на основе стеариновой кислоты демонстрируют высокую устойчивость по отношению к радиоактивному излучению, что делает их перспективным типом носителей для адресной доставки радиоактивных препаратов для лучевой диагностики и противоопухолевой терапии.

- 1. Koroleva M., Gorbachevski O., Yurtov E. Preparation and characterization of lipid microcapsules coated with $SiO_2@Al_2O_3$ core-shell nanoparticles as carries for lipophilic drug delivery // Materials Chemistry and Physics. 2017. V. 202. P. 1-6. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2017.08.065
- 2. Королева М. Ю., Наговицына Т. Ю., Быданов Д. А., Юртов Е. В. Прямые наноэмульсии, стабилизированные смесями неионогенных ПАВ // Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 38. № 4. С. 119-125.
- 3. Koroleva M., Nagovitsina T., Yurtov E. Nanoemulsions stabilized by nonionic surfactants: Stability and degradation mechanisms // Physical Chemistry Chemical Physics. 2018. V. 20. Iss. 15. P. 10369 10377. DOI: 10.1039/c7cp07626f
- 4. Koroleva M. Yu., Nagovitsina T. Yu., Yurtov E. V. Properties of nanocapsules obtained from oil-in-water nanoemulsions // Mendeleev Communications. 2015. V. 25. Iss. 5. P. 389 390. DOI: 10.1016/j.mencom.2015.09.026

УДК 544.35+544.773.32

Е. В. Мищенко, М. Ю. Королёва, Е. В. Юртов

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ НАНОЭМУЛЬСИИ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ TWEEN 60 И SPAN 60

Наноэмульсии получали методом температурной инверсии фаз в системе углеводородное масло (УВМ) — Tween 60/Span 60 — водный раствор NaCl. Средний размер капель дисперсной фазы в наноэмульсиях составлял 30 нм. Показано, что в диапазоне температур 25-60 °C наноэмульсии устойчивы к агрегации и обратной седиментации.

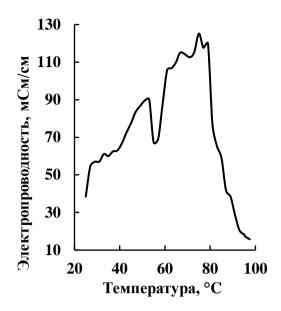
Липидные частицы являются перспективными носителями для доставки липофильных лекарственных препаратов [1, 2]. Наноэмульсии и нанокапсулы проявляют высокую стабильность, а также способны включать большое количество лекарственных средств и обеспечивать их пролонгированные высвобождение [3, 4].

Наноэмульсии были получены методом температурной инверсии фаз. Исследовалась система, состоящая из 25 об. % УВМ (Britol 20), смеси Tween 60 и Span 60-12,5 об. %, 0,15 М водного раствора NaCl. Мольное соотношение Tween 60/Span 60 равно 0,76.

Температуру инверсии фаз в эмульсии определяли кондуктометрическим методом: прямую наноэмульсию нагревали от 20 до 98 °C при интенсивном перемешивании и измеряли электропроводность.

Высокая электропроводность при низкой температуре свидетельствует об образовании наноэмульсии М/В (рисунок 1). При увеличении температуры происходит возрастание электропроводности наноэмульсии из-за роста электропроводности раствора NaCl. При температуре 79 – 82 °C электропроводность резко уменьшается, что свидетельствует об инверсии фаз и образовании эмульсии В/М. Таким образом, область существования наноэмульсии М/В, стабилизированной Tween 60 и Span 60, это диапазон температур ниже 80 °C.

Для определения температурной устойчивости наноэмульсию разбавляли в 10 раз 0,15 M раствором NaCl, затем дважды нагревали и охлаждали в диапазоне от 20 до 60 °C. Размеры капель наноэмульсии определяли методом динамического светорассеяния. Зависимость среднего диаметра капель представлена на рисунке 2.



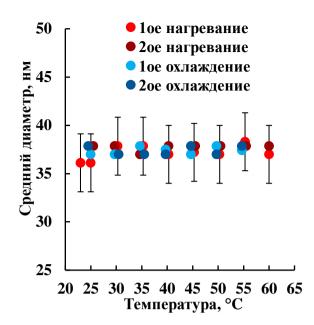


Рис. 1 — Зависимость электро- проводности наноэмульсии от температуры

Рис. 2 – Зависимости размера капель наноэмульсии от температуры

Средний диаметр нанокапель изменялся в пределах точности измерений, что свидетельствует о высокой стабильности наноэмульсии к агрегации и обратной седиментации в диапазоне температур 20-60 °C.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке $P\Phi\Phi U$ и МНТИ в рамках научного проекта № 19-53-06014.

- 1. Koroleva M., Gorbachevski O., Yurtov E. Preparation and characterization of lipid microcapsules coated with $SiO_2@Al_2O_3$ core-shell nanoparticles as carries for lipophilic drug delivery // Materials Chemistry and Physics. 2017. V. 202. P. 1-6. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2017.08.065
- 2. Мищенко Е. В., Гилёва А. М., Сапач А. Ю., Курбанова Л. А., Марквичева Е. А., Королёва М. Ю. Липидные нано- и микрочастицы для доставки противораковых лекарственных соединений // Успехи в химии и химической технологии. 2019. Т. 33. № 10 (220). С. 32–34.
- 3. Koroleva M., Nagovitsina T., Yurtov E. Nanoemulsions stabilized by nonionic surfactants: Stability and degradation mechanisms // Physical Chemistry Chemical Physics. 2018. V. 20. Iss. 15. P. 10369 10377. DOI: 10.1039/c7cp07626f
- 4. Королева М. Ю., Наговицына Т. Ю., Быданов Д. А., Юртов Е. В. Прямые наноэмульсии, стабилизированные смесями неионогенных ПАВ // Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 38. № 4. С. 119 125.

УДК 620.3

Х. А. Алхилали, М. П. Зайцева, И. С. Нехаевский, А. Г. Мурадова, Е. В. Юртов

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9, Россия

ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ Fe₃O₄

Разработан способ функционализации поверхности наночастиц Fe_3O_4 различной дисперсности с флуоресцентным красителем флуоресценном. Поверхностная функционализация наночастиц Fe_3O_4 состоит из трёх этапов: получение бромпроизводного флуоресценна, аминирование поверхности наночастиц Fe_3O_4 и получение люминесцентных магнитных композиционных наночастиц.

В настоящее время, люминесцентные магнитные наночастицы на основе оксида железа являются потенциальной областью исследований и привлекли большое внимание учёных и инженеров благодаря их широкому применению в различных областях науки и техники [1].

Наночастицы оксидов железа агрегативно неустойчивы в жидких средах, что ограничивает возможности их применения. Для повышения устойчивости наночастиц одним из возможных путей решения является модифицирование поверхности [2]. Использование в качестве неорганического покрытия SiO_2 позволяет повысить их биосовместимость, защитить от окисления в кислой среде, предотвратить агрегацию, создать дополнительные возможности функционализации для конкретных целей.

Существует большое разнообразие флуоресцентных красителей. Среди их разнообразия следует выделить доступный и дешевый краситель флуоресцеин. Разработка композиционных магнитных наночастиц химически связанных с производным флуоресцеина является актуальной задачей.

В данной работе были получены получение флуоресцентные композиционные магнитные наночастицы различной дисперсности и исследованы их фотолюминесцентные свойства.

Анализ ИК-спектров показал наличие связей Fe-O (573, 584 и 577 см⁻¹) у всех образцов порошков наночастиц. На спектре порошков наночастиц, покрытых оболочкой SiO₂ присутствовали пики сильных валентных колебаний Si-O-Si (1095 см⁻¹) и Si-C (463 и 806 см⁻¹) и C-C (953 см⁻¹), что доказывает образование оболочки SiO₂ на поверхности наночастиц. Раздвоенный пик в области от 3000 до 3500 см⁻¹ говорит об образовании связи $-C-NH_2$ (первичного амина). В остальном же характер спектра наночастиц с аминированной поверхностью и нанокомпозитов Fe₃O₄@SiO₂ совпадают, что говорит об образовании на поверхности наночастиц слоя оболочки SiO₂ и даёт нам возможность говорить об

образовании нанокомпозита $Fe_3O_4@SiO_2$ с тонкой оболочкой. Получены спектры фотолюминесценции образцов нанопорошков Fe_3O_4 с размером ядра от 40 -100 нм с аминированной поверхностью и модифицированных с этиловым эфиром—О—бромэтилафлуоресцеина.

Установлено, что при увеличении размера ядра Fe_3O_4 от 40 до 100 нм композиционных наночастиц $Fe_3O_4@SiO_2$ с толщиной оболочки SiO_2 , равной 20-25 нм, интенсивность флуоресценции увеличивается в 2 раза. Установлено, что при увеличении размера ядра $Fe_3O_4@SiO_2$ с тонкой оболочкой интенсивность увеличивается на 20%, при этом с размером ядра 100 нм наблюдается два пика интенсивности и смещение длин волн испускания от 550 нм до 430 и 530 нм. Установлено, что при сравнении порошков структур $Fe_3O_4@SiO_2$ с различной толщиной оболочки увеличивается интенсивность люминесценции с уменьшением толщины оболочки, появляются два пика интенсивности и смещается максимум пика люминесценции от 550 до 450 нм.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Tsai H. Y., Li S. Y., Fuh C. B. Magnetofluorescent nanocomposites and quantum dots used for optimal application in magnetic fluorescence-linked immunoassay// Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2018. No. 410(7). C. 1923 1929.
- 2. Muradova A. G., Zaytseva M. P., Sharapaev A. I., Yurtov E. V. Influence of temperature and synthesis time on shape and size distribution of Fe_3O_4 nanoparticles obtained by ageing method // Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects. 2016. V. 509. P. 229 234.

УДК 544.77

С. В. Шулаев, Н. М. Мурашова

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9, Россия

НАНОКОМПОЗИТ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ЛЕЦИТИН – СМЕСЬ МАСЕЛ – ВОДА – СУБМИКРОННЫЕ ЧАСТИЦЫ СиО

Разработана методика получения нанокомпозита на основе жидкого кристалла в системе лецитин – жирное растительное масло – эфирное масло – вода и субмикронных частиц оксидов металлов, исследованы реологические свойства полученных образцов.

Мицеллярные системы, микроэмульсии и жидкие кристаллы, образованные различными типами поверхностно-активных веществ, могут использоваться как носители для адресной доставки лекарственных веществ [1]. Актуальность работы обусловлена высоким интересом учёных к созданию и изучению нанокомпозитов с участием биомолекул. Такие бионанокомпозиты перспективны для медицинского применения. В качестве биомолекул предлагается лецитин — липидный компонент биомембран, способный к образованию мицелл, микроэмульсий и жидких кристаллов.

Одной из особенностей жидких кристаллов в системе лецитин — масло — вода, как носителя лекарственных веществ, является высокая вязкость (до сотен Па·с при низких скоростях сдвига). Это даёт возможность включения в состав композиции твёрдых частиц (как микро-, так и наночастиц) в концентрации порядка единиц мас. % без потери устойчивости к агрегации и седиментации.

Ранее на кафедре НМНТ была разработана жидкокристаллическая композиция для трансдермальной доставки биологически активных веществ, содержащая лецитин, воду, жирное растительное масло и эфирное растительное масло [2]. Перспективным подходом является применение действующих веществ в составе такой композиции в форме нано- и микрочастиц.

Целью данной работы является разработка методики получения нанокомпозита на основе жидкого кристалла лецитина и субмикронных частиц оксидов металлов, обладающих бактерицидным действием, таких как CuO, ZnO и др.

Для получения субмикронных частиц оксида меди применялся механический способ измельчения. Выбор способа измельчения обусловлен тем, что механическое измельчение — простой и понятный для технологов процесс, он легко масшабируется. Использовалась планетарная микромельница модели Pulverisette7 premium line. Измельчение проводили в водной среде. Анализ размера частиц проводили с помощью Zetasizer Nano ZS. Были получены частицы CuO со средним размером 175±26 нм.

Была разработана простая и легко масштабируемая методика получения нанокомпозита. Основные операции следующие.

- 1. В две стеклянные ёмкости вносят навеску лецитина в количествах, соответствующих половине от расчётного.
- 2. В первой емкости в течениё 15-20 мин. производят интенсивное перемешивание полученных наночастиц оксида меди с водой при комнатной температуре.
- 3. Затем в первую ёмкость добавляем лецитин и перемешиваем полученную массу до получения гомогенной смеси в течение 1 часа при комнатной температуре. При этом необходимо добиваться равномерного распределения частиц CuO.

- 4. Во вторую ёмкость добавляем смесь масла авокадо и эфирного масла чайного дерева и перемешивали лецитин с маслами 3 часа при температуре 40 °C до получения гомогенной смеси.
- 5. Затем содержимое обеих ёмкостей соединяем и перемешиваем до получения однородной системы в течениё 30-50 мин.

Общее время получения образца составляло примерно 2,5 часа.

По приведенной методике были получены серии образцов нанокомпозитов на основе субмикронных частиц оксидов меди и жидкого кристалла лецитина в системе лецитин — жирное растительное масло — эфирное растительное масло — вода. Были исследованы кривые течения образцов при температурах 25 и 37 °C.

Полученные результаты являются основой для создания новых медицинских и косметических средств, содержащих субмикронные и наночастицы оксидов металлов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Мурашова Н. М., Трофимова Е. С., Юртов Е. В. Динамика научных публикаций по применению наночастиц и наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ // Наноиндустрия. 2019. Т. 12. № 1(87). С. 24 38.
- 2. Мурашова Н. М. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы лецитина как системы для трансдермальной доставки лекарственных веществ / Н. М. Мурашова, Е. С. Трофимова, М. Ю. Костюченко, Е. Д. Мезина, Е. В. Юртов // Российские нанотехнологии. 2019. Т. 14. № 1–2. С. 69 75.

УДК 544.77.022.533

Н. А. Елина^{1,2}, М. А. Головащенко¹, А. Н. Кусков¹

МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ЛИПОСОМ ДЛЯ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

Получены липосомальные системы доставки, сформированные соевыми фосфолипидами, для инкапсулирования фотосенсибилизаторов. Продемонстрирована возможность модификации поверхности липосом различными амфифильными производными поли-N-винилпирролидона. С использованием методов динамического рассеяния света и электронной микроскопии охарактеризованы основные физико-химические свойства

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

²АО «СВОБОДА», г. Москва, Россия

нативных и модифицированных липосомальных носителей и исследована их стабильность.

Ключевые слова: липосомы, фосфолипиды, поли-N-винилпирролидон, фотосенсибилизаторы, фотодинамическая терапия, амфифильные полимеры

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) находит всё более широкое применение для лечения онкологических заболеваний вследствие своей высокой эффективности и относительно высокой безопасности [1]. Кроме того, поскольку накопление фотосенсибилизаторов в опухолевой ткани является высокоселективным, их флуоресценция под действием света может применяться для метода обнаружения опухолей кожи с плохо определёнными границами [2].

Другим перспективным направлением применения ФДТ является дерматология, в частности косметология [3]. Как известно, роговой слой кожи представляет собой естественный защитный барьер, который препятствует пенетрации различных веществ в более глубокие слои дермы.

С целью увеличения биодоступности, улучшения фармакокинетики и повышения эффективности фотосенсибилизаторов перспективным является применение их новых липосомальных систем доставки. Подобные везикулярные носители обладают рядом преимуществ, таких как контролируемое выделение активного агента, его пролонгированное действие и низкий раздражающий потенциал при увеличенной локальной концентрации, предохранение инкапсулированного вещества от процессов побочной биодеградации, а также солюбилизация плохорастворимых веществ [4]. Однако косметическое применение таких препаратов может иметь ряд ограничений по глубине проникновения активных веществ в слои кожи. Для обеспечения и контроля новых свойств липосомальных носителей регулируют их липидный состав или модифицируют поверхность липосом различными природными и синтетическими полимерами [5].

Цель данной работы заключается в получении и исследовании липосомальных дисперсных систем на основе соевых фосфолипидов с модифицированной амфифильными полимерами различного строения поверхностью.

В качестве исходного сырья в работе использовали соевые фосфолипиды марки Lipoid (Германия) с различным содержанием фосфатидилхолина (40 и 75 % масс.), а также лецитин Carl Roth (Германия) с содержанием фосфолипидов более 97 %. В качестве полимера для модификации липосомальных мембран использовали амфифильные производные поли-N-винил-пирролидона с одной октадецильной гидрофобной группой и молекулярной массой гидрофильного полимерного фрагмента 1, 6, 10 и 12 кДа, синтезированные на кафедре биоматериалов РХТУ им. Д. И. Менделеева.

Липосомы получали методом гидратации липидной плёнки из смесей липидов в различном мольном соотношении с последующей ультразвуковой обработкой при температуре выше температуры фазового перехода. Модификацию липосомальных мембран амфифильными полимерами осуществляли добавлением различных количеств полимера к смеси липидов с одновременным формированием липидной плёнки. Для гомогенизации частиц и дополнительной стерилизации осуществляли продавливание липосомальной системы через фильтрационную мембрану с диаметром пор 0,22 мкм (Millipore (США)). Размер образующихся нативных и модифицированных липосом определяли методом динамического светорассеяния, а их визуализацию проводили методами электронной микроскопии. Размер всех полученных образцов липосом не превышал 200 нм, при содержании амфифильных полимеров в образцах модифицированных липосом до 10 мол. %.

Таким образом, в ходе выполнения данной работы получены для дальнейших исследований липосомальные дисперсии из соевых фосфолипидов и лецитина, а также произведена модификация поверхности липосом с помощью новых амфифильных полимеров различного строения.

Работа Кускова А. Н. поддержана внутренним инициативным грантом РХТУ им. Д. И. Менделеева. Номер проекта К-2020-018.

- 1. Санарова Е. В. Фотодинамическая терапия способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей / Е. В. Санарова, А. В. Ланцова, М. В. Дмитриева, З. С. Смирнова, Н. А. Оборотова // Российский Биотерапевтический журнал. 2014. № 3 (Том 13). С. 109—118.
- 2. Fritsch C., Goerz G., Ruzicka T. Photodynamic Therapy in Dermatology // Arch. Dermatol. 1998. V. 134(2). P. 207–214. DOI: 10.1001/archderm.134.2.207
- 3. Uebelhoer N. S., Dover J. S. Photodynamic therapy for cosmetic applications // Dermatologic Therapy. 2005. V. 18. P. 242–252. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2005.05023.x
- 4. Меерович И. Г., Оборотова Н. А. Применение липосом в фотохимиотерапии: Липосомальные формы для создания фотоактивируемых липосомальных препаратов и в качестве моделей для фотобиологических исследований // Российский Биотерапевтический журнал. 2004. № 1 (Том 3). С. 7—13.
- 5. Le N. T. T. Soy Lecithin-Derived Liposomal Delivery Systems: Surface Modification and Current Applications / N. T. T. Le, V. D. Cao, T. N. Q. Nguyen, T. T. H. Le, T. T. Tran, T. T. Hoang Thi // International Journal of Molecular Sciences. 2019. V. 20. Art. 4706. DOI: 10.3390/ijms20194706

Л. А. Бавыкина¹, Н. М. Якубович², К. И. Киенская¹

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев д. 20, Россия

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАБОЧИХ ПАРАМЕТРОВ ГОМОГЕНИЗАТОРА ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ НА КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИПОСОМ С НИКОТИНАМИДОМ

Отработана методика получения липосом из лецитина с применением гомогенизатора высокого давления (ГВД) с содержанием никотинамида в качестве инкапсулируемого вещества. Определены величины дзета-потенциала (ζ -потенциала) и размер частиц. Обнаружено, что для получения частиц диаметром менее 100 нм необходимо давление более 500 бар.

Липосомы активно используются в косметике в качестве системы доставки активных компонентов в кожу. В зависимости от выбранного способа получения можно синтезировать липосомы определённого типа, размера, структуры, количества оболочек, захватываемого объёма [1, 2].

Цель работы заключалась в подборе оптимальных рабочих параметров ГВД, позволяющих получать липосомы размером менее 100 нм, а также в оценке влияния давления ГВД на ζ -потенциал и размер липосом. В качестве сырья для получения липосом был выбран соевый лецитин с 70 % содержанием фосфатидилхолина — Lipoid S75.

Исследуемые образцы концентратов липосом получали следующим образом: активный компонент – никотинамид растворяли в воде, добавляли Lipoid S 75 и смесь оставляли на водяной бане (T=35 – 40 °C) до полного набухания лецитина. Полученную композицию перемешивали до однородности, после чего пропускали её через ГВД. При определённом давлении ГВД, в диапазоне от 100 до 700 бар, отбирали образцы концентратов липосом. Определение размера частиц проводили методом динамического рассеяния света (рисунок 1).

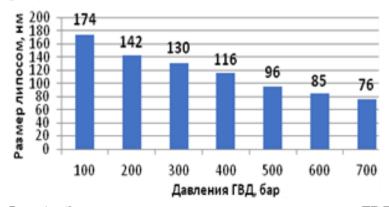


Рис. 1 – Зависимость размера липосом от давления ГВД

² Акционерное общество «Фаберлик», Россия, г. Москва

По мере возрастания давления ГВД получаемые образцы становились более жидкими и более прозрачными.

Величину ζ -потенциала измеряли методом оценки электрофоретической подвижности частиц с использованием эффекта Доплера. Для измерения использоваля образец с концентрацией исходного образца 1 мг/мл (рисунок 2).

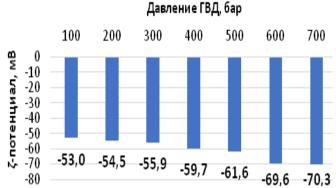


Рис. 2 – Зависимость ζ-потенциала липосом от давления ГВД

Анализ данных, представленных на рисуках 1 и 2, показал, что с повышением давления ГВД снижается как размер липосом, так и величина ζ-потенциала. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что для получения липосом размером менее 100 нм подходит давление ГВД более 500 бар.

- 1. Papahajopoulos D. Phospholipid vesicles (liposomes) as models for biological membranes. New York: Progr. Surface Sci., 1973. V. 4. P. 141 232.
- 2. Meure L. A., Foster N. R., Dehghani F. Conventional and Dense Gas Techniques for the Production of Liposomes: A Review. AAPS PharmShiTech. 2008. V. 9. No. 3. P. 798 809.

3. Системы доставки биологически активных веществ

УДК: 532.783 + 532.785

В. О. Серегин, Р. М. Зубаиров, С. М. Пестов

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПОДБОРУ РАСТВОРИТЕЛЯ ДЛЯ ОЧИСТКИ МЕЗОГЕНОВ МЕТОДОМ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ

При получении и производстве веществ, обладающих фармацевтическими свойствами, особое внимание уделяется их растворимости, в том числе и в неводных растворителях [1]. В последние годы жидкокристаллические системы привлекают особое внимание благодаря своим уникальным микроструктурам и физико-химическим свойствам. Жидкие кристаллы (ЖК) становятся популярной системой для специалистов в области исследований и разработок рецептур.

Доставка лекарственного средства к желаемым биологическим эффективно достигнута с использованием мишеням может быть мезоморфного состояния [2]. Финишной стадией очистки большинства ЖК перекристаллизация, эффективность массовая определяется правильным выбором растворителя. Для фармацевтических кислота является традиционным вешеств бензойная «модельным» веществом, на котором были протестированы разные термодинамические подходы. Одной из моделей является подбор по параметрам растворимости Хансена для растворённого вещества и растворителя. Были получены политермы растворимости для 4-алкилоксибензойных кислот (C_nH_{2n+1} -O- C_6H_4 -COOH, nOBA, n = 5, 6, 9, 10) в растворителях разных классов. Для 5ОВА проведён расчёт по схеме групповых составляющих Стефаниса [3]: $\delta_d = 18,46, \, \delta_p = 6,91, \, \delta_h = 5,93 \, \mathrm{M\Pi a^{1/2}}.$ На рисунке 1 показана зависимость мольной доли 5OBA ($\ln X_I$) при 298 $\ddot{\rm K}$ от параметра растворимости растворителя (δ_2 , МПа $^{1/2}$). Из рисунка видно, что предполагаемая вершина купола (максимальная растворимость) совпадает с рассчитанным значением параметра растворимости Хансена 5ОВА (22,3 МПа^{1/2}). Чем меньше компонентов, параметрах растворимости тем растворимость 5ОВА и растворитель перспективен для проведения кристаллизационной очистки.

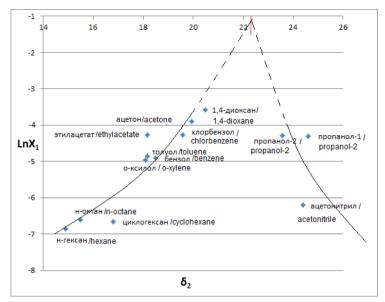


Рис. 1 — Зависимость растворимости $5^{\mbox{OBA}}$ (lnX_1) при 298 К от параметра растворимости растворителя δ_2

Получены политермы nOBA в растворителях разных типов, рассчитаны избыточные термодинамические функции. Показана применимость расчётов для кислот, обладающих фармацевтическими свойствами, по данным справочника [1].

- 1. Jouyban A. Handbook of solubility data for pharmaceuticals. Boca Raton: CRC Press, 2010. 538 p.
- 2. Rajak P., Nath L. K., Bhuyan B. Liquid Crystals: An Approach in Drug Delivery // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019. V. 81. No. 1. P. 11 23. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000474.
- 3. Stefanis E., Panayiotou C. Prediction of Hansen solubility parameters with a new group-contribution method. // Int. J. Thermophys. 2008. V. 29. P. 568 585. DOI: 10.1007/s10765-008-0415-z.

УДК 544.77

Е. К. Дронова, А. А. Новикова, Н. М. Мурашова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9, Россия

ЖИДКИЕ КРИСТАЛЛЫ В СИСТЕМЕ ЛЕЦИТИН – МАСЛО АВОКАДО – ЭФИРНОЕ МАСЛО ЧАЙНОГО ДЕРЕВА – ВОДА КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ОСНОВА ДЛЯ МАЗЕЙ

Разработана легко масштабируемая методика получения жидких кристаллов в системе лецитин — жирное растительное масло — эфирное растительное масло — вода. Жидкие кристаллы стабильны до $T=66~^{\circ}C$; при низких скоростях сдвига их вязкость составляет десятки и сотни $\Pi a \cdot c$. Методом диализа исследовано влияние состава жидких кристаллов на скорость высвобождения водорастворимого красителя.

Лецитин – наиболее известное из природных поверхностно-активных веществ, он является одним из основных компонентов липидного матрикса биологических мембран. Лецитин нетоксичен, биосовместим, ускоряет транспорт через кожу, что даёт возможность вводить его в состав носителя в высоких концентрациях. Наноструктурированные системы на основе лецитина, такие как микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы – перспективные носители для трансдермальной доставки биологически активных веществ.

Достоинством лиотропных жидких кристаллов лецитина является способность к солюбилизации как липофильных, так и гидрофильных веществ в сравнимых количествах [1]. Поэтому в составе мази на основе жидких кристаллов лецитина можно комбинировать водо- и маслорастворимые биологически активные вещества.

Ранее была разработана жидкокристаллическая композиция для трансдермальной доставки биологически активных веществ, содержащая лецитин, воду, жирное растительное масло и эфирное растительное масло. В её составе можно использовать масла с антимикробным, регенерирующим и ранозаживляющим действием, например масло авокадо и эфирное масло чайного дерева. Была показана возможность создания ранозаживляющей мази на основе жидких кристаллов в системе лецитин — масло авокадо — эфирное масло чайного дерева — вода [2].

Была разработана простая, легко масштабируемая методика получения жидких кристаллов в системе лецитин — жирное растительное масло — эфирное растительное масло — вода. Основными операциями при получении жидких кристаллов являлись:

1) получение «масляной части» образца – растворение половины от необходимого количества лецитина в растительном масле при температуре

 $60~^{\circ}\mathrm{C}$ и перемешивании со скоростью $500~\mathrm{o}\mathrm{b}/\mathrm{m}$ ин, охлаждение до $35~^{\circ}\mathrm{C}$ и введение эфирного масла;

- 2) получение «водной части» образца смешивание второй половины лецитина с водой при 35 °C и перемешивании со скоростью 500 об/мин;
- 3) соединение «водной» и «масляной» частей смешивание при 35 °C со скоростью 500 об/мин до образования гомогенного образца.

Были изучены кривые течения образцов жидких кристаллов лецитина, содержащих различные жирные и эфирные масла при температурах 25 и 37 °C. Это неньютоновские жидкости, их вязкость при низких скоростях сдвига составляет десятки и сотни Па·с, что позволяет получать вязкую мазь.

Методом дифференциальной сканирующей калориметрии в сочетании с термогравиметрией было установлено, что состав стабилен в диапазоне температур от 25 до 66 °C. Это значит, что изученные жидкие кристаллы устойчивы к температуре человеческого тела, лекарственный препарат на их основе можно будет транспортировать и хранить без специальных охладительных установок в жаркую погоду.

Для изучения кинетики высвобождения водорастворимых лекарственных веществ методом диализа была использована модельная система с красителем Родамином С. Для диализа применялась целлюлозная мембрана Cellu·Sep (MFPI, США) с размером пор 3,5 кДа. Диализ проводили при $T=37~^{\circ}$ С, в качестве принимающей среды использовали цитратный буфер с рН 5,5. Для образца с содержанием воды 30 % скорость высвобождения была примерно в 2 раза выше, чем для образца с содержанием воды 15 %. Низкая скорость высвобождения водорастворимых веществ (выделяется 1,5-3 % вещества за 7 ч) даёт возможность разрабатывать препараты с пролонгированным действием для нанесения на кожу и слизистые оболочки.

Полученные данные позволяют рассматривать жидкие кристаллы в системе лецитин – масло авокадо – эфирное масло чайного дерева – вода как перспективную наноструктурированную основу для мазей.

- 1. Мурашова Н. М. Микроэмульсии и лиотропные жидкие кристаллы лецитина как системы для трансдермальной доставки лекарственных веществ / Н. М. Мурашова, Е. С. Трофимова, М. Ю. Костюченко, Е. Д. Мезина, Е. В. Юртов // Российские нанотехнологии. 2019. Т. 14. № 1–2. С. 69 75.
- 2. Федулова Л. В. Лиотропные жидкие кристаллы лецитина как система доставки биомолекул животного происхождения / Л. В. Федулова, Н. М. Мурашова, Е. Р. Василевская, В. А. Пчелкина, А. А. Новикова, Е. В. Юртов // Биофармацевтический журнал. 2019. Т. 11. № 5. С. 19 23.

УДК 544.016, 544.252, 532.135

А. И. Галеева¹, Н. М. Селиванова¹, Ю. Г. Галяметдинов¹

 1 ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», Казань, Россия

БИОСОВМЕСТИМЫЕ СИСТЕМЫ ХРАНЕНИЯ И ДОСТАВКИ БИОАКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ ЛИОТРОПНЫХ ЖИДКИХ КРИСТАЛЛОВ

Представлен подход к созданию эффективных лиотропных жидкокристаллических (ЛЖК) транспортных систем биомедицинского назначения на основе биополимера κ - каррагинана (Carr). Методом поляризационной оптической микроскопии (ПОМ) исследованы ЖК свойства лиотропных систем. Изучены реологические характеристики лиомезофаз, являющиеся важными при релизинге биосубстанций из наноносителей. Показано, что бинарные системы Carr/H₂O обладают замедленным релизингом, с возможностью его контроля путём варьирования состава лиомезофаз.

В настоящее время актуальным направлением биомедицины является разработкам наноносителей для доставки лекарственных препаратов. Использование наноносителей для биоактивных субстратов позволяет улучшить их стабильность, биодоступность, а также уменьшить количество побочных эффектов. Эффективным системами транспорта и хранения биоактивных субстанций представляются ЛЖК, обладающие широкими концентрационными пределами инкапсулирования и способные к переносу как гидрофобных, так и гидрофильных субстанций [1-3].

В данной работе получены ЛЖК на основе биосовместимого, биоразлагаемого и многофункционального биополимера к-каррагинана. Системы исследованы методами ПОМ, вискозиметрии, проведена оценка высвобождения рибофлавина — витамина В2. Важной характеристикой транспортных систем доставки лекарственных препаратов является вязкость. При наложении сдвиговых нагрузок вследствие микроструктурной реорганизации ЖК фазы имеют сложные реологические отклики. Реологические свойства ЛЖК исследовались на программируемом вискозиметре Брукфильд DV-II+PRO с измерительной системой конус/плита. Для бинарных систем Carr/H₂O при увеличении концентрации к-каррагинана в мезофазе от 2,5 до 3,75 мас. % наблюдалось понижение значений вязкости.

С целью установления характера и моделей течения ЛЖК систем, были построены зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига. Анализ кривых течения показал, что для ЛЖК характерно неньютоновское течение нелинейного пластичного тела. Оценка реологического поведения лиомезофаз проводилось в рамках моделей Гершеля-Балкли и Кэссона. Высокий коэффициент корреляции экспериментальных данных и рассчитанных параметров систем Carr / H_2O получен для модели Кэссона (R^2 =0,96).

Данная модель имеет достаточно хорошее микрореологическое обоснование, описывает поведение цепочечных, стержнеобразных агрегатов в широком интервале скоростей сдвига. В диапазоне малых и больших скоростей сдвига имеется хорошее соответствие между теорией и экспериментальными данными. Установлено, что реологические характеристики ЛЖК систем описываются уравнения Кэссона с различными значениями реологических коэффициентов при малых и больших скоростях сдвига, что говорит о сложном реологическом поведении лиомезофаз.

Для полученных систем изучен процесс массопереноса витамина B2, используя модель пассивной диффузии. Кинетика массопереноса оценивалась спектрофотометрически. Для систем Carr/H₂O, в зависимости от концентрации биополимера, время полного высвобождения составляло от 130 до 320 минут. С увеличением содержания Carr вязкость данных бинарных систем увеличивается, при этом время релизинга витамина B2 повышается в 2,13 раза. На основании анализа кинетических кривых и данных ПОМ выявлены основные закономерности влияния надмолекулярной организации ЛЖК систем на высвобождение лекарственного препарата рибофлавина.

Таким образом, показано, что ЛЖК системы $Carr/H_2O$ обладают замедленным релизингом, с возможностью его контроля путём варьирования состава лиомезофаз. Результаты релизинга хорошо коррелируют с реологическими данными. Предложенные среды имеют большой потенциал как эффективные системы транспорта лекарственных веществ.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-03-00173.

- 1. Negrini R., Mezzenga R. pH-Responsive Lyotropic Liquid Crystals for Controlled Drug Delivery // Langmuir. 2011. V. 27. No. 9. P. 5296 5303.
- 2. Astolfi P. Lyotropic Liquid-Crystalline Nanosystems as Drug Delivery Agents for 5-Fluorouracil: Structure and Cytotoxicity / P. Astolfi, E. Giorgini, V. Gambini, B. Rossi, L. Vaccari, F. Vita, O. Francescangeli, C. Marchini, M. Pisani // Langmuir. 2017. V. 33. No. 43. P. 12369 12378.
- 3. Selivanova N. M. Phase behaviour, structural properties and intermolecular interactions of systems based on substituted thiacalix[4]arene and nonionic surfactants / N. M. Selivanova, A. T. Gubaidullin, P. Padnya, I. I. Stoikov, Yu. G. Galyametdinov // Liquid Crystals. 2018. V. 46. No. 3. P. 415 421.

УДК 544.773.432:577.11

Н. А. Сажнев, Н. Р. Кильдеева

 2 ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», г. Москва, Россия

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПОЗИЦИЙ

Создание полимерных систем для адресной доставки биологических веществ является актуальной задачей. Различные исследования показали [1-4], что биоразлагаемые полимеры наиболее перспективны для решения этой задачи. В связи с этим было проведено исследование высвобождения лекарственных средств из материалов на основе химически сшитого биополимера хитозана. Хитозан — биосовместимый, биодеградируемый полимер природного происхождения, в каждом элементарном звене которого содержится реакционноспособная аминогруппа. Полимерные композиции на основе раствора хитозана и природного сшивающего реагента дженипина, могут использоваться для получения плёнок, содержащих биологически активные вещества.

В настоящей работе исследован процесс высвобождения лекарственных соединений из плёнок, модифицированных сшивкой дженипином при различных значениях рН.

В работе использовался хитозан производства «Roeper» (Германия) с молекулярной массой 190 кДа и степенью деацетилирования исходного хитина 87 %, уксусная кислота марки «XЧ»; ГОСТ 61-75, сшивающий реагент дженипин (Gp), лидокаина гидрохлорид – местное анестезирующее лекарственное средство в виде субстанции-порошка, антисептик мирамистин в виде субстанции-порошка.

В растворы хитозана (2 %) в водном растворе уксусной кислоты (2 %) добавляли растворы Gp в дистиллированной воде (1,0 %) при соотношениях [Gp]/[NH₂] 0,01 и 0,04 моль/моль. pH исходных растворов хитозана составлял 4,15. При помощи концентрированного раствора NaOH часть растворов хитозана потенциометрически доводили до pH 5,6. В растворы добавляли определённое количество биологически активных соединений (5 % от массы хитозана мирамистина и 10 % лидокаина).

Формование плёнок осуществляли методом полива на чашки Петри. Плёнки выдерживали при комнатной температуре для испарения растворителя до постоянной массы плёнки.

Изучение кинетики высвобождения лидокаина или мирамистина из пленок в физиологический раствор (0,9 % NaCl, гидромодуль 100 мл/г) проводили путём регистрации изменения оптической плотности растворов при длинах волн λ =205 нм (для лидокаина) или 211 нм (для мирамистина) с использованием спектрофотометра Thermo Spectronic Genesis 10UV.

В таблице 1 представлены результаты исследования высвобождения мирамистина и лидокаина из плёнок хитозана, сшитых при различных рН.

 Таблица 1

 Условия получения плёнок и данные по высвобождению БАС

Состав плёнки	рН	Степень сшивки, моль/моль	Количество выделившегося БАС через 2 часа, % от введённого
Хитозан+Gр+мирамистин	4,15	0,01	78,7
Хитозан+Gр+мирамистин	4,15	0,04	41,5
Хитозан+Gр+мирамистин	5,6	0,01	81,7
Хитозан+Gр+мирамистин	5,6	0,04	48,9
Хитозан+Gр+лидокаин	4,15	0,01	44,2
Хитозан+Gр+лидокаин	4,15	0,04	30,5
Хитозан+Gр+лидокаин	5,6	0,01	55,6
Хитозан+Gр+лидокаин	5,6	0,04	34,8

Исходя из полученных данных можно сделать следующий вывод: концентрация ионов водорода определяет степень протонирования аминогрупп и степень сшивки хитозана и сильно влияет на количество выделившихся лекарственных средств из полимерных систем на основе хитозана. С увеличением рН растёт число доступных для модификации депротонированных аминогрупп, что приводит к увеличению степени сшивки и плотности полимерной сетки. В плёнках с плотной структурой процессы диффузии затруднены и за одно и то же время из них высвобождается меньше лекарственного вещества.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (грант N 19-38-90325).

- 1. Hoffman A. S. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems // J. Contr. Rel. 2008. V. 132. P. 153 163.
- 2. Kil'deeva N. R., Kasatkina M. A., Mikhailov S. N. Peculiarities of obtaining biocompatible films based on chitosan cross linked by genipin //Polymer Science, Series D. 2017. V. 10. No. 2. P. 189 193.
- 3. Чалых А. Е. Структура и свойства пленок хитозана, сшитого дженипином / А. Е. Чалых, Н. Р. Кильдеева, М. А. Касаткина, Т. Ф. Петрова, В. К. Герасимов, В. В. Матвеев, Р. Р. Хасбиуллин // Сборник статей XXIII Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем». 2016. № 23. С. 36 45.

УДК: 544.7+543.429.23+615.322

Т. В. Крупская¹, Г. В. Островская², Н. В. Елагина¹, В. В. Туров¹

¹Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины, г. Киев, Украина ²ННЦ «Институт биологии» Киевского национального университета имени Тараса Шевченко, г. Киев, Украина

ВЛИЯНИЕ ГИДРОФОБНОГО КРЕМНЕЗЁМА НА СВЯЗЫВАНИЕ ВОДЫ В ФИТОКОМПОЗИТНЫХ СИСТЕМАХ

Методом низкотемпературной ¹Н ЯМР-спектроскопии изучено состояние воды в фитокомпозитной системе, созданной путём механохимической активации смеси лекарственных растений и гидроуплотненного кремнезёма. Исследованы параметры слоев связанной воды в системе и гиратированных смесях с метилкремнезёмом. Показано, что гидрофобные добавки уменьшают связывание воды с целлюлозными компонентами лекарственных растений, что может способствовать управлению скоростью десорбции биоактивного комплекса при пероральном и трансдермальном применении растительных препаратов.

В последние годы разрабатываются технологии использования пористых кремнезёмов как средств направленной доставки лекарственных препаратов. Перспективным направлением функционализации композитов, содержащих растительные компоненты, может стать конструирование сложных систем, которые кроме гидрофильного кремнезёма содержат его метилированный аналог — метилкремнезём. Такие композитные системы могут использоваться как перорально, так и входить в состав трансдермальных средств лечебного и косметологического применения. При этом параметром, отвечающим за скорость и полноту высвобождения биоактивного комплекса, может служить энергия связывания воды, уменьшение которой облегчает процесс перехода веществ из объёма композита во внешнюю среду, а рост — обеспечивает получение препаратов пролонгированного действия.

Целью работы было исследование влияния добавок метилкремнезёма (МК) и гидрофобной среды (CDCl₃) на состояние воды в фитокомпозитной системе, с использованием метода низкотемпературной ¹Н ЯМР-спектроскопии, а также изучение особенностей влияния фитокомпозитной системы на проявления метаболического синдрома и гепатотоксичности при моделируемом алиментарном ожирении у крыс.

Известно, что поверхность кремнезёма A-300 гидрофильна и может поглощать большое количество воды, которая формирует на поверхности кластеры разного размера. В случае метилкремнезёма на поверхности практически отсутствуют центры первичной адсорбции воды и для перевода его в водную среду необходимо затратить определенную энергию. В результате механической нагрузки из межчастичных зазоров метилкремнезёма удаляется воздух и замещается водой, которая взаимодействует с поверхностью по механизму гидрофобной гидратации.

Таблица 1 **Характеристики слоев незамерзающей воды в композитных системах**

Образан	Сроно	C_{uw}^{S}	C_{uw}^W	ΔG^{S}	γs
Образец	Среда	$(M\Gamma/\Gamma)$	$(M\Gamma/\Gamma)$	(кДж/моль)	(Дж/г)
Фитокомпозитная си-	Воздух	250	750	-2,75	19,9
стема/Н2О	CDCl ₃	150	850	-1,7	17,5
1Фитокомпозитная	Воздух	160	840	-2,0	16,4
система /1АМ1/Н2О	CDCl ₃	140	860	-2,5	11,4
A-300/H ₂ O	Воздух	50	950	-2,0	11,7
	CDCl ₃	10	990	-1,5	4,8
AM1/H ₂ O	Воздух	40	1085	-2,4	2,5
	CDCl ₃	30	1095	-2,5	3,2

Из данных таблицы 1 видно, что максимальные значения величины межфазной энергии (γ_S) (19,9 Дж/г) фиксируются для фитокомпозитной системы в воздушной среде, а в среде CDCl₃ оно уменьшается до 17,5 Дж/г. Введение в композит гидрофобного кремнёзема уменьшает межфазную энергию на 3-4 Дж/г. Ещё сильнее этот эффект проявляется в среде хлороформа, где она уменьшается до 7 Дж/г.

Показано, что для созданной на основе измельчённых лекарственных растений и гидрофильного кремнезём фитокомпозитной системы, величина связывания воды в несколько раз превышает энергию связывания как с гидрофильным, так и с гидрофобным кремнезёмами. Вероятно, это обусловлено удерживанием значительной части воды в пространстве, образованном целлюлозными фибриллами. Таким образом, с использованием добавок гидрофобного кремнезёма или жидкой гидрофобной среды возможно в широких пределах управлять свободной энергией связывания воды, что можно использовать при создании медицинских препаратов перорального и трансдермального использования.

Биологическое тестирование показало положительное влияние композитной системы на снижение доли висцерального жира в организме крыс при стандартном рационе питания, а на фоне моделированного алиментарного ожирения — нормализация уровня билирубина и его фракций, снижение уровня холестрола и щелочной фосфатазы, повышение глобулиновых фракций сыворотки крови, протективное действие по отношению к дистрофическим изменениям в ткани печени.

УДК 615.45

Д. М. Никишаева 1 , Н. Е. Седякина 2

РАЗРАБОТКА СИСТЕМ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ДВОЙНЫХ ЭМУЛЬСИЙ

В данной работе приведён анализ факторов, влияющих на реологические свойства и коллоидную стабильность обратных и, полученных на их основе, двойных эмульсий. Разработан компонентный состав эмульсии вода/масло/вода, которая в дальнейшем была использована для синтеза системы доставки биологически активных веществ (БАВ) на основе хитозана.

На сегодняшний день является актуальной проблема доставки лекарственных веществ в организм. Появляются новые системы, способные контролировать скорость высвобождения вещества, обеспечивать длительность терапевтического воздействия или целенаправленную доставку вещества в определенное место организма. Хитозановые частицы являются одной из эффективных систем для контролируемого действия препарата на определённый участок (например, ткань) [1].

В ходе работы были разработаны и оптимизированы методики получения обратной и двойной эмульсии, для этого было изучено влияние ряда факторов на реологические характеристики и коллоидную стабильность полученных композиций. При получении обратной эмульсии варьировали концентрацию ПАВ (полиглицерил-3-полирицинолеат), со-ПАВ (глицерин), изучали влияние различных масел: подсолнечного, кукурузного, парафинового масла и изопропилмиристата.

При получении двойной эмульсии оценивали свойства системы при различных соотношениях масляной (обратная эмульсия) и водной (раствор хитозана в уксусной кислоте) фаз.

Получены реологические характеристики (кривые течения и эффективной вязкости) образцов, а также диаграммы, иллюстрирующие изменение вязкости эмульсии при варьировании вышеперечисленных факторов. Показано, что при соотношениях масляной и водной фаз в двойных эмульсиях $0,5:9,5,\ 1:9,\ 1,5:8,5$ и 2:8 эффективная вязкость исследуемых образцов составляла $1,1\pm0,2,\ 1,5\pm0,3,\ 1,3\pm0,3$ и $1,4\pm0,3$ Па·с, соответственно. Размеры капель дисперсной фазы двойных эмульсий находились в диапазоне от 1 до 30 мкм.

На основании проведённого исследования реологических свойств образцов были выбраны условия приготовления двойной эмульсии,

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

 $^{^{2}}$ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, г. Москва, Россия

которую в дальнейшем использовали для получения системы доставки БАВ – макросфер на основе хитозана, содержащих золь серебра в качестве антибактериального агента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Microspheres: a promising drug carrier / V. Rastogi, S. S. Shukla, R. Singh [et al.] // Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2016. V. 6. Iss. 3. P. 18–26. DOI: 10.22270/jddt.v6i3.1196

УДК 615.45

Р. Р. Давлетшина¹, Н. Е. Седякина²

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

 $^2 \Pi$ ервый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

ПРЯМЫЕ ЭМУЛЬСИИ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ ХИТОЗАНОМ, КАК ОСНОВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ НОСИТЕЛЕЙ МАСЛОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

В работе получены прямые эмульсии с различным соотношением масляной и водной фаз. В качестве масляной фазы было использовано подсолнечное масло, водной фазы -2 %-й раствор хитозана. Изучено влияние соотношения водной и масляной фаз в системе на стабильность эмульсии, вязкость и размеры дисперсной фазы. Полученные эмульсии являются основой для получения хитозановых частиц для доставки биологически активных веществ.

В качестве перспективного способа получения систем доставки биологически активных веществ можно выделить системы на основе прямых эмульсий.

Хитозан – катионный аминополисахарид природного происхождения, сополимер глюкозамина и N-ацетилглюкозамина. Благодаря его уникальным свойствам, а именно высокой биосовместимости, биодеградируемости, мукоадгезивным свойствам, способности к комплексообразованию [1], многообещающей областью исследований является получение хитозановых частиц на основе прямых эмульсий и использование их в качестве систем для доставки биологически активных веществ [2].

Целью работы является получение и изучение свойств прямых эмульсий подсолнечное масло — раствор хитозана в разбавленной уксусной кислоте.

Для приготовления прямых эмульсий была гомогенизирована смесь подсолнечного масла и 2 %-го раствора хитозана. Соотношение водной и масляной фаз варьировали: 9:1; 8:2; 7:3; 6:4.

Для определения оптимальных условий получения хитозановых частиц как носителей БАВ было изучено влияние соотношения водной и масляной фаз на реологические свойства эмульсий. Изучение распределения капель дисперсной фазы эмульсий по размерам было проведено с помощью дисперсионного анализа методом оптической микроскопии.

Показано, что повышение доли масляной фазы в эмульсии от 10 до 40 % масс. приводит к увеличению вязкости композиции от 0,90 до 2,24 Па·с и среднечисленного диаметра капель дисперсной фазы от 1,2 до 4,1 мкм. Было установлено, что все полученные эмульсии являются полидисперсными системами.

Таким образом, полученные эмульсии могут быть использованы в дальнейшем в качестве основы для получения хитозановых частиц как носителей маслорастворимых лекарственных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Камская В. Е. Хитозан: структура, свойства и использование // Научное обозрение. Биологические науки. 2016. № 6. С. 36–42.
- 2. Определение физико-химических параметров наночастиц модифицированного хитозана / А. А. Зубарева, Д. В. Курек, С. В. Сизова [и др.] // Российские нанотехнологии. 2012. Т. 7. № 7-8. С. 102–106.

УДК 615.45

А. Я. Засыпко¹, Н. Е. Седякина²

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЭМУЛЬСИЙ БИОМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИГРИЦЕРИЛ ПОЛИРИЦИНОЛЕАТА

Данное исследование посвящено изучению микроэмульсионных систем, стабилизированных смесью НПАВ, в качестве перспективной базы для включения инсулина. Была получена фазовая диаграмма выбранной системы и описана область существования микроэмульсии. Также была изучена термодинамическая стабильность выбранной системы.

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

 $^{^2}$ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, г. Москва, Россия

На сегодняшний день одной из ведущих тенденций в фармакологической отрасли является поиск альтернативных способов доставки инсулина, которые бы позволили в перспективе отказаться от инъекционной формы введения. В качестве базы для такой доставки большой интерес вызывают микроэмульсионные системы, обладающие рядом уникальных свойств. Такие системы имеют размер капель дисперсной фазы менее 100 нм и являются термодинамически стабильными.

В данной работе исследовались микроэмульсии В/М, стабилизированные смесью неионногенных ПАВ (полигрицерил полириционолеат (ПГ-3-ПР)/Твин 80, ГЛБ 6,15) и этанола в качестве со-ПАВ, взятых в массовом соотношении 7:1. В качестве неполярной фазы было использовано подсолнечное масло (ПМ).

Для данной системы прямым титрованием была получена псевдотрех-компонентная фазовая диаграмма вода — $\Pi AB/co\Pi AB$ — масло, представленная треугольником Гиббса на рисунке 1, и была определена область существования микроэмульсии.

Исследования проводились при постоянной температуре $20\,^{\circ}$ С. Показано, что существование микроэмульсии возможно при введении в систему не более $10\,\%$ водной фазы, стабилизатора от $38\,\%$ до $86\,\%$, неполярной фазы от $9\,$ до $57\,\%$.

Также была исследована термодинамическая стабильность полученной микроэмульсии с включённым инсулином. Составы выбранных образцов для исследования представлены в таблице 1.

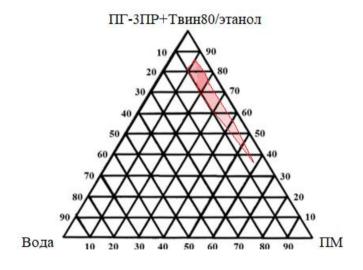


Рис. 1 — Фазовая диаграмма системы вода/смесь $\Pi AB+$ со- $\Pi AB/\Pi M$ (массовое отношение $\Pi AB:$ со- ΠAB 7:1).

Таблица 1

Составы микроэмульсий инсулин/ПГ-3-ПР+Tween80+этанол/ПМ (массовое отношение ПАВ:со-ПАВ 7:1)

№ образца	Содержание смеси ПАВ+со-ПАВ, %	Содержание ПМ, %	Содержание инсулина, %
Образец 1	85,5	9,5	5,0
Образец 2	81,0	9,0	10,0
Образец 3	76,0	19,0	5,0
Образец 4	66,5	28,5	5,0

Для установления термодинамической стабильности микроэмульсионных составов были проведены исследования нагревания-охлаждения и замораживания-оттаивания. Все композиции оказались устойчивы к данному воздействию.

Таким образом, в результате проведённого исследования были определены составы, которые могут быть использованы в дальнейшем для создания пероральных систем доставки инсулина на основе микроэмульсий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Formulation, drug release features and in vitro cytotoxic evaluation of nonionic mixed surfactant stabilized water-in-oil microemulsion loaded with dox-orubicin/ N. E. Sedyakina, A. F. Krivoshchepov, A. Ya. Zasypko [и др] // Mendeleev Commun. 2019. V. 29. Iss. 3. P. 320 –322. DOI: 10.1016/j.mencom.2019.05.027

УДК 544.773.33

Е. С. Пономарев¹, А. Ф. Кривощепов¹, Н. Е. Седякина²

РАЗРАБОТКА МИКРОЭМУЛЬСИОННЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИГЛИЦЕРИЛ ПОЛИРИЦИНОЛЕАТА

Статья посвящена разработке и исследованию микроэмульсионных систем доставки биологически активных веществ на основе полиглицерил полирицинолеата. Изложены преимущества данных систем доставки. На основе проведенного эксперимента определены области существования микроэмульсий.

При рассмотрении жидких систем доставки биологически активных веществ (СД БАВ) интерес представляют микроэмульсии (МЭ). Данные

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев д. 20, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, Россия

системы имеют ряд преимуществ перед обычными эмульсиями. Новизна данной работы связана с использованием полиглицерил полирицинолеата (ПГПР) в качестве основного компонента. ПГПР используется при производстве косметических составов, а также в качестве эмульгатора в пищевой промышленности [1-2].

Целью данной работы является разработка и изучение микроэмульсионных систем доставки биологически активных веществ на основе ПГПР. Для достижения данной цели, в первую очередь, необходимо определить область существования МЭ, исследуя смеси вода/масло/ПАВ и вода/масло/ПАВ/со-ПАВ.

МЭ представляют собой гетерогенные системы, состоящее из полярной («вода»), неполярной («масло») и амфифильной (ПАВ) частей. Их преимуществами являются термодинамическая устойчивость, способность к микроэмульгированию различных по природе ЛС, относительная простота получения, а также возможность более эффективной как трансдермальной, так и пероральной доставки ЛС [3-4].

Применение со-ПАВ может увеличить область существования МЭ [5]. В настоящей работе в качестве ПАВ выступала смесь ПГПР и Твин 80, в качестве со-ПАВ — этанол, а качестве гидрофобной фазы — парафиновое масло.

Для определения области существования микроэмульсий было проведено титрование водой смесей ПАВ/масло и ПАВ/со-ПАВ/масло.

Формирование микроэмульсионной системы наблюдали при введении в смеси ПАВ/со-ПАВ/масло, содержащие ПГПР и Твин в отношении 78:22, не более 22 %, и ПГПР, Твин и этанол в отношении 78:22:11 не более 2 и 10 % воды, соответственно (таблица 1).

Таблица 1 Области существования МЭ

Исходные соотношения	ПАВ/со-ПАВ, %	Масло, %	H ₂ O, %
ПГПР:Твин = 78:22	58,5-74,1	3,9-19,5	до 22
ПГПР:Твин:EtOH = 78:22:14	83,3-93,1	4,9-14,7	до 2
ПГПР:Твин:ЕtOH = 78:22:11	76,5-85,5	4,5-13,5	до 10

- **1.** Encyclopedia of Food Sciences and Nutritio. / Ed. B. Caballero. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science Ltd., 2003. 6000 p.
- **2.** Edser C. Innovations from in-cosmetics global // Focus on Surfactants. 2019. No. 6. P. 1-2.

- **3.** Gibaud S., Attivi D. Microemulsions for oral administration and their therapeutic applications // Expert Opinion on Drug Delivery. 2012. No. 9 (8). P. 937–951.
- **4.** Biomedical applications of microemulsion through dermal and transdermal route / T. Shukla, N. Upmanyu, M. Agrawal [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018. V. 108. P. 1477–1494.
- **5.** Asri M., Daik R., Ramli S. Study on the effect of oil phase and co-surfactant on microemulsion systems // Malaysian journal of analytical sciences. 2017. No. 21(6). P. 1409 1416.

УДК 544.773.33

В. С. Бушманова, Т. В. Тихонова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

ПОДБОР БИНАРНЫХ СМЕСЕЙ НЕИОНОГЕННЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ СИНТЕЗА МИКРОЭМУЛЬСИЙ

Изучены коллоидно-химические свойства бинарных смесей поверхностно-активных веществ группы производных гликолей и жирных кислот для разработки обратных микроэмульсий с целью переноса активных субстанций через кожный барьер.

В последние годы в области лекарственных разработок внимание создателей фармацевтических препаратов всё больше привлекает трансдермальный перенос действующего вещества. Перспективными в этой области являются липофильные микроэмульсии в силу нанодисперсного размера внутренней фазы и способность к переносу значительных объемов водорастворимых веществ. При образовании обратных микроэмульсий медицинского назначения важнейшей задачей является грамотный подбор ПАВ.

Для создания обратной микроэмульсии необходим подбор поверхностно-активных веществ таким образом, чтобы ГЛБ смеси ПАВ соответствовал значению требуемого ГЛБ масла. Для этого, как правило, используют ПАВ с высоким и низким значениями ГЛБ. В данной работе в качестве масляной фазы использовали каприлик/ каприк триглицерид, для которого величина требуемого ГЛБ равна 11. В связи с этим в качестве ПАВ с высокими значениями ГЛБ мы остановили свой выбор на Твин 20 (ГЛБ 16,7) и ПЭГ–6 ККГ (ГЛБ 14), а с низкими значениям ГЛБ – на производных

гликолей и жирных кислот: Cithrol PG23IS (ГЛБ 2), Cithrol PGMIS (ГЛБ 1,5), Cithrol 32IS (ГЛБ 5,5), Monomuls 90-O18 (ГЛБ 3,4).

Самопроизвольное эмульгирование наблюдается в случае, когда межфазное натяжение на границе вода/масло практически равно нулю. Так, для образования капель микроэмульсии необходимо установить, при каких ПАВ или их смесях возможно достижение ультранизких значений межфазного натяжения (ниже $0,10-0,01~\text{мДж/м}^2$) на границе вода/(каприлик/каприк триглицерид). Для этого методом веса-объёма капли на сталагмометре TC-01 определяли межфазное натяжение индивидуальных ПАВ и их бинарных смесей.

На основании изотерм межфазного натяжения и гиббсовской адсорбции были определены адсорбционные характеристики бинарных смесей ПАВ (таблица 1).

Таблица 1 Адсорбционные характеристики бинарных смесей НПАВ

ПАВ	g, Дж·м/моль	A ∞ * 10 $\stackrel{6}{,}$ $\stackrel{2}{,}$ моль/м	S ₀ , HM	ККМ, ммоль/л	σ _{min} , 2 мДж/м
PG23IS:Твин 20(1:1)	0,02	10	0,17	5,7	6,15
PG32IS:Твин 20(1:1)	0,02	12,7	0,13	5,6	5,3
Твин 20: PGMIS(1:1)	0,02	11,3	0,15	10,9	4,4
PG23IS:ПЭГ6ККГ(1:1)	0,1	13,6	0,12	0,29	0,1
PG23IS:ПЭГ6ККГ(2:1)	0,06	12,1	0,14	6,08	2,5

На основе полученных результатов среди исследованных бинарных смесей ПАВ для дальнейшей разработки обратных микроэмульсий можно выделить Cithrol PG23IS и ПЭГ-6ККГ в массовом соотношении (1:1) как систему, которая снижает межфазное натяжение до ультранизких величин 0,1 Дж·м/моль) и имеет наиболее плотные адсорбционныые слои и наименьшую величину посадочной площадки.

4. Биотехнология

УДК 579.25

Л. Бертран¹, Н. М. Лысова², О. В. Васильева²

¹HallStar France, 50, rue du Rajol34 130 Mauguio, France ²OOO «Ц. Х. Эрбслёх», ул. Новочерёмушкинская, д. 61, г. Москва, Россия

ВІОМ OLEOACTIF – КОСМЕТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ПОСТПРЕБИОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ЕГО РОЛЬ В МОДУЛЯЦИИ МИКРОБИОТЫ КОЖИ

В данной работе представлены передовые исследования микробиоты кожи человека и возможности её модуляции под действием нового постпребиотического компонента, полученного из экстремофильного штамма бактерий рода *Bacillaceae*, типа *Anoxybacillus*, обитающих в горячих источниках. Представлены результаты исследований *in-vitro* и *in-vivo* и предложены сферы применения для решения косметологических проблем кожи.

В последнее время поддержание функционирования нормальной микробиоты кожи является одним из основных трендов мировой косметической индустрии. В связи с этим ведущие научные лаборатории во всём мире активно исследуют компоненты, способные оказывать положительное воздействие на микробиом.

Микробиота представляет собой продукт ко-эволюции микроорганизмов и человека и включает в 10 раз больше клеток и в 100 раз больше генов, чем организм хозяина. Таким образом, она формирует ещё один метаболически активный и важный орган в организме человека.

Современные разработки, применяемые в косметических средствах для воздействия на микробиоту, как правило, включают в свой состав пребиотики или пробиотики. Пребиотики — это вещества, способствующие качественному и количественному восстановлению естественной микробиоты в конкретной экологической нише. Они создают комфортную среду для размножения позитивных бактерий и некомфортную — для роста патогенов. Пробиотики — живые микроорганизмы, применение которых в адекватных количествах обеспечивает полезное действие на макроорганизм.

Разработка, которую предлагает компания Hallstar — это постпребиотик, т. е. компонент, оказывающий одновременно действие пребиотика и постбиотика. Постбиотики представляют собой натуральные клеточные компоненты и метаболиты бактерий, которые обладают биологической активностью в отношении организма-хозяина. Они более стабильны, чем живые клетки при комнатной температуре и, таким образом, лучше подходят для топического нанесения.

BIOME Oléoactif® — это первый масляный активный ингредиент с действием пре- и постбиотика, полученный экстракцией разветвлённых жирных кислот с нечётным числом атомов углерода из природного экстремофильного микроорганизма в смеси жидкого воска жожоба и овсяного масла. Впервые в производстве косметического компонента был использован штамм бактерий — экстремофилов *Anoxybacillus kamchatkensis*, обнаруженный в 2005 году в Долине Гейзеров на полуострове Камчатка. Основным компонентом комплекса BIOME Oléoactif® является жирная кислота *Изо С 15*, входящая в состав клеточной мембраны данной бактерии.

Компанией HallStar были проведены исследования на реконструированном человеческом эпидермисе, которые подтвердили, что BIOME Oléoactif® в концентрации 0.5 % улучшает дермо-эпидермальное соединение за счёт активации экспрессии генов *Integrin* $\alpha 6$ и *Laminin*, усиливает антиоксидантную защиту кожи за счёт активации экспрессии гена *гемоксигеназа-1*, способствует выработке антимикробных пептидов и тем самым контролирует рост патогенных бактерий на поверхности кожи, активирует синтез барьерных липидов: церамидов, фосфолипидов и холестерола.

Клинические исследования на добровольцах подтвердили положительное действие на общий состав здоровой микробиоты кожи через 15 дней. Отмечено, что кожа женщин среднего и старшего возраста становится более гладкая, разглаживаются мелкие и средние морщины, повышается уровень влажности, сокращаются поры.

Таким образом, мы можем говорить о положительном опыте использования в косметологических средствах биологически активных веществ постпребиотического действия с целью комплексного воздействия на экосистему поверхности кожи и состояние кожи в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сайт компании – производителя. URL: https://hallstarbeauty.com (дата обращения 27.04.2020).

УДК: 579.262:616.5-083.4

Л. В. Бессонова, И. А. Буторова, Т. В. Тихонова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСТОЯНИЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КОЖИ ЛИЦА

В работе оценён состав микрофлоры здоровой и проблемной кожи лица. Изучены морфологические признаки микробных сообществ, определена грам-принадлежность микроорганизмов.

В последние десятилетия исследования, направленные на изучение микробиома человека, показали взаимосвязь между здоровьем кожи и составом её микрофлоры [1].

В ходе работы произведён сбор образцов микробиома с области щёк и Т-зоны у добровольцев с разными типами кожи. Для первого типа были характерны сухость, покраснения, склонность к акне. Для второго — данные признаки не отмечались, и она была отнесена к нормальному типу. Методами классической микробиологии проводили смыв стерильным ватным тампоном и рассев образцов на агаризованную питательную среду в чашки Петри. Инкубирование осуществляли при 36,5 °C в течение 96 часов.

Затем в полученных посевах по совокупности культуральных признаков (цвет колонии, её размер, форма, профиль, консистенция, структура и др.) определяли количество отдельных морфотипов бактерий. Результаты исследований представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 **Характеристика микрофлоры проблемной кожи лица**

Область кожи лица	№ п/п	Окраска по Граму	Морфология кле- ток	Кол-во КОЕ на участке кожи	Содержание в составе ценоза,%
Область щёк	1	_	кокки	1,36*10 ⁴	94,4
	2	+	кокки	$6,0*10^2$	4,2
	3	+	спорообр. палочки	$2,0*10^2$	1,4
Т-зона	1'	_	кокки	$7,2*10^3$	75,7
	2'	+	кокки	$1,2*10^3$	14,3

Экспериментальные данные показали большее морфологическое и культуральное разнообразие микрофлоры здоровой кожи, по сравнению с проблемной. На поверхности проблемной кожи в области щёк, для которой были характерны покраснение, сухость и признаки акне выявлено всего 3 морфологических типа бактерий с абсолютным доминированием (более 94 %) грамотрицательных кокковых форм, в то время как для здоровой кожи количество морфотипов бактерий составило 11. При этом для Т-зоны, как

для проблемной кожи, так и здоровой, не обнаружено значительных различий.

Таблица 2 **Характеристика микрофлоры здоровой кожи лица**

Область	№	Окраска	Морфология	Кол-во КОЕ на	Содержание в составе
кожи лица	Π/Π	по Граму	клеток	участке кожи	ценоза,%
Область	1	_	кокки	$2,7*10^3$	33,0
щёк	2	_	палочки	$1,1*10^3$	13,4
	3	+	кокки	$4*10^2$	4,9
	4	_	кокки	$2*10^2$	2,5
	5	+	кокки	$3*10^2$	3,6
	6	_	кокки	$3*10^2$	3,6
	7	+	кокки	$8*10^2$	9,8
	8	+	кокки	$1,1*10^3$	13,4
	9	+	кокки	$3*10^2$	3,6
	10	_	палочки	$3*10^2$	3,6
	11	+	кокки	$7*10^2$	8,6
Т-зона	1'	_	кокки	$1,2*10^3$	57,1
	2'	_	палочки	$3*10^2$	14,3
	3'	+	кокки	$6*10^2$	28,6

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о взаимосвязи внешнего состояния и здоровья кожи с количественным и качественным разнообразием её микробиологического профиля.

В работах [2, 3] авторы предлагают регулировать несбалансированное состояние микробиома использованием косметических средств, содержащих биологически активные вещества, селективно подавляющие патогенную, и оказывающие пребиотическое действие на полезную флору. Поэтому проведённые исследования могут лечь в основу разработки косметических средств, направленных на формирование здоровой микрофлоры.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming / S. L. Prescott, D.-L. Larcombe, A. C. Logan [et al] // World Allergy Organization Journal. 2017. V. 10. Art. 29. P. 1–16. DOI: 10.1186/s40413-017-0160-5
- 2. Новые данные о микробиоме здоровой кожи и его значении в развитии дерматозов / В. В. Гладько, С. А. Масюкова, С. С. Ильина [и др.] // Consilius Medicum. 2017. № 4. С. 17–24.

Egert M., Simmering R., Riedel C. U. The association of the skin microbiota with health, immunity, and disease // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017. V. 102. Iss. 1. P. 62–69. DOI: 10.1002/cpt.698УДК 577.15.08+606.61

УДК 619

А. В. Айдакова, Н. А. Засыпкина, М. Д. Харьковская, Д. О. Шаталов, А. В. Панов, Н. А. Михайлова

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕАЛИЗАЦИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ В СФЕРЕ РАЗРАБОТКИ ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОБИОТИЧЕСКОГО ТИПА

Известно, что для животноводческой отрасли сельского хозяйства очень важно обеспечивать сбалансированное питание крупного рогатого скота. Для соблюдения такого питания используют кормовые добавки, однако они не всегда оказываются эффективными, а порой только ухудшают состояние животных. В представленном обзоре рассматриваются различные типы кормовых добавок, а также возможность создания ветеринарного препарата пробиотического типа.

В настоящее время агропромышленный комплекс России имеет перед собой важную задачу: обеспечение населения страны продуктами питания надлежащего качества. Это возможно благодаря сбалансированному кормлению крупного рогатого скота (КРС) и введению в рацион кормов естественного происхождения, что в производственных условиях не всегда удаётся обеспечить. Нарушение питания, в свою очередь, ведёт к ухудшению здоровья животных и становится причиной различных заболеваний. Для поддержания здоровья животных принято использовать кормовые добавки.

Ранее в кормовые добавки включали антибиотики, которые улучшали обмен веществ и повышали иммунитет животного. Тем не менее, чрезмерное использование антибиотиков привело к широкому распространению резистентных форм патогенов и их накопление в сельскохозяйственной продукции, и в итоге — к введению запрета на их использование. Появилась необходимость поиска альтернативных методов решения задач по обеспечению КРС качественной кормовой базы.

В процессе изучения различных добавок к основному рациону КРС было обнаружено, что пробиотики, являются наиболее перспективными для достижения лучшего роста животных и повышении их производительности [1].

В сельском хозяйстве наиболее популярными считаются пробиотики на основе микроорганизмов рода *Bacillus*. Некоторые штаммы способны выдерживать высокие и низкие температуры, значения рН, продуцировать множество различных ферментов, антибиотиков, витаминов, белков, стабильны при хранении, технологичны в производстве и экологически безопасны.

Помимо прочего, перспективным направлением в последнее время является создание ветеринарных препаратов, обогащенных переработанной биомассой леса. Одной из таких нестандартных добавок является хвойно-энергетическая добавка (ХЭД) [2]. Она насыщает организм КРС водо- и жирорастворимыми витаминами, углеводами, макро-, микроэлементами, а также азотосодержащими веществами [3, 4].

Ввиду вышеизложенного, появилась идея разработать новый ветеринарный препарат пробиотического типа на основе бактерий рода *Bacillus* и хвойно-энергетической добавки.

В рамках эксперимента планируется подбор компонентов сред при помощи математических методов моделирования. Использование подобного метода необходимо для того, чтобы расчётным образом подобрать подходящую среду, в которой будет образовываться максимальное количество спор бактерий рода *Bacillus*. После выявления наилучшей среды, способствующей спорообразованию, будут проведены эксперименты на выживаемость спор *Bacillus* в хвойно-энергетической добавке (ХЭД). Их взаимодействие будет рассмотрено при помощи метода микробного антагонизма. На следующем этапе экспериментальной части планируется оценка выживаемости лактобактерий в условиях in vitro, имитирующих пищеварение в желудочно-кишечном тракте КРС, а также оценка количества спор со временем, проведённым в организме животного.

- 1. Microbial and functional feed supplement to improve livestock and poultry productivity with special reference to symbiotics: A review / R. Sharma, S. Sharma, P. C. Shukla [et al.] // The Pharma Innovation Journal. 2018. V. 7. Iss. 7. P. 62-68.
- 2. Хвойно-энергетическая добавка: пат. 2543814 Рос. Федерация. № 2013125728/13; заявл. 05.06.2013; опубл. 10.03.2010.
- 3. Хвойно-энергетическая кормовая добавка для животноводства / В. А. Рыжов, Е. С. Рыжова, В. П. Короткий [и др.] // Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2014. Т. 26. С. 431 435.
- 4. Влияние хвойно-энергетической добавки (ХЭД) на некоторые биохимические показатели крови дойных коров / Н. А. Заманбеков, Б. А. Кошкинбай, С. Т. Сиябеков [и др.] // Актуальные проблемы ветеринарной медицины: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. А. Киршина. 2018. С. 301 304.

В. В. Зверева, Е. С. Тузова, А. А. Ванюшенкова, Н. С. Марквичев, А. А. Белов

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

ВЛИЯНИЕ ПРОТЕАЗ НА КОЛЛАГЕН В ПРИСУТСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Установлено наличие повреждающего действия на неповреждённый кожный покров ферментов в присутствии ряда лекарственных веществ. Исследовано действие различных протеаз и терапевтических агентов на деструкцию в растворе (рН 6,2 и 37 °C) коллагена. Было установлено разнонаправленное действие как использованных ферментов на коллаген, так и влияние на деструкцию коллагена температуры (37 °C) и исследованных ТА в присутствии энзимов.

В настоящее время биомедицинская и косметическая промышленности выпускают лечебные и косметические препараты, содержащие ферменты (в основном гидролазы, в частности протеазы) — мультиферм, ируксол, ферменкол и др. Очень остро стоит вопрос о взаимном влиянии различных терапевтических агентов (ТА) на ферменты (ферменты являются наиболее лабильными составляющими в препаратах) в процессах получения, хранения и использования лечебных средств. Использование различных вспомогательных веществ и биополимеров в разработанных препаратах способствует более быстрому и успешному проникновению ТА в кровоток и различные органы человека. Также отрицательное действие отмечается на неповреждённый кожный покров. Используемые нами ферменты не действуют на неповреждённую кожу и живые клетки. Разрушению подвергается только денатурированные фрагменты. Возникло подозрение, что некоторые ТА могут вызвать временную (проходящую) денатурацию кожного покрова, в результате чего может происходить разъедание кожи.

Нами было исследовано действие некоторых протеаз: трипсин (Тр) КРС; бромелаин (Брм); химопсин (Хмп) КРС и протеолитический комплекс из гепатопанкреаса краба (ПК) на коллаген (ТУ 10П453-70) в модельных условиях 37 °С, фосфатный буферный раствор (ФБ) рН 6,2. Среди ТА были исследованы: биоцид мирамистин (Мир); хитозан (Хт); лидокаин (Лд) и их смеси. Ранее нами было исследовано влияние вышеперечисленных ТА и их смесей на ферментативные активности энзимов и эффективные константы скорости термоинактивации [1, 2]. Для исследования действия протеаз на коллаген к навеске коллагена (20 мг) приливали раствор фермента определённой концентрации и ФБ (рН 6,2), помещали на шейкер в термостат при 37 °С. Через заданное время определяли выделившиеся аминокислоты либо используя нингидриновую реакцию, либо колориметрировали на 280 нм.

Было исследовано влияние времени нахождения коллагена в растворе при наличии или отсутствии ТА на его гидролиз протеазами.

В таблице 1 приведены ферментативные активности использованных ферментов. Следует обратить внимание на наличие активности по BocAla-ONp (эластолитическая активность) и по азоколлу (частично денатурированный коллаген с пришитым азокрасителем).

Таблица 1 Активности использованных ферментов по различным субстратам

Фермент	Активность (ед) по субстрату
ПК	Азоколл (8,0; 37 °C) 28 Ед/мг
	BApNa (8,0; 25 °C) 43 нМоль/мг·мин
	Казеин (8,0; 37 °C) 0,9 ПЕ/мг
	BocAlaONp (6,2; 25 °C) 121 нМоль/мг·мин
Брм	Казеин (8,0; 37 °C) 0,15 ПЕ/мг
	Азоколл (8,0; 37 °C) 7,7 Ед/мг
	BApNa (8,0; 25 °C) 0 нМоль/мг·мин
	BocAlaONp (6,2; 25 °C) 59 нМоль/мг·мин
Трп	Казеин (8,0; 37 °C) 9,0 ПЕ/мг
	ВАрNA (8,0; 25 °C) 800 нмоль/мг·мин
	Азоколл (8,0; 37 °C) 3200 ЕД/мг
Хмп	Казеин (8,0; 37 С) 9,0 ПЕ/мг
	BApNA (8,0; 25 °C) нмоль/мг·мин
	BocAlaONp (6,2; 25 °C) 795 нМоль/мг·мин
	Азоколл (8,0; 37 °C) ЕД/мг

Известно, что большинство протеаз не действуют на нативный коллаген, а разрушают только денатурированные его части. Коллаген начинает разрушаться при температуре выше $50\,^{\circ}$ C, а активный кислород и гликирование усиливают это действие.

Было установлено как разнонаправленное действие использованных ферментов на коллаген, так и влияние на деструкцию коллагена температуры (37 °C) и исследованных ТА в присутствии энзимов.

- 1. Синтез и исследование свойств комплекса протеиназ, иммобилизованных на полисахаридных носителях для медицинского использования / Э. Э. Досадина, М. А. Кульметьева, О. Э. Дубовикова [и др.] // Бутлеровские сообщения. 2016. Т. 46. № 6. С. 1 10. ROI: jbc-01/16-46-6-1.
- 2. Использование хитозана в качестве носителя протеиназ и мирамистина для получения ферментсодержащего геля / Э. Э. Досадина, Л. Л. Бркич, Н. В. Пятигорская [и др.] // Бутлеровские сообщения. 2016. Т. 48. № 10. С. 49 59. ROI: jbc-01/16-48-10-49.

УДК 577.15.08+606.61

А. А. Ванюшенкова¹, А. А. Белов¹

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СВОЙСТВ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

Исследована кинетика термоинактивации ранозаживляющих композиций на основе хитозана в растворе 1/15 М фосфатного буфера (рН 6,2) при различных температурах. Было рассчитано значение эффективных констант скоростей высушивания и инактивации в процессе хранения. Установлено стабилизирующее действие хитозана на протеолитический комплекс из гепатопанкреаса краба, входящего в состав препарата.

В современной хирургии и терапии ожоговых и гнойно-некротических ран широкое распространение приобрели препараты, содержащие в своём составе хитозан (Хт). Благодаря своим особым свойством, таким как биодеградируемость, низкая аллергенность и высокая биосовместимость, Хт является уникальным биополимером для создания на его основе перевязочных средств для первой и второй фаз ранозаживления [1]. Наиболее эффективными являются комплексные перевязочные средства, обладающие сорбционным, бактерицидным, антиоксидантным действием. Мирамистин (Мир), используемый в наших композициях в качестве биоцида, обладает стимулирующим воздействием на моноцитарно-макрофагальную систему, стимулируя отделение деривата и купируя воспалительные процессы [2]. Помимо этого, если ведение раны отягощено наличием гнойного экссудата, необходимо введение очищающего ТА (терапевтического агента); наиболее распространённым таким ТА является добавка протеолитического фермента или ферментативного комплекса в состав композиции [1]. В наших предыдущих работах был обоснован выбор протеолитического комплекса из гепатопанкреаса краба (ПК) в качестве очищающего агента [3].

Одним из основополагающих критериев при разработке фармацевтического препарата является срок его хранения. В процессе производства и реализации лекарственной формы активное вещество не должно претерпевать значительных изменений в структуре и сохраняться на значении терапевтической дозы. Однако теоретическое установление стабильности препарата в процессе хранения и эксплуатации до сих пор вызывает затруднения на практике [4]. Классический метод, основанный на выдерживании образца при нормальных условиях хранения на протяжении времени, обусловленном совокупностью времени производства и реализации, является очень продолжительным. Потеря столь значимого промежутка времени несёт за собой утрату актуальности выпуска фармацевтического препарата.

Напротив, метод «ускоренного старения» позволяет добиться установления сроков хранения за меньший промежуток времени. Но при этом помимо условности выбора эмпирических коэффициентов в уравнениях расчёта, при использовании данного метода возможно изменение свойств наиболее лабильных элементов композиций при повышенных температурах [5].

Была исследована кинетика термоинактивации композиций в растворе 1/15 М фосфатного буфера (рН 6,2) при различных температурах. Аналогично [1] было рассчитано значение эффективных констант скоростей высушивания и инактивации в процессе хранения. Полученные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1 Величины эффективных констант скорости инактивации в процессе высушивания, хранения и выдерживании при различных температурах

<u>, , , , , , , , , , , , , , , , , , , </u>					• I
Volumenting	k _d ,	k _{in1} ,	k_{inTl} , (Ψ^{-l})		
Композиция	(mec ⁻¹)	(mec ⁻¹)	25°C	37°C	45°C
ПК	26,97	0,1014	0,066	0,18	0,58
ПК-Хт	9,801	0,0891	0,017	0,04	0,046
ПК-Мир	41,26	0,0559	0,01	0,056	0,081
Хт-ПК-Мир	11,73	0,0113	0,035	0,05	0,072
Хт-Мир-ПК	20,71	0,0076	0,039	0,066	0,088

- 1. Dosadina E. E., Savelyeva E. E., Belov A. A. The effect of immobilization, drying and storage on the activity of proteinases immobilized on modified cellulose and chitosan // Process Biochemistry. 2018. V. 64. P. 213–220.
- 2. Мирамистин антисептик широкого спектра действия / Ю. С. Кривошеин, А. П. Рудько, В. В. Свистов [и др.] // Рецепт. 2006. № 3 (47). С. 105 106.
- 3. Иммобилизация гидролаз протеолитического комплекса из гепатопанкреаса краба на некоторые полисахариды получение, свойства, применение / Э. Э. Досадина, М. А. Бикинеева, А. Ю. Евдокименко [и др.] //Бутлеровские сообщения. 2016/ Т. 48. № 12. С. 83 93.
- 4. ОФС.1.1.0009.15. Сроки годности лекарственных средств. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М.: НЦЭСМП, 2018.
- 3. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре И-42-2-82 / Минздрав СССР, Минмедпром СССР. М.: 1983. с. 13.

5. Коллоидно-химические свойства индивидуальных ПАВ и смесей ПАВ

УДК 675.043.42

Н. А. Алферова, И. А. Буторова, К. И. Киенская¹

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

НЕКОТОРЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПАВ, СИНТЕЗИРОВАННОГО БАКТЕРИЯМИ OCHROBACTRUM CICERI НА ЭТИЛОВОМ СПИРТЕ

Получен образец неочищенного ПАВ, синтезируемого бактериями *Ochrobactrum cicero* на этиловом спирте. Определён индекс эмульгирования, установлено, что био-ПАВ относится к эндотипу. Обнаружено, что водные растворы данного ПАВ обладают поверхностной активностью.

Ключевые слова: био-ПАВ, *Ochrobactrum ciceri*, биосурфактанты, индекс эмульгирования, поверхностное натяжение.

На сегодняшний день актуальной задачей остается поиск новых штаммов микроорганизмов, продуцирующих био-ПАВ, подбор новых видов сырья для их производства и изучение свойств этих соединений [1]. Цель настоящего исследования заключалась в установлении физико-химических свойств био-ПАВ, синтезируемого бактериями *Ochrobactrum ciceri* на этиловом спирте. Штамм бактерий *Ochrobactrum ciceri* для исследований предоставлен компанией ООО «Экобио».

Для накопления био-ПАВ бактерии выращивали на жидкой минеральной среде в колбах на качалке при температуре 30°C, при перемешивании на скорости 220 об/мин, в течение 7 суток. В качестве единственного источника углерода и энергии использовали этиловый спирт в концентрации 2 % об.

Способность бактерий *Ochrobactrum ciceri* синтезировать био-ПАВ оценивали по величине индекса эмульгирования (E_{24} %) [2]. Исследования показали, что через 7 суток культивирования величина E_{24} % в полученной суспензии составила $56,5 \pm 0,5$ %, что свидетельствует о перспективности данного штамма в качестве продуцента био-ПАВ. При этом образуется достаточно устойчивая эмульсия, не разрушающаяся более 30 суток.

Чтобы установить, какой тип ПАВ (эндо-тип или экзо-тип) образуют бактерии *Ochrobactrum ciceri* была определена величина индекса эмульгирования после удаления биомассы из культуральной жидкости при центрифугировании. Центрифугирование проводили при изменении числа

оборотов от 1000 до 4000 об/мин. Время центрифугирования составило 5 минут (таблица 1).

Таблица 1

Показатели	индекса	эмульги	рования
------------	---------	---------	---------

Индекс эмуль-	Условия центрифугирования, об/мин					
гирования	0	3000	4000			
E ₂₄ %	$56,5\pm0,5$	$33,4\pm0,7$	$21,5\pm0,5$	15,4±0,3	0	

Снижение величины индекса эмульгирования при удалении из суспензии биомассы свидетельствуют о том, что исследуемый штамм бактерий при культивировании на этиловом спирте образует ПАВ, ассоциированные с клеточной стенкой (эндотип).

Выделение био-ПАВ из биомассы проводили экстракцией этилацетатом при температуре окружающей среды при перемешивании. Соотношение фаз составляло 1:1. После удаления растворителя была получена маслянистая жидкость жёлто-коричневого цвета. Водные растворы этого образца обладают поверхностной активностью (рисунок 1). Микрофотография образца эмульсии представлена на рисунке 2.

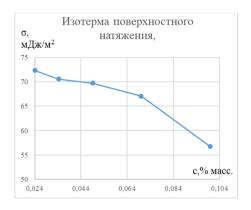


Рис. 1. – Изотерма поверхностного натяжения неочищенного био-ПАВ



Рис. 2 — Микрофотография образца эмульсии неочищенного био-ПАВ

Таким образом, в результате исследований было установлено, что бактерии *Ochrobactrum ciceri* на среде с этанолом образует ПАВ с высокой эмульгирующей активностью. Штамм бактерий образует био-ПАВ ассоциированный с клетками (эндотип).

- 1. Елисеев С. А., Кучер Р. В. Поверхностно-активные вещества и биотехнология. Киев: Наукова думка, 2001. 60 с.
- 2. Бактерии-нефтедеструкторы рода Rhodococcus / Т. М. Лыонг, И. А. Нечаева, К. В. Петриков [и др.] // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2016. № 1 (16). С. 51-60.

6. Исследование растительного сырья

УДК 665.5.06

Л. Бертран¹, О. В. Васильева², Н. М. Лысова²

¹HallStar France, 50, rue du Rajo 134130 Mauguio, France ²OOO «Ц. Х. Эрбслёх», ул. Новочерёмушкинская, д. 61, г. Москва, Россия

ОЛЕО-ЭКО-ЭКСТРАКЦИЯ – НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСОКОКОНЦЕНТРИРОВАННЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

В статье впервые описана уникальная технология получения натуральных косметических компонентов путём экстракции в реакторе с участием масляных растворителей и под действием ультразвукового и микроволнового излучений. Разработчиком является французская компания HallStar Oleos.

Важнейшими условиями получения биологически активных компонентов для косметического производства в современных реалиях является их безопасность, натуральность и высокая концентрация. Именно этим принципам соответствует новая технология, получившая название *олео-эко-экстракция*.

Процесс включает в себя несколько стадий. На первой стадии происходит высушивание сырья — цветов, плодов, листьев, корней и стеблей. Высушивание протекает под контролем технолога так, чтобы в сырье осталось минимум $15-20\,\%$ влаги.

На второй стадии высушенные растения перемалываются при низкой температуре (-80 °C) до состояния порошка. Поддержание низкой температуры необходимо, чтобы скомпенсировать повышение температуры, которое происходит при работе измельчителя, и не допустить воздействия высокой температуры на растительное сырьё.

На третьей стадии порошок загружается в специальный реактор вместе с маслом-экстрагентом. Реактор был сконструирован и собран во Франции, в Марселе. В настоящее время в мире работает всего 2 таких аппарата. Уникальность реактора в том, что он дает возможность воздействовать на смесь низкочастотным ультразвуковым излучением и микроволновым излучением в течение заданного времени, при этом изменяя температурный режим и обеспечивая инертность смеси — процесс происходит в атмосфере азота.

Микроволновое излучение действует на влагу, оставшуюся в растении (те самые 15-20%). В результате капли воды взрываются внутри клетки, а биологически активные вещества выходят в межклеточную среду. Ультразвук создаёт эффект кавитации — пузырьки воздуха бомбардируют

клеточную стенку снаружи, она разрушается, а молекулы выходят из клетки. Попеременное воздействие двумя типами излучения обеспечивает максимальную эффективность процесса экстракции — масло-экстрагент обогащается молекулами средней и низкой полярности, в том числе и полифенолами.

На заключительном этапе проходит микрофильтрация, чтобы избавиться от мелких фрагментов растений и получить прозрачный продукт.

Процесс уникален по своим возможностям. Он полностью безопасен, поскольку не использует химических растворителей и не требует удаления экстрагента после процесса экстракции. Благодаря особенностям технологии, продукт получается высококонцентрированным и стабильным.

По данной технологии было получено более 15 биологически активных компонентов для решения следующих косметологических проблем: отбеливание, гиперпигментация, розацея, акне, увлажнение, борьба с морщинами и мгновенный лифтинг, устранение тёмных кругов и мешков под глазами и другие.

Для подтверждения заявленной эффективности все продукты прошли исследования *in vivo* и *in vitro*. Благодаря безопасности технологии и отсутствию химических растворителей все компоненты имеют подтверждение натуральности происхождения (сертификаты COSMOS/ECOCERT) и могут использоваться при производстве органической и натуральной косметики.

Таким образом, в настоящее время наряду с уже существующими зарекомендованными методами экстракции (экстракция органическими растворителями, мацерация, СО₂-экстракция) разработана новая технология, позволяющая безопасным образом получить из растительного сырья более широкий спектр молекул, включая молекулы средней и низкой полярности.

УДК 541.15; 541.183; 543.544

А. А. Ревина, И. Г. Антропова, Э. П. Магомедбеков

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

РАДИАЦИОННО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОЙСТВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

На основании физико-химических исследований хелатирующей способности флавоноидов были получены результаты, подтверждающие их участие в качестве восстановителей в синтезе стабильных наночастиц металлов в обратно-мицеллярных растворах в аэробных условиях.

Использование природных фенольных соединений – одно из ведущих направлений в биологии, фармакологии, медицине, химической и пищевой промышленностях. Это связано с разнообразной функциональной ролью фенольных соединений в качестве антиоксидантов, радиопротекторов в комплексных антивирусных и онкологических препаратах. Направленное биологическое действие флавоноидов в живых системах связано с физикохимическими свойствами различных конформационных структур этих соединений, которые образуются под действием света, ионизирующего излучения. Поэтому важное значение имеют исследования, полученные методом импульсного радиолиза (ИР) со скоростной регистрацией сигналов оптического поглощения или люминесценции, промежуточных частиц на ранних стадиях окислительно-восстановительных реакций с участием флавоноидов, в которых они выступают в качестве радиопротекторов, природных антиоксидантов, разобщителей транспортных цепей электронов. Влияние различных условий радиолиза на водно-органические растворы многих природных полифенольных соединений, (кумарины, флавоноиды и др.) позволило оценить их радиационную устойчивость (данные важны для оценки дозы при использовании радиационной стерилизации медицинских препаратов на основе БАВ), выяснить механизмы антиоксидантной активности (супероксидисмутазной, антирадикальной), влияние ионов металлов на окислительно-восстановительные свойства биологических систем в присутствии ионов металлов [1-3]. Эти данные важны для оценки биологической активности препаратов, которые они будут иметь внутри живых систем, в которых присутствуют металлы с различными свойствами.

Полученные результаты исследования взаимодействия молекул кверцетина (Qr) с молекулой кислорода методами импульсного радиолиза и переменнотоковой полярографии позволили подтвердить стабилизацию обратимых комплексов [Qr $^{+\sigma}$...О $_2^{-\sigma}$], в которых действительно происходит «активирование» молекулы кислорода за счёт частичного переноса заряда, что

изменяет характер последующих окислительно-восстановительных реакций с участием молекул кверцетина и кислорода (1). Тройные комплексы с ионами металлов (2) и (3) зарегистрированы для ионов меди, серебра:

$$[nQr^{\delta+} \dots mO_2^{\delta-}]; \qquad \Delta \lambda = 10-15 \text{ HM} \qquad (1)$$

$$[nQr^{\delta_+} \dots mO_2^{\delta_-} \dots pAg^+]; \qquad \Delta \lambda = 40-45 \text{ HM}$$
 (2)

$$[nQr^{\delta+}...mO_2^{\delta-}...pCu^{2+}];$$
 $\Delta\lambda = 40-50 \text{ HM}$ (3)

Подобные комплексы с молекулярным кислородом обнаружены в растворах флавоноидов дигидрокверцетина, морина, гликозида — рутина, для ряда каротиноидов, порфиринов и многих других биологически активных соединений.

Методами спектрофотометрии при изучении кинетики изменения оптических свойств обратно-мицеллярных растворов (ОМР) при формировании НЧ были зарегистрированы спектры оксокомплексов [1, 2], промежуточных металлокомплексов [3, 4], отвечающие за восстановление ионов и образование наночастиц металлов.

Использование ОМР при химическом синтезе наночастиц металлов в присутствии природных соединений полифенольной природы, (флавоноидов (FI)) в качестве катализаторов реакций восстановления ионов металлов и молекулярного кислорода позволило объяснить обнаруженный «кислородный эффект» и показать, что представление о высокой роли ранних стадий активирования молекулярного кислорода в теории медленного окисления (А. Н. Бах, 1897 г.) нашло своё развитие в нанотехнологии. Именно, промежуточные металлокомплексы различных флавоноидов $[Fl^{+\partial}..O_2^{-\partial}..Ag^+]$ отвечают за формирование наночастиц в ОМР при восстановлении ионов Me^{n+} в присутствии O_2 .

- 1. Ревина А. А. Радиационно-химическое моделирование быстропротекающих процессов с участием промежуточных кислородсодержащих реакционных центров в различных системах: дисс. ... д.х.н., М.: ИХФ РАН, 1995. 201 с.
- 2. Ревина А. А., Зайцев П. М. Роль ранних стадий активирования молекулярного кислорода в биологической и каталитической активности природных антиоксидантов фенольной природы // Электрохимия. 2012. Т. 48. № 3. С. 1 6.
- 3. Антропова И. Г. Радиационно-химические превращения кумарина и его производных в водно-органических растворах: дисс. ... к.х.н., М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2010. 145 с.
- 4. Ревина А. А., Суворова О. В. К вопросу о механизме формирования наночастиц металлов в обратных мицеллах в присутствии кверцетина и кислорода // Фенольные соединения: свойства, активность, инновации: Сб. Х Межд. симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты», 2018. М.: ИФР РАН, С. 135 140.

УДК 541.15

И. Г. Антропова, А. И. Мышлецов

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ КУМАРИНА В ДОЗИМЕТРИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

В работе рассмотрен водный раствор кумарина, который исследован в качестве химического дозиметра ионизирующих излучений. В результате радиолиза водного раствора кумарина зарегистрировано, что с увеличением времени облучения наблюдается изменение в значениях электропроводности, а также установлено увеличение интенсивности флуоресценции, это связано с накоплением продукта гидроксилирования кумарина, следовательно, в качестве химического дозиметра ионизирующего излучения кумарин возможно применять.

С помощью воздействия ионизирующего излучения на растворы возможно генерировать активные формы кислорода и различные свободнорадикальные частицы, тем самым моделируя окислительный стресс, который может наблюдаться в живых организмах при избытке свободных радикалов, тем самым разработка методов и средств для точного определения доз ионизирующих излучений является одной из важных проблем радиационной химии и биологии. Также поглощённые дозы системой важно знать, если приходится иметь дело с вопросами индивидуальной дозиметрии и радиационной защиты, где используются сравнительно малые дозы.

К настоящему времени для использования в дозиметрии ионизирующих излучений предложено множество систем, представляющих собой водные растворы, органические жидкости, смеси веществ, твёрдые тела или газы. Однако широкое применение в радиационной химии находят лишь некоторые из них [1]. Интерес вызвал кумарин, который в зависимости от химического строения обладает различной физиологической активностью (капилляроукрепляющее, обезболивающее, противомикробное, а также известно, что он повышает чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам и др.) [2], может найти применение и как дозиметр ионизирующего излучения. В данной работе перед нами стояла цель — определить радиационную чувствительность водного раствора кумарина к действию ионизирующего излучения методами флуорисценции и кондуктометрии.

В работе использованы водные растворы кумарина фирмы Sigma Aldrich с концентрациями от 10^{-5} до 10^{-3} моль/л. Измерения проводили на спектрофлуориметре Флюорат-02 «Панорама» при регистрации 450 нм и возбуждении 395 нм, низкочастотном кондуктометре, облучение растворов проведено с использованием рентгеновской установки (высоковольтный источник питания Spellman, трубка 5БХВ6-Мо). Был применён известный

дозиметр Фрикке для определения мощности дозы рентгеновской установки при силе тока 20 мА и напряжении 70 кВ. Мощность ионизирующего облучения излучения расстоянии 1 cm OT источника равна $0.05\pm0.003 \, \Gamma p/c$. $0.10\pm0.005 \, \Gamma p/c$ на расстоянии 2 cm -3 cm - $0,025\pm0,001 \, \Gamma p/c$.

Кумарин известен как детектор гидроксильных радикалов при радиолизе водного раствора кумарина, высокореакционноспособные гидроксильные радикалы (ГР) — это одна из форм активированного кислорода и играет большую роль в образовании продуктов окисления. После облучения водного раствора кумарина образуется 7-гидроксикумарин [3], по накоплению этого продукта можно узнать дозу, полученную при облучении; 7-гидроксикумарин обладает флуорисценцией, и, следовательно, чувствительный флуориметрический метод позволяет измерять поглощённые дозы в диапазоне до 450 Гр при использовании водного раствора кумарина.

Методом кондуктометрии с контактной ячейкой показано, что при облучении кумарина происходит изменение электропроводности раствора, данный метод является удобным и практичным для определения дозы ионизирующего излучения вне лаборатории.

Раствор кумарина стабилен во время хранения, в пост-радиационный период стабильность раствора зарегистрирована в течение 7 дней. Показано, что водный раствор кумарина возможно применять для определения поглощенной дозы ионизирующего излучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РХТУ им. Д. И. Менделеева. Номер проекта 2020-016.

- 1. Пикаев А. К. Современная радиационная химия. Основные положения, экспериментальная техника и методы. М.: Наука, 1985. 375 с.
- 2. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.] // М.: Слово, 2006. 556 с.
- 3. The reaction of coumarin with the OH radical revisited: hydroxylation product analysis determined by fluorescence and chromatography / G. Louit, S. Foley, J. Cabillic [et al.] // Radiation Physics and Chemistry. 2005. V. 72. Iss. 2-3. P. 119–124. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2004.09.007

О. К. Павельева 1,2 , Н. Р. Павец 2 , В. Н. Дул 2 , М. А. Джавахян 2 , Т. В. Тихонова 1

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев д. 20, Россия

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ

С целью разработки технологической схемы получения экстракта изучено влияние экстрагента на выход биологически активных веществ: антоцианов, флавоноидов, арбутина и органических кислот. Выяснено, что максимальных выходов можно добиться двухступечатой экстракцией водой очищенной, а затем 95 % спиртом этиловым.

В настоящее время для разработки препаратов растительного происхождения, наряду с использованием одного вида сырья широко применяют растительные композиции в виде сборов, отличающихся наличием широкого спектра биологически активных веществ (БАВ), влияющих на различные звенья патологического процесса.

В соответствии с федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», сборы предназначены для приготовления в домашних условиях настоев или отваров, что ограничивает возможности их применения ввиду отсутствия возможности длительного хранения и неточности дозирования.

В связи с этим разработка оптимальных технологических решений, способствующих сохранению потенциала растений, позволяет значительно расширить номенклатуру сборов в виде экстрактов.

Для достижения максимального выхода БАВ необходимо изучение влияния экстрагента, соотношения сырьё-экстрагент, кратности, температуры и времени экстракции.

В работе использован сбор, состоящий из плодов шиповника (25 %), пистьев брусники (25 %), травы пустырника (25 %), плодов аронии черноплодной (25 %). Сложность подбора экстрагента заключается в том, что каждое растение – источник различных по своим свойствам БАВ – органических кислот, антоцианов, флавоноидов и арбутина. В качестве экстрагента на первом этапе использовали воду очищенную и спирт этиловый в различных концентрациях (40, 70, 95 %), на втором этапе вышеперечисленные экстрагенты с добавлением концентрированной соляной кислоты. Для исследования влияния растворителя на выход БАВ 1 г сбора, помещали в коническую колбу, добавляли 100 мл соответствующего растворителя и помещали на кипящую водяную баню на полтора часа. Количественное

²Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, 117216, г. Москва, ул. Грина д. 7, Россия

определение органических кислот определяли титрованием, а арбутина, рутина и антоцианов методом спектрофотометрии. Результаты исследования

представлены на рисунке 1.

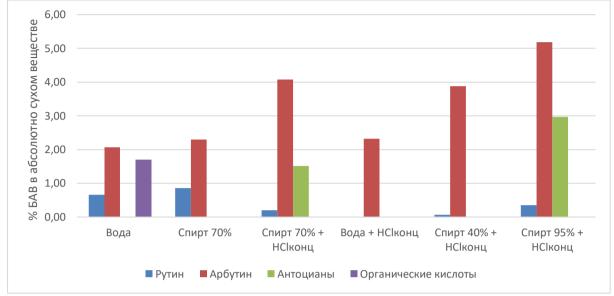


Рис. 1 – Выходы БАВ в зависимости от используемого растворителя.

В ходе эксперимента было выяснено, что извлечение антоцианов возможно только в присутствии соляной кислоты, тогда же достигается максимальные выходы арбутина. В свою очередь, органические кислоты эффективно экстрагируются только водой. На основании полученных данных мы предполагаем, что высокий выход БАВ будет достигаться при предварительной экстракции водой в соотношении 1:100 на протяжении 40 минут при перемешивании с последующим извлечением 95 % спиртом этиловым с добавлением соляной кислоты соотношении 1:100 40 минут при перемещивании.

- 1. Лубсандоржиева П. Б., Ажунова Т. А., Цыбанов К. Ц. Получение экстракта сухого из 4-компонентного сбора и содержание в нем биологически активных веществ // Химия растительного сырья. 2008. № 1. С. 107–110.
- 2. Федосеева Л. М., Бабаева М. В. Оптимизация процесса экстракции биологически активных веществ из сбора для лечения заболеваний почек // Химия растительного сырья. 2010. № 1. С. 155–160.

А. А. Лобанова, К. И. Киенская, Т. Ю. Колдаева

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ АНТИМИКРОБНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО СЫРЬЯ

Предложен способ выделения бетулина и суберина из коры березы методом экстракции этиловым спиртом и раствором гидроксида натрия в воде. Предложены спектры, подтверждающие подлинность полученных биологически активных веществ.

Основным отходом процесса переработки березы является березовая кора. Содержание коры от массы древесины составляет примерно 12,5 % [1], а по неопубликованным данным ВНИИБа — даже 16...17 %. Береста, имеет необычный состав — она содержит до 50 % «экстрактивных» веществ, извлекаемых органическими растворителями и щелочами, среди которых преобладает тритерпеноид бетулин, обладающий широким спектром биологической активности [2].

Вещества, извлекаемые из берёзы, представляют большой потенциальный интерес для химической переработки с целью получения новых (например, поверхностно-активных, плёнкообразующих, полимерных и т. п.) продуктов и биологически активных веществ.

В данной работе представлены: выделение экстрактивных веществ из коры берёзы (Betula Pubescens — пушистая белая), которая была собрана в Архангельской области в марте 2019 года, идентификация полученных веществ, а также проверка антимикробной активности полученных БАВ против бактерий и грибов.

Экстракцию БАВ из коры берёзы проводили смесью этилового спирта и раствора гидроксида натрия в воде в течение 60 минут при температуре $65-70\,^{\circ}\mathrm{C}$. После охлаждения отделяли фильтрацией бетулин. Полученный бетулин представляет собой порошок белого цвета с $T_{\text{пл}}$ =247 °C. Маточный раствор подкисляли серной кислотой до нейтральной реакции, выпавший суберин отделяли фильтрацией.

Регистрацию ИК-спектра, экстрактивных веществ, выделенных из бересты, проводили на спектрометре IRAFFINITY-1 (SHIMADZU) в области спектра 3500 – 400 см⁻¹ с образцами в таблетках калия бромида. Обработка спектральной информации осуществлялась с помощью программы IR SOLUTION. Идентификацию веществ проводили в сравнении с ИК-спектрами стандартных образцов.

В ИК-спектре полученного бетулина имеется широкая полоса поглощения при 3359 см⁻¹, которая принадлежит валентным колебаниям гидроксильных групп. Валентные колебания =CH₂ группы наблюдаются при $3078~{\rm cm}^{-1}$, алкильных фрагментов С–H групп – в виде серии полос при $2944~{\rm u}~2870~{\rm cm}^{-1}$, деформационные колебания кратной С=С связи обнаруживаются при $1695~{\rm u}~1644~{\rm cm}^{-1}$, деформационные колебания ${\rm CH_2}$ групп отнесены к $1457~{\rm cm}^{-1}$, деформационные колебания ${\rm CH_3}$ групп – к полосе при $1374~{\rm cm}^{-1}$, валентные колебания С–О группы наблюдаются в виде сильной полосы при $1029~{\rm cm}^{-1}$. Интенсивные полосы поглощения в ИК-спектре при $1100-1110~{\rm u}~620~{\rm cm}^{-1}$ относятся к сульфат-иону.

В дальнейшем планируется усовершенствовать способы выделения БАВ из бересты берёзы, проверить их восстановительную способность и антимикробную активность.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Веселов А. А. Использование древесных отходов фанерного спичечного производств. М.: Лесная промышленность, 1987. 182 с.
- 2. Левданский В. А., Полежаева Н. И., Кузнецов Б. Н. Получение биологически активных веществ при комплексной переработке древесной коры // Наука производству. 2003. № 1. С. 20 21.

УДК 573.6:665.353.31

М. Х. Нваедх, Е. А. Абизов, А. Е. Коваленко

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В МАСЛЕ СЕМЯН ИРАКСКИХ ВИДОВ ФИНИКОВОЙ ПАЛЬМЫ (*Phoenix dactylifera* L.) И ВВЕДЕНИЕ ЕГО В НЕКОТОРЫЕ ЛЕЧЕБНО-ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ (МАЙОНЕЗ И ХЛЕБ)

Финиковая пальма — это двудомное растение пустынь Аравии и Северной Африки, культивируется также в Индии и Южной Америке. Масло косточек фиников состоит из олеиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот [1-2-3]. Масло семян *Phoenix dactylifera* L. обладает противовоспалительными свойствами и используется в составе косметических средств [2]. Масло финиковой косточки используется во многих отраслях пищевой промышленности, например, при производстве майонеза, а также есть возможность добавления порошка семян в муку при выпечке хлеба и др. [1-2-4].

Фитохимическое изучение масла плодов трёх иракских сортов финиковой пальмы (аз-Захдий, аль-Халави и ас-Сайир) на содержание минеральных элементов и введение этого продукта в состав майонеза и хлеба с

использованием High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие.

Получение масла из семян фиников (*Phoenix dactylifera* L.) местных иракских сортов, таких как аз-Захдий, аль-Халави и ас-Сайир.

Определение минерального состава масла семян иракских видов финиковой пальмы и введение его в некоторые лечебно-пищевые продукты (в состав майонеза и хлеба, с использованием Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

Таблица 1 Содержание минеральных элементов в масле семян иракских видов финиковой пальмы (*Phoenix dactylifera* L.)

Минеральный эле-	Сорта				
мент, ррт	Ас-Сайер	Аль-Хилави	Аз-Захиди		
Железо	6.088	8.550	6.780		
Медь	0.142	0.140	0.130		
Магний	30.220	40.622	25.862		
Калий	0.511	0.901	0.421		
Кобальт	0.005	0.131	0.0041		
Цинк	0.041	0.052	0.042		
Фосфор	0.972	1.400	0.981		
Ванадий	0.098	0.081	0.091		

В состав масла семян финиковой пальмы (*Phoenix dactylifera* L.) входят минеральные элементы: Na, K, Ca, Mg, P, Fe, Cu, Zn, Co и V.

Результаты настоящей работы могут быть использованы для разработки нормативной документации при производстве продукции пищевого и лекарственного назначения, а также косметических препаратов.

- 1. Церевитинов Ф. В. Химия и товароведение свежих плодов и овощей. Т. 2. Изд-е 3. М.: ГОСТОРГИЗДАТ, 1949. 513 с.: ил.
- 2. Кароматов И. Д., Юсупова Г. С. Финики как лечебное средство. Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина». 2017. № 2 (февраль). С. 143 155. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/finiki-kak-lechebnoe-sredstvo/viewer/ (Дата обращения: 13.12.2019).
- 3. Ibrahim A. M., Khalif M. N. H. Date palm: cultivation, care and its production in the Arab world. Al Maarif Center, Alexandria Arab Republic of Egypt. 1998. V. 1. No. 3. P. 789.
- 4. Al Bakr A. J. Date palm: its past and present. New in cultivation, production and commerce, 1972, .Al Ani Printing Office, Baghdad Iraq. P. 1085.

С. Б. Евсеева¹, Ж. В. Дайронас², Б. Б Сысуев³

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЭКСТРАКТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВАХ

Рассматриваются вопросы качества экстрактов, используемых для косметических целей, в частности, нормирование содержания действующих веществ. Отмечается, что на рынке присутствуют как стандартизированные экстракты, так и экстракты без указания количества действующих веществ. Стандартизация экстрактов, используемых в косметической практике, требует специализированного подхода исходя из особенностей химического состава экстракта, заданной биологической активности веществ и целевого назначения косметического средства.

В настоящее время для изготовления косметических средств применяются сухие экстракты, полученные извлечением водой или водно-спиртовыми смесями; жидкие водные, гликолевые экстракты, масляные экстракты; СО₂-экстракты, СО₂-сверхкритические экстракты, а также экстракты, полученные с использованием двухфазных смесей (каприл/капрат триглицериды/вода).

Помимо общих требований к качеству экстрактов (физико-химические показатели, микробиологическая чистота, содержание тяжелых металлов), особое внимание заслуживает нормирование содержания действующих веществ. На рынке присутствуют стандартизированные растительные экстракты, содержащие определённое количество активного компонента или группы веществ. Это, как правило, сухие экстракты, рекомендуемые для получения БАД к пище, косметических продуктов. Кроме того, производятся сверхкритические СО₂-экстракты с известным содержанием действующих веществ, например, стандартизированный по эсцину экстракт каштана конского. В то же время имеются экстракты каштана конского, содержание действующих веществ в которых не нормируется (водный экстракт, пропиленгликолевый экстракты) [1, 2].

В настоящее время в аптечном ассортименте имеются лечебно-косметические средства для ухода за кожей при различных дерматологических заболеваниях: атопическом дерматите, себорее, псориазе, розацеа, акне и т. д. Используемые в составе косметических средств растительные экстракты должны содержать в определённой концентрации вещества, обуславливающие биологическую активность для обеспечения заявленного действия средства.

¹ООО «НПФ Фармация», г. Волгоград;

²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Пятигорск;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Помимо того, в косметических средствах находят применение виды растительного сырья, обладающие в определённых дозах раздражающим, кератолитическим, фотосенсибилизирующим или резорбтивным действием, содержащие сильнодействующие вещества: алкалоиды (экстракт чистотела), нафто- и антрахиноны (экстракт зверобоя, воробейника лекарственного, ореха грецкого), что также требует нормирования содержания этих веществ во избежание побочного действия.

Химический состав и биологическая активность экстракта растительного сырья зависят от экстрагента. Так, в липофильных экстрактах солодки содержится флавоноид глабридин, обладающий антитирозиназной активностью, что обуславливает их применение в отбеливающих косметических средствах. А гидрофильные экстракты содержат противовоспалительный компонент – глицирризиновую кислоту.

Экстракт лопуха стандартизируют по инулину, который обладает увлажняющими, смягчающими свойствами, свойствами кондиционера для волос. В то же время экстракт лопуха применяется в составе косметических средств от перхоти, при жирной себорее, акне, а эффективность извлечений лопуха при этих заболеваниях связывают с наличием полиацетиленовых соединений, обладающих антимикробной активностью [1].

Качество растительного сырья нормируется ГФ, что находит применение при производстве косметических экстрактов. Однако, часто стандартизацию экстрактов, используемых в косметических целях, проводят по веществам, не предусмотренным фармакопеей, где, как правило, отражены показатели, определяющие качество сырья для приготовления препаратов для внутреннего применения. Например, в листьях крапивы нормируется сумма оксикоричных кислот, а стандартизацию экстрактов для косметических целей осуществляют по содержанию по содержанию кремниевой кислоты, фитостерина, аскорбиновой кислоты, суммы хлорофиллов.

Очевидно, подходы к стандартизации экстрактов требуют доработки. Стандартизация экстрактов, используемых в косметической практике, требует специализированного подхода исходя из особенностей химического состава растительного сырья и экстракта, заданной биологической активности веществ и целевого назначения косметического средства.

- 1. Евсеева С. Б., Сысуев Б. Б. Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств: ассортимент продукции, особенности получения (обзор) // Фармация и фармакология. 2016. Т. 4. № 3(16). Р. 4 37. DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-3-4-37
- 2. Пучкова Т. В., Кошелева О. Э. Современные подходы к проблеме повышения эффективности растительных экстрактов, используемых в косметике // Дизайн и технологии. 2011. № 25 (67). С. 57–67.

УДК 615.322

А. А. Рябых, Н. Н. Бойко, Е. Т. Жилякова, Д. С. Марцева

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ ГИПЕРФОРИНА И АДГИПЕРФОРИНА ИЗ ТРАВЫ ЗВЕРОБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО

Цель работы заключается в разработке более эффективного способа выделения гиперфорина и адгиперфорина из травы зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum), простого в исполнении при котором не требуется специальное и сложное оборудование.

Материалы и методы. Для исследования использовали растительное сырьё с фракцией частиц 0,1-0,5 мм: трава зверобоя продырявленного. Навеску измельченной травы массой 5,00 г помещают в циркуляционный экстрактор «Сокслет». Заливают сырьё экстрагентом 1:7,5 масс./масс., т. е. 37,5 г (25,0 мл) и начинают процесс экстракции в течении одного часа. Полученный экстракт упаривают при температуре 65 °C, до получения сухого экстракта, а экстрагент конденсируют. Сырьё, не извлекая из экстрактора, нагревают до 65 °C, продувают воздухом до полного удаления и конденсации экстрагента. Регенерированный экстрагент объединяют с основной массой экстрагента и используют повторно для экстракции новой партии сырья. Количественный анализ гиперфорина и адгиперфорина в экстракте проводим с помощью метода ОФ ВЭЖХ с использованием хроматографа фирмы «Agilent Technologies», серии «Agilent 1200 Infinity», производства США. Аналитическая длина волны: 275 нм.

Результаты. Установлено что за один час циркуляции растворителя, при рабочем давлении равным 1 атм. и температурой конденсатора 20-30 °C, достигает выход гиперфорина на уровне 87 ± 4 %. Потери экстрагента составили $1,5\pm0,2$ г ($1,0\pm0,1$ мл), что эквивалентно 4 % от его первоначального количества.

Выводы. Предложен новый способ выделения гиперфорина и адгиперфорина из травы зверобоя продырявленного с помощью органического растворителя Novec 7100 при минимальных энергозатратах, обычном давлении, с использованием стандартного оборудования характерного для химико-фармацевтических и/или эфиромасличных предприятий по экологически чистой технологии.

УДК 615.322

Т. А. Ямашев, О. И. Дерябина, Р. Ф. Курбанова, Л. Р. Шамгунова, О. А. Решетник

Казанский национальный исследовательский технологический университет, г. Казань, Россия

ВЛИЯНИЕ ТИПА РАСТВОРИТЕЛЯ НА СОДЕРЖАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ЭКСТРАКТАХ ДУШИЦЫ

Определено содержание общего количества фенольных соединений в экстрактах душицы, приготовленных при помощи воды, 70 % и 96 % этилового спирта, изопропанола, бутанола, ацетона и этилацетата. Показано, что наибольшее количество фенольных соединений извлекается 70 % водным раствором этанола.

Фенольные соединения являются вторичными метаболитами растений и широко распространены в природе, многие из них проявляют ярко выраженную фармакологическую активность. У растительных фенолов выявлены антиоксидантное, противовоспалительное, противоопухолевое, антибактериальное, противовирусное и противодиабетическое действия. Различные типы фенольных соединений применяются для профилактики и лечения сердечно-сосудистых, простудных, воспалительных, нейродегенеративных и других заболеваний [1]. Все вышесказанное подчеркивает необходимость научно-технических разработок по выделению растительных фенолов и их использованию в фармакологической промышленности.

Многие лекарственные растения, применяемые в народной медицине и фитотерапии, являются прекрасными источниками фенольных соединений. В течение столетий народные целители и знахари отбирали лучших представителей растительного мира, и сейчас это позволяет современным фармакологам использовать бесценный накопленный опыт при создании новых препаратов.

Душица (лат. *Origanum*) является известным лекарственным растением, ее используют при простудных заболеваниях, как антисептик и успокаивающее средство. Лечебное действие душицы во многом обусловлено, содержащимися в ней фенольными соединениями [2].

Целью данной работы было определение влияния типа растворителя на выход фенольных соединений из душицы.

В работе использовали сушёную траву душицы (ООО Фирма «Здоровье», г. Москва). Перед экстракцией сырье измельчали на лабораторной мельнице, затем в химическом стакане взвешивали навеску и заливали ее в соотношении 1:10 экстрагентом, нагретым до температуры кипения. В качестве экстрагентов использовали дистиллированную воду, 70 % и 96 % этанол, изопропанол, бутанол, ацетон и этилацетат. Экстракцию проводили в течение 10 мин, при постоянном перемешивании на магнитной мешалке с

подогревом. После чего отделяли осадок центрифугированием (8000 об./мин, 20 мин). Объём готового экстракта доводили до первоначального объёма тем же растворителем.

Содержание фенольных соединений в экстрактах определяли методом Folin и Ciocalteu в модификации Singleton V. L. et al. [3]. Калибровочный график строили по абсорбции растворов галловой кислоты. Результаты выражали в мг-эквивалентах галловой кислоты / г душицы.

Содержание фенольных соединений в экстрактах представлено на рисунке 1.

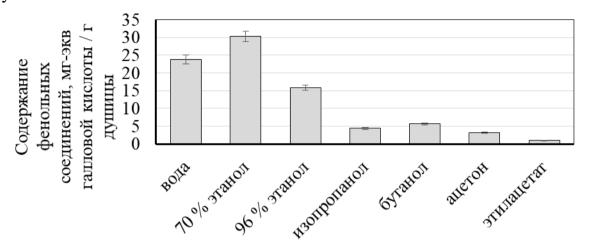


Рис. 1 – Содержание фенольных соединений в экстрактах душицы

Как видно из диаграммы, представленной на рисунке 1 наиболее эффективным экстрагентом для фенольных соединений душицы является 70 % раствор этанола, что свидетельствует об их достаточно высокой полярности. Неполярные растворители значительно хуже извлекали фенольные соединения. Таким образом, 70 % этанол является наиболее предпочтительным экстрагентом для выделения фенольных соединений из травы душицы.

- 1. Tanase C., Coşarcă S., Muntean D.-L. A critical review of phenolic compounds extracted from the bark of woody vascular plants and their potential biological activity // Molecules. 2019. V. 24. Iss. 6. Art. 1182. P. 1 18. DOI: 10.3390/molecules24061182
- 2. Phenolic compounds from Origanum vulgare and their antioxidant and antiviral activities / X.-L. Zhang, Y.-S. Guo, C.-H. Wang [et al.] // Food Chemistry. 2014. V. 152. P. 300-306. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.11.153
- 3. Singleton V. L., Orthofer R., Lamuela-Raventos R. M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteau reagent // Method. Enzymol. 1999. V. 299. P. 152-178. DOI: 10.1016/S0076-6879(99)99017-1

УДК 544.77:665.58

С. А. Богданова, Ю. А. Шигабиева, М. А. Сысоева, Е. В. Сысоева, А. А. Князев

Казанский национальный исследовательский технологический университет, г. Казань, Россия

АНТОЦИАНСОДЕРЖАЩИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ КРАСНОЙ КАПУСТЫ – ИННОВАЦИОННЫЕ КОМПОНЕНТЫ КОСМЕТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ

Получены и исследованы экстракты и соки красной капусты, содержащие эффективные антиоксиданты — антоцианы. Показана возможность использования извлечений красной капусты в качестве биологически активного ингредиента антиоксидантного действия для косметических композиций. Подобраны концентрации извлечений по окраске, антиоксидантной активности и рН среды для разработки на их основе косметических средств. На основании исследованных закономерностей разработаны рецептуры шампуня, полимерного геля и маски для волос, обладающие выраженными антиоксидантными свойствами.

Одним из ведущих направлений современной косметологии является разработка средств «anti-age» косметики, предназначенной для профилактики преждевременного старения кожи и волос, а также коррекции возрастных изменений. В данном аспекте актуально применение антиоксидантов из природного сырья: они нетоксичны и обладают положительным физиологическим и косметическим действием на кожу [1]. В ряде научных исследований показано, что антоцианы многих плодов и растений являются многофункциональными антиоксидантами [2, 3]. Целью работы является получение и исследование антоциансодержащих извлечений из красной капусты и разработка косметических композиций с их применением.

Экстракты были получены кипячением и СВЧ-экстракцией с мацерацией высушенного (t_{сушки}=60 °C) сырья. Сок красной капусты получен кратковременным нагреванием свежего сырья с добавлением воды. Полученные извлечения высушивали ($t_{\text{сушки}}$ =40 – 105 °C). Спектры поглощения водных антоцианов исследовали на двухлучевом дисперсий спектрометре Lambda 35 (Perkin-Elmer). Антиоксидантную активность измеряли фосфомолибденовым методом. Поверхностное натяжение определяли методом отрыва кольца (Дю-Нуи) на тензиометре К6 фирмы Krüss. Пенообразующую способность шампуней с антоцианами изучали методом Росс-Майлса при температуре t=37±2 °C. Реологические свойства полимерных гелевых композиций измеряли методом ротационной вискозиметрии на приборе «Reotron» в режиме контролируемой скорости сдвига. Микроструктуру крема с антоцианами оценивали методом оптической микроскопии с помощью Olympus BX 51 при увеличении 500×.

Наибольшие значения антиоксидантной активности получены для сока, высушенного при $105\,^{\circ}$ С, с которым и проводились дальнейшие исследования. Антоцианы являются широко распространенными колорантами. С увеличением рН от 3 до 9 происходит переход окраски их водных дисперсий от розовой к сине-зелёной, что коррелирует с данными спектрофотометрического анализа. При повышении рН происходит смещение и уширение максимума поглощения от λ_{max} =520 нм, (флавилиевая форма антоцианов), к λ_{max} =600 нм, характерной для хиноидной структуры. Показано, что антиоксидантная активность исследуемых систем возрастает в диапазоне рН от 3 до 7, дальнейшее её изменение не столь существенно. На основании полученных результатов и основываясь на нормируемых показателях ГОСТ для косметических средств (шампуни, гели и маски), нами был выбран рН = 7, который обеспечивает проявление выраженных антиоксидантных свойств.

Важной частью работы явилось исследование влияния добавления сока красной капусты на свойства пены шампуней методом Росс-Майлса. Установлено, что введение данного антиоксиданта приводит к заметному увеличению пенообразующей способности, что может быть связано с проявлением поверхностной активности компонентов извлечений красной капусты – поверхностное натяжение снижается до 32 мН/м.

Реологические исследования показали, что полимерные косметические гели с соком красной капусты являются неньютоновскими тиксотропными жидкостями. Выявлен рекомендуемый концентрационный диапазон антиоксиданта — до 0.1~% мас. Большее его содержание приводит к деструкции пространственной гелевой сетки. Для систем с 0.2~% БАД предел текучести $\tau_{0д}$ уменьшается в 2.8~ раз, что значительно ухудшает потребительские свойства композиций.

Методом оптической микроскопии изучена микроструктура маски для волос с антоцианами. Стоит отметить, что введение в базовую композицию сока красной капусты придает маске жидкокристаллические свойства, что усиливает её восстанавливающее действие при нанесении на волосы.

- 1. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects // J. Dermat. Sci. 2010. V. 58. Iss. 2. P. 85–90.
- 2. Miguel M. G. Anthocyanins: Antioxidant and / or anti-inflammatory activities // J. Appl. Pharm. Sci. 2011. V. 1. Iss. 6. P. 7–15.
- 3. Berry anthocyanins: isolation, identification and antioxidant activities / M. P. Kähkönen [et al.] // J. Sci. Food Agric. 2003. V. 83. Iss. 14. P. 1403–1411.

А. К. Ершов, А. С. Лазарев, А. Г. Ручкина

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» г. Москва, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ФЕНОЛЬНОГО СОСТАВА ЭКСТРАКТОВ ЛИСТЬЕВ ГОЛУБИКИ ВЫСОКОРОСЛОЙ

Представлены новые результаты хроматографического исследования водно-спиртовых экстрактов листьев голубики высокорослой сорта Нортленд, оценены антиоксидантные свойства выделенной фракции фенолкарбоновых кислот.

Ягоды и листья голубики высокорослой, получившей в последнее время широкое распространение, богаты фенольными соединениями (простыми фенолами, фенолокислотами, флавоноидами и их гликозидами), которым свойственны важные физиологические функции в организме человека. Отмечена высокая антиоксидантная активность извлечений из листьев, доказанная рядом исследований. В связи с этим рекомендовано использовать листья, а также их экстракты в составе профилактических, лекарственных и косметических средств [1].

Ранее на нашей кафедре проведено исследование состава листьев голубики и показано, что суммарное содержание фенольных соединений 14,5-20,8 мг/г для разных сортов голубики, из них флавоноидов -0,96-1,94 мг/г. Кроме того, установлено, что экстракты листьев в концентрации 0,5 мг сухого вещества/мл обладают антиоксидантной активностью на уровне 0,15 мМ кверцетина [2]. С целью продолжения начатых исследований и определения фенольного вклада в антиоксидантную активность нативных экстрактов нами был проведён качественный анализ водно-этанольных извлечений из листьев голубики высокорослой методом тонкослойной хроматографии (TCX) на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F254 10×18 см. ТСХ до настоящего времени остается активно применяемым методом предварительного изучения состава БАВ растительных экстрактов. В качестве элюента использовали смесь бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5). Эталоны сравнения: достоверные образцы хлорогеновая кислота (Sigma Chemical Co.) кверцетин, рутин (AcrossOrganics USA). В работе использовали красные осенние листья, собранные в ноябре 2018 г. с молодого растущего куста голубики высокорослой сорта Нортленд на приусадебном участке г. Кропоткин Краснодарского края.

Для нативного водно-этанольного экстракта при одномерной хроматографии мы получили разделение на 7 пятен, из которых с помощью свидетелей определено два соединения: рутин с $R_{\rm f}$ 0,52 и хлорогеновая кислота с $R_{\rm f}$ 0,43. Для гидролизованного экстракта было установлено также

присутствие кверцетина с R_f 0,94. По-видимому, кверцетин в листьях находится в связанной гликозидной форме, разрушающейся при кипячении экстракта с соляной кислотой.

Голубое свечение наблюдаемых пятен в свете ультрафиолетовой лампы (365 нм) после выдержки в парах аммиака изменилось на зелёное или жёлто-зелёное. А при естественном освещении их первоначальный светложёлтый или жёлтый цвет после обработки хроматограммы свежеприготовленной смесью растворов $FeCl_3$ и $K_3Fe(CN)_6$, стал голубым или синим, что характерно для фенольных соединений [3].

В докладе обсуждаются результаты изучения антиоксидантных свойств выделенной фракции фенолкарбоновых кислот, использован метод циклической вольтамперометрии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Ferlemi A.-V. Lamari F. N. Berry Leaves: An Alternative Source of Bioactive Natural Products of Nutritional and Medicinal Value // Antioxidants. 2016. No. 5. 17 p. DOI: 10.3390/antiox5020017. http://www.mdpi.com/journal/antioxidants
- 2. Лазарев А. С. Состав и антиоксидантные свойства экстрактов из листьев голубики высокорослой (Vaccinium corymbosum L.) / А. С. Лазарев, А. В. Кляузова, А. Г. Ручкина, К. И. Кобраков, Л. К. Шпигун // Химия растительного сырья. 2019. № 4. С. 223–232. DOI: 10.14258/jcprm.2019045498.
- 3. Запрометов М. Н. Основы биохимии фенольных соединений: [Для биол. специальностей ун-тов]. М.: Высш. шк., 1974. 214 с.

УДК 615.322

М. П. Разгонова 1 , А. М. Захаренко 1 , К. С. Голохваст 2

¹ΦГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины, 690922 Владивосток, остров Русский, Аякс, д. 10, *Razgonova.mp@dvfu.ru*²ΦГБНУ «Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт генетических ресурсов растений им. Н. И. Вавилова» (ВИР), 190031 г. Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 42, *kgolokhvast.ks@vir.nw.ru*

СВЕРХКРИТИЧЕСКАЯ СО₂–ЭКСТРАКЦИЯ КОРНЕЙ *Rhodiola rosea* И ТАНДЕМНАЯ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ПОЛУЧЕННОГО ЭКСТРАКТА

В работе впервые исследована сверхкритическая флюидная СО₂—экстракция корней лекарственного растения Родиолы розовой (*Rhodiola rosea* семейство *Crassulaceae*

L., толстянковые) при различных температурах и давлениях. Экстракты были проанализированы методом ВЭЖХ с масс-спектрометрической идентификацией. Результаты анализа тандемной масс-спектрометрии показали наличие 28 основных биологически активных компонентов растения.

Ключевые слова: родиола розовая, сверхкритическая CO₂-экстракция, тандемная масс-спектрометрия, биологически активные вещества.

Растение *Rhodiola rosea* семейство *Crassulaceae L.*, толстянковые, широко используется в народной медицине и традиционных медицинских системах (тибетской, китайской, корейской). В основном используются корневища и корни растения [Saratikov et al., 1968]. Родиола примерно с 80-х годов является одним из главных адаптогенных растений и конкурирует с такими известными адаптогенами, как женьшень *Panax ginseng* и элеутерококк *Eleutherococcus* [Saratikov et al., 2004; Kurkin V. A., 2015].

Гликозиды коричного спирта и салидрозид являются основными носителями биологической активности *Rhodiola rosea*, обуславливающими положительное фармакологическое действие. С присутствием розавина, розина и розарина многие исследователи связывают повышенную биологическую активность экстрактов *Rhodiola rosea* [Buchwald et al., 2006]. В работе впервые был получен сверхкритический экстракт корней *Rhodiola rosea* при различных температурах и давлениях.

Сверхкритическая CO_2 —экстракция корней *Rhodiola rosea* выполнена с помощью системы флюидной экстракции Thar SFE-500F-2-FMC50 (США). В исследовании давление CO_2 варьировалось от 200 бар до 500 бар, время воздействия от 0,5 ч до 2 ч, применялся со-растворитель этанол. Температура варьировалась от 31 до 70 °C.

Разделение многокомпонентных смесей проводили методом ВЭЖХ с использованием жидкостного хроматографа высокого давления Shimadzu LC–20 Prominence HPLC (Shimadzu, Япония), оборудованного спектрофотометрическим детектором SPD–20A и колонкой с обратной фазой Shodex ODP-40 4E. Весь ВЭЖХ-анализ сделан с DAD-детектором при длинах волн 230 нм и 330 нм; температура 17 °C. Объём впрыска составлял 1 мл.

Идентификацию БАВ проводили методом тандемной масс-спектрометрии с помощью масс-спектрометра amaZon SL (производство фирмы «BRUKER DALTONIKS», Германия), оснащённого источником ионизации электрораспылением ESI в режимах отрицательных и положительных ионов. Оптимизированные параметры получены следующим образом: температура источника ионизации: 70 °C, поток газа: 4 л/мин, газ-небилайзер (распылитель): 7,3 рsi, капиллярное напряжение: 4500 V, напряжение на изгибе торцевой пластины: 1500 V, фрагментатор: 280 V, энергия столкновения: 60 eV. Некоторые целевые аналиты *Rhodiola rosea*, идентифицированные с помощью тандемной масс-спектрометрии, представлены в таблице 1.

Таблица 1 Биологически активные вещества *Rhodiola rosea*, идентифицированные с помощью тандемной масс-спектрометрии

№	Идентификация	Химиче- ская фор- мула	Ион-ад- дукт [M-H] ⁻ (m/z)	Ион- аддукт [M+Na]+ (m/z)	Фрагмента- ция 1 уро- вень (<i>m/z</i>)	Фрагмента- ция 2 уро- вень (<i>m/z</i>)
1	Кофеиновая кислота [(2E)-3- (3,4-дигидроксифенил)акриловая кислота]	C ₉ H ₈ O ₄		182.91		
2	2-фенилэтил-1-β-D-глюкозид	$C_{14}H_{20}O_6$	329.16		171.10; 275.09	
3	Салидрозид [2-(4-гидроксифенил)этил β-D-глюкопиранозид	C ₁₄ H ₂₀ O ₇		301.00	201.02; 291.96	183.93
4	Гербацетин [3,5,7,8-тетрагид- рокси-2-(4-гидроксифенил)-4H- хромен-4-он]	$C_{15}H_{10}O_7$		303.08	285.00	211.96; 267.96
5	Лютеолин [2-(3,4-дигидроксифенил)5,7-дигидрокси-4H-хромен-4-он]	$C_{15}H_{10}O_6$		286.02	200.98	170.98
6	Кампферол [3,5,7-тригидрокси- 2-(4-гидроксифенил)-4H-хро- мен-4-он]	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.03		167.93; 241.04	
7	Катехин [(2R,3S)-2-(3,4-дигид- рофенил)-3,5,7- хромантриол]	$C_{15}H_{14}O_6$		291.97	249.91	226.87
8	Розидирин [(2E)-4-гидрокси- 3,7-диметил1-2,6-окта- диен-1- ил гексапиранозид]	C ₁₆ H ₂₈ O ₇		355.02	202.97; 371.20	355.14
9	Родиооктанозид [Октил6-О-α- L-арабинопиранозил-D-эритро- гексапиранозид]	C ₁₉ H ₃₆ O ₁₀		424.97	290.98	172.98; 260.97

- 1. Buchwald W. Contents of biologically active compounds in *Rhodiola rosea* roots during the vegetation period / W. Buchwald, A. Mscisz, A. Krajewska-Patan, M. Furmanova, S. Mielcarek, P. M. Mrozikiewicz // Herba Polonica. 2006. V. 52. No. 4. P. 39 43.
- 2. Kurkin V. A. *Rhodiola rosea* (Golden root): drugs production and standardization: Monography. Samara: Ofort Ltd, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 2015. 240 p.
- 3. Saratikov A. S. Rhodiolosid, a new glycoside from Rhodiola rosea and its pharmacological properties / A. S. Saratikov, E. A. Krasnov, L. A. Chnikina, L. M. Duvidson, M. I. Sotova, T. F. Marina, M. F. Nechoda, R. A. Axenova, S. G. Tscherdinzeff // Pharmazie. 1968. V. 23(7). P. 392 395.
- 4. Saratikov A. S., Krasnov E. A. *Rhodiola rosea* (golden root). 4th updated and revised edition. Tomsk: Publishing house of Tomsk University, 2004. 292 p.

6. Квантово-химический расчёт и математическое моделирование

УДК 543.51; 544.173.7

А. Г. Терентьев 1 , А. В. Дудкин 2

 1 ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», 125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9; gLsp_9@muctr.ru 2 ГК «Интераналит», 119019 г. Москва, Волхонка, д. 6, 3 этаж, офис 9.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФРАГМЕНТАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ИОНОВ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В работе предложен подход к моделированию процессов фрагментации молекулярных отрицательных ионов фосфорорганических соединений, образующихся в условиях резонансного захвата электронов. В качестве объектов исследования рассмотрены токсичные химикаты, входящие в 1 список Конвенции о запрещении химического оружия [1]. Актуальность работы обусловлена необходимостью разработки новых вычислительных подходов для интерпретации масс-спектров высокотоксичных веществ, информация о которых отсутствует в базах данных.

Подход основан на решении задачи бинарной классификации методами машинного обучения. Объектами классификации является множество фрагментов, образующихся при комбинаторном разрыве связей в структуре соединения. В качестве признаков используются различные структурные и энергетические характеристики фрагментов (значения признаков рассчитаны методом РМ7, Морас 2016).

На основе ROC-анализа установлено, что наиболее подходящим алгоритмом прогнозирования фрагментации является Random Forest (AUC=0,98). Сгенерированные на основе этого алгоритма масс-спектры имеют высокие факторы совпадения с масс-спектрами из базы данных (net match factor в пределах 0.72-0.93).

По результатам работы была создана программа GENFRAG 1.0 [2], позволяющая генерировать множество фрагментов, рассчитывать для них дескрипторы, прогнозировать фрагментацию и масс-спектр исследуемых соединений.

- 1. Конвенция о запрещении разработки, производства и применения химического оружия и его уничтожении. GE. 9261926. Париж, 1993. C. 133.
- 2. Программный модуль экспертной системы «Компьютерное моделирование фрагментации отрицательных ионов химических соединений» (GENFRAG 1.0): Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ Рос. Федерация. № 2017615526; заявл. 06.12.16; опубл. 17.05.17.

8. Анализ и технология лекарственных средств

УДК 54.062+615.074

А. Д. Рогачев^{1,2}, О. И. Яровая^{1,2}, А. А. Охина^{1,2}, М. В. Хвостов^{1,2}, Т. Г. Толстикова^{1,2}, А. Г. Покровский², Н. Ф. Салахутдинов^{1,2}

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА, ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ПОИСК МЕТАБОЛИТОВ НОВОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО АГЕНТА КАМФЕЦИНА МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС/МС

В работе представлены результаты по разработке методик количественного определения, исследованию фармакокинетики и метаболизма *in vivo* нового противовирусного агента камфецина, являющегося иминопроизводным камфоры, с применением метода ВЭЖХ-МС/МС. Количественное определение камфецина основывается на обработке сухого пятна крови в качестве метода пробоподготовки. Поиск метаболитов осуществлялся методом мультивариантного анализа хроматограмм образцов мочи крыс до и после введения вещества.

Разработка новых биологически активных агентов, а также всестороннее изучение их свойств является актуальной задачей медицинской химии. Исследование фармакокинетики кандидатных лекарственных препаратов необходимо при проведении их доклинических испытаний. Ранее в ЛФАВ НИОХ СО РАН было разработано производное камфоры, камфецин (1), проявившее высокую активность против вируса гриппа АН1N1 [1].

В рамках исследования фармакокинетики была разработана и валидирована методика количественного определения 1 в цельной крови крыс методом ВЭЖХ-МС/МС [2]. Данная методика основана на отборе 20 мкл крови из хвостовой вены крысы, что позволило провести эксперимент на минимальном количестве животных. После отбора кровь наносили на бумагу Whatman Protein Saver Card 903 и высушивали. Сухое пятно крови экстрагировали ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт, полученный экстракт анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС в режиме МRМ (массспектрометр SCIEX 6500 QTRAP). Методика позволяет определять вещество в крови животных в диапазоне концентраций 50 – 2500 нг/мл. С использованием разработанной методики была изучена фармакокинетика камфецина после внутривенного и перорального введения крысам в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг, соответственно (рисунок 1).

 $^{^{1}}$ Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия

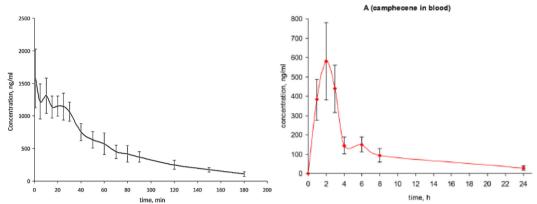


Рис. 1 – Профиль «концентрация – время» камфецина после внутривенного (слева) и перорального (справа) введения камфецина крысам.

Для изучения метаболизма *in vivo* камфецин вводили крысам перорально, после чего проводили пробоподготовку и анализ мочи животных. Образцы смешивали с метанолом, центрифугировали, разбавляли водой и анализировали методом ВЭЖХ-МС в режиме Q1 без фрагментации ионов в положительной и отрицательной ионизации. Хроматограммы данных образцов сравнивали с хроматограммами холостых образцов мочи методом мультивариантного анализа с помощью программы MarkerView (SCIEX) с поиском главных компонент. В результате были найдены переменные (молекулярные ионы), которые присутствовали в образцах мочи, собранных после введения вещества крысам, и предположительно соответствующие его метаболитам. Фрагментация данных молекулярных ионов, а также анализ их методом масс-спектрометрии высокого разрешения показал, что основными метаболитами камфецина 1 являются его глюкуронид (M1), иминокислота (M2) и сульфат (M3) [3].

Рис. 2 – Схема метаболизма камфецина 1 после перорального введения крысам

Работа поддержана грантом РНФ № 15-13-00017.

- 1. Zarubaev V. V., Garshinina A. V. [et. al.] // Antivir. Res. 2015. V. 120. P. 126 133. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.06.004
- 2. Rogachev A. D., Yarovaya O. I. [et. al.] // J. Chrom. B. 2016. V. 1036 1037. P. 136 141. DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.10.009
- 3. Rogachev A. D., Yarovaya O. I. [et. al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. 2018. V. 161. P. 383 392. DOI: 10.1016/j.jpba.2018.09.003

УДК 615.21/.26

А. Х. Амандусова^{1,2}, К. Р. Савельева¹, О. А. Остапюк¹, С. В. Поляков¹, В. Н. Шестаков¹, А. Е. Коваленко²

 $^{1}\Phi$ БУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик», г. Москва. Россия

²Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ

Данная работа была посвящена разработке быстрой и чувствительной методике турбидиметрического титрования для определения активного высокомолекулярного компонента лекарственного препарата — гиалуроновой кислоты.

Турбидиметрическое титрование проводили на титраторе Mettler Toledo T50 с фототродом DP5. В данном методе измеряли точку эквивалентности при минимальном пропускании света через образец, содержащий катионное четвертичное аммониевое соединение — раствор хлорида цетилпиридиния (ЦПХ) в качестве диспергирующего агента при 520 нм.

Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой гетерополисахарид, состоящий из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты (рисунок 1) и встречающийся в природе во всех живых организмах [1].

Рис. 1 – Структурная формула гиалуроновой кислоты

В зависимости от того, каким способом получают гиалуроновую кислоту, её молекулярную массу определяют в широком диапазоне [2]. Так, молекулярная масса гиалуроновой кислоты, полученной из природных объектов, достигает от 5 000 до 20 000 000. Средняя ММ макромолекул ГК, содержащихся в синовиальной жидкости человека, составляет 3 140 000 [3].

Выяснено, что ГК обладает противовоспалительными свойствами, а также участвует в процессах функционирования клеток, таких как пролиферация и дифференцировка. Наличие молекул ГК увеличивает миграцию эпителиальных клеток, способствуя тем самым заживлению ран роговицы [4].

Гиалуроновая кислота – это природный полисахарид с выраженными физико-химическими свойствами, которые лежат в основе её применения в

офтальмологической практике [3]. Оценка количественного содержания гиалуроновой кислоты в лекарственных средствах является важным показателем качества офтальмологических препаратов.

Был предложен метод, основанный на определении концентрации вещества в растворе по возрастанию мутности (уменьшение пропускания) при добавлении титранта. В качестве коагулянта для осаждения гиалуроната натрия было использовано катионное поверхностно-активное вещество — цетилпиридиний хлорид. Для определения точки эквивалентности был использован фототрод с установленной длиной волны 520 нм. При установлении точки эквивалентности на полученном графике (рисунок 2) определяется количество потраченного на титрование раствора, исходя из которого рассчитывают количество прореагировавшего испытуемого вещества, а также по калибровочной прямой стандарта гиалуроновой кислоты (рисунок 3).

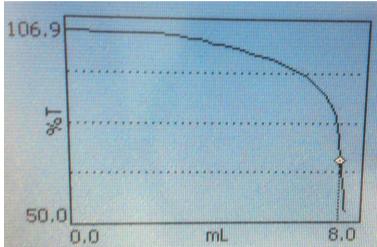


Рис. 2 – Кривая титрования офтальмологического препарата

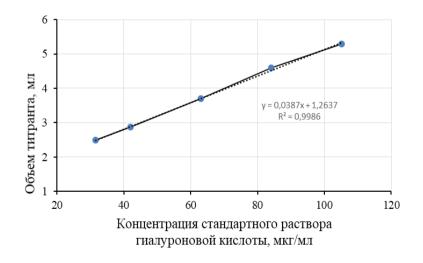


Рис. 3 – Калибровочная прямая для гиалуроновой кислоты

Было проанализировано несколько серий офтальмологического препарата с гиалуроновой кислотой. Полученные значения соответствовали заявленной концентрации гиалуроновой кислоты при допустимой норме отклонений.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине / Н. Н. Сигаева, С. В. Колесов, П. В. Назаров, Р. Р. Вильданова // Вестник Башкирского университета. 2012. Т. 17. № 3. С. 1220 1241.
- 2. Laurent T. C., Fraser J. R. E. Hyaluronan // FASEB Journal. 1992. No. 6. P. 2397–2404.
- 3. Хабаров В. Н. К вопросу о концентрации гиалуроновой кислоты в препаратах для биоревитализации // Эстетическая медицина. 2015. Т. 14. N_2 1. С. 1 6.
- 4. Goa K. L., Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing // Drugs. 1994. V. 47. P. 536–566. DOI: https://doi.org/10.2165/00003495-199447030-00009.

УДК 615.21/.26

Н. В. Иванов^{1,2}, А. Х. Амандусова^{1,2}, О. А. Остапюк¹, В. А. Шелехова¹, К. Р. Савельева¹, А. Е. Коваленко², С. В. Поляков¹, В. Н. Шестаков¹

 $^{1}\Phi$ БУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик», г. Москва, Россия

²Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТАМИЗОЛА НАТРИЯ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ

Целью данной работы является разработка методики количественного определения метамизола натрия (МН) в многокомпонентном лекарственном препарате методом УФ-спектрофотометрии. Предварительно действующее вещество подвергается гидролизу с образованием 4-метиламиноантипирина. Оптическую плотность измеряют при длине волны 258 ± 2 нм. В ходе исследований установлено, что данная методика проста, доступна, не требует дорогостоящих реактивов, а также позволяет получать результаты с требуемой точностью.

Метамизол натрия (МН) обладает такими фармакологическими эффектами как уменьшение боли и воспалительных процессов, снижение

повышенной температуры тела. Поэтому из-за эффективности данное вещество считается незаменимым в медицине [1]. На базе ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» разрабатывается многокомпонентный лекарственный препарат, содержащий МН. Необходимым этапом на пути проведения разработки лекарственного препарата является создание методики анализа МН.

МН (рисунок 1) представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок без запаха, очень легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе [2]. В водном растворе это вещество подвергается гидролизу с образованием 4-метиламиноантипирина [3].

Для количественного определения МН в многокомпонентном препарате выбран метод УФ-спектрофотометрии. Поскольку данный метод обладает рядом достоинств: он хорошо обоснован в теоретическом отношении и широко применяется на практике, обеспечивая достаточно высокие показатели точности и чувствительности. В ряде спектрофотометрических методик [4, 5] используют в качестве растворителя воду или 0,1 М хлористоводородную кислоту, несмотря на нестабильность МН. Поэтому действующее вещество предварительно подвергали гидролизу с использованием 0,5 М хлористоводородной кислоты при нагревании на ультразвуковой бане. С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии доказано, что гидролиз в данных условиях проходит полностью с образованием 4-метиламиноантипирина. Анализ проводили на УФ-спектрофотометре Varian Cary 100 (Agilent, США). Оптическую плотность измеряли при длине волны 258 ± 2 нм.

Рис. 1 – Химическая структура метамизола натрия

Результаты проведённой валидации показали, что данная методика способна давать воспроизводимые результаты в пределах аналитической области определения. Коэффициент корреляции линейности уравнения больше $R^2 \ge 0.99$ и составил 0,9975. Относительное стандартное отклонение не превышало 2 %. Поэтому аналитическая методика пригодна для определения количественного содержания метамизола натрия в многокомпонентном препарате.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Реестр лекарственных средств России. Метамизол натрия. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1756.htm (дата обращения: 9.03.2020)
- 2. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М.: НЦЭСМП, 2018.
- 3. RU2338189C1 Способ определения количественного содержания примеси 4-метиламиноантипирина в многокомпонентных лекарственных препаратах жаропонижающего, анальгезирующего, противопростудного действия.

URL: https://patents.google.com/patent/RU2338189C1/ru (дата обращения: 16.03.2020)

- 4. ФС «Метамизол натрия, суппозитории ректальные». URL: https://static-0.rosminzdrav.ru (дата обращения: 9.03.2020)
- 5. Development and validation of methods using derivative spectrophotometry for determination of dipyrone in pharmaceutical formulations / F. C. C. Lopes, L. Fonseca, G. C. Moita, M. V. M. Ribeiro // Int. J. Pharm. Sci. Res. 2018. V. 9. No. 6. P. 2201 2210.

УДК 543.544.5.068.7

У. А. Мурашова, Л. В. Скалкина

Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), г. Москва, Российская Федерация

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

В настоящем исследовании предложен чувствительный, точный, воспроизводимый и специфичный метод количественного определения биологически активных веществ в воздухе рабочей зоны производственных помещений с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии. Разработанная методика позволяет определять вещества в диапазоне от 0.1 до 2.0 ПДК с относительным стандартным отклонением, не превышающим \pm 25 % и \pm 14 %, соответственно.

При производстве биологически активных веществ (БАВ), в том числе субстанций лекарственных средств, согласно ГОСТ 12.1.005-88, необходим контроль содержания данных веществ в воздухе рабочей зоны.

Все методы анализа воздуха рабочей зоны можно условно разделить на три основные группы: лабораторные, экспрессные и автоматические. Лабораторные методы анализа, основанные на фотометрических, хроматографических, спектроскопических, полярографических и др. физико-химических способах определения содержания вредных веществ в воздухе, наиболее точны, однако требуют значительных затрат времени.

Экспрессные методы анализа, основанные на колориметрических и линейно-колористических способах определения содержания вредных веществ в воздухе, менее точны. Результаты, полученные рассматриваемыми методами, имеют предварительное значение и требуют подтверждения другими методами.

Автоматические газоанализаторы и сигнализаторы: термохимические, электрохимические, оптические и др., позволяют быстро, точно и беспрерывно получать информацию о содержании вредных веществ в воздухе помещений. Однако они требуют сложного дорогостоящего оборудования, что не всегда оправдано при периодическом режиме производства. Вследствие этого автоматические газоанализаторы используют, главным образом, в пожаро- и взрывоопасных производствах непрерывного цикла.

В настоящем исследовании предложен чувствительный, точный, воспроизводимый и специфичный метод количественного определения БАВ в воздухе рабочей зоны производственных помещений с применением метода ВЭЖХ, рекомендованного в работах [1, 2].

В качестве объектов исследования были выбраны субстанции лекарственных средств, производных пиперидина и фенантренизохинолина, находящиеся в воздухе в виде аэрозолей (ПДК выбранных веществ в воздухе рабочей зоны составляет 0,001 мг/м³).

Улавливание аэрозолей БАВ из воздуха рабочей зоны проводили с помощью аспирационного устройства ПУ-4Э (производитель — 3АО «Химко») с расходом от 2,0 до 20 дм 3 /мин и погрешностью измерений не более \pm 5 % с использованием аналитических аэрозольных фильтров АФА-ХА-20 и АФА-ВП-20.

Анализируемый воздух со скоростью 20 дм³/мин аспирировали через аэрозольные фильтры в течение 30 мин и отбирали 600 дм³ воздуха. Экстракцию веществ с фильтров проводили 0,1 mM водным раствором хлористоводородной кислоты (дважды по 10 см³). Затем растворитель отгоняли досуха. Осадок перерастворяли в 1 см³ подвижной фазы и хроматографировали на жидкостном хроматографе фирмы Knauer (Германия) с УФдетектором и обращённо-фазной колонкой «Eurospher 100-5 C18» (100 мм × 4 мм; 5 мкм).

Степень десорбции с фильтров $A\Phi A$ - $B\Pi$ -20 составила от 89 до 92 %, а с фильтров $A\Phi A$ -XA-20 — от 95 до 98 %, поэтому предпочтение было

отдано последним фильтрам. В качестве подвижных фаз использовали смеси ацетонитрил:метанол с аммоний-ацетатным буферным раствором (рН 4,5).

Содержание БАВ в воздухе рабочей зоны X, в мг/м³, рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{C_{\delta - \delta} \cdot V_{i\delta\hat{\iota}\hat{a}\hat{a}}}{V_{\hat{a}\hat{\iota}c\hat{a}} \cdot \hat{E}_{\hat{a}} \cdot 10^{-3}},$$

где C_{p-p} — массовая концентрация БАВ в анализируемом растворе, мг/дм³, найденная по градуировочному графику;

 $V_{\text{пробы}}$ – объём подвижной фазы, пошедший на приготовление анализируемого раствора, дм³;

 $V_{\text{возд.}}$ — объём воздуха, прокаченного через аэрозольные фильтры, дм³ (приведённый к нормальным условиям); K_{∂} — степень десорбции вещества с фильтра.

Разработанная методика позволила определять БАВ в воздухе рабочей зоны в диапазоне от 0,1 ПДК до 2,0 ПДК с относительным стандартным отклонением, не превышающим \pm 25 % для концентраций от 0,0001 (0,1 ПДК) до 0,0005 мг/м³ (0,5 ПДК) и \pm 14 % для концентраций свыше 0,0005 (0,5 ПДК) до 0,0020 мг/м³ (2,0 ПДК), что удовлетворяет требованиям ГОСТ 12.1.016-79.

- 1. МУК 4.1.2243-4.1.2259-07. Измерение концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Сборник методических указаний.
- 2. Cecinato A., Balducci C., Perilli M. Illicit psychotropic substances in the air: The state-of-art // Science of The Total Environment. 2016. V. 539. P. 1 6.

А. Ю. Субекин, Т. И. Новожилова

Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии», г. Москва, Россия

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ГКР-ПОДЛОЖЕК ДЛЯ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ИММУНОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

В настоящее время спектроскопия ГКР широко используется в иммунохимическом анализе. Для увеличения его чувствительности по-прежнему актуальной является проблема создания ГКР-подложек, дающих максимальный аналитический отклик. Существует множество способов получения ГКР-активных субстратов, которые подразделяются на две группы: химические (иммобилизация золей серебра, полученных боргидридным или цитратным способом) и физические [1]. В представленной работе мы использовали оба вышеуказанных типа химической иммобилизации коллоидных частиц серебра на поверхность кремния, модифицированную (3-аминопропил)-триметоксисиланом (АПТМС) [2] и акрилонитрилом (АкН) по схемам синтеза, представленным на рисунке 1.

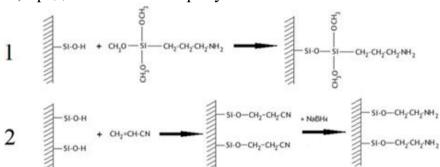


Рис. 1- Схема химической модификации кремниевой поверхности с использованием: 1- АПТМС; 2- АкН.

Для сравнительной оценки результатов нами были исследованы также подложки со сформированной на них ГКР-поверхностью путем напыления серебра в вакууме (физический метод), полученные из Института физики твёрдого тела (ИФТТ) РАН, г. Черноголовка.

Таким образом, в экспериментах было исследовано пять типов подложек: 1, 2 — подложки с использованием золя серебра, полученного боргидридным методом, модификаторы АкН и АПТМС (АкН/Б, АПТМС/Б); 3, 4 — подложки с использованием золя серебра, полученного цитратным методом, модификаторы АкН и АПТМС (АкН/Ц, АПТМС/Ц); 5 — подложки из ИФТТ РАН с эквивалентной толщиной плёнки серебра 60 Å (60ИФТТ).

В ходе этой работы была исследована морфология поверхности всех кремниевых подложек с использованием ГКР-репортера –

тетраметилродаминизотиоцианата (ТРИТЦ), что позволило оценить пригодность подложек для проведения иммунохимического анализа. Размер частиц серебра на подложке оценивали с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Измерение спектров проводили на Рамановском спектрометре с длиной волны 532 нм. Для характеристики интенсивности ГКР-сигнала был выбран пик спектра ТРИТЦ со смещением 1641 см⁻¹ [2].

Результаты этого исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 Морфология наноструктур и интенсивность сигнала ГКР-подложки в зависимости от способа её получения

$N_{\underline{0}}$	Условия нанесения и	Мода*,	Среднее расстояние	Интенсивность сигнала
Π/Π	обработки подложки	HM	между частицами, нм	ГКР, усл. ед.
1	АкН/Б (n=50)	11	50	700±150
2	АПТМС/Б (n=50)	11	40	1400±300
3	60ИФФТ (n=50)	21	37	3000±600
4	АкН/Ц (n=50)	38	22	9500±1900
5	АПТМС/Ц (n=50)	38	17	15000±3000

^{*} - математический термин, принятый для обозначения наиболее встречающегося размера частиц

С увеличением размера частиц и уменьшением расстояния между ними возрастает интенсивность ГКР-сигнала. Подложки, изготовленные по боргидридному способу, дают самые низкие значения аналитического отклика. Наилучшие результаты показали ГКР-подложки, изготовленные с применением золя, полученного цитратным методом. Подложки 60ИФФТ занимают промежуточное положение по всем показателям. Применение в качестве модификатора поверхности АПТМС с хорошей достоверностью даёт более высокие результаты по интенсивности сигнала по сравнению с АкН. Таким образом, наиболее перспективной для иммунохимического анализа из изученных является ГКР-поверхность, сформированная путём химической иммобилизации коллоидного серебра из золя, приготовленного цитратным способом, с применением АПТМС в качестве модификатора кремниевой поверхности.

- 1. Крутяков Ю. А. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы / Ю. А. Крутяков, А. А. Кудринский, Ю. А. Оленин, Г. В. Лисичкин // Успехи химии. 2008. Т. 77. № 3. С. 242 269.
- 2. Субекин А.Ю., Новожилова Т.И. Мамонтов С.П., Мартынов Б.И., Хрусталёв Р.А. Исследование процессов сорбции иммунореагентов на кремниевых подложках для создания иммунного анализа с использованием эффекта ГКР. Выбор блокирующего агента / А. Ю. Субекин, Т. И. Новожилова, С. П. Мамонтов, Б. И. Мартынов, Р. А. Хрусталёв // Химия и технология органических веществ. 2019. № 4 (12). С. 42 51.

Ю. В. Зачесова, В. А. Кондратьев, С. П. Мулаков, О. В. Чубарова

Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии», г. Москва, Россия.

РАЗДЕЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ 4-[1-(2,3-ДИМЕТИЛФЕНИЛЭТИЛ]-ЗН-ИМИДАЗОЛА МЕТОДОМ ПРЕПАРАТИВНОЙ ЖИДКСОТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Предложен способ разделения стереоизомеров из рацемической смеси вещества 4-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-3H-имидазола методом препаративной жидкостной хроматографии. Разработанный подход позволяет эффективно разделять и выделять на хиральной неподвижной фазе стереоизомеры с оптической чистотой более 95 %. Для выделенных стереоизомеров определены углы оптического вращения.

Медетомидин (4-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-3H-имидазол) — синтетический препарат, высокоселективный агонист α2-адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств, оказывает анестезирующие и умеренное обезболивающее действие. Препарат представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров, из которых наибольшую активность проявляет S (+)-изомер (дескмедетомидин, Precedex®). Эффективность данного стереоизомера в 2 раза превышает медетомидин¹. Основным способом получения данного изомера из рацемической смеси является метод химического разделения в виде солей с оптически активными кислотами (тартарарами) с последующей фракционной перекристаллизацией^{2,3}. Однако метод химического разделения является довольно трудоёмким, так как включает стадии дальнейшего выделения стереоизомеров из солей и очистки от примесей. В то время как метод препаративной жидкостной хроматографии повышает эффективность выделения и очистки вещества за счёт исключения многочисленных стадий перекристаллизации, приводящих к потере вещества, и сокращения времени разделения на индивидуальные изомеры.

В данной работе предложен способ разделения изомеров из рацемической смеси 4-[1-(2,3-диметилфенил)этил]-3H-имидазола методом препаративной жидкостной хроматографии. Выделение изомеров проводили на препаративном жидкостном хроматографе PuriFlash 4250. Для разделения использовали препаративную колонку с оптически-активной фазой phenomenex Lux Cellulose-1 (250×21,2 мм, 5 мкм). Разделение рацемической смеси с концентрацией 100 мг/мл проводили в изократическом режиме с подвижной фазой гексан-метанол (97:3) при скорости потока 25 мл/мин и спектрофотометрическим детектированием при длине волны 220 нм. На рисунке 1 представлена хроматограмма препаративного разделения стереоизомеров рацемической смеси медетомидина. Оптическая чистота выделенных

изомеров составила более 95 %, что подтверждено значениями углов оптического вращения $[\alpha]_{589}^{20}$ =+58.4, $[\alpha]_{589}^{20}$ = -52.4 (C1 мг/мл, метанол).

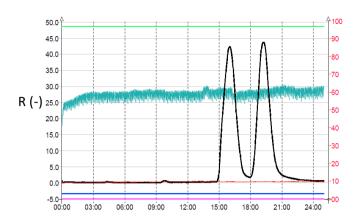


Рис. 1- УФ-хроматограмма препаративного разделения изомеров рацемической смеси медетомидина с детектированием на длине волны 220 нм.

Таким образом, применение разработанного подхода для разделения смеси стереоизомеров медетомидина методом препаративной жидкостной хроматографии позволяет эффективно выделять изомеры с необходимой оптической чистотой, при этом значительно сокращая время и избегая потерь вещества по сравнению с традиционным методом химического выделения.

- 1. Donald C. Plumb, Pharm D. Veterinary Drug Handbook/ Pharma Vet Inc. 7th Edition. Stockholm, 2011. 1299 p.
- 2. Fakhraian H. Ghanbary Synthesis and Enantiomeric Resolution of Medetomidine / H. Fakhraian, H. Taulabi, E. Choobdari, M. H. Peyrovi, H. Hadj // Organic Preparation and Procedures International. 2015. V. 47. P. 141 148.
- 3. Cordi A. A., Persigand T., Lecouve J. P. Efficient Synthesis of (S)-4(5)-[1-(2,3-Dimethylphenyl)ethyl]imidazole tartrate, the Potent α_2 Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine // Synthetic communications. 1996. V. 26. No. 8. P. 1585 1593.

УДК 543.421.424

Д. С. Нехорошева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Югорский государственный университет», г. Ханты-Мансийск, Россия

МОНИТОРИНГ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ, МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

В статье рассматривается применение метода ИК-спектроскопии в анализе жидких лекарственных средств с применением оригинальной приставки. Были проведены эксперименты качественного и количественного химического анализа летучих низкомолекулярных соединений в лекарственных средствах. Эксперименты выполнялись на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801 с использованием газовой кюветы. В результате мониторинга было установлено, что состав соответствует информации на упаковке.

В настоящее время область по контролю качества выпускаемой продукции в таких отраслях, как пищевая, промышленная, нефтяная и медицинская, сталкивается с проблемами больших затрат денег, времени и сил для анализа одного образца, а качество анализа не всегда соответствует желаемому уровню. Методы, используемые в этих областях, требуют новых устройств и методик проведений анализов, которые смогут обеспечить экспрессность, широкий концентрационный диапазон определения и возможность автоматизации процесса. Контроль состава лекарственных средств особенно важен и для контролирующих органов актуально появление новых методов анализа жидких фармацевтических средств. В этой области им может помочь наука с её новыми технологиями и приборами.

В данной статье будет рассмотрена возможность применения для анализа жидких лекарственных средств такого современного метода как ИКспектроскопия.

Нашим коллективом была разработана приставка для ИК-спектрометра, при помощи которой можно исследовать жидкости без предварительной пробоподготовки. Устройство представляет собой обогреваемую газовую спектрально-измерительную ячейку, выполненную с применением водостойкого оптического материала селенид цинка и оснащенную инжектором для шприцевого ввода жидких и газообразных проб.

Для отработки методики качественного и количественного химического анализа летучих низкомолекулярных соединений в лекарственных средствах были проведены эксперименты.

В качестве образов были взяты (из розничной торговой сети аптек г. Ханты-Мансийска):

- 1. спиртовые лекарственные настойки боярышника и пустырника;
- 2. спиртовые растворы борной и салициловой кислот.

Эксперименты выполнялись на ИК-Фурье-спектрометре Φ T-801 в диапазоне $4000-650~{\rm cm}^{-1}$ с использованием газовой кюветы (оптический путь $150~{\rm mm}$) с окнами из селенида цинка [5]. Ниже представлены полученные в ходе проведения экспериментов спектры.

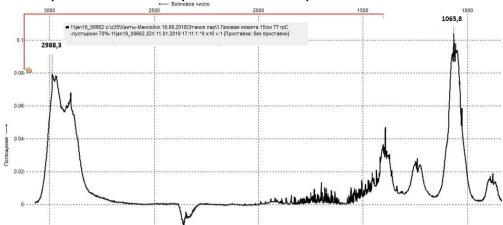


Рис. 1 – ИК-спектр лекарственной 70% спиртовой настойки пустырника в паровой фазе (77 °C)

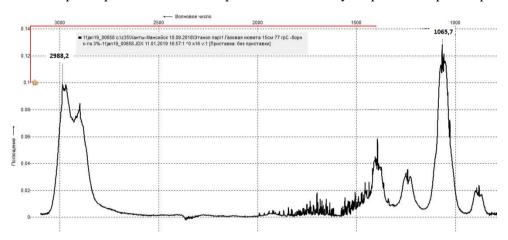


Рис. 2 – ИК-спектр 3 % спиртового раствора борной кислоты в паровой фазе (77 °C)

В результате мониторинга 2 % спиртового раствора салициловой кислоты, 3 % спиртового раствора борной кислоты и лекарственных 70 % спиртовых настоек боярышника и пустырника из розничной торговой сети аптек г. Ханты-Мансийска было установлено, что в их составе содержится этиловый спирт в концентрация соответствующих информации, заявленной на упаковке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. 160148 Российская Федерация. ИК-спектрометрическая ячейка для определения легколетучих органических жидкостей в смесях с водой. [Текст] / Нехорошев С.В. [и др.].; заявитель и патентообладатель Югорский гос. ун-т. № 2015114830/28; заявл. 20.04.2015; опубл. 10.03.2016. Бюл. № 7. 3 с.

УДК 615.014.21

Г. Э. Бркич, О. А. Зырянов, Н. В. Пятигорская

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва Россия.

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ГРАНУЛИРОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ С НИЗКИМИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

Низкие технологические характеристики фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, её небольшая дозировка, мелкие размеры частиц, их аморфный характер и летучесть послужили обоснованием для гранулирования капсулируемой смеси. Цели, которые достигаются технологией гранулирования, заключаются в повышении сыпучести и обеспечении однородности содержания всех компонентов в порошковой смеси.

Для обоснования состава и технологии получения капсулированной лекарственной формы, на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана в дозировке 15 мг, были изучены технологические характеристики фармацевтической субстанции. Результаты представлены в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствовали о низких технологических свойствах субстанции (сыпучесть, угол откоса, насыпная плотность). Кроме того, порошок пылил и электризовался. На основании рассчитанных величин индексов Карра и Хаусснера сыпучесть субстанции была оценена как «очень плохая». С учётом малой дозировки субстанции, которая обуславливает введение в состав лекарственной формы наполнителей, порошковую смесь перед наполнением в капсулы необходимо было гранулировать [1, 2].

Выбранные наполнители обеспечивали необходимый объём и компактность содержимого капсулы. В то же время плохая растворимость субстанции служила затруднением для её высвобождения из лекарственной формы, поэтому в качестве гранулирующей жидкости использовались не традиционные вязкие растворы склеивающих веществ, а вода очищенная и 95 % этиловый спирт, в котором субстанция была растворима [3, 4]. *Гранупирование субстанции с вспомогательными веществами:* альгинат натрия, крахмал прежелатинизированный и натрия крахмала гликолят смешивали, добавляли в субстанцию и снова тщательно перемешивали, гранулировали, опудривали предварительно просеянным через сито с отверстиями 0,315 мм аэросилом и кальция хлоридом. Оставляли для перераспределения влаги в закрытом бине на 10–12 часов.

При использовании в качестве гранулирующей жидкости 95 % этилового спирта, в котором субстанция хорошо растворима, гранулы имели более округлую форму и гладкую поверхность, частицы субстанции в

продукте отсутствовали. В данном случае в формировании гранул принимали участие не только наполнители, но также и фармацевтическая субстанция — вследствие растворения в 95 % этиловом спирте. Использованный приём позволил обеспечить однородность дозирования, что крайне важно при производстве лекарственных форм с низкой дозировкой субстанции. Количество используемой в процессе гранулирования увлажняющей жидкости точно определялось при проведении эксперимента и не превышало 5 % от общей массы порошкообразной смеси. Технологические характеристики субстанции после гранулирования представлены в таблице 1.

Таблица 1 **Технологические характеристики субстанции и гранулята**

Показатель, ед. изм.	Субстанция	Гранулят	
Размеры частиц	Менее 100 мкм	От 100 до 315 мкм	
Сыпучесть, г/с (диаметр воронки –10 мм)	1, 7±0,2	5,91±0,04	
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл	$0,15\pm0,03$	$0,44\pm0,03$	
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	$0,24\pm0,02$	0,51±0,03	
Угол естественного откоса, град	45±3	35±2	
Влажность, %	0,22±0,3	$0,22\pm0,04$	
Индекс Карра	37,4±0,2	13,72±0,02	
Индекс Хаусснера	1,59±0,2	1,16±0,02	

Полученные результаты после гранулирования субстанции свидетельствуют о хороших технологических свойствах гранулята: сыпучесть по сравнению с субстанцией повысилась от 1,7 до 5,9 г/с, насыпная плотность до уплотнения возросла от 0,15 до 0,44 г/мл, насыпная плотность после уплотнения — от 0,24 до 0,51 г/мл. На основании рассчитанных величин индексов Карра и Хаусснера сыпучесть субстанции была оценена как «хорошая».

- 1. Демина Н. Б., Демин М. С. Разработка технологии производства капсульных форм лекарственных препаратов. Глава в монографии Фармацевтическая разработка. Концепция и практические рекомендации. М.: Изд-во «Перо», 2015. С. 196 236.
- 2. Вертикальные скоростные смесители-грануляторы. Глатт Инженертехник ГмбХ. 2011. С. 23.
- 3. Технологические аспекты влагоактивизированного гранулирования / М. В. Ходжава, Н. Б. Демина, С. А. Скатков // Фармация. 2013. № 4. С. 34–36.
- 4. Гармонизированное трёхстороннее руководство ICH Q6A «Спецификации: процедуры анализа и критерии приемлемости для новых лекарственных веществ и новых лекарственных форм. Химические вещества». 2000. С. 100–110.

УДК 615.272.4

Г. Э. Бркич, Н. В. Пятигорская, В. С. Каргин

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОРМАТИВНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К ПОКАЗАТЕЛЯМ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИЙ ХИТОЗАНА

На сегодняшний день наблюдается тенденция к возрастанию интереса к хитозану и его производным по причине физико-химических свойств, способности к гелеобразованию и внедрения в его полимерную композицию различных лекарственных средств. Статья посвящена анализу фармакопейных статей с последующим сравнением.

Хитозан представляет собой линейный аминополисахарид, состоящий из мономеров — 2-амино-2-дезокси- β -D-глюкана и 2-ацетамидо-2-дезокси- β -D-глюкана, связанных 1,4- β -гликозидной связью, аморфно-кристаллической структуры. Хитозан является продуктом дезацетилирования хитина в щелочной среде. Разнородность сырья и различный возраст животных приводят к получению сильно фракционного продукта с различной молекулярной массой и степенью дезацетилирования, что затрудняет анализ биологических свойств и активностей, а также построение зависимостей между его свойствами и стандартизацией [1].

Фармакопеи различных стран содержат статьи о хитозане гидрохлориде, хотя на сегодняшний день существуют другие солевые формы и модификации. В Государственной Фармакопее Российской Федерации статья, содержащая информацию о хитозане, отсутствует, однако существуют технические условия (ТУ), которые описывают параметры получения и стандартизации, однако данный документ не содержит описание всех существующих форм хитозана [2, 3].

В таблице 1 представлены описания внешнего вида хитозана в различных нормативных документах. Значительные различия в описании внешнего вида обусловлены требованиями к очистке от примесей и методам получения субстанций.

Таблица 1 Описание внешнего вида субстанций хитозана в различных нормативных документах

Субстанция	Нормативный документ	Описание внешнего вида	
Хитозан ТУ 9289-067-00472124-03 [2]		От белого до кремового или розо-	
		вого оттенка с перламутровым	
		блеском или без него.	
Хитозана гид-	Европейская фармакопея 8.0	Белый или почти белый мелкий по-	
рохлорид	издания [4]	рошок	

Степень растворимости солевых и не солевых форм различна. Солевые формы хитозана растворимы в воде, а несолевые — не растворимы в полярных растворителях, но растворимы в кислотах, вследствие наличия в химической структуре аминогрупп, которые способны к протонированию в кислой среде. Однако обе формы не растворяются в щелочах, безводном этаноле и ацетоне. Известны различные солевые формы: хитозана гидрохлорид, хитозана сукцинат, а также хитозан ацетат. Оценка растворимости иных форм хитозана, кроме хитозана гидрохлорида, не приведена в фармакопеях стран мира.

Требования к подлинности и количественным показателям субстанций хитозана одинаково, отличия заключаются в определении солевой формы. Хитозан гидрохлорид в Европейской фармакопее нормируется и определяется по содержанию остаточных хлоридов в реакции подлинности на функциональную группу. Показатели подлинности хитозана основываются на определении структуры и степени дезацетилирования. Определение структуры вещества и получение количественных показателей проводятся методом абсорбционной спектрофотометрии в ИК-области. Определение степени дезацетилирования проводят, сравнивая испытуемый раствор хитозана по калибровочной прямой стандартных растворов N-глюкозамина. Требования к показателям чистоты хитозана включают измерение рН, оценку прозрачности, определение веществ не растворимых в воде, анализ потери в массе при высушивании и качественные реакции на ионы такие как хлориды, тяжелые металлы [4]. Согласно изученным литературным источникам, было установлено расхождение и частичное отсутствие требований, предъявляемых к фармацевтическим субстанциям на основе хитозана, что приводит к усложнению проведения стандартизации различных форм хитозана.

- 1. Каргин В. С., Пятигорская Н. В., Бркич Г. Э. Различные свойства хитозана и возможности его использования в медицинской сфере// Сб. научных статей по итогам работы Межвузовского научного конгресса Высшая школа: научные исследования. 2020. Т. 1. С. 72–78.
- 2. ТУ 9289-067-00472124-03 Биологически активная добавка «Хитозан пищевой».
- 3. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М.: НЦЭСМП, 2018.
- 4. European Pharmacopoeia 8 edition Φ C 01/2008:1774. European Directorate for the Quality of Medicines. 2014.

А. А. Конарев¹, Е. Р. Немцова²

 1 ФГУП «Государственный научный центр «НИОПИК», г. Москва, Россия 2 ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена», г. Москва, Россия

ПОЛУЧЕНИЕ СУБСТАНЦИИ ОКСИКОБАЛАМИНА ГИДРОХЛОРИДА

Показано, что наиболее приемлемым способом получения важной фармацевтической субстанции оксикобаламина гидрохлорида в промышленном масштабе является мембранная электрохимическая технология.

В последнее десятилетие ведется большая исследовательская работа по созданию каталитических бинарных и многокомпонентных систем препаратов с терапевтическим противоопухолевым эффектом, одним из компонентов которых является препарат «Оксикобаламин-лио» [1]. Последний представляет собой сухую инъекционную форму оксикобаламина гидрохлорида (ОК) (химическое название: Co^{α} -(5,6-диметилбензимидазолил)- Co^{β} -гидроксикобамид, $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P\cdot HCl)$ — производного витамина B_{12} . Исходным сырьём для получения лекарственного препарата является субстанция ОК.

Медико-биологические исследования *in vitro* и *in vivo*, проведённые в МНИОИ им. П. А. Герцена, показали, что бинарная каталитическая система «оксикобаламин-лио — аскорбиновая кислота» имеет широкий спектр противоопухолевого действия и обладает выраженным синергизмом с известными противоопухолевыми препаратами. Высокую эффективность и низкую токсичность эта каталитическая система показывает при лечении опухолевых плевритов, обладая как противоопухолевым, так и плевросклерозирующим эффектом [2].

По фармакологическим свойствам и действию ОК близок к витамину B_{12} . Однако по сравнению с последним быстрее превращается в организме в активную коферментную форму и дольше сохраняется в крови, так как более прочно связывается с белками плазмы и медленнее выделяется с мочой. Кроме того, ОК самостоятельно применяется при различных неврологических заболеваниях, в комплексной терапии сахарного диабета с диабетической нейропатией и комплексной терапии кожных заболеваний, а также в качестве антидота при отравлениях цианидами.

Разработанная АО «Синтез» (Курган) технология опытно-промышленного производства ОК представляла собой фотолиз витамина B_{12} в присутствии кислорода воздуха ультрафиолетовым светом в спектральном диапазоне от 274 до 354 нм с последующей хроматографической очисткой образовавшегося ОК с использованием молекулярного адсорбента Полисорба, Анионита AB-17-20 и окиси алюминия и выделением готового продукта

кристаллизацией из водно-ацетонового раствора. Организация производства ОК по приведенной выше технологии требует больших капитальных вложений и технологически трудоёмка.

В научной и патентной литературе приводится ряд способов получения ОК из витамина B_{12} , заключающихся в восстановлении Co^{3+} цианокобаламина до Co^{2+} с отрывом CN-группы и обратном окислении Co^{2+} до Co^{3+} с одновременным образованием ОК, в частности, химические, каталитические, фотохимические и электрохимические.

При выборе способа получения ОК исследованы в качестве восстановителей метабисульфит натрия, соли двухвалентного железа (FeCl₂ и Fe_2SO_4), цинковая пыль и железный порошок, а также реакция цианокобаламина с азотнокислым серебром в щелочной среде. Химические методы восстановления витамина B_{12} в ОК имеют следующие недостатки: нестабильность используемых восстановителей, медленное и неполное протекание реакции с одновременным значительным разрушением целевого продукта, а также сложность обеспечения условий реакции и необходимость регенерации серебра. Недостатком каталитических методов является необходимость использования дорогостоящих металлов или их солей.

Известный электрохимический метод получения ОК также не представляет возможности его применения в промышленном масштабе из-за использования ртутного катода и потенциостатического режима восстановления витамина B_{12} . Поэтому нами разработан оригинальный усовершенствованный электрохимический способ получения ОК, заключающийся в восстановлении Co^{3+} цианокобаламина до Co^{2+} в водном растворе соляной кислоты на титановом катоде в мембранном электролизере, окислении Co^{2+} до Co^{3+} с образованием ОК и последующим выделением продукта из раствора и его очисткой.

При этом определены технологические параметры электросинтеза ОК, в частности, плотность тока, температура, материал катода, концентрация исходного витамина B_{12} , которые позволяют получать целевой продукт с выходом по веществу 80,0-90,0%.

Электрохимическая технология получения субстанции ОК апробирована в опытно-промышленном масштабе в ФГУП «ГНЦ «НИОПИК».

- 1. Терафтал новый препарат для бинарной каталитической терапии злокачественных заболеваний / А. Б. Сыркин, О. С. Жукова, Б. С. Кикоть [и др.] // Рос. хим. журн. 1998. Т. XXLII. № 5. С. 140 146.
- 2. Пат. 2438667 Рос. Федерация. № 2010149468/15; заявл. 06.12.2010; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1.

А. А. Конарев¹, Е. Р. Немцова²

 1 ФГУП «Государственный научный центр «НИОПИК», г. Москва, Россия 2 ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена», г. Москва, Россия

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛИМФОТЕСТ

Показано, что для выявления регионарного лимфогенного метастазирования злокачественных новообразований разработан лекарственный препарат Лимфотест на основе технического дисульфопроизводного диаминотрифенилметанового красителя, получаемый по оригинальной технологии и обладающий контрастирующими свойствами аналогичными препарату Lymphazurin injection.

Проблема выявления регионарного лимфогенного метастазирования злокачественных новообразований является крайне актуальной при опухолях различной локализации, особенно при раке молочной железы, желудка, толстой кишки, матки, щитовидной и предстательной желёз, меланоме. Это связано с высокой частотой регионарного метастазирования (до 85 % при раке желудка, 90 % при меланоме, 26 % при раке предстательной железы и т. д.) [1]. Выявление микрометастазов в сторожевых лимфоузлах является показанием к проведению расширенной лимфаденэктомии, что значительно повышает эффективность хирургического противоопухолевого лечения. Контрастный метод имеет преимущество по простоте использования и безопасности. В этой связи является актуальным разработка препарата, обеспечивающего визуализацию лимфатических путей и регионарных лимфатических сосудов во время операции.

В последние годы в мире успешно развивается метод контрастирования «сторожевых» лимфоузлов, однако пока зарегистрирован только один препарат — Лимфазурин («Lymphazurin injection 1 %») на основе дисульфопроизводного диаминотрифенилметанового красителя.

В России в настоящее время отсутствуют официальные препараты, аналогичные вышеприведенному по механизму действия.

Нами разработан оригинальный препарат Лимфотест на основе соединения также из группы дисульфопроизводных диаминотрифенилметановых красителей, однако изомерный Лимфазурину, отличающийся положением сульфогрупп в бензольном кольце:

Предлагаемое соединение спектрально практически не отличается от Лимфазурина, но гораздо более доступно и обладает высокой лимфотропностью.

Таким образом, исходным веществом для получения препарата Лифотест является широко распространенный краситель Кислотный ярко-голубой 3 (Acid Blue 1, Sulphan Blue, Patent Blue VF Acid Blue 1, Sulphan Blue, Patent Blue VF). Его получают конденсацией бензальдегид-2,4-дисульфокислоты с N,N-диэтиланилином. Однако содержание основного вещества в техническом красителе, даже в красителе марки «Indicator grade» фирмы Aldrich составляет лишь около 50 %. При этом от 30 до 34 % в красителе содержатся неорганические примеси в виде хлорида натрия и около 12 % побочные продукты органической природы, регистрируемые спектрофотометрически и методом TCX, а удельный коэффициент поглощения этого красителя составляет 40000 м⁻¹·см⁻¹.

Для получения фармацевтической субстанции, нами разработана оригинальная патентоспособная технология очистки технического продукта, позволяющая получать очищенный продукт с содержанием основного вещества свыше 95 % и удельным коэффициентом поглощения от 95000 до 126000 м⁻¹·см⁻¹.

Очищенные образцы субстанции красителя кислотного ярко-голубого 3 по разработанной технологии и препарат Лимфотест, изготовленный на его основе, испытаны в МНИОИ им. П. А. Герцена на мышах с саркомой S-37 в сравнении с официальным лекарственным средством Lymphazurin injection (1 %) (таблица 1).

Таблица 1 Контрастирование сторожевого пахового лимфотического узла у мышей с саркомой S-37

№ мыши	Лимфотест, пар- тия № 8	Лимфотест, пар- тия № 9	Лимфотест, пар- тия № 10	Lymphazurin injection
1	-	+	+	+
2	+-	+	+	+
3	+-	+	+	+

⁻ прокрашивание лимфатического узла отсутствовало;

Из данных таблицы 1 видно, что образцы лекарственного препарата Лимфотест, полученные по разработанной нами технологии, обладают контрастирующими свойствами пахового лимфатического узла аналогично официальному препарату Lymphazurin injection.

ЛИТЕРАТУРА

1. Препарат Лимфотест для интраоперционной диагностики сторожевых лимфатических узлов / Е. Р. Немцова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. 2015. Т. 14. № 4. С. 93–98.

^{+- «}лёгкое» прокрашивание лимфатического узла;

⁺ выраженное прокрашивание лимфатического узла.

УДК 542.8

А. А. Конарев

ФГУП «Государственный научный центр «НИОПИК», г. Москва, Россия

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЕВОГО ЭФИРА ХИТОЗАНА

Показано, что разработанная технология получения водорастворимого полиэтиленгликолевого эфира хитозана оксиэтилированием хитозана с электродиализной очисткой реакционных масс продукта от гидроксида и ацетата натрия эффективна и апробирована в опытно-промышленном масштабе.

Настоящее исследование посвящено разработке технологии получения полиэтиленгликолевого эфира хитозана, который может быть использован в медицине, косметике, пищевой и химической промышленности. Хитозан представляет собой продукт омыления природного углеводсодержащего биополимера — хитина, который наряду с целлюлозой является наиболее распространенным в природе органическим веществом и относится к группе гидроколлоидов.

В противоположность большинству гидроколлоидов, которые в области биологических значений рН имеют отрицательный заряд, хитозан в этих условиях представляет собой катионные полимеры биологического происхождения. Положительно заряженные хитозаны могут вступать во взаимодействие с противоположно заряженными поверхностями, что обусловливает их применение в косметических средствах ухода за волосами и телом [1]. Кроме того, способность хитозанов заживлять раны и укреплять иммунную систему представляет интерес для создания на их основе препаратов медицинского назначения.

Хитозаны значительно более химически активны, чем хитин. Они не растворяются в воде, но растворяются в разбавленных кислотах и в некоторых органических растворителях. На химические свойства хитозана существенно влияет наличие в глюкозидном остатке аминогруппы, которая легко ацилируется с образованием N-ацетилхитозана, алкилируется с образованием N-алкил- или N,N-диалкилхитозанов, а с ароматическими альдегидами образует основания Шиффа. Химическая модификация хитозана позволяет широко варьировать свойства препарата, сохраняя его полезные характеристики. Однако, как и сам хитозан, эти производные плохо растворяются в воде, что затрудняет их применение в фармацевтической и косметической промышленности. Для фармацевтики и косметики необходим продукт высокой чистоты, который растворяется в воде при рН от 5,5 до 7,8.

Предлагаемые способы получения водорастворимого хитозана технологически многостадийны, продолжительны и трудоёмки, а растворимость получаемого продукта в воде составляет лишь 85 - 92 % [2-3].

Наиболее простой технологией получения водорастворимого хитозана в виде полиэтиленгликолевого эфира, приемлемой для промышленного использования, является растворение хитозана в уксусной кислоте, подщелачивание, взаимодействие окиси этилена с реакционной смесью при давлении 1-3 атм. и температуре 60-100 °C, образующуюся реакционную массу продукта очищают адсорбционной или ионообменной хроматографией, а растворитель затем отгоняют. В реакции оксиэтилирования образуется смесь продуктов, в которых полиэтиленгликолевые заместители связаны с амино- и гидроксильными группами глюкозаминового кольца хитозана, что обеспечивает хорошую растворимость продукта в воде в любых соотношениях. Процесс оксиэтилирования хитозана протекает в мягких условиях, практически не образуется побочных продуктов, что значительно упрощает очистку полученных реакционных масс. Однако в последней содержатся примеси как неорганической природы – гидроксид натрия, так и органической – ацетат натрия. Содержание гидроксида натрия в реакционных массах может достигать 3.0 - 4.5 г/л, а ацетата натрия -10.1-15.0 г/л.

Предлагаемые методы очистки реакционной массы оксиэтилированного хитозана путем адсорбционной или ионообменной хроматографии, а также переосаждения трудоемки и мало эффективны. Поэтому для повышения эффективности очистки реакционных масс полиэтиленгликолевого эфира хитозана от примесей был выбран электромембранный метод – электродиализ. Перед электродиализом реакционную массу оксиэтилированного хитозана корректируют дистиллированной водой до плотности раствора 1,030–1,032 г/см³. Кроме того, определены и другие технологические параметры электродиализной очистки реакционных растворов, в частности, плотность тока, температура процесса, линейная скорость раствора в камерах «очистки», которые обеспечивают выход продукта по веществу и по току соответственно 95,7-96,4 % и 53,0-59,5 % при степени очистки около 99,0 %, а энергоёмкость процесса — 70,0 — 170,0 Вт \cdot ч/л. После отгонки растворителя получают полиэтиленгликолевый эфир хитозана в виде гелеобразной прозрачной жидкости светло-жёлтого цвета: $\lambda_{\text{макс}} = 206 \text{ нм}$; вязкость -88,20 сП; показатель преломления: $n_D^{23,5} = 1,4440$.

Апробация разработанной технологии получения водорастворимого полиэтиленгликолевого эфира хитозана в опытно-промышленном масштабе в ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» показала как технологическую, так и экономическую эффективность этой технологии.

- 1. Пат. 2159253 РФ №96118271/04; заявл. 23.11.1995; опубл. 20.11. 2000.
- 2. Пат. 2099351 РФ № 96100383/04; заявл. 10.01.1996; опубл. 20.12.1997.
- 3. Пат. 2185387 РФ № 2000116314/04; заявл. 20.06.2000; опубл.20.07.2002.

А. А. Конарев¹, Т. В. Тихонова², Е. И. Ларсен²

¹ФГУП «Государственный научный центр «НИОПИК», г. Москва, Россия

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНДУКТОМЕТРИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ПРЕПАРАТА «ФЛУОРЕСЦЕИН НАТРИЯ»

Показано, что для производства лекарственного препарата «Флуоресцеин натрия» требуется дополнительная нейтрализация исходной субстанции.

В последнее время флуоресцеин натрия находит применение в качестве субстанции в производстве лекарственных препаратов, предназначенных для диагностики в офтальмологии и нейрохирургии [1, 2].

Лекарственное средство на основе субстанции флуоресцеина натрия, применяемое для флуоресцентной ангиографии глазного дна и сосудистого русла радужки, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), утверждённый распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. № 2199-р.

Нами показано, что полная нейтрализация гидроксидом натрия карбокси- и оксигрупп в флуоресцеине достигается при рН от 9,2 до 9,5, что совпадает с величиной рН препарата «Новартис» (Швейцария), составляющей 9,5. Однако фирма «Алкон» (США) для своего препарата «Флуоресцеин» регламентирует более широкий диапазон рH, составляющий от 8,0 до 9,8. В то же время проект ВФС на субстанцию флуоресцеина натрия, как и зарубежные фармакопеи, нормируют величину рН 2 %-ного раствора субстанции флуоресцеина натрия от 7,0 до 9,0. В связи с этим получаемые субстанции флуоресцеина натрия могут иметь различную величину рН 2 %ного раствора в широком интервале рН, что свидетельствует о неполной нейтрализации флуоресцеина. По-видимому, остаётся частично незанейтрализованной оксигруппа, как менее реакционноактивная по сравнению с карбоксигруппой, и для достижения её полной нейтрализации требуется более высокая величина рН раствора. К тому же, содержание основного вещества в субстанции может изменяться от 95 до 103 %. Поэтому возникает необходимость дополнительной нейтрализации субстанции флуоресцеина натрия для получения лекарственного препарата. Однако избыток гидроксида натрия в препарате также недопустим, так как может приводить к некрозу ткани.

Прежде чем проводить дополнительную нейтрализацию субстанции флуоресцеина натрия, нужно определить рН её полной нейтрализации с учётом влаги и содержания основного вещества. Для этого образец субстанции флуоресцеина натрия растворяют в очищенной воде и подвергают

²Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

нейтрализации при одновременном контроле pH и удельной электропроводности раствора. По полученным данным строят зависимость pH–V (рисунок 1, кривая 1), а линейные участки («а» и «b») кондуктометрической кривой в координатах χ –V (рисунок 1, кривая 2) с использованием программы Microsoft Excel и находят для них уравнения: χ_1 = κ_1 x + b_1 и χ_2 = κ_2 x + b_2 . Точка пересечения этих прямых, определяемая решением найденных уравнений при χ_1 = χ_2 , представляет собой достаточный объём гидроксида натрия для обеспечения полной нейтрализации карбокси-

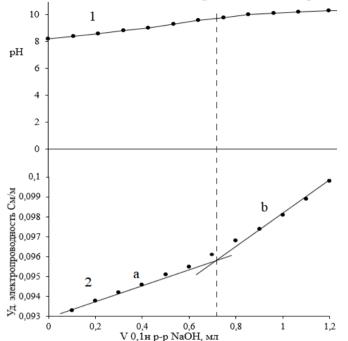


Рис. 1 — Потенциометрическая (1) и кондуктометрическая (2) кривые титрования субстанции флуоресцеина натрия 0,1 н раствором гидроксида натрия

и оксигрупп в флуоресцеине, а рН раствора на кривой зависимости pH-V, соответствующий точке пересечения линейных участков («а» и «b»), характеризует достижение полной нейтрализации карбокси- и оксигрупп в флуоресцеине и его величину можно рассматривать как точный технологический параметр при производстве инъекционного раствора лекарственного конкретной средства ИЗ субстанции флуоресцеина натрия.

Кроме того, из полученных результатов можно рассчитать объём гидроксида натрия, необходимый для дополнительной нейтрализации субстанции флуоресцеина натрия и обеспечивающий получение динатриевой соли флуоресцеина.

Производство лекарственного препарата «Флуоресцеин натрия» осуществляют дополнительной нейтрализацией субстанции до рН раствора, обеспечивающего полную нейтрализацию субстанции.

- 1. Leonhardt H., Gordon L., Lingston R. Acid-base equilibriums of fluorescein and 2',7'-dichlorofluorescein in their ground and fluorescent states // J. Phys. Chem. 1971. V. 75. Iss. 2. P. 245 249.
- 2. Markuszewski R., Diehl H. The infrared spectra and structures of the three solid forms of fluorescein and related compounds // Talanta. 1980. V. 27. Iss. 11. Suppl. 2. P. 937 946.

А. В. Хромов¹, А. В. Никулин¹, Д. П. Чулков², О. Н. Компанец³

НОВЫЙ СТАНДАРТ ДЛЯ КАЛИБРОВКИ СПЕКТРОМЕТРОВ ОПТИЧЕСКОГО КРУГОВОГО ДИХРОИЗМА

 1 ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия 2 ФГУП «РМП «Медтехника», г. Москва, Россия

Спектрометры оптического кругового дихроизма (дихрометры) используются во многих лабораториях для изучения физико-химических свойств природных соединений и химических веществ, в том числе их оптической активности. Наиболее интересным является исследование структуры ДНК и вторичной структуры белков. Для калибровки таких приборов используются специальные стандарты. Одним из таких стандартов может стать нанодисперсия фталоцианина цинка (рисунок 1).

В последнее время дихрометры стали широко применяться в портативных биосенсорных аналитических системах с использованием в качестве биодатчиков «жидких» частиц холестерической жидкокристаллической дисперсии (ХЖКД) или наноконструкций (НаК) двухцепоченой ДНК, в которых молекулы ДНК пространственно упорядочены и «сшиты» между собой различными наномостиками [1]. Для биодатчиков на основе НаК ДНК характерна не только аномальная оптическая активность, проявляемая в виде интенсивной полосы в спектре КД на длине волны ~260 – 270 нм, но и



Рис. 1 – Фталоцианин цинка (PcZn)

дополнительная аномальная оптическая активность в области поглощения элементов наномостиков (450 – 650 нм), «сшивающих» НаК ДНК, в частности, хромофоров антибиотиков. Величина аномальной оптической активности таких биодатчиков в полосе поглощения антибиотика остаётся неизменной в течение длительного времени и может уменьшаться (вплоть до полного исчезновения) под действием биологически

активных веществ (БАВ), «мишенью» для которых служат структурные элементы наномостиков. Встраивание в структуру «жидких» частиц ХЖКД ДНК биологически активных соединений (например, противоопухолевых препаратов) также приводит к появлению в спектре кругового дихроизма дополнительной аномальной полосы в видимой области спектра, амплитуда которой используется для установления в анализируемой жидкой среде их наличия и концентрации [1].

Существенным недостатком, препятствующим использованию таких материалов для калибровки дихрометров, остается сложность их изготовления, по этой причине они могут быть доступны пока только узким специалистам, профессионально работающим с НаК ДНК и полимерными гелями.

³ФГБУН Институт спектроскопии РАН, 108840, г. Москва, Россия,

Было установлено, что дисперсия РсZn (рисунок 1) имеет характер-

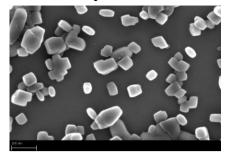


Рис. 2 – Наночастицы РсZn, линейка 200 нм

ные рабочие линии в спектре кругового дихроизма одновременно как в ультрафиолетовой, так и в видимой области спектра, которые стабильны и могут воспроизводить характеристику оптической активности в течение длительного периода. На рисунок 2 приведена электронная фотография наночастиц PcZn, которые имеют размер от 30 до 200 нм.

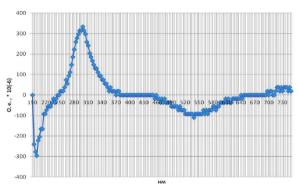


Рис. 3 — Спектр кругового дихроизма дисперсии фталоцианина цинка

Спектр кругового дихроизма дисперсии наночастиц PcZn в области 190 – 750 нм приведён на рисунке 3. Спектр имеет два выраженных пика: положительный на длине волны 295 нм и отрицательный на длине волны 550 нм.

Проведение калибровочных измерительных процедур показало, что при помощи дихрометра, откалиброванного с использованием в качестве вторичного стандарта дисперсии наночастиц фталоцианина цинка и ставшего рабочим средством измерения кругового дихроизма на длине волны 295 и 550 нм. Можно проводить определение оптической активности любого другого обладающего этим свойством вещества, при облучении его циркулярно поляризованным светом, исходя из соотношения регистрируемых дихрометром сигналов кругового дихроизма от этого соединения или материала и от вторичного стандарта на основе дисперсии наночастиц фталоцианина цинка [2].

- 1. Хромов А. В., Никулин А. В., Компанец О. Н., Чулков Д. П. Наносенс и калибровка портативных биосенсорных аналитических устройств с использованием ДНК-биодатчиков // Научное приборостроение. 2019. Т. 29. № 1. С. 76–81.
- 2. Способ получения лекарственного препарата и лекарственный препарат. Патент 2613106 Российской Федерации 2015128929; заявл.17.07.2015, опубл. 15.03.2017. Бюл. № 8.

А. В. Хромов¹, Б. Я. Коган², Ю. В. Иванов¹

 1 ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия 2 ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» 2 , г. Москва, Россия

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ФТАЛОЦИАНИНА ЦИНКА

Разработана технология получения препарата — фотосенсора для внутривенного введения, который может быть применен при лечении различных онкозаболеваний кожи и слизистых одним из вариантов метода фотодинамической терапии — методом импульсной лазерной абляции наночастиц (ИЛАН).

Препарат представляет собой устойчивую нанодисперсию фталоцианина цинка [1] в физиологическом растворе, стабилизированную высокомо-

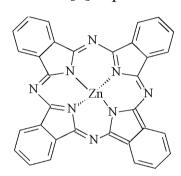


Рис. 1 – Фталошианин

лекулярным неионогенным ПАВ. Препарат вводится внутривенно, и наночастицы препарата попадают в капиллярную сеть опухоли, где при облучении мощным импульсным лазером взрываются.

Затем производится облучение опухоли мощным импульсным лазером с длиной волны в области поглощения наночастиц фталоцианина цинка [2]. Наночастицы, поглощающие свет на длине излучения лазера, быстро нагре-

ваются и взрываются (абляция наночастиц), тем самым разрушая ткани опухоли и её капиллярную кровеносную систему, что ведёт к угнетению опухоли, её деградации, а некоторых случаях к её отмиранию уже после однократного применения [3].

Технология получения препарата состоит из ряда стадий и схематически представлена на рисунке 2.



Рис. 2 – Постадийная схема процесса получения противоракового препарата на основе наночастиц фталоцианина цинка для метода ИЛАН.

Процесс получения синтез фталоцианина цинка, затем осуществляется пластический размол в смесители тяжёлого типа с использованием в

качестве мелющих тел кристаллических солей, а в качестве пластификатора полигликоля, далее, выделение нанодисперсного фталоцианина цинка из солевой пасты и обессоливание методом диализа. Полученную обессоленную пасту диспергируют ультразвуком в физрастворе в присутствии НПАВ, затем разбавляют до заданной концентрации, фасуют в пенициллиновые пузырьки и стерилизуют в автоклаве.

На рисунке 3 показан спектр поглощения фталоцианина цинка, а на рисунке 4 — распределение наночастиц фталоцианина цинка по размерам.

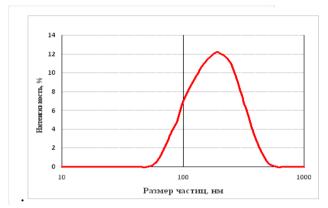


Рис. 4 — Распределение наночастиц фталоцианина цинка по размерам

Препарат успешно прошел, доклинические испытания на животных и показал свою эффективность при лечении ряда злокачественных опухолей кожи и крайне низкую токсичность, которая никак не сказалась на развитии животных при применении доз, равных 30-кратной терапевтической. Аналогов в мире не имеет.

Работа была выполнена по

контракту в рамках ФЦП «Фарма-2020», но по независимым от разработчиков причинам продолжение не получила.

- 1. Метод получения фталоцианина цинка. Пат. № 2281952 РФ 2005115998/04, заявл. 26.05.2005, опубл. 20.08.2006. Бюл. № 23
- 2. Phthalocyanine nanoparticles as potential antitumor agents with use of powerful laser irradiation / B. Kogan [et al.] // 1st Conference of the European Platform for Photodynamic Medicine (EPPM-1). 2008. Dubrovnik, Croatia. Abstracts Book, P. 79.
- 3. Способ подавления роста опухолей. Пат. № 2383370 РФ 2008136482/14, заявл. 11.09.2008, опубл. 10.03.2010, Бюл. № 7.
- 4. Способ получения лекарственного препарата и лекарственный препарат. Пат. 2613106 Рос. Федерации 2015128929 заявл.17.07.2015, опубл. 15.03.2017. Бюл. № 8.

Г. Бакуреза, А. В. Хромов, Р. А. Абрамович, О. Г. Потанина, С. Лазар

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ФРАКЦИЙ МАСЕЛ ИЗ CEMЯH NIGELLA SATIVA L. (ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ)

Чернушка посевная — Nigella sativa L. была известна со времён Авиценны и Гиппократа. В течение многих веков Чернушка посевная наряду с Чернушкой дамасской широко используются в странах Востока в качестве лекарственного растения и пряности. Разработана технология получения эфирного и жирного масел из семян Чернушки посевной методом экстракции органическим растворителем ими перегонкой с водяным паром.

Чернушка посевная – Nigella sativa L. Растение семейства Лютиковых (Ranunculaceae), род Чернушка (Nigella), произрастающих в Средиземноморье, Южной и Юго-Восточной Европе, на Кавказе, в Юго-Западной Азии,



Рис. 1 – Nigella sativa L.

Северной Африке, Средней Азии. Однолетнее травянистое растение (рисунок 1), светло-зелёного цвета с прямым ветвистым стеблем высотой от 15 до 50 см. Семена обладают перечным вкусом и мускатным запахом [1].

Семена чернушки содержат до 3 %, эфирного масла, до 40 % жирного масла, сапонины, гликозид нигеллин, тимохинон, тимол, дубильные и горькие вещества, фермент липаза, фосфолипиды и различные микроэлементы [2].

Наибольший интерес для нас представляли масла, содержащиеся в семенах чернушки – эфирно-ароматическое и жирное, а также методы

их выделения и разделения на фракции.

На рисунке 2 приведена схема получения масел из семян чёрного



Рис. 2 – Схема выделения различных фракций масел

тмина методами экстракции.

Жирно-эфирное масло, получаемое из семян Чернушки посевной жёлто-коричневого цвета, оно может быть получено холодным отжимом, экстракцией, например, гексаном, диэтиловым эфиром, углекисло-

той и т. д.

Эфирное масло — может быть получено перегонкой с водяным паром из измельчённых семян чернушки. Оно состоит из терпенов и продуктов их окисления, одним из которых является тимохинон, оно обладает антисептическим, антиоксидантным, бактериостатическим действием.

Жирное масло зеленоватого цвета со слабым перечным вкусом может быть получено из шрота, оставшегося после от перегонки с водяным паром измельчённых семян чернушки. По внешнему виду и составу оно отличается от масла, полученного экстракцией или прямым отжимом. Такое же масло можно получить, отогнав с водяным паром эфирную фракцию от жирно-эфирного масла.

Были разработаны методы экстракции масел из семян чернушки и разделения их на фракции.

Было получено жирное масло чернушки, свободное от эфирно-ароматических фракций двумя способами: экстракцией из шрота, полученного после отгонки эфирного масла, и отгонкой с паром эфирной фракции от жирно-эфирного масла.

В таблице 1 приведены выходы различных видов масел из семян чернушки посевной, выращенных в различных регионах мира.

Таблица 1 Содержание фракций масел в семенах чернушки посевной (Nigella sativa L.)

Nº Nº	Происхождение сырья	Выход жирно- эфирного масла	Выход эфирного	Выход жирного масла из шрота,	Выход эфир- ного масла 2, в
		из семян в %	масла 1, %	%	%
1	Йемен	25,56	1,25	23,5	1,15
2	Таджикистан	25,26	2,37	21,7	2,21
3	Индия	31,31	0,75	28,2	0,55
4	Россия	40,81	2,31	35,4	1,96
5	Эфиопия	30,82	0,87	26,5	0,61

Также предложен способ отделения эфирного масла от цельного жирно-эфирного масла методом перегонки с водяным паром.

Обе фракции в чистом виде, а и также цельное жирно-эфирное масло могут найти применение в качестве лекарственного сырья для разработки новых фармпрепаратов различного применения и БАД. Проведен анализ различий сырья различного географического происхождения

- 1. Рудь К. К., Сампиев А. М., Давитян К. А. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия. Медицина. Фармация. 2013. Вып. 24. № 25 (168). С. 207 212.
- 2. Маширова С. Ю., Орловская Т. В. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия. Медицина. Фармация. 2012. Вып.17. № 4 (123). С. 223–226.

И. В. Клименко¹, А. В. Лобанов^{1,2}

¹Институт биохимической физики имени Н. М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, Россия

БИОСОВМЕСТИМЫЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА e₆

С целью создания новых лекарственных препаратов для фотодинамической терапии (ФДТ) и диагностики в работе представлены данные изучения спектрально-флуоресцентных свойств новых супрамолекулярных систем на основе хлорина е₆ с различными биосовместимыми вспомогательными веществами. Показано, что солюбилизация во всех растворах представленных вспомогательных веществ препятствует агрегации хлорина е₆, обеспечивает его эффективную стабилизацию либо в мономерной флуоресцентно-активной форме, либо в виде комплекса с переносом заряда.

Метод ФДТ используется при консервативном лечении и основан на свойстве фотосенсибилизатора (ФС) избирательно накапливается в опухоли и при воздействии облучения определённой длины волны, соответствующей максимуму поглощения ФС, генерировать синглетный кислород или кислородсодержащие свободные радикалы. Данные активные формы кислорода являются чрезвычайно цитотоксичными и играют решающую роль в гибели злокачественных клеток.

В России и за рубежом имеется целый ряд препаратов первого – третьего поколений с высокой противоопухолевой активностью для применения в клинической практике, которые условно можно объединить в три группы: 1) на основе порфирина: а)производные δ-аминолевулиновой кислоты – прекурсора эндогенного фотосенсибилизатора протопорфирина("Аласенс"); б) производные бензопорфина ("Визудин"); в) производные гематопорфирина ("Фотофрин"," Фотогем"); 2) хлорофиллоснованные ФС (хлорины и пурпурины ("Фотолон", "Фотодитазин", "Радахлорин", "Фоскан"), а также бактериохлорины ("Тукад")); 3) красители (фталоцианин, нафталоцианин ("Фотосенс", "Тиосенс", "Октасенс")). Однако большинство представленных на рынке ФС не демонстрируют необходимую для ФДТ комбинацию физических, химических и биологических свойств. К числу перспективных ΦC относятся соединения на основе хлорина e_6 (Xe₆) [1, 2]. Нами уже были проведены исследования спектрально-люминесцентных свойств супрамолекулярных систем на основе Хе₆ с различными вспомогательными веществами. Даны рекомендации о перспективности использования систем на основе Хе₆ с полиэтиленгликолем -200, бычьим сывороточным альбумином, тритоном Х-100 для диагностики и терапии. Однако

²Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н. Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Россия

поиск более эффективных лекарственных форм по-прежнему является актуальным. В данной работе были синтезированы новые супрамолекулярные системы на основе Xe_6 (5 ммоль/л) с такими биосовместимыми вспомогательными веществами, как поливиниловый спирт гидролизованный (ПВС), поли-N-винилпирролидон (ПВП), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), кремофор® PEG-40, и изучены их оптическое поглощение и флуоресценция. Выбор данных вспомогательных веществ объясняется их широким использованием в составе фармакологических и косметических средств.

Анализ спектрально-люминесцентных свойств всех представленных систем показал, что добавление вспомогательных веществ приводит к увеличению интенсивности люминесценции Хе₆. Смещение спектра поглощения хлорина е₆ в длинноволновую область при использовании всех указанных выше вспомогательных веществ является хорошей предпосылкой для повышения проницаемости тканей для видимого света и снижения поглощения света гемоглобином крови в области 500-600 нм, что играет существенную роль для повышения эффективности ФДТ. Кроме того, в спектрах поглощения систем наблюдается отсутствие «голубого сдвига» в области полосы Соре, что свидетельствует о близкой гидрофобности всех представленных систем. В области Q-полос всех систем наблюдается батохромный сдвиг максимума поглощения, при этом максимальный сдвиг в область длинных волн наблюдается у систем $\Pi B\Pi - Xe_6$ и кремофор[®] $PEG-40 - Xe_6$ на 12 и 13 нм, соответственно. Данные изменения спектра поглощения в присутствии вспомогательных веществ связаны с мономеризацией агрегированных молекул Хе₆ и с образованием супрамолекулярных комплексов. Представленные в работе выводы будут полезны при разработке метода управляемой агрегации фотосенсибилизатора в составе супрамолекулярного комплекса.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИБХФ РАН (№ гос. регистрации 01201253304) и государственного задания ИХФ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема 0082-2018-0006, рег. номер № АААА-А18-118020890097-1).

- 1. Клименко И. В., Лобанов А. В. Спектрально-флуоресцентные свойства супрамолекулярных систем на основе хлорина e_6 // Химическая физика. 2018. Т. 37. № 1. С. 13 20.
- 2. Клименко И. В., Лобанов А. В. Влияние вспомогательных веществ на фотофизические и фармакологические свойства супрамолекулярных систем на основе хлорина e₆ // Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ: сб. науч. тр. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2018. Вып. 190. С. 189 191.

УДК 577.345

И. В. Клименко¹, А. А. Ксенофонтов², М. С. Клименко³, Е. В.Антина², М. Б. Березин², А. В. Лобанов^{1,4}

¹Институт биохимической физики имени Н. М. Эмануэля Российской академии наук, г. Москва, Россия

НОВАЯ ВОДОРАСТВОРИМАЯ ФОРМА ВОДІРУ ЛЮМИНОФОРОВ НА ОСНОВЕ КРЕМОФОРА® ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

С целью поиска новых устойчивых водорастворимых систем, применяемых в качестве фотосенсибилизаторов с практически значимыми для фотодинамической терапии (ФДТ) и диагностики физико-химическими свойствами, в работе представлены данные синтеза и исследования спектральных свойств BF_2 -3,3',5,5-тетрафенил-ms-аза-2,2'-дипиррометена в составе водорастворимой формы на основе $\kappa pemo \phi opa^{®}$ (полиэтиленгликоль, ПЭГ-40).

Дипиррометенаты бора(III) (BODIPY) — наиболее исследуемые объекты для медицинского и биологического применения. Благодаря уникальной структурной предорганизации BODIPY проявляют интенсивные хромофорные и флуоресцентные свойства, в том числе поглощение и испускание в длинноволновой области видимого спектра, в которой биологические ткани наиболее оптически прозрачны (область «фототерапевтического окна»), а также высокую термическую и кинетическую стабильность. Такой набор полезных свойств обусловливает широчайший спектр практического применения BODIPY, в том числе в качестве компонентов оптических систем, биомаркеров и фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии онкологических и других заболеваний. Однако, большинство BODIPY красителей не растворимы в воде, поэтому их использование в медицине и биохимии сопряжено с поиском путей получения тех или иных водорастворимых форм люминофоров без изменения их спектральных характеристик.

В связи с этим нами было получена новая водорастворимая форма BF_2 -3,3',5,5-тетрафенил-ms-аза-2,2'-дипиррометена в $кремофорe^{®}$ (полиэтиленгликоль, ПЭГ-40) и проведены исследования спектральных свойств в зависимости от концентрации красителя и водно-органического состава среды. Поиск солюбилизатора показал, что $кpemo\phiop^{®}$ оказался единственным из серии исследованных нами вспомогательных веществ (ПЭГ, поливинилпирролидон, бычий сывороточный альбумин, натриевая соль

 $^{^2}$ Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново, Россия

³Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Россия ⁴Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н. Н. Семенова Российской академии наук, г. Москва, Россия

карбоксиметилцеллюлозы, ДМСО), обеспечивающим солюбилизацию BODIPY в водной среде, при которой сохраняются поглощение и подходящая для ФДТ интенсивность флуоресценции люминофора в красной области спектра. Причём другие формы ПЭГ такой способности не обнаружили.

Полученные результаты показали, что иммобилизация BODIPY в полимер ПЭГ в водной среде позволяет получать препараты с пролонгированным действием и возможностью использования их в качестве фотосенсибилизатора.

Кремофор® (полиэтиленгликоль, ПЭГ-40)

Работа выполнена в рамках государственного задания ИБХФ РАН (№ гос. регистрации 01201253304) и государственного задания ИХФ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема 0082-2018-0006, рег. номер № АААА-А18-118020890097-1).

BODIPY

ЛИТЕРАТУРА

1. Effect of Aryl-, Halogen-, and Ms-Aza-Substitution on the Luminescent Properties and Photostability of Difluoroborates of 2,2'-Dipyrrometenes / A. Y. Kritskaya, M. B. Berezin, E. V. Antina [et al.] // J. Fluoresc. 2019. V. 29. P. 911–920. DOI: 10.1007/s10895-019-02403-2

Т. А. Жукова, В. А. Кувшинов, И. П. Седишев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», г. Москва, Россия

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ ПАРА-ТИОУРЕИДОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И РАЗВЕТВЛЕННОГО ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА

Олигогексаметиленгуанидин (ОГМГ) обладает широким спектром биоцидной активности. Его соединение с пара-тиоуреидосалициловой кислотой (ПТСК) позволяет придать полученному комплексу антитуберкулёзные свойства. В статье представлена технология получения комплекса «ОГМГ – ПТСК».

Ввиду появления новых модификаций патогенных микроорганизмов актуальной задачей для исследователей является поиск и создание все более действенных антимикробных средств с пролонгированным действием и минимальной токсичностью. Одним из перспективных представителей подобного рода соединений является группа олигогексаметиленгуанидинов — биоцидов, которые находят своё применение во всевозможных отраслях жизни и обладают широким спектром действия в отношении большого количества микроорганизмов, существующих в различных формах. Однако олигогексаметиленгуанидин не проявляет активности против Mycobacterium tuberculosis. Такая низкая активность ОГМГ в отношении туберкулёзной палочки связана с особенностями её строения [1, 2].

В связи с этим, *целью работы* является разработка технологии получения комплекса на основе олигогексаметиленгуанидина с включением компонента, обладающего противотуберкулёзной активностью для соответствующего увеличения спектра действия ОГМГ.

Описание технологического процесса. Предложенная технологическая схема производства проста и универсальна, т. е. вполне пригодна для различных производных данного комплекса.

После подготовки сырья (BP.1) и необходимого оборудования на первом этапе (ТП.1) производства получают гидрохлорид олигогексаметиленгуанидина из гексаметилендиамина и гидрохлорида гуанидина, а также проводят его дополнительную очистку.

На второй стадии (ТП. 2) синтезируется противотуберкулезный компонент комплекса «ОГМГ – ПТСК» — пара-тиоуреидосалициловая кислота. Синтез проходит в три стадии (ТП.2.1, 2.2, 2.3)

На финальной стадии (ТП.3) получения комплекса «ОГМГ – ПТСК» проводится синтез натриевой соли ПТСК (ТП. 3.1), непосредственно синтез комплекса (ТП.3.2.) и последующее выделение и очистка (ТП.3.3, 3.4).

Далее полученная субстанция отправляется на анализ. Более подробное поэтапное описание стадий приведено в работе [3].

На рисунке 1 представлена технологическая схема получения комплекса «ОГМГ – Π TCK».

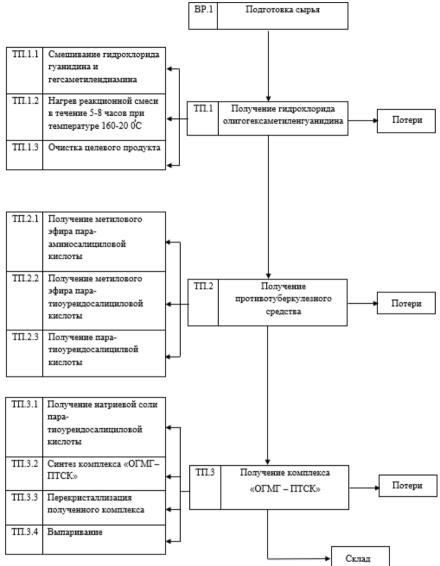


Рис. 1 – Технологическая схема получения комплекса «ОГМГ – ПТСК».

- 1. Воинцева И. И., Гембицкий П. А. Полигуанидины дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. М.: «ЛКМ-пресс», 2009. 304 с.
- 2. Кедик С. А. Получение и активность комплекса олигогексаметиленгуанина с производными пара-аминосалициловой кислоты / С. А. Кедик, Д. О. Шаталов, П. М. Исайкина, И. П. Седишев и др. // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51. № 9. С. 24 27.
- 3. Жукова Т. А. Получение и стандартизация комплекса пара-тиоуреидосалициловой кислоты и разветвленного олигогексаметиленгуаниина: бак. дисс. М.: «РТУ МИРЭА», 2019. 58 с.

УДК 661.7

К. Н. Трачук 1 , С. А. Кедик 1 , Д. О. Шаталов 1 , И. С. Иванов 1 , А. В. Чумак 1 , В. В. Смагина 2

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА − Российский технологический университет», г. Москва, Россия ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЛЕЙ РАЗВЕТВЛЁННОГО ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА, ИМЕЮЩИХ СТЕПЕНЬ ЧИСТОТЫ, ДОСТАТОЧНУЮ ДЛЯ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

Данное исследование посвящено разработке технологического этапа очистки солей олигогексаметиленгуанидина для достижения степени чистоты, достаточной для их применения в качестве фармацевтических субстанций согласно Государственной Фармакопее РФ издание XIV.

Проблема резистентности микроорганизмов к бактериальным препаратам, широко применяемым в клинической практике, остается актуальной в современном мире. Для предотвращения появления и распространения микроорганизмов, обладающих резистентностью, необходимы постоянный поиск и разработка новых бактерицидных агентов.

Известно, что соединения на основе гуанидина обладают широким спектром бактерицидной активности. В настоящее время гуанидиновые антисептики применяются в качестве дезинфицирующих средств, а также используются в косметологии и ветеринарии [1]. Наиболее перспективными являются соли олигогексаметиленгуанидина (ОГМГ) такие, как гидрохлорид, гидросукцинат, гидроцитрат, гидросалицилат, обладающие наряду с низкой токсичностью противомикробной и фунгицидной активностью [2]. Указанные достоинства, относительно известных противомикробных средств, обуславливают перспективы их использования в качестве фармацевтических субстанций.

В настоящий момент ведутся работы по получению гидрохлорида ОГМГ микрофлюидным способом [3]. Подтверждено, что полученные образцы обладают схожими с промышленными партиями молекулярно-массовыми характеристиками и более высокой чистотой, но по-прежнему недостаточной по меркам ГФ XIV изд. В связи с этим для получения высокочистых солей ОГМГ, включая сам гидрохлорид, в данной работе предложен технологический этап очистки. В результате ряда физико-химических взаимодействий, представленных ниже, целевой продукт обладает необходимой чистотой от золообразующих компонентов и соответствует требованиям

Государственной Фармакопеи РФ XIV изд. (ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции»).

К 50 % водному раствору ОГМГ-ГХ добавляют эквивалентное количество щёлочи, растворённой в спирте, после чего содержимое фильтруют под вакуумом от выпавшего осадка. Далее полученный раствор основания ОГМГ барботируют углекислым газом в течение 2 часов. Образовавшуюся смесь гидрокарбоната ОГМГ фильтруют под вакуумом от осадка и обрабатывают кислотой, выбранной из хлористоводородной, янтарной, лимонной или салициловой. После осаждения полученную соль отделяют и затем продолжают добавлять кислоту до полной нейтрализации. Очистку проводят, растворяя соль в воде с получением 40 - 60 % (масс.) раствора и добавляя к полученному раствору спирт (этанол, пропанол или изо-пропанол) массой, близкой к массе раствора, а затем эквивалентное количество хлороформа. После перемешивания и выдержки, образуется двухфазная система, где верхняя (более лёгкая) фаза содержит воду и золообразующие компоненты, а нижняя (более тяжёлая) содержит основное количество очищенного продукта, хлороформ и спирт. Нижнюю фазу отделяют и выпаривают досуха предпочтительно при пониженном давлении. Экспертное определение подлинности, средней молекулярной массы, степени разветвления, а также чистоты полученного продукта основано на данных спектроскопии ЯМР ¹³С (ГФ XIV, ОФС 1.2.1.1.0007.15) и ВЭЖХ.

Таким образом достигается степень чистоты солей ОГМГ, достаточная для их применения в качестве субстанций, пригодных в производстве препаратов медицинского и ветеринарного назначения.

- 1. Воинцева И. И., Гембицкий П. А. Полигуанидины дезинфекционные средства и полифункциональные добавки. М.: ЛКМ-пр., 2009. 304 с.
- 2. Кедик С. А. Структура и молекулярно-массовые характеристики гидрохлоридов олигогексаметиленгуанидинов / С. А. Кедик, О. А. Бочарова, Ха Кам Ань, А. В. Панов, И. П. Седишев, Е. С. Жаворонок, Г. И. Тимофеева, В. В. Суслов, С. Г. Бексаев // Химико-фармацевтический журнал. 2010. Т. 44. N 10. С. 40 45.
- 3. Иванов И. С. Микрореакторный синтез соли разветвленного олигогексаметиленгуанидина и разработка офтальмологического препарата на ее основе / И. С. Иванов, А. М. Норин, Д. О. Шаталов, С. А. Кедик // VI Международная конференция молодых ученых 2019: Сб. тез. АНО «Иннов. центр Кольцово». Новосибирск, 2019. С. 86 89.

С. В. Беляков, Д. О. Шаталов, С. А. Кедик

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», г. Москва, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СПРЕЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА НА ОСНОВЕ РАЗВЕТВЛЁННОГО ОГМГ-ГХ

Травматический стоматит и гингивит воспроизводили на кроликах породы Шиншилла путём термического ожога слизистой оболочки полости рта. Через 24 часа начинали лечение спреем на основе ОГМГ-ГХ в концентрации 0,3 %. В контрольной группе распыляли воду для инъекций по аналогичной с экспериментальной группой схеме. Через 7 дней после термического дефекта у экспериментальной группы животных наблюдали практически полное заживление слизистой оболочки ротовой полости без признаков эрозивно-язвенных поражений, воспалительной инфильтрации и геморрагий.

Одним из основных источников, индуцирующих заболевания полости рта, является условно-патогенная микрофлора, которая вызывает эндогенные инфекционные заболевания, создавая условия для внешних инфекций, в т. ч. и вирусных заболеваний. Значительной проблемой является поиск эффективных средств и методов лечения этой категории больных, особенно на фоне приобретения микроорганизмами резистентности к антибиотикам, которая становится всё более актуальной по всему миру [1, 2].

Олигоалкиленгуанидиновые полимеры представляют особый интерес за счёт их широкого антимикробного спектра действия, невысокой токсичности и экологичности [3]. Наибольшим потенциалом для данного вида препаратов является форма «спрей» за счёт обеспечения всех необходимых физико-химических и фармакологических характеристик, а также экономической доступности.

Для выхода препарата на рынок необходимо изучить его эффективность в опытах *in vivo*, а именно исследовать специфическую фармакологическую активность на опытных животных.

Дизайн исследования: травматический стоматит и гингивит воспроизводили на кроликах породы Шиншилла под наркозом путём термического ожога слизистой оболочки полости рта в области нижних резцов и щеки, образуемым раскалённым докрасна штопфером. Через 24 часа начинали лечение испытуемым препаратом. В контрольной группе распыляли воду для инъекций. Об эффективности препарата судили по скорости заживления ран (визуально) и патоморфологическому заключению в сравнении с контрольной группой.

Обсуждение результатов: после нанесения ожоговой травмы на слизистую оболочку в области нижних резцов и щеки образовался дефект с

выраженным дном и приподнятыми краями светло-коричневого цвета, плотными на ощупь.

Через 24 часа после нанесения травмы наблюдали гиперемию и отёк окружающих тканей, наличие фибринозного налета, увеличение площади повреждённой поверхности слизистой оболочки.

Через 7 дней у экспериментальной группы животных наблюдали практически полное заживление слизистой оболочки ротовой полости без признаков эрозивно-язвенных поражений, воспалительной инфильтрации и геморрагий. В контрольной группе слизистая оболочка характеризовалась наличием очаговых эрозивно-язвенных поражений и слабой пролиферацией грануляционной ткани, отмечены участки воспалительной инфильтрации и геморрагии. Микрофотографии экспериментальной и контрольной группы, снятые после 7 дней эксперимента, представлены на рисунках 1 и 2.

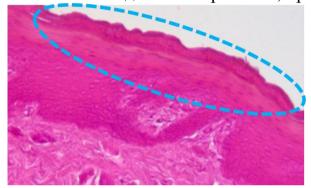


Рис. 1 — Слизистая оболочка полости рта экспериментальной группы (гематоксилинэозин), увеличение $\times 100$.

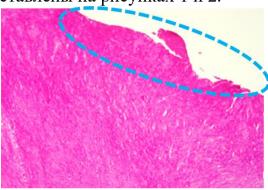


Рис. 2 — Слизистая оболочка полости рта контрольной группы (гематоксилин-эозин), увеличение $\times 100$.

Таким образом, при исследовании слизистых оболочек ротовой полости кроликов можно сделать вывод о практически полном заживлении дефектов в группе применения исследуемого спрея с концентрацией ОГМГ-ГХ 0,3 % через 7 дней после термического формирования модели стоматита и гингивита.

- 1. Najjar T., Schwartz R. A., Rutner T. W. Bacterial Mouth Infections // Medscape (online journal). 2017. Article 1081424. URL: https://emedicine.medscape.com/article/1081424-overview (дата обращения 27.02.2020)
- 2. Global burden of oral diseases: emerging concepts management and interplay with systemic health / L. J. Jin, I. B. Lamster, J. S. Greenspan, N. B. Pitts, C. Scully, S. Warnakulasuriya // Oral Diseases. 2016. V. 22. P. 609–619.
- 3. Воинцева И. И., Гембицкий П. А. Полигуанидины дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. М.: ЛКМ-пресс, 2009. 303 с.

УДК 661.12

Е. А. Иванова, Д. А. Дорофеев, М. Р. Велижанина

РТУ МИРЭА, Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПАРА-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ОЛИГОГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА

В результате работы были получены N-ацилированные производные пара-аминосалициловой кислоты, исследованы их противотуберкулёзные и антисептические свойства при помощи ресурса «PASS-online», на основе чего определены наиболее перспективные производные, с которыми получены комплексы с олигогексаметиленгуанидином и проводится оценка в отношении микобактерий.

Начиная с XX века, человечество ведёт активную борьбу с инфекционными болезнями. Тем не менее, данные заболевания остаются одними из самых распространённых патологий человека и по сей день. К таковым относится и туберкулёз.

Применение производных олигогексаметиленгуанидина (ОГМГ) позволяет эффективно бороться с большим числом патогенов. Однако, наличие у микобактерий туберкулёза липидно-восковой оболочки [3, 4] не позволяет использовать ОГМГ в качестве противотуберкулёзного средства. Решением данной проблемы может являться получение комплексов ОГМГ с противотуберкулёзным препаратами, например, с пара-аминосалициловой кислотой (ПАСК). Вместе с тем, ПАСК и растворы её солей быстро окисляются на воздухе. В связи с этим, актуальным является исследование производных ПАСК и отбор наиболее устойчивых и перспективных из них с целью дальнейшего синтеза комплекса «производное ПАСК – ОГМГ». Наиболее подходящими для этого являются N-ацилированные производные ПАСК: N-(N-бензоил бензоиламиносалициловая кислота ПАСК), ацетиламиносалициловая кислота (N-ацетил ПАСК), пара-тиоуреидосалициловая кислота (ПТСК) и пара-гуанидинсалициловая кислота (ПГСК) [5, 61.

В таблице 1 представлены результаты анализа данных веществ на возможную противотуберкулёзную и антисептическую активности при помощи веб-ресурса «PASS-online» [7].

Таблица 1 Результаты анализа производных ПАСК с помощью «PASS-online»

Название соединения	Противотуберкулёзная активность, вероятность, %	Антисептическая актив- ность, вероятность, %	
ПАСК	63,3	90,2	
N-бензоил ПАСК (1)	54,0	55,7	

N-ацетил ПАСК (2)	59,8	63,3
ПТСК (3)	72,7	85,1
ПГСК (4)	50,9	86,0

На основании приведённых данных можно сделать вывод, что соединения 1, 2 и 3 проявляют высокую противотуберкулёзную активность, близкую к активности ПАСК. С данными веществами были получены комплексы с ОГМГ, которые проходят испытание на эффективность в отношении тест-микроорганизмов $Mycobacterium\ smegmatis$.

- 1. «Доклад о глобальной борьбе с туберкулёзом 2017». URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/ (дата обращения: 17.02.2020)
- 2. Воинцева И. И., Гембицкий П. А. Полигуанидины дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. М.: ЛКМ-пресс, 2009. 303 с.
- 3. Кедик С. А. Получение комплексов олигогексаметиленгуанидина с пара-аминосалициловой кислотой и изучение их свойств / С. А. Кедик, П. М. Исайкина, А. Д. Аскретков, И. П. Седишев, А. В. Панов и Е. С. Рудакова // Бутлеровские сообщения. 2016. Т. 46. С. 63 67.
- 4. Кедик С. А. Структура и молекулярно-массовые характеристики гидрохлоридов олигогексаметиленгуанидинов / С. А. Кедик, О. А. Бочарова, Ха Кам Ань, А. В. Панов, И. П. Седишев, Е. С. Жаворонок, Г. И. Тимофеева, В. В. Суслов, С. Г. Бексаев // Химико-фармацевтический журнал. 2010. Т. 44. № 10. С. 40 45.
- 5. Иванова Е. А., Седишев И. П. Оценка активности комплексов на основе N-ацилированных производных пара-аминосалициловой кислоты и олигогексаметиленгуанидина // Сборник тезисов работ участников XLIV Всероссийской конференции обучающихся «Обретённое поколение наука, творчество, духовность», XLIV Всероссийской конференции обучающихся «Юность, наука, культура», VII Всероссийской конференции обучающихся «Веление времени». 2019. С. 137 139.
- 6. Жукова Т. А., Кувшинов В. А., Иванова Е. А. Получение комплекса пара-тиоуреидосалициловой кислоты с разветвленным олигогексаметиленгуанидином и оценка его эффективности// Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации: сб. мат. VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2019. С. 70 76.
- 7. «PASS-online». URL: http://way2drug.com/passonline/index.php (дата обращения 17.02.2020)

УДК 615.454.122

В. А. Лунин^{1,2}, В. Б. Маркеев², А. Ф. Кривощепов¹, Е. В. Блынская², И. А. Белова¹, В. В. Аджиенко²

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ПОЛОКСАМЕРОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ТЕХНОЛОГИИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Проведено исследование реологических свойств водных растворов полоксамеров (сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида), различающихся соотношением оксиэтиленовых и оксипропиленовых мономерных звеньев и их расположением в составе макромолекул при различных температурах. Для исследований по оценке влияния добавления вспомогательных веществ на реологические свойства геля был выбран раствор с оптимальным диапазоном температуры гелеобразования.

В последнее время внимание многих исследователей привлекают полимеры, восприимчивые к внешним воздействиям. Особый интерес представляют гидрогели, способные реагировать на изменение таких условий, как температура, свет, состав среды [1]. Полоксамеры — водорастворимые полимеры, обладающие таким свойством, как термочувствительность. Их водные растворы при повышении температуры образуют гели, а при понижении либо дальнейшем нагреве — снова переходят в жидкое состояние. Это является следствием наличия у водных растворов полоксамеров двух критических температур растворения — верхней и нижней. Данное свойство и низкая токсичность делают полоксамеров распространёнными полимерами в системах доставки лекарственных средств.

В данной работе исследовали 2 образца полоксамера — 188 и 407. Полоксамер 188 при близких значениях молекулярной массы имеет более высокое содержание оксиэтиленовых мономерных звеньев по сравнению с полоксамером 407. Для подбора необходимой концентрации полимера, позволяющей получить гель с приемлемыми реологическими свойствами, было исследовано поведение водных растворов полоксамеров с различным процентом ввода (15, 18 и 22 %).

Растворы полоксамера 188 во всём исследуемом температурном интервале $(10-50~^{\circ}\mathrm{C})$ представляют собой ньютоновские жидкости. Растворы полоксамера 407 в области низких значений температур $(10-25~^{\circ}\mathrm{C})$ представляют собой низковязкие жидкости, с повышением температуры от 25 до 40 $^{\circ}\mathrm{C}$ происходит увеличение вязкости до формирования прочного геля, что связано с действием дисперсионных сил между метиленовыми группами

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова, г. Москва, Россия

оксипропиленовых звеньев. Дальнейшее повышение температуры свыше 40 °C влечёт за собой снижение вязкости, что обусловлено дезагрегацией макромолекул. Путём изменения соотношения оксиэтиленовых и оксипропиленовых звеньев (подбора марки полоксамера) и его концентрации можно достичь образования геля в температурном режиме его эксплуатации. Этот аспект играет большую роль для использования данного полимера в технологии мягких лекарственных форм [2].

Для оценки влияния вспомогательных веществ на реологические свойства геля был выбран раствор с процентным содержанием полоксамера 407 18 %, так как максимум значения вязкости для него наблюдается при 35 °C, что соответствует средней температуре кожи человека.

Установлено, что добавление таких веществ, как глицерин и пропиленгликоль, в количестве $10\,\%$ не оказывает существенного влияния на значения вязкости.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Кожунова Е. Ю. Термочувствительные полиэлектролитные гели: особенности перехода набухший-сколлапсированный гель: автореф. ... дис. канд. физ.-мат. наук. М., 2012. 22 с.
- 2. Бахрушина Е. О., Никифорова Д. А., Демина Н. Б. Основные аспекты разработки термореверсивных поликомплексов полоксамеров // Здоровье и образование в XII веке. 2018. Т. 20. № 5. С. 103 106.

УДК 542.8

А. В. Крушенников¹, В. В. Смагина², И. А. Поплаухина²

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ НА ВЯЗКОСТЬ ГЕЛЯ ПРОТИВОСПАЕЧНОГО НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

При производстве медицинского изделия «Гель противоспаечный» требуется стерилизация готового продукта. Рассмотрены различные методы стерилизации.

В настоящее время противоспаечные гели на основе гиалуроновой кислоты необходимы для предотвращения образования спаек после операций на тканях и органах, имеющих серозное покрытие. Также они

¹ООО «Ингал», Москва, Россия

²Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

применяются при любых операциях, где есть риск спаивания мягких тканей, и пластических операциях [1, 2].

Основной характеристикой противоспаечного геля является динамическая вязкость, так как для эффективного применения гель не должен растекаться по органам или тканям во время операции.

Были измерены значения динамической вязкости продукта до и после паровой стерилизации и стерилизации гамма-излучением. Стерилизация фильтрованием через стерилизующий фильтр с размером пор 0,2 мкм не возможна из-за высокой вязкости продукта.

Динамическая вязкость геля до стерилизации составляла 13,88 Па·с. Вязкость продукта после паровой стерилизации в течение 8 минут при температуре 121 °C снизилась примерно в 2 раза (6,13 Па·с), а стерилизованного гамма-излучением \sim в 700 раз (0,02005 Па·с). Это связано с разрушением высокомолекулярных цепей гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы в составе геля, следовательно, стерилизация гамма-излучением не подходит для данного геля.

В ходе эксперимента сделан вывод, что необходимо увеличить количество карбоксиметилцеллюлозы в составе геля, для того чтобы предотвратить резкое снижение динамической вязкости после стерилизации, и использование паровой стерилизации позволяет добиться удовлетворительных значений динамической вязкости.

- 1. Necas J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review / J. Necas, L. Bartosikova, P. Brauner, J. Kolář // Veterinární Medicina. 2008. V. 53. No. 8. P. 397 411. DOI: 10.17221/1930-VETMED
- 2. Тихомиров А. Л. / Профилактика спаечного процесса и его осложнений в оперативной гинекологии / А. Л. Тихомиров, И. Б. Манухин, В. В. Казенашев, Е. И. Манухина, Т. А. Юдина // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 5. С. 100 105. DOI: 10.17116/rosakush2016165100-105

М. В. Машенкина, А. А. Лобанова, К. И. Киенская, И. А. Буторова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия.

РАЗРАБОТКА ГЕЛЕВЫХ КОМПОЗИЦИЙ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

В данной работе изучена микробиологическая чистота растительного сырья – коры берёзы (Betula Pubescens – пушистая белая), которая была собрана в Архангельской области.

Среди видов природного сырья береста берёзы является абсолютным рекордсменом по содержанию биологически активных соединений [1]. Основными химическими компонентами бересты являются экстрактивные вещества (представленные в основном тритерпеновыми сапонинами), суберин и лигнин, которые представляют большой потенциальный интерес для химической переработки с целью получения новых продуктов и биологически активных веществ [2].

В данной работе изучена микробиологическая чистота растительного сырья – коры берёзы (Betula Pubescens – пушистая белая), которая была собрана в Архангельской области, представлено выделение органических компонентов щелочным гидролизом с последующей экстракцией низшими алифатическими спиртами, идентификация полученных веществ, а также исследованы восстановительные свойства выделенных веществ.

Исследования микробиологической чистоты растительного сырья — бересты Betula Pubescens, относящейся к клинико-фармакологической группе — растительное сырьё для производства нестерильных лекарственных препаратов, согласно ГФ XIV изд., проводили с помощью экспресс-тестов (диагностических подложек RIDACOUNTR Biopharm) и модифицированного глубинного метода посева. Береста соответствует нормам по содержанию общего числа аэробных бактерий $(2,6*10^3\ KOE/z)$, по содержанию общего числа дрожжевых и плесневых грибов образец не соответствует нормам, так как составляет более $10^2\ KOE/z\ (4,3*10^3\ KOE/z)$, также обнаружены бактерии рода Salmonella в количестве $100\ KOE/z\ ($ cm. таблица 1).

Экстракцию БАВ из бересты проводили смесью этилового спирта и раствора гидроксила натрия в воде, в течение 60 минут при температуре 65 — 70 °C. После охлаждения отделяли фильтрацией бетулин, который перекристаллизовывали, выпавший после охлаждения белый осадок декантировали. Полученный бетулин представляет собой порошок белого цвета без запаха с $T_{\pi\pi} = 251$ °C. Маточный раствор подкисляли серной кислотой до нейтральной реакции, выпавший суберин отделяли фильтрацией, он представляет собой порошок бледно-коричневого цвета. Идентификацию экстрактивных

веществ бересты проводили с помощью ИК-спектроскопии на спектрометре IRAFFINITY-1 путём сравнения со стандартными образцами.

Органические компоненты, полученные из бересты, обладают восстановительными свойствами, что подтверждается получением гидрозолей металлического серебра из нитрата серебра. Наличие металлического серебра в данных гидрозолях было подтверждено методом УФ-спектроскопии, спектры полученных гидрозолей металлического серебра содержат максимумы поглощения серебра при длинных волн 400-420 нм.

Таблица 1 Оценка микробиологической чистоты бересты Betula Pubescens

		Количество микроорганизмов, КОЕ/г				
Наименовани	Общее число аэробных бактерий		Общее число дрожжевых и плесневых грибов		Содержание санитарно- показательных микроор- ганизмов	
е образца	Норма ОФС.1.2 .4.0002.1	Резуль- тат ис- следова- ния	Норма ОФС.1.2 .4.0002.1	Резуль- тат ис- следова- ния	Норма ОФС.1.2.4. 0002.18	Результат исследова- ния
Субстанция растительного происхождения для					Отсутствие Escherichia coli в 1 г	Не обнару- жены
производства нестерильных лекарственных препаратов — береста Веtula	Не более 10 ⁴	2,6*10 ³	Не более 10^2	4,3*10 ³	Отсутствие бактерий рода Sal- monella в 25 г	Обнару- жены
Pubescens						

В дальнейшем планируется проверить антимикробную активность БАВ из бересты и разработать на их основе гелевые композиции противовоспалительного действия.

- 1. Лигостаева Ю. В. Фармакогностическое исследование бересты и перспективы её использования в медицине: дисс. ... к. ф. н. Новосибирск: HГМУ, 2015. 192 с.
- 2. Кузнецова С. А. // Выделение бетулина из бересты березы и изучение его фармакологических и физико химических свойств // Химия растительного сырья. 2013. № 2. С. 93 100.

УДК 615.454.1

Е. А. Труфанова, Т. В. Тихонова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия.

ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ ПРИРОДНЫХ АНИОННЫХ ГИДРОКОЛЛОИДОВ

Исследована кинетика сорбции альгината натрия и к-каррагинана дистиллированной воде и растворе Рингера-Локка, а также их смесей в присутствии катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Показано, что анионные гидроколлоиды обладают разной кинетикой процесса сорбции в модельных растворах. В дистиллированной воде образовавшиеся гели анионных гидроколлоидов были неустойчивы к внешним механическим воздействиям.

В настоящее время, несмотря на разнообразие сорбционных материалов, используемых в медицине, поиск путей увеличения сорбционной ёмкости гидрофильных мазей на полиэтиленоксидной (ПЭО) основе является актуальной задачей, поскольку применение сухих сорбентов не всегда оправдано, в случае сложных ран возможен захват гранул соединительной тканью вместе с поглощёнными веществами и микроорганизмами, что может приводить к обострению воспалительного процесса, нагноению и появлению свища [1].

Гидрофильная мазь с сорбирующими свойствами позволяет не только создать микроклимат для ускорения процессов ранозаживления, но и способствовать процессу очищения раны от избытка экссудата и снижению травмирования тканей при перевязках. Экспериментальные исследования лечения ожоговых и гнойных раневых поверхностей уже показали эффективность применения вульнеросорбции при помощи сорбционных лекарственных систем с антибиотиками, фитопрепаратами [2], а также на основе кадексомер-йода [3].

Поскольку в очаге воспаления аккумулируется значительное количество положительно заряженных частиц: H⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, мицелл протеинов и других органических соединений, повреждённых клеток, формирующих общий положительный заряд раны [4], в наших исследованиях в качестве сорбентов использовали анионные полисахариды – каппа-каррагинан и альгинат натрия, которые в присутствии вышеуказанных катионов образуют в растворе устойчивые гели. Исследования кинетики сорбции гидроколлоидов и их смесей проводили в модельных средах в течение 24 часов при комнатной температуре, что обусловлено проведением перевязок 1 раз в сутки. В качестве модельных растворов использовали дистиллированную воду и раствор Рингера-Локка.

Сорбционную ёмкость полисахаридов в модельной среде определяли весовым методом. При контакте полисахарида с модельным раствором

происходил самопроизвольный процесс поглощения (сорбции) низкомолекулярного растворителя (модельной среды) сорбентом, сопровождающийся увеличением объёма, массы и изменением структуры гидроколлоида. Было установлено, что наибольшей сорбционной ёмкостью за 24 часа в присутствии катионов Na⁺, K⁺, Ca²⁺ (раствор Рингера-Локка) обладал альгинат натрия (35,4 г/г), однако скорость сорбции в первые 15 мин оказалась довольно низкая (3,8 г/г). Наибольшую скорость показала смесь альгината натрия и к-карагинана в соотношении 1:2 (19,8 г/г за 15 мин), а наибольшая сорбция за 24 часа была зарегистрирована у смеси альгината натрия и к-каррагинана в соотношении 2:1 и составила 30,4 г/г.

В ходе экспериментов при использовании в качестве модельной среды дистиллированной воды, получались гели, неустойчивые к внешним механическим воздействиям, не держали форму, растекались. Значения сорбции в случае дистиллированной воды были значительно выше по сравнению с данными, полученными в растворе Рингера-Локка.

На помощь в лечении сложных хронических ран могут прийти сорбционно-аппликационные системы на гидрофильной основе, в состав которых в дальнейшем будет включена смесь анионных полисахаридов морского происхождения — альгината натрия и каппа-каррагинана. Выбор соотношения гидроколлоидов определяется степенью экссудации раны.

- 1. Абаев Ю. К., Лекарственные средства в лечении ран // Медицинские знания. 2010. № 6. С. 2–5.
- 2. Бондарев А. В., Жилякова Е. Т. Использование сорбционных процессов в технологии систем доставки лекарственных веществ // Фармация и фармакология. 2019. Т. 7. № 1. С. 1–12.
- 3. Efficacy of Cadexomer Iodine in the Treatment of Chronic Ulcers: A Randomized, Multicenter, Controlled Trial / R. Raju, S. N. Kethavath, S. M. Sangavarapu [et al.] // Wounds. 2019. V. 31. No. 3. P. 85–90.
- 4. Литвицкий П. Ф. Воспаление // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5. № 5. С. 64–71.

А. С. Захаров¹, Н. В. Короткова¹, Ю. В. Абаленихина¹, К. А. Иншакова², С. Е. Лаевский²

РЕГЕНЕРАТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ САЛИЦИЛАТА ЦИНКА

Салицилат цинка получен взаимодействием избытка карбоната цинка с салициловой кислотой в этаноле. Изучено влияние на пролиферативную, метаболическую и миграционную активность фибробластов крысы в культуре клеток. Показано, что салицилат цинка стимулирует метаболическую активность, повышает миграционную активность фибробластов, способствует адаптации белков к повреждению.

Поиск соединений, обладающих регенераторной активностью, имеет большое значение для разработки новых лекарственных препаратов. Большой интерес в этой связи привлекает изучение координационных соединений цинка. Салициловая кислота, благодаря пространственно близкому расположению групп –СО₂Н и –ОН, способна образовывать координационные соединения с ионами металлов. Ионы Zn²⁺ имеют большое биологическое значение в регуляции большого числа клеточных функций. Ряд координационных соединений цинка предложен в качестве потенциальных лекарственных средств, обладающих противовоспалительной, иммуностимулирующей, гипогликемической активностью. В то же время остаются недостаточно изученными вопросы взаимосвязи структура-активность координационных соединений цинка в отношении регенераторной активности. Фибробласты являются главными производителями структурных элементов межклеточного вещества, а также принимают участие в его обновлении. В связи с этим интересным представляется изучение влияния регенераторных свойств координационных соединений цинка на культуре клеток фибробластов, которые являются основным компонентом соединительной ткани.

С целью изучения некоторых вопросов взаимосвязи структура-активность координационных соединений цинка было исследовано влияние салицилата цинка (ZS) на пролиферативную, метаболическую и миграционную активность фибробластов крысы в культуре клеток.

Синтез ZS проводили как описано в [1]: сухой карбонат цинка (1,4 г, 11,24 ммоль) постепенно при постоянном перемешивании при комнатной температуре прибавляли к 69 мл 2 % раствора салициловой кислоты (1,38 г, 10 ммоль) в EtOH. Полученную суспензию перемешивали ещё 2 часа и оставляли на 4 часа при комнатной температуре. Избыток непрореагировавшего карбоната цинка отделяли фильтрованием и полученный раствор

¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, ул. Высоковольтная, д. 9, 390026, г. Рязань, Россия

²Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, 125480, г. Москва, Россия

упаривали под вакуумом на роторном испарителе. Выход 1,75 г (5,16 ммоль $ZnSal_2$, 91,9 %). Строение полученного ZS подтверждено методами УФ- и ИК-спектроскопии.

Первичная линия фибробластов была получена эксплантационным методом из кожи самца крысы линии Wistar трёхлетнего возраста и массой 250 г. Все эксперименты над животными проводились в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в научных целях, а также Приказом Минздрава России № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Оценку метаболической активности фибробластов проводили МТS-тестом по методике [2]. Оценку миграционной активности проводили скретч-тестом по методике [3]. Оценку степени повреждения белков проводили в лизате клеток по методу [4], определяя количество карбонильных производных. Степень повреждения липидов оценивали, определяя количество малонового диальдегида в лизате клеток по методу [5].

В концентрациях 0,5, 2,5 и 10 мкмоль/л ZS статистически значимо повышал метаболическую и пролиферативную активность фибробластов. В концентрации 0,5 мкмоль/л ZS по сравнению с метилурацилом повышал миграционную активность фибробластов в первые 12 часов после нанесения скарификационного повреждения. В концентрации 2,5 мкмоль/л ZS увеличивал уровень восстановленных тиоловых групп белков, т. е. способствовал адаптации белковых структур к повреждению. Также при воздействии ZS не наблюдалось повышения уровня повреждения липидов.

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о наличии регенераторной активности ZS в концентрациях 0,5,2,5 и 10 мкмоль/л в отношении фибробластов крысы.

- 1. Лаевский С.Е. Лекарственное средство, обладающее ранозаживляющим действием: пат. 2712088 Российская Федерация, № 2019115213; заявл. 17.05.2019; опубл. 24.01.2020. Бюл. № 3.
- 2. Иксанова А.Г., Бондарь О.В., Балакин К.В. Методы исследования цитотоксичности при скрининге лекарственных препаратов / Казань: Казанский университет, 2016. 40 с.
- 3. Rodriguez L.G, Wu X, Guan J. L. Wound-healing assay. Methods in Molecular Biology. 2005. V. 294. P. 23–29. doi:10.1385/1-59259-860-9:023
- 4. Protein carbonylation detection methods: A comparison / E. Alomari, S. Bruno, L. Ronda [et al.] // Data Brief. 2018. V. 19. P. 2215–2220. doi: 10.1016/j.dib.2018.06.088
- 5. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker / S. Gaweł, M. Wardas, E. Niedworok [et al.] // Wiadomościlekarskie. 1960. V. 57. No. 9–10. P. 453–455.

УДК 541.15

В. В. Николаева, Е. Н. Мовчан, В. Н. Петрухина, А. А. Фенин

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, ул. Героев Панфиловцев, д. 20/1, 125480, г. Москва, Россия

ВЛИЯНИЕ СРЕДЫ НА РЕАКЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ α-ГИДРОКСИАЛКИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ В РЕАКЦИИ С ГИДРОКСИКОРИЧНЫМИ КИСЛОТАМИ

Работа направлена на исследование реакционной способности производных коричных кислот с α-гидроксиалкильными радикалами. Определены константы скорости п-кумаровой кислоты в водном растворе и в этаноле в условиях стационарного радиолиза. Показано влияние среды на реакционную способность п-кумаровой кислоты в реакции с α-гидроксиалкильными радикалами.

Оксидативный стресс развивается в результате воздействия повреждающих факторов: противоопухолевых химиотерапевтических лекарственных средств, цитотоксических ксенобиотиков гепатотоксического действия хлоралканов, диметилнитрозамина, этанола, парацетамола [1, 2, 3, 4], действуя на ДНК. Процесс повреждения клетки возникает в результате воздействий свободных радикалов в результате окислительно-восстановительных реакций в теле клетки, в оболочке митохондрий и т. д. Через механизм ингибиторного перехвата свободнорадикальных реакций происходит инактивация свободных радикалов в неопасные продукты. К неферментативным антиоксидантам, осуществляющие восстановление окисленных низкомолекулярных соединений относят достаточно различные соединения. Среди них распространены производные оксикоричных кислот. Гидроксикоричные кислоты содержат в своей структуре -ОН и двойную связь при -СООН, что делает её любопытной молекулой в исследованиях ингибирования свободных α-гидроксиалкильных радикалов (ГАР). Данный вид радикала образуется в результате воздействия повреждающих факторов преимущественно в клетках печени.

Для изучения взаимодействия оксикоричных кислот с α-гидроксиалкильным радикалом проводили радиолиз пара-кумаровой кислоты (производства «Acros organics») в концентрация 10⁻⁵—10⁻⁶ моль/л в спиртовом растворе и на дистиллированной воде (Milipor). Исследования проводились в анаэробной среде, каждый образец продувался инертным газом в хроматографической виале в течение 30 минут непрерывно до и в процессе облучения. Облучение растворов проводилось при комнатной температуре на рентгеновской установке с рентгеновской трубкой 5БХВ6-Мо при напряжении на трубке 40 кВ и анодном токе 50 мА.

Определение концентрации веществ и идентификацию продуктов радиационно-индуцированных превращений, выполняли методом

жидкостной хромато-масс-спектрометрии на хроматографе "Acquity UPLC" с масс-детектором TQD. Разделение проводили на колонке ACQUITY UPLC® BEH C18 50×2 мм 1.7 μm. Подвижная фаза A-0.1 % муравьиная кислота в воде, B- ацетонитрил Gradient Grade (J.T.Baker CША).

Реакционную способность исследуемых веществ характеризовали с использованием полученных значений констант скорости реакций с ГАР. На основе кинетической схемы радиолиза, константу скорости акцептирования α -гидроксиалкильных радикалов считали по формуле из углового коэффициента прямой lnC_A = lnC_0 - k_ARt .

Определены константы скорости реакции пара-кумаровой кислоты с углерод-центрированными радикалами в водном растворе:

- $-(1.8\pm0.2)\cdot10^6$ с α -гидроксиэтильным радикалом;
- $-(7.4\pm0.6)\cdot10^6$ с гидроксиметильным радикалом.

Константа скорости реакций п-кумаровой кислоты с α -гидроксиэтильным радикалом в этаноле составило $(0.24\pm0.13)\cdot10^6$, что значительно меньше, чем в водной среде.

Таким образом, показано влияние среды на реакционную способность α-гидроксиалкильных радикалов в реакции с гидроксикоричными кислотами.

- 1. Губский Ю. И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. 2001. № 4. С. 8–13.
- 2. Pritchard D. J., Butler W. H. Apoptosis: The mechanism of cell death in dimethylnitrosamine-induced hepatotoxicity // J. Pathol. 1989. V. 158. No. 3. P. 253–260. doi: 10.1002/path.1711580314
- 3. Evaluation of oxidative stress during apoptosis and necrosis caused by carbone tetrachloride in rat liver / F. Sun, E. Hamagawa, C. Tsutsui [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. 2001. V. 1535. Iss. 2. P. 186–191. doi: 10.1016/s0925-4439(00)00098-3
- 4. The preventive effect of low molecular weight heparin on CCL4-induced necrosis and apoptosis in rat liver / A. Kukner, F. Tore, T. Firat [et al.] // Ann. Hepatol. 2010. V. 9. Iss. 4. P. 445–454. doi: 10.1016/s1665-2681(19)31621-7

А. Б. Сабутова

Югорский государственный университет, г. Ханты-Мансийск, Россия

ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ САЛИЦИНА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Работа посвящена изучению гидролитической стабильности салицина в водных растворах, от чего может зависеть их биологическая активность. Концентрацию салицина в водных растворах определяли методом ВЭЖХ. В экспериментах было установлено, что салицин в водных растворах при низких температурах $(0-25\ ^{\circ}\text{C})$ устойчив к гидролизу. Реакция гидролиза салицина протекает только в водных растворах сильных кислот и зависит от рН среды и температуры.

Фенольный гликозид салицин, который содержится в коре, листьях и почках осины, является основным носителем лечебных свойств семейства ивовых, имеет противомикробные, противовоспалительные, противокашлевые и антигельминтные свойства [1].

В организме человека салицин под действием ферментов и воды расщепляется на салигенин и глюкозу. Салигенин является неустойчивым соединением и легко окисляется кислородом воздуха до салицилового альдегида и, в дальнейшем, до салициловой кислоты [2]. Не исключено, что гидролиз салицина может протекать самопроизвольно в препаратах на водной основе в процессе хранения и от этого будет зависеть их биологическая активность, что является отрицательным фактором для современной фармацевтики. Тем не менее, в современной научной литературе по этому вопросу не удалось обнаружить результатов экспериментальных исследований. Имеются только указания общего характера, что салицин легко гидролизуется в водных растворах с кислой реакцией среды и устойчив к гидролизу в нейтральных и щелочных водных растворах.

В связи с этим целью работы являлось оценить стабильность салицина в водных растворах.

В экспериментах использовали салицин марки «Для микробиологии» с содержанием основного вещества не менее 99 %. Для определения салицина в водных растворах применяли метод ВЭЖХ. В результате проведённых экспериментов с водными растворами салицина с концентрацией 0,5 мг/мл было обнаружено, что данный гликозид довольно устойчив к гидролизу в нейтральной и щелочной среде. В ходе более подробного изучения кинетики реакции кислотного гидролиза салицина, по экспериментальным данным для различных температур были построены кинетические кривые, которые позволили рассчитать константы скорости реакции и времена полураспада салицина (таблица 1).

Таблица 1 Расчёт времени полураспада салицина при разных значениях рН среды

		t1/2, mec.						
Сн+	pН	90°C	80°C	70°C	50°C	30°C	20°C	5°C
0,50	0,3	1,3E-03	4,2E-03	1,3E-02	2,0E-01	4,9E-01	2,0E+00	9,5E+00
0,10	1,0	6,7E-03	2,1E-02	6,4E-02	9,9E-01	2,4E+00	1,0E+01	4,8E+01
0,01	2,0	6,7E-02	2,1E-01	6,4E-01	9,9E+00	2,4E+01	1,0E+02	4,8E+02
0,00100	3,0	6,7E-01	2,1E+00	6,4E+00	9,9E+01	2,4E+02	1,0E+03	4,8E+03
0,00010	4,0	6,7E+00	2,1E+01	6,4E+01	9,9E+02	2,4E+03	1,0E+04	4,8E+04
0,00001	5,0	6,7E+01	2,1E+02	6,4E+02	9,9E+03	2,4E+04	1,0E+05	4,8E+05
0,00000100	6,0	6,7E+02	2,1E+03	6,4E+03	9,9E+04	2,4E+05	1,0E+06	4,8E+06
0,00000010	7,0	6,7E+03	2,1E+04	6,4E+04	9,9E+05	2,4E+06	1,0E+07	4,8E+07
0,00000001	8,0	6,7E+04	2,1E+05	6,4E+05	9,9E+06	2,4E+07	1,0E+08	4,8E+08
0,0000000010	9,0	6,7E+05	2,1E+06	6,4E+06	9,9E+07	2,4E+08	1,0E+09	4,8E+09
0,0000000001	10,0	6,7E+06	2,1E+07	6,4E+07	9,9E+08	2,4E+09	1,0E+10	4,8E+10

Как видно из таблицы, на концентрацию салицина значительное влияние оказывает рН среды. Реакция гидролиза будет происходить только в очень кислых растворах с рН=1 и менее (полураспад салицина протекает от нескольких часов до нескольких дней), а в диапазоне рН от 3 до 5 — только при температурах более 50 °C (полураспад салицина протекает от нескольких дней до месяца. В более щадящих условиях для гидролиза 50 % салицина необходимы не менее нескольких месяцев хранения препарата. При комнатной температуре и рН менее 2 для полупревращения салицина потребуются десятки лет и более.

Таким образом, обнаружено, что в фармацевтических препаратах и пищевых продуктах на водной основе с кислой реакцией среды при комнатной температуре гидролиз 50 % салицина будет протекать за десятки и более лет, что значительно превышает типичные сроки хранения подобной продукции.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-43-860002 р а.

- 1. Конюхова О. М., Бахтин М. А., Канарский А. В. Биологические ресурсы салицина в иве // Вестник технологического университета. 2016. № 16. С. 130.
- 2. Минина С. А. Каухова И. Е. Химия и технология фитопрепаратов / Изд. 2-е, перераб. и доп. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.

А. В. Бондарев, Е. Т. Жилякова, Н. В. Багрова

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, кафедра фармацевтической технологии, г. Белгород, Россия

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ГЛИН

Медицинские глины являются смешано-пористыми образованиями, в структуре которых имеются микро-, мезо- и макропоры. Атомная структура медицинских глин сложена двумя единицами: октаэдрами и тетраэдрами. Для обоснования возможности использования медицинских глин для фармацевтической технологии изучены их минералогические типы и предложена классификация. Установлено, что в настоящее время необходимо рассматривать четыре медицинские глины: палыгорскитовую, монтмориллонитовую, каолинитовую и клиноптилолитовую.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России отсутствует четкая классификация лекарственного минерального сырья. Из перечня медицинских глин используется «Смектит диоктаэдрический» в качестве фармацевтической субстанции и «Каолин фармакопейный» в виде вспомогательного вещества при производстве твердых лекарственных форм [1]. Помимо смектитовой и каолиновой групп, минеральная сырьевая база России располагает эффективными сорбционными веществами, которые соответствуют фармацевтическим требованиям.

Цель исследования – разработка классификации медицинских глин.

Медицинские глины, помимо высоких показателей удельной поверхности, обладают ионообменной способностью и стабилизируют слизистый барьер ЖКТ, связывают токсины во всех отделах ЖКТ. Фармакологическое действие медицинских глин антидиарейное, адсорбционное, обволакивающее и гастропротективное. Медицинские глины являются смешано-пористыми образованиями, в структуре которых имеются микро-, мезо- и макропоры. Атомная структура медицинских глин сложена двумя единицами: октаэдрами и тетраэдрами. Октаэдр состоит из двух слоёв плотноупакованных кислородов или гидроксильных групп, в которых атомы алюминия, железа или магния расположены в октаэдрической координации таким образом, что каждый из них находится на равном расстоянии от шести кислородов или гидроксильных групп. В каждом кремнекислородном тетраэдре атом кремния одинаково удалён от четырёх кислородов, расположенных в форме тетраэдра с атомом кремния в центре, чтобы сбалансировать его структуру [2].

Нами выделены четыре типа медицинских глин, которые можно рекомендовать для применения в медицине и фармации. За основу брали основополагающий минерал и форму соединения его структурных единиц. Классификация медицинских глин представлена в таблице 1.

Классификация медицинских глин

Раздел	Минералы и аналоги					
Категория	Минералы					
Класс		Силикаты				
Подкласс	Филлосилик	Тектосиликаты (каркасные сили- каты)				
Семейство	=					
Группа	Палыгорскита	Палыгорскита Смектита Каолинита		Клиноптилолита		
Минерал	Палыгорскит Монтмориллонит Каолинит		Клиноптилолит			
Название меди-	Палыгорскитовая Монтмориллонитовая Каолинит		Каолинито-	Клиноптилолитовая		
цинской глины	глина глина вая глина		глина			
Синонимическое	Аттапульгитовая	Смектит диоктаэдриче-	Белая глина,	Цеолит		
название	, , ,		Каолиновая глина, Као- лин			
Фармацевтическое	Аттапульгит Смектит диоктаэдриче- Каолин		Цеолит			
название		ский				

Согласно представленным данным в таблице 1, выделяют подклассы филлосиликатоы (слоистые/листовые силикаты) и тектосиликатов (каркасные силикаты). К филлосиликатам относятся слоистые силикаты с жёсткой структурной ячейкой (представитель — каолинитовая глины), слоистые силикаты с расширяющейся структурной ячейкой (представитель — монтмориллонитовая глина) и слоисто-ленточные силикаты (представитель — палыгорскитовая глина). Указанные типы глин обладают макро- и мезопористостью и ионообменной способностью.

Подкласс тектосиликаты представлены семейством «Цеолиты». Цеолиты имеют открытую каркасную непрерывную структуру с внутренними полостями и соединяющими их каналами (представитель – клиноптилолитовая глина). Обладают микропористостью и ионообменной способностью.

Таким образом, изучены минералогические типы медицинских глин для фармацевтической технологии и представлена их классификация. Установлено, что в настоящее время необходимо рассматривать четыре медицинские глины: палыгорскитовую, монтмориллонитовую, каолинитовую и клиноптилолитовую.

- 1. Государственный реестр лекарственных средств / М-во здравоохранения РФ. М., 2020. URL: http://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения: 21.01.2020)
- 2. Bondarev A., Zhilyakova E., Bondareva N., Fadeeva D. Classification and Systematics of Medical Clay // Advances in Biological Sciences Research. V. 7. P. 44–46. doi: 10.2991/isils-19.2019.10

УДК 54-386

А. П. Жариков¹, Э. П. Магомедбеков¹, В. В. Кузнецов¹, А. Е. Коваленко¹, А. Э. Мачулкин², С. А. Петров²

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, факультет Института материалов современной энергетики и нанотехнологий, г. Москва, Россия ²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Химический факультет, г. Москва, Россия

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ МЕТАЛЛОВ ПРИРОДНОГО ИЗОТОПНОГО СОСТАВА С КОНЪЮГАТОМ, ОРГАНОТРОПНЫМ К ПСМА

На данный момент всё ещё существует потребность в синтезе новых таргетных радиофармацевтических препаратов (РФП) для проведения диагностики и терапии рака предстательной железы (РПЖ) из-за токсичности на организм пациентов. Целью данной работы было проведение этапа мечения конъюгата, органотропного к ПСМА, металлами природного изотопного состава для перспектив разработки радиофармацевтических препаратов (РФП) для проведения терапии и диагностики рака предстательной железы (РПЖ).

Радиолигандная терапия (РЛТ) и диагностика являются быстро развивающимся методами для проведения терапии и диагностики различных видов рака. В настоящее время доступны конъюгаты, меченые радиоактивными изотопами, для лечения таких новообразований, как лимфома, меланома и нейроэндокринные опухоли, а также рак простаты [1–4]. Одним из наиболее важных этапов при мечении пептидов, на основе конъюгатов ПСМА-является высокий равновесный выход целевого продукта реакции. Стадию мечения проводили с использованием металлов природного изотопного состава, которые значительно дешевле, чем радионуклиды. Методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектором для комплексов ПСМА с галлием, гадолинием, тербием и лантаном были определены выходы реакции меченых комплексов 95,7 %, 95,1 %, 96,2 % и 96,8 % соответственно. Исследованные комплексы проявили высокую термодинамическую стабильность при комнатной температуре в течение 2 недель и для них как оптимальный был выбран градиентный режим УВЭЖХ-МС-МС и изократический режим ВЭЖХ-ДМД, где элюентами являлись: 0,1 % НСООН в Н₂О и ацетонитрил. Время выхода составило 1,36 минуты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radioimmunoconjugates for the treatment of cancer / F. Kraeber-Bodéré, C. Bodet-Milin, C. Rousseau [et al.] // Semin. Oncol. 2014. V. 41. Iss. 5. P. 613–622. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.07.004

- 2. Radiopharmaceutical therapy of patients with metastasized melanoma with the melanin-binding benzamide ¹³¹I-BA52 / W. Mier, C. Kratochwil, J. C. Hassel [et al.] // J. Nucl. Med. 2014. V. 55. No. 1. P. 9–14. doi: 10.2967/jnumed.112.112789
- 3. GEPNETs update: radionuclide therapy in neuroendocrine tumors / W. A. Van der Zwan, L. Bodei, J. Mueller-Brand [et al.] // Eur. J. Endocrinol. 2015. V. 172. Iss. 1. P. R1–R8. doi: 10.1530/EJE-14-0488
- 4. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors / L. Bodei, M. Kidd, G. Paganelli [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015. V. 42. Iss. 1. P. 5–19. doi: 10.1007/s00259-014-2893-5 УДК 544.421.032.4

9. Анализ и технология косметических средств

УДК 544.777: 665.58

Ю. А. Шигабиева¹, С. А. Богданова¹, Л. Н. Залялютдинова², Р. С. Гараев²

РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ С СИНТЕТИЧЕСКИМ АНТИОКСИДАНТОМ И АМФИФИЛЬНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ

Оценена возможность разработки полимерного лечебно-косметического геля противовоспалительного действия с синтетическим антиоксидантом — димефосфоном. С помощью коллоидно-химического подхода (методами реологии и равновесного диализа) выявлены концентрации димефосфона и амфифильных соединений, позволяющих получить устойчивую гелевую систему с оптимальными структурно-механическими свойствами и максимальной биологической доступностью компонента.

Актуальным направлением в технологиях косметических средств является разработка композиций с биологически активными добавками направленного действия [1]. Особое внимание уделяется антиоксидантам, которые нейтрализуют агрессивное действие свободных радикалов — основных причин старения кожи и волос [2]. В исследовательских группах КГМУ и АН РТ выявлено, что диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты (димефосфон) обладает выраженным антиоксидантным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием [3]. Это открывает перспективы его применения в лечебно-косметических полимерных гелях. Биологическую доступность и трансдермальный транспорт активного компонента можно регулировать с помощью неионогенных амфифильных соединений, обладающих рядом преимуществ: дерматологической мягкостью, низкой токсичностью, термостойкостью. Целью данной работы является разработка и исследование гелевых композиций с димефосфоном и неионогенными амфифильными компонентами.

Объектами исследования являлись гелевые системы, полученные с использованием модификаторов вязкости марки TEGO Carbomer 141, нейтрализующего агента (триэтаноламина) и увлажняющей добавки. В качестве ПАВ использовались оксиэтилированные высшие жирные спирты (ОЭВЖС). Водородный показатель гелей контролировался потенциометрическим методом с помощью рН-метра милливольтметра рН-410. Реологические исследования полученных систем проводились на ротационном вискозиметре «Reotron» с измерительным модулем «цилиндр-цилиндр» в динамическом режиме в диапазоне скоростей сдвига от 0 до 700 мин⁻¹. Для

¹Казанский национальный исследовательский технологический университет, г. Казань, Россия

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия.

исследования динамики высвобождения димефосфона из гелей в присутствии добавок амфифильных компонентов применяли метод равновесного диализа (метод Крувчинского) через полупроницаемую мембрану.

На основании реологических исследований гелей была выявлена концентрация димефосфона (1 % мас.), которая приводит к умеренному снижению структурно-механических параметров систем. Значения динамического предела текучести $\tau_{0Д}$ уменьшаются на 5 %, вязкости η — на 9 %, что обеспечивает равномерное распределение композиции при нанесении. Введение всех исследуемых ПАВ в базовую гелевую композицию с димефосфоном приводит к структурированию системы, которая зависит как от концентрации, так и от степени оксиэтилирования. Это может быть связано с комплексообразованием ПАВ с полиэлектролитом — полиакриловой кислотой Carbomer 141.

Методом равновесного диализа получены профили высвобождения димефосфона из гелей в присутствии амфифильных соединений. Их можно охарактеризовать как «восходящий тип» (ascending), обеспечивающий пролонгированное высвобождение активного компонента. Введение ОЭВЖС способствует увеличению трансдермального транспорта димефосфона, что коррелирует с данными реологических исследований и ГЛБ ПАВ.

Таким образом, на основании совокупного анализа результатов реологических исследований, процессов высвобождения димефосфона из гелевых систем найдена оптимальная концентрация введения добавок ПАВ. Для данного антиоксиданта максимальную интенсивность мембранного транспорта обеспечивает ОЭВЖС со степенью оксиэтилирования n=10 в концентрации 1 % мас. Дополнительно такое содержание ПАВ способствует структурированию гелевой композиции по сравнению с базовой системой, что позволяет получить устойчивую систему при меньшем содержании нейтрализующего агента.

ЛИТЕРАТУРА

- 4. Yanishlieva N. V., Marinova E., Pokorný J. Natural antioxidants from herbs and spices // European J. of Lipid Science and Technology. 2006. V. 108. No. 9. P. 776–793. doi: 10.1002/ejlt.200600127
- 5. Кузьменко Д. И., Серебров В. Ю., Удинцев С. Н. Свободнорадикальное окисление липидов, активные формы кислорода и антиоксиданты. Томск: ТПУ, 2007. 214 с.
- 6. Визель А. О., Гараев Р. С. Новый аспект фармакологического подхода к соединениям фосфора. Димефосфон. Казань: Печать-Сервис-XXI век, 2011. 189 с.

УДК 543.632.9

Б. К. Зуев^{1,2}, Д. С. Нестерович¹, И. Н. Фадейкина²

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕРМООКИСЛИТЕЛЬНЫХ СПЕКТРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

В настоящей работе рассмотрена возможность применения метода окситермографии для исследования органических веществ, применяемых в косметической промышленности. Произведена оптимизация условий проведения измерений на окситермографе, исследованы основные параметры проведения экспериментов, влияющие на внешний вид и характеристики пиков.

Ежегодно производители сырья для косметической промышленности разрабатывают и выпускают на рынок десятки новых активных веществ с разнообразным действием на кожу. Качество и безопасность компонентов должны строго контролироваться производителями на всех технологических этапах производства. Производителям готовых косметических изделий необходимо следить не только за качеством используемых активных добавок, но за их рабочей концентрацией в составе готового косметического изделия. Для качественного и количественного исследования компонентов в составе косметического изделия применяются достаточно дорогостоящие и трудоёмкие в исполнении методы анализа: хромато-масс-спектрометрия, хроматографические методы анализа, метод матрично-активированной десорбции/ионизации (МАЛДИ).

Разрабатывается метод окситермографии для исследования органических веществ, который не требует использование реагентов, газовых линий, специальных условий, является не трудоёмким и недорогостоящим. Метод основан на программированном высокотемпературном окислении органического вещества в потоке атмосферного воздуха с последующим количественным определением молекулярного кислорода, затраченного на это окисление, и газообразных продуктов окисления. Новизна данного метода подтверждена патентами РФ [1]. Показана возможность применения метода окситермографии для исследования кинетики переноса с поверхности кожи во внутренние слои кожи органических веществ на примере гиалуроновой кислоты и витамина Е [2], а также для определения концентрации гиалуроновой кислоты в водном растворе [3].

Термоокислительные спектры (окситермограммы) органических веществ можно использовать как для качественного, так и для количественного анализа. Важными характеристиками вещества являются положения максимумов полос в окситермограмме. Они определяются только природой

¹Институт геохимии и аналитической химии имени В. И. Вернадского Российской академии наук; г. Москва, Россия

 $^{^2}$ Государственный университет «Дубна», кафедра химии, новых технологий и материалов; г. Дубна, Россия

вещества и не зависят от концентрации, что можно использовать для идентификации органических веществ.

Для успешного разделения пиков отдельных органических веществ необходимо добиться минимальной ширины каждого пика. На внешний вид и характеристики пиков оказывают влияние следующие факторы:

- 1. способ нанесения пробы анализируемого вещества;
- 2. объём пробы анализируемого вещества;
- 3. профиль (скорость) нагрева образца в реакторе;
- 4. скорость прокачки воздуха через реактор.

Путём варьирования условий проведения эксперимента получены следующие данные, позволяющие получить чёткие пики на окситермограммах веществ. Установлено, что при объёме пробы 0,5 мкл продолжительность анализа оптимальна и позволяет получить аналитический сигнал, на основании которого возможна чёткая интерпретация полученных результатов. При равномерном распределении исследуемого вещества по поверхности пробоотборника характеристики полученных пиков имеют близкие значения, что говорит о лучшей сходимости результатов эксперимента. Форма пиков на окситермограмме зависит от скорости подачи воздуха через систему. Симметричные узкие пики соответствуют расходу воздуха 1,33 и 2,52 мл/сек.

Профиль движения пробоотборника при проведении измерений подбирался таким образом, чтобы обеспечить плавный нагрев пробы анализируемого вещества. Воспроизводимые результаты получали при двухступенчатом нагреве пробы анализируемого вещества при постоянном контроле концентрации кислорода, выходящего из реактора, как описано в [3]. На первой ступени при температуре 100 °С происходит отгонка легколетучих примесей и появляется первый отрицательный пик, на второй — при перемещении пробоотборника в высокотемпературную часть реактора происходит окисление исследуемого вещества, оставшегося на поверхности пробоотборника.

- 1. Способ окситермографии: пат. 2411509 Рос. Федерация. № 2010101137/28: заявл. 15.01.2010; опубл. 10.02.2011. Бюл. № 4. 4 с.
- 2. Пробоотбор и определение гиалуроновой кислоты на иммитаторе кожи человека методом окситермографии / Б. К. Зуев, П. Д. Поликарпова, В. Г. Филоненко [и др.]// Журн. аналит. химии. 2019. Т. 74. № 4. С. 315–320
- 3. Определение гиалуроновой кислоты в водных растворах с использованием воздуха в качестве окислителя / Б. К. Зуев, В. Г. Филоненко, Д. С. Нестерович [и др.] // Журн. аналит. химии. 2018. Т. 73. № 10. С. 763–767. УДК 579.66

А. Д. Зубкова, И. А. Буторова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОНСЕРВАНТА ФЕНОКСИЭТАНОЛА НА МИКРОБИОМ КОЖИ РУК

Выделены доминирующие морфотипы микроорганизмов с кожи рук, представляющие кожный микробиом. Проанализировано влияние консерванта феноксиэтанола, и установлено, что данный консервант не оказывает угнетающего воздействия на рост выделенных микроорганизмов.

В настоящее время одним из активно развивающихся направлений косметического рынка является создание средств, направленных на поддержание и сохранение стабильности микробиоты кожных покровов [1, 2, 3].

Представляет интерес изучение влияния на микрофлору кожных покровов консервантов, которые встречаются в составе косметических средств и предназначены для подавления роста микроорганизмов в них.

Было изучено влияние консерванта феноксиэтанола на микроорганизмы, выделенные с кожи рук у группы добровольцев. Микроорганизмы с кожи рук добровольцев выделяли методом смывов с применением классических методов микробиологии. В ходе исследований по совокупности культуральных и морфологических признаков были отобраны 8 доминирующих морфотипов бактерий, представленных в таблице 1.

Таблица 1 Доминирующие виды микроорганизмов кожи рук

$N_{\underline{0}}$	Доминирование в	Морфология	Окраска по	Культуральные
Π/Π	составе ценоза	клеток	Граму	признаки колоний
	кожи рук, %			
1	33	кокки	+	светло-жёлтые, d – 2 мм
2	44	коротко-оваль-	+	белые, d – 1 мм
		ные палочки		
3	7	палочки		молочно-белые, d – 3 мм
4	24	палочки	+	белые, d – 2 мм
5	30	палочки	+	оранжевые, d – 3 мм
6	62	кокки	+	белые, d – 2 мм
7	27	кокки	+	светло-жёлтые,d – 2 мм
8	42	кокки	+	кремовые, d – 4 мм

Далее в ростовых исследованиях in vitro в колбах на качалке было изучено влияние феноксиэтанола на данные виды микроорганизмов. Бактерии выращивали на среде L-бульон, при $t-30^{\circ}$ C, аэрации и перемешивании при скорости 220 об/мин в течение 24 часов. Количество консерванта рассчитывалось пропорционально разовому нанесению косметического средства, из расчёта, что концентрация консерванта в косметическом средстве

максимальна и составляет 1 %. Рост бактерий оценивали по оптической плотности при λ 540 нм (рисунок 1).

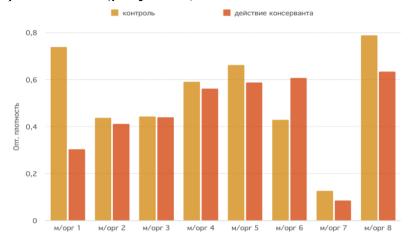


Рис. 1 – Влияние феноксиэтанола на рост выделенных микроорганизмов

Как показали исследования, консервант феноксиэтанол на разные виды бактерий оказывает разное воздействие. На большинство выделенных видов бактерий данный консервант не оказал значительного угнетения роста. Только для одного вида бактерий из 8 было отмечено значительное угнетение роста (60 %) по сравнению с контролем. В то же время в составе выделенных бактерий был обнаружен один вид (№ 6), который в присутствии феноксиэтанола рос активнее по сравнению с контролем.

Таким образом, феноксиэтанол можно отнести к консервантам, не оказывающим жёсткое воздействие на микробиоту кожи рук.

- 1. Gladko V. V., Masyukova S. A., Zemlyakova S. S., Ilyina I. V. New data on the healthy skin microbiome and its significance in the development of dermatoses (review). Dermatology (Suppl. Consilium Medicum). 2017. V.4. P. 17–24.
- 2. Grice E. A., Segre J. A. The skin microbiome // Nat. Rev. Microbiol. 2011. V. 9. No. 4. P. 244–253. doi: 10.1038/nrmicro2619
- 3. Schommer N. N., Gallo R. L. Structure and function of the human skin microbiome. Trends Microbiol. 2013. V. 12. P. 660–668. doi: 10.1016/j.tim.2013.10.001

Ю. А. Ежева¹, А. П. Дремук², К. И. Киенская¹

 1 ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», Москва, Россия; 2 ООО «БАСФ», Москва, Россия

МОДИФИЦИРОВАНИЕ БЫТОВЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ ПОЛИМЕРАМИ КАК СПОСОБ ПРЕДОТВРАТИТЬ ОБРАЗОВАНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЙ

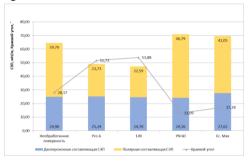
Для повышения эффективности действия средств бытовой химии, предназначенных для очищения поверхностей, предлагается включить в их состав полимер. Полимеры в этих продуктах будут играть роль модификаторов поверхностей, что позволит предупреждать образование загрязнений. В настоящей работе исследуется характер влияния полимеров на различные бытовые поверхности, а также оценивается их способность противостоять загрязнениям на практике.

Полимеры – это высокомолекулярные соединения, молекулы которых имеют цепное строение и состоят из большого числа связанных между собой мономерных звеньев. Специфичность химической структуры полимеров позволяет проводить адсорбционное модифицирование различных твёрдых поверхностей.

В эксперименте использовались анионные полимеры Polyquart 149 и Polyquart Pro A (натриевые соли акриловых сополимеров), амфотерный полимер Polyquart Ecoclean Max (модифицированный крахмал) и катионный полимер Polyquart PN 60 (модифицированный полиэтиленимин). Поверхностно-активные вещества (ПАВ) Glucopon 215 UP (водный раствор алкилполиглюкозидов на основе натурального жирного спирта С8 – С10) и Lutensol XP 80 (алкильный эфир полиэтиленгликоля на основе спирта С10 – Гербе и окиси этилена) применяли для оценки способности модифицированной поверхности противостоять повторным загрязнениям. Все исследуемые продукты были предоставлены компанией BASF (Германия).

В работах [1, 2] было показано влияние полимеров на поверхности кафельной плитки, закалённого стекла, стеклопластика и ПВХ. Способность полимеров к модификации выбранных поверхностей была оценена с помощью расчёта свободной энергии поверхности (СЭП) для исходных и модифицированных поверхностей, который проводили методом Оуэнса, Вендта, Рабеля и Каэльбла на приборе ОСА 15 ЕС DataPhysics [3]. Поверхности кафеля и стекла являются гидрофильными, на это указывает небольшой угол смачивания и преобладание полярного компонента СЭП над дисперсионным (рисунок 1, рисунок 2). При использовании полимеров Polyquart PN 60 и Polyquart Ecoclean Мах наблюдается гидрофилизация поверхностей, увеличение СЭП происходит за счёт роста полярного компонента. Полимеры Polyquart 149 и Polyquart Pro А гидрофобизируют рассматриваемые

поверхности, что достигается незначительным увеличением дисперсионной составляющей и уменьшением полярной. Поверхности стеклопластика и ПВХ относятся к гидрофобным, их характеризует сильное преобладание дисперсионной составляющей СЭП над полярной и наличие краевого угла смачивания, близкого к 90°. Полимер Polyquart Ecocelan Max не влияет на смачиваемость данных поверхностей, другие полимеры оказывают гидрофилизирующее действие. Наиболее эффективный результат показывают полимеры Polyquart 149 на поверхности стеклопластика и Polyquart PN 60 на поверхности ПВХ.



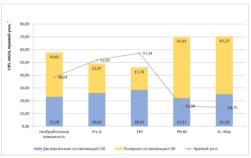


Рис. 2 – Модификация поверхности

Рис. 1 – Модификация поверхности

Для определения эффективности действия полимеров в составах средств бытовой химии была исследована способность предотвращать образование загрязнений различной природы: известковых, стеаратных, масляных. Наиболее эффективно препятствует образованию повторных стеаратных и известковых загрязнений полимер Polyquart Ecoclean Max. На основании полученных данных была выбрана смесь ПАВ - полимер, показавшая наилучший результат. Было разработано универсальное средство-концентрат для очищения напольных покрытий, которое снижает адсорбцию загрязнений, что позволяет надолго сохранить чистоту.

- 1. Ежева Ю. А., Дремук А. П. Прогнозирование значений критических концентраций мицеллообразования тройных смесей поверхностно-активных веществ // Матер. XXVI Межд. науч. конф. студ., асп. и молод. уч. «Ломоносов-2019», секция «Химия» / Отв. ред. Н. А. Коваленко. М.: МГУ им. М. В. Ломоносова, Изд-во «Перо», 2019. С. 152.
- 2. Ежева Ю. А., Дремук А. П., Гаврилова Н. Н. Модификация твёрдых поверхностей с использованием полимеров // VII Всерос. науч. конф. (с междун. участием) и IV всерос. школа молод. уч. «Физикохимия полимеров и процессов их переработки»: тез. докл. Иваново: Институт химии растворов им. Г. А. Крестова РАН, 2019. С. 152.
- 3. Owens D. K., Wendt R. C. Estimation of the Surface Free Energy of Polymers // J. Appl. Polym. Sci. 1969. V. 13. Iss. 8. P. 1741–1747. doi: 10.1002/app.1969.070130815
 УДК.331.225.3

П. С. Новоятлова, Т. Ю. Колдаева, И. И. Ческидова, А. И. Захаров, А. В. Кухаренко

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

ИЗУЧЕНИЕ АДСОРБЦИИ ДУШИСТЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ АРОМАНОСИТЕЛЯ

Изучена адсорбция ментола на различных поверхностях керамики: ПФЛ-1 и МКФ-2. Адсорбция изучалась с помощью метода УФ-спектроскопии. Изучение адсорбции проводилось с целью выбора материала для создания ароманосителя. В результате, было выявлено, что адсорбция протекала на обоих типах керамики, причём на керамике марки ПФЛ-1, адсорбция протекала лучше. Также был снят электронный спектр адсорбции эфирного масла мята перечной на керамике марки ПФЛ-1.

В настоящее время наблюдается рост интереса к ароматизации помещений. Помимо расширения ассортимента интерьерных ароматов, также появляются и новые формы носителей [1].

Цель данного исследования заключалась в выборе материала для создания эффективного ароманосителя.

В качестве объектов исследования были выбраны ментол кристаллический и образцы пористой керамики различных марок: МКФ-2 и ПФЛ-1. Керамика была предоставлена кафедрой «Общая технология силикатов».

Для выбора материала изучалась способность пористой керамики сорбировать душистые вещества с помощью метода УФ-спектроскопии. Спектры снимались на двухлучевом сканирующем спектре УФ-ВИД диапазона UV-1800.

Для начала были зарегистрированы электронные спектры поглощения ментола в диапазоне длин волн -200–290 нм с различными концентрациями (рисунок 1). Также был построен калибровочный график зависимости оптической плотности раствора от его концентрации (рисунок 2).

Была измерена адсорбция ментола на поверхности двух марок керамики спектрофотометрическим методом. С помощью коэффициента молярной экстинкции определены концентрации, и по формуле 1 рассчитана величина адсорбции. Полученные данные представлены в таблице 1.

$$A = \frac{c_0 - c}{m} * V \tag{1}$$

где A — величина адсорбции, c_0 — начальная концентрация, Γ/π , c — концентрация после адсорбции, Γ/π , V — объём исследуемого раствора, π , π — масса образца адсорбента, π .

Было определено, что адсорбция проходила на обоих типах керамики, причём на керамике марки $\Pi\Phi\Pi$ -1 адсорбция протекала лучше. В качестве ароманосителя была выбрана керамика марки $\Pi\Phi\Pi$ -1.

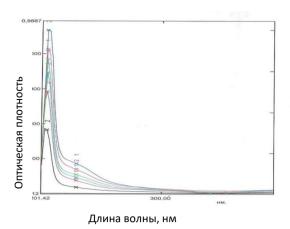


Рис. $1 - У\Phi$ -спектры растворов ментола с различными концентрациями

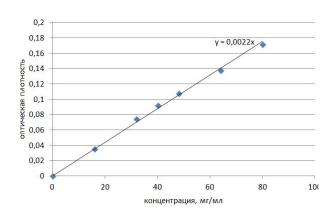


Рис. 2 – Зависимость оптической плотности растворов ментола от концентрации

Таблица 1

Результата исследования адсорбции ментола на керамике

	МКФ-2			ПФЛ-1				
№ обр.	тикер, Г	D	С(мг/мл)	A	$m_{\text{кер}}$, г	D	С(мг/мл)	A
1	0,4	0,1044	47,46	0,406	0,4	0,3937	14,1	0,823
2	0,6	0,0482	21,90	0,363	0,6	0,1255	5,8	0,618
3	1.0	0,0924	43,05	0,184	0,8	0,3187	14,9	0,407

Далее планируется изучить адсорбцию эфирного масла мяты перечной на поверхности керамики тех же марок. Для этого зарегистрировали электронный спектр поглощения эфирного масла мяты перечной, главным компонентом которого является ментол, после взаимодействия его спиртового раствора с керамикой марки ПФЛ-1 (рис. 3).

Обработка результатов будет осуществляться аналогично.

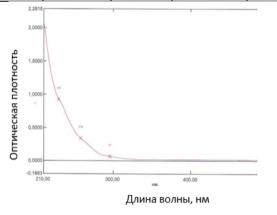


Рис. 3 — УФ-спектр адсорбции эфирного масла мяты после взаимодействия с керамикой

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение пористой керамики в декоративных изделиях для ароматерапии / И. И. Ческидова, А. И. Захаров, К. И. Киенская, А. В. Кухаренко // Сборник материалов XXI Всероссийской научно-практической конференции «Технология художественной обработки материалов». Ижевск, 2018. С. 236 –240.

УДК 614.898:006

М. С. Павлова, Ю. А. Пенкина

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ НАПРАВЛЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ГИДРОФИЛЬНОГО И ГИДРОФОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

Разработан метод оценки направленной эффективности дерматологических средств индивидуальной защиты гидрофильного и гидрофобного действия.

При работе с вредными веществами на производствах применение дерматологических средств индивидуальной защиты (ДСИЗ) является обязательным. В процессе получения СГР и деклараций соответствия ДСИЗ проходят необходимые испытания и получают разрешительные документы. Оценка потребительских свойств косметической продукции является обязательной [1], но не на все из них существуют законодательно утверждённые методики, поэтому разработка метода оценки направленной эффективности защитных ДСИЗ представляет интерес.

В работе предложены три метода: визуальный, инструментальный и метод оценки по времени проницаемости водных растворов кислот и оснований через тонкий слой гидрофобного крема, нанесённого на фильтровальную бумагу, пропитанную подходящим кислотно-основным индикатором. За основу была взята методика из ОСТ 6-15-1661-90 [2].

В качестве подложки использовали свиную кожу белого цвета, в качестве загрязнителя — технический углерод (сажу) и графитную смазку как модели пигментного и пигментно-масляного загрязнителей, соответственно. Исследуемые образцы — ДСИЗ различных типов.

Методика эксперимента для визуального и инструментального методов аналогична. Сначала наносили ДСИЗ на одну область кожи и оставляли на 15 мин для формирования защитной плёнки. Затем наносили загрязнитель на область кожи, защищённую ДСИЗ, и на незащищённую область. По истечении 15 мин проводили следующую последовательность действий: 1) фиксация оттенка загрязнителя на неочищенной коже; 2) очищение водой; 3) фиксация оттенка загрязнителя на очищенной коже.

Визуальный метод. Оценку загрязнения кожи проводили визуально при помощи сравнения со шкалами оттенков серого и коричневого, предварительно откалиброванных блескомером. Инструментальный метод. На исследуемом участке кожи измеряли коэффициент отражения при помощи блескомера в соответствии с инструкцией к прибору в трёх точках, принимая за результат среднее арифметическое значение этих измерений.

Защитную способность ДСИЗ рассчитывали по формуле: $x = \frac{R_2 - R_1}{R_0}$,

где R_1 и R_2 – коэффициенты отражения загрязнённой кожи до и после очищения, соответственно; R_0 – коэффициент отражения чистой кожи.

Для каждого образца ДСИЗ испытания проводили по 15 раз, обработку результатов осуществляли согласно ГОСТ Р 8.736-2011 [3]. В таблице 1 представлены значения защитной способности образцов ДСИЗ в условиях воспроизводимости для модельного загрязнителя «сажа».

Таблица 1 **Результаты эксперимента для загрязнителя «сажа»**

№	Защитная	Защитная способность, х		
образца	Визуальный метод	Визуальный метод Инструментальный метод		
1	$0,48\pm0,06$	0,47±0,03		
2	0,57±0,06	0,59±0,03		
3	0,35±0,06	0,38±0,03		
4	0,31±0,06	0,33±0,03		

Полученные результаты подтверждают известные данные. Самыми эффективными для защиты от сажи являются образец № 2 гидрофильного и № 1 универсального действия. Гидрофобные кремы менее эффективны в отношении загрязнителя «сажа», так как их действие проявляется в отношении водных растворов кислот и щелочей, в то время как гидрофильные кремы проявляют лучшее защитное действие в отношении гидрофобных загрязнителей: сажа, нефтепродукты, масла.

Сравнение этих двух методов по воспроизводимости проводили при помощи критерия Фишера: $F_{\text{расч}} = 1,16$, $F_{\text{табл}}$ (0,95; 56; 56) =1,46. $F_{\text{расч}} \leq F_{\text{табл}}$, что говорит об отсутствии статистически достоверной разницы между отдельными значениями дисперсии, дисперсии однородны. Предложенные методы одинаковы по воспроизводимости.

Таким образом, разработанные методы позволяют оценить защитную способность ДСИЗ. В дальнейшем планируется доработка методик и получение результатов в отношении загрязнителя «графитная смазка».

Работа выполнена при финансовой поддержке РХТУ им. Д. И. Менделеева. Номер проекта К-2020-007.

- 1. Технический регламент таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». С изм. на 2.12.2015. 255 с.
- 2. ОСТ 6-15-1661-90. Средства чистящие бытовые. Методика определения чистящей способности средств для чистки крашенной поверхности, стекла, рук и эффективности удаления ржавчины. Минхимпром СССР, 1990. 18 с.
- 3. ГОСТ Р 8.736-2011 Государственная система обеспечения единства измерений. Измерения прямые многократные. Методы обработки результатов измерений. М.: Стандартинформ, 2013. 19 с.

А. Ю. Худякова, Ю. А. Пенкина

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ ОЧИЩАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ

В данной работе были рассмотрены дерматологические средства индивидуальной защиты (ДСИЗ) очищающего действия. Был разработан критерий количественной оценки и предложены два метода, позволяющие оценить очищающее действие: инструментальный и визуальный. Проведены серии опытов с модельными загрязнителями и статистическая обработка полученных данных.

Согласно технического регламенту [1], под ДСИЗ понимают «средства, предназначенные для нанесения на кожу человека для её защиты и очистки с целью снижения воздействия вредных и опасных факторов в условиях промышленного производства».

ДСИЗ – это кремы, мази, пасты и другие дисперсные системы мягкой консистенции, наносимые на кожу рук. При использовании по назначению ДСИЗ не должны причинять вреда здоровью человека и обладать направленной эффективностью от воздействия специфических вредных производственных факторов [1]. Поэтому разработка стандартизованного метода оценки очищающего действия ДСИЗ является актуальной.

Исследования проводились на пяти образцах очищающих ДСИЗ трёх различных производителей. Согласно [2], типовые нормы бесплатной выдачи работникам очищающих средств предусматривают туалетное мыло, поэтому в качестве средства сравнения было использовано туалетное мыло (ГОСТ 28546-2002).

Для моделирования пигментных загрязнений была выбрана сажа (ГОСТ 7885-86), а для моделирования более устойчивых пигментно-масляных загрязнений – графитная смазка (ГОСТ 3333-80). Опыты проводились на свиной коже белого цвета (ГОСТ 940-81).

Для оценки степени загрязнения кожи были предложены два метода. Инструментальный — непосредственное измерение начального и остаточного загрязнения кожи в трёх точках при помощи блескомера. Визуальный — сравнение начального и остаточного загрязнения кожи с шкалой оттенков, откалиброванной с помощью блескомера.

Для каждого образца ДСИЗ было проведено по 10 независимых параллельных опытов. По 3 г сажи или 2 г графитной смазки растирали на коже 2 минуты до получения равномерного покрытия квадрата 6×6 см, результат загрязнения измеряли. Спустя 15 минут проводили независимую

очистку каждой области кожи образцом ДСИЗ, мылом и водой, соответственно, и измеряли степень остаточного загрязнения в соответствии с одним из двух методов. Коэффициент очищения рассчитывали по формуле:

$$K = \frac{R_B - R_A}{R_C - R_A},\tag{1}$$

где R_A – коэффициент отражения загрязнённой кожи,

 R_B и R_C — коэффициенты отражения кожи после очищения испытуемым ДСИЗ и средством сравнения, соответственно.

За результат принимали среднее арифметическое значение коэффициентов очищения 10 параллельных определений для каждого образца ДСИЗ. Затем выполняли статистическую обработку полученных данных в соответствии с ГОСТ Р 8.736-2011. В таблице 1 приведены результаты очищения кожи от сажи в условиях воспроизводимости.

Таблица 1 **Коэффициенты очищения кожи от сажи**

ДСИ3	Инструментальный метод	δ, %	Визуальный метод	δ, %
1	183 ± 6 %	3	225 ± 9 %	4
2	170 ± 5 %	3	$204 \pm 7 \%$	4
3	155 ± 5 %	3	$189\pm 8~\%$	4
4	190 ± 8 %	4	230 ± 10 %	4
5	186 ± 8 %	4	225 ± 9 %	4

Было проведено сравнение двух методов по воспроизводимости при помощи критерия Фишера. Для инструментального метода: $F_{\rm pac}=2,55 < F_{\rm Taбл}(95\%,9,9)=3,18$. Для визуального метода: $F_{\rm pac}=1,70 < F_{\rm Taбл}(95\%,9,9)=3,18$. Для обобщённых дисперсий $F_{\rm pac}=1,60 < F_{\rm Taбл}(95\%,45,45)=1,63$. Различие дисперсий этих двух методов не может быть признано значимым, поэтому можно считать, что оба метода одинаковы по воспроизводимости.

Таким образом, с учётом погрешностей оба метода дают сходные результаты. Отличия в значениях коэффициентов очищения, определённых при помощи разных методов, связаны с менее точной оценкой оттенков при помощи сравнительной шкалы, однако данный метод можно считать альтернативным и более доступным. В дальнейшем планируется расчёт коэффициентов очищения в опытах с использованием графитной смазки.

Работа выполнена при финансовой поддержке РХТУ им. Д. И. Менделеева. Номер проекта К-2020-007.

ЛИТЕРАТУРА

1. Технический регламент таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». С изм. на 2.12.2015. 255 с. 2. Об утверждении типовых норм бесплатной выдачи работникам смывающих и (или) обезвреживающих средств и стандарта безопасности труда «Обеспечение работников смывающими и (или) обезвреживающими средствами»: приказ Минздравсоцразвития России от 17.12.2010 № 1122н.

УДК 579.65

Л. И. Шапошникова, И. А. Буторова, К. И. Киенская, В. К. Касьянов

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

ОЦЕНКА ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ СВОЙСТВ ДЕЗОДОРАНТОВ

Парфюмерно-косметические средства играют важную роль в жизни человека. Косметика выполняет множество функций, является неотъемлемой частью ежедневного ухода за телом. Косметические товары придают красивый внешний вид и здоровое состояние волосам, коже. Декоративная косметика позволяет маскировать недостатки и выделить достоинства.

Созданный косметический продукт должен соответствовать требованиям ТР ТС 009/2011 О безопасности парфюмерно-косметической продукции [1], который гарантирует его химическую безопасность, отсутствие токсичности, микробиологическую чистоту, уровень рН. При этом методик определения потребительских свойств тех или иных косметических средств либо очень мало, либо не существует вообще. Производитель выбирает на своё усмотрение, какие показатели контролировать, а какие можно оставить без внимания.

Целью настоящего исследования является разработка метода оценки потребительских свойств дезодорантов. Объектом исследования были выбраны натуральные дезодоранты: «Энергия и свежесть» производителя Natura Siberica, представленный на рынке и образец дезодоранта, разработанный в косметической компании «DokaLab».

Поскольку основным назначением дезодорантов является борьба с неприятным запахом подмышечной зоны, вызванным продуктами жизнедеятельности микроорганизмов, для оценки потребительских свойств дезодорантов исследовали их антимикробную активность. Оценку данного показателя проводили в отношении естественной микрофлоры подмышечной зоны методом смывов и в отношении санитарно-показательных микроорганизмов (СПМ) методом диффузии в агар по величине зоны отсутствия роста на агаризованной среде тест-организмов Staphylococcus aureus FDA 209P и Pseudomonas aeruginosa ВКПМ — В-8243 [2–4]. Испытуемые дезодоранты проявили антимикробную активность в отношении естественной микрофлоры подмышечной зоны (таблица 1).

При этом в отношении СПМ у дезодорантов антимикробная активность не была обнаружена, что вероятно, обусловлено тем, что данные виды СПМ не являются характерными представителями микробиоты подмышечной зоны.

Таблица 1 **Показатели снижения обсеменённости подмышечной зоны**

Степень снижения общего количества естественной микрофлоры подмышечной зоны, %		
76,2±4,3		
76,6±4,5		

У группы добровольцев из подмышечной зоны методами классической микробиологии были выделены доминирующие морфотипы микроорганизмов и была оценена антимикробная активность дезодорантов по отношению к выделенным изолятам методом диффузии в агар. Было установлено, что дезодорант «Энергия и свежесть» проявил антимикробную активность в отношении 2-х выделенных штаммов из 11 исследованных вариантов, а дезодорант «DokaLab» в отношении 3-х выделенных видов.

По литературным данным известно, что подмышечную впадину преимущественно населяют грамполжительные аэробные бактерии *Staphylococcus epidermidis, Micrococcus luteus*, бактерии *p. Brevibacterium*, а также факультативно-анаэробные виды родов *Corynebacterium* и *Propionibacterium*. Исследования показали, что оба дезодоранта проявили антимикробную активность в отношении бактерий *Micrococcus luteus* ВКПМ В-6003 (рисунки 1–2).



Рис. 1 — Зоны ингибирования роста $Micrococcus\ luteus\ BK\Pi M\ B-6003\ для\ дезодоранта «Энергия и свежесть»$



Рис. 2 — Зоны ингибирования роста $Micrococcus\ luteus\ BK\Pi M\ B$ -6003 для дезодоранта «DokaLab»

- 1. Технический регламент таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции». С изм. на 2.12.2015. 255 с.
- 2. Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. Книга 1 / кол. авторов / Под ред. А. С. Лабинской, Е. Г. Волиной. М.: Бином, 2008. 1080 с.
- 3. ГФ XIV, ОФС.1.2.4.0011.15 Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар
- 4. МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Ю. С. Макеева, Т. В. Тихонова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480 г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Россия

ОСНОВЫ КОМПОЗИЦИИ ОЧИЩАЮЩИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВОЛОС НА БЕЗВОДНОЙ ОСНОВЕ

Рассмотрены рецептуры очищающих средств для волос на безводной основе. Предложен перечень ингредиентов, пригодных для применения в смываемых косметических средствах в качестве пенообразователей, связующих, биологически-активных добавок, кондиционирующих компонентов.

Ежедневно на рынке появляются новые косметические продукты с низким содержанием водной фазы или вовсе без неё, т. н. безводная косметика. Одна из идей, лежащих в основе безводных продуктов, заключается в создании более концентрированных средств, незаполненных и неразбавленных массой воды, которая неактивна. Вместо воды в них используются растительные ингредиенты и масла.

Данная работа посвящена изучению составов очищающих средств для волос на безводной основе. Такие продукты в английской литературе называются «bar» (брусок). На российском рынке они представлены в различных формах: округлые и плоские бруски, шайбы, таблетки, многоугольники и пр.

Безводные очищающие системы для волос представляют собой концентрат моющих и ухаживающих составляющих. Преимущество таких продуктов заключается в том, что преобладающая часть компонентов при комнатной температуре имеет твёрдую консистенцию. Это даёт возможность использования в составе ингредиентов, включение которых в жидкие шампуни может быть затруднительным или невозможным. Например, твёрдые растительные масла, глины, воски.

В качестве пенообразователей применяют смеси ионогенных и неионогенных поверхностно-активные веществ. Для изготовления безводных очищающих средств используют ПАВ в твёрдой форме. Основными являются лаурилсульфат натрия, кокосульфат натрия и более мягкие кокоилизетионат натрия и изелюкс, из них и их смесей изготавливают шампуни для сухой и чувствительной кожи головы. На базе проведённого анализа установлено, что в качестве неионогенных обычно применяют оксиэтилированные ПАВ. Ионогенные ПАВ вводят в концентрации 30 – 70 % по массе, количество неионогенных ПАВ варьируют от 10 до 25 %.

Моноэтаноламиды и диэтаноламиды жирных кислот C_{14} - C_{20} предпочтительно стеариновой кислоты, являются неионогенными ПАВ. Эти соединения используют в качестве связующего для обеспечения необходимой

степени твёрдости и для контроля растворимости в воде шампуня. Процент ввода может лежать в диапазоне от 10 до 40 % по массе.

Из биологически активных веществ растительного происхождения могут быть использованы настойки, экстракты, эссенции, масла. Также добавляют эфирные масла, гликозиды, протеины, витамины, каротиноиды, микроэлементы, ферменты [1].

Для достижения кондиционирующего эффекта применяют силиконы, поликватерниумы, растительные масла, воски, производные лецитина и ланолина, белковые гидролизаты [2].

Таким образом, на основе проанализированной научной и патентной литературы составлена таблица ингредиентного состава для изготовления безводных смываемых средств для волос (таблица 1).

Таблица 1 Основные компоненты очищающего средства для волос на безводной основе

No	Компонент	Диапазон содержания, %
1	Анионные ПАВ	30 - 70
2	Неионные ПАВ	10 - 25
3	Связующие компоненты	10 - 40
4	Биологически активные компоненты	10 - 20
5	Отдушка	0,5-2
6	Кондиционирующий компонент	1
7	Краситель	1

- 1. Башура А. Г., Половко Н. П. Технология косметических и парфюмерных средств. Х.: НФАУ «Золотые страницы», 2002. 272 с.
- 2. Trüeb R. M. Shampoos: Ingredients, efficacy and adverse effect // J Dtsch. Dermatol. Ges. 2007. V. 5. No. 5. P. 356–365. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06304.x

С. С. Золотарева, Т. В. Тихонова, А. Ф. Кривощепов

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

ВЛИЯНИЕ СОЛЕЙ ГУМИНОВЫХ КСЛОТ НА КАЧЕСТВО ВОДЫ ДЛЯ СМЫВАЕМЫХ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Изучено влияние гуминовых кислот на содержание ионов жёсткости в воде. Для рассмотренных систем «вода — соли гуминовых кислот» с использованием метода комплексонометрического титрования получены величины жёсткости. На основании проведённого исследования выявлено снижение содержания ионов жёсткости.

Вода имеет огромное значение для промышленности. Правильная водоподготовка позволяет выпускать более качественную продукцию и снижает затраты на ремонт оборудования, поэтому она особенно важна на предприятиях фармацевтической и косметической промышленности. Необходимо совершенствовать технологию подготовки воды не только за счёт создания новых приборов, но и за счёт введения в производство высокоэффективных реагентов и фильтрующих материалов. Это могут быть гуминовые вещества, прежде всего благодаря своей структуре, определяющей их физико-химические свойства [1, 2].

Натриевые и калиевые соли гуминовых кислот (NaГK и KГK) получали обработкой торфа низинного (OOO «Гарден Ритейл Сервис») с последующим определением концентрации. Методом комплексонометрического титрования систем «вода — соль гуминовых кислот» по ГОСТ 31954-2012 получены данные по величине ионов жёсткости в водной системе (таблица 1), на базе которых построена диаграмма умягчения воды солями гуминовых кислот (рисунок 1).

Таблица 1 Сравнительная таблица умягчения воды солями ГК

Содержание соли в системе, мг/л	Жёсткость системы NaГК- вода, мг-экв/л	Жёсткость системы КГК- вода, мг-экв/л
0	3,2182	3,2182
1	3,1043	3,1561
3	2,7594	2,9492
5	2,6646	2,7940
10	2,4059	2,5870
15	1,8109	2,0179
30	1,4228	1,6557

По табличным значениям построена диаграмма (рисунок 1), отражающая степень умягчения воды в зависимости от типа и концентрации вводимой соли.

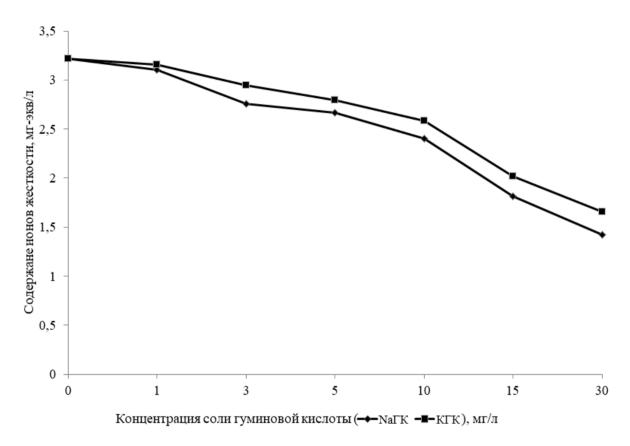


Рис. 1 – Диаграмма умягчения воды солями ГК.

На основании полученных результатов и литературных данных можно предложить вводить соли гуминовых кислот в смываемые косметические средства, эффективность применения которых напрямую зависит от качества воды.

- 1. Кульский Л. А., Строкач П. П. Технология очистки природных вод К.: Вища шк., 1986. 352 с.
- 2. Водоподготовка, анализ и рекомендации / А. Л. Бирюков [и др.] // Природообустройство, 2015. № 1. С. 19–22.

УДК 665.372:665.584.22

Ю. А. Зайцева, Т. В. Тихонова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КОСМЕТИЧЕСКИХ КРЕМ-ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ГУМАТ НАТРИЯ И ЛЕЦИТИН

В данной работе рассматриваются биологически активные вещества, используемые в фармацевтической, косметической и пищевой областях промышленности. Изучены данные по рыночному спросу на использование натуральных безопасных БАВ. Предложены методы определения уровня антиоксидантной активности в косметической композиций, имеющей в составе лецитин и гумат натрия.

Современная парфюмерно-косметическая промышленность не стоит на месте и во всём мире наблюдается тенденция к использованию натуральных ингредиентов в косметических композициях. Термин «натуральные ингредиенты» представляет такие соединения, которые были получены методами выделения из природного сырья, без применения методов химического синтеза. Не всегда они полезны для организма и, в частности, эпидермиса, однако к исключениям можно отнести фосфолипиды (лецитины) и гуминовые вещества (кислоты, соли), которые используются в фармацевтической и пищевой отраслях, сельском хозяйстве, а также постепенно проникают на сырьевой рынок для парфюмерно-косметической продукции.

Определение антиоксидантной активности (AOA) компонентов, содержащихся в косметической продукции, является ключевым фактором, позволяющим обозначить не только срок хранения, но также установить наличие определённого косметического эффекта: осветления открытых комедонов, пигментных пятен, укрепления местного иммунитета, а также улучшения оттенка кожи, устранения шелушений и снижения количества закрытых комедонов посредством воздействия на клетки эпидермиса.

Целью данного исследования является выбор способов определения уровня антиоксидантной активности гумата натрия и лецитина в косметических композициях. Были разработаны две базовые рецептуры крем-гелей, содержащие лецитин, который сшит на молекулярном уровне с акриловым сополимером натрия, придающим эмульсиям свойства гелей. В одну из рецептур был внесён раствора гумата натрия (содержание выделенных из низинного торфа гуминовых кислот составило 0,54 %) в качестве дополнительного антиоксидантного агента (таблица 1).

Для измерения уровня антиоксидантной активности представленных выше рецептур предлагается установить перекисные числа образцов. Выбор

метода связан с наличием в композициях липидной составляющей — кокосового масла и лецитина.

Таблица 1 **Базовые рецептуры крем-гелей**

Наумамарамуа кампамама	Массовая доля компонентов, %		
Наименование компонента	Образец № 1	Образец № 2	
Вода (дист.)	82,20	72,20	
Глицерин (дист.)	1,00	1,00	
Феноксиэтанол	0,80	0,80	
Масло кокосовое (раф. дез.)	10,00	10,00	
Лецигель (лецитин и акрилат сополимер натрия)	4,00	4,00	
Цетеарет А-25	2,00	2,00	
Натрия гумат (0,54 %)	-	10,00	

Перекисное число позволяет оценить количество накопленных перекисей и гидроперекисей в жирах и жиросодержащих композициях в процессе использования и хранения. Чем ниже данный показатель, тем выше антиоксидантная способность входящих в состав БАВ, способных ингибировать процессы окисления, посредством связывания свободных радикалов. Для определения АОА применяют и спектрофотометрические методы, которые характеризуются сравнительной дороговизной необходимого оборудования и реактивов.

Для определения перекисного числа целесообразно использование таких методов, как йодометрическое (визуальное) и потенциометрическое титрования по конечной точке. Представленные методы просты для применения в лабораторной практике, достоверны для композиций, содержащих растительные липиды, и стандартизированы международным научно-техническим сообществом, что обеспечивает высокую доступность и однозначную интерпретацию результатов проводимых испытаний в странах, поддерживающих международные стандарты ISO.

- 1. ГОСТ ISO 3960-2013. Жиры и масла животные и растительные. Определение перекисного числа. Йодометрическое (визуальное) определение по конечной точке. М.: Стандартинформ, 2014. 11 с.
- 2. ГОСТ ISO 27107-2016. Жиры и масла животные и растительные. Определение перекисного числа потенциометрическим методом по конечной точке титрования. М.: Стандартинформ, 2016. 11 с.

УДК 613.495

А. О. Новоселова, Т. В. Тихонова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва, Россия

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Из торфа щелочной экстракцией выделена натриевая соль гуминовой кислоты. Разработаны составы базовых косметических эмульсий и установлены их органолептические и физико-химические показатели. Определены перекисные числа эмульсий, в том числе содержащих натриевую соль гуминовой кислоты, по значениям которых показана способность к проявлению антиоксидантной активности гумата натрия.

Организм человека — сложная система, в которой происходит множество химических процессов, в частности, окислительно-восстановительные реакции. Последствием данных реакций является состояние «окислительного стресса» организма, в результате которого образуются свободные радикалы, и происходит сбой нормального клеточного функционирования. Для предотвращения пагубного действия свободных радикалов принято использовать антиоксиданты как синтетического, так и природного происхождения. В качестве потенциальных природных антиоксидантов можно выделить гуминовые вещества, которые также обладают множеством биологических свойств (антибактериальное, противогрибковое, антитоксичное и др.). Гуматы также привлекают доступностью и дешевизной.

В данной работе методом щелочной экстракции выделяли из торфа гумат натрия (NaГK). Йодометрическим титрованием [2] установлены величины перекисных чисел трёх базовых косметических эмульсий: без включения антиоксидантной добавки, с введением витамина Е в качестве антиоксиданта сравнения и с добавлением NaГK. Полученные результаты (рисунок 1) свидетельствуют о проявлении антиоксидантной активности гумата натрия в предложенных эмульсиях. Измерения проводились еженедельно в течение месяца. Исследуемые эмульсии подвергались ускоренному старению (хранение образцов при повышенной температуре) для установления динамики антиоксидантной активности веществ с течением времени. Параллельно установлены характеристики эмульсий по ГОСТ 31460-2012. Показатели (внешний вид, цвет, запах, рН, коллоидная стабильность) исследуемых эмульсий соответствовали ГОСТ 31460-2012 в условиях ускоренного старения.

По результатам исследований выявлено, что перекисное число во всех трёх эмульсиях увеличивается в процессе хранения, что свидетельствует об окислительных процессах, проходящих в них.

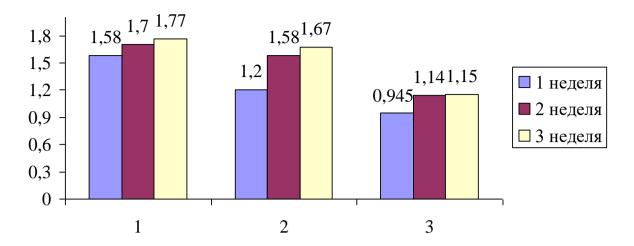


Рис. 1 — Сравнение перекисных чисел эмульсий, определяемых в течение месяца $(1-6e3 \text{ AO}, 2-c \text{ витамином E}, 3-c \text{ Na}\Gamma\text{K}).$

Как видно из диаграммы (рисунок 1), значения перекисных чисел эмульсии с введённым в неё гуматом натрия меньше, чем в двух других. Это свидетельствует о том, что гумат натрия проявляет большую антиоксидантную активность, чем широко зарекомендовавший себя витамин Е.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. ГОСТ 31460-2012 Кремы косметические. Общие технические условия.
- 2. ГОСТ ISO 3960-2013 Жиры и масла животные и растительные. Определение перекисного числа. Йодометрическое (визуальное) определение по конечной точке.

УДК 675.6.033

Д. С. Евдокимцева, В. В. Смагина, Д. С. Баранова

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

ОТРАБОТКА МЕТОДИКИ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ СВОЙСТВ ГИДРОФОБНЫХ ПОКРЫТИЙ

В данной работе приведен один из методов тестирования потребительских свойств, который в дальнейшем можно применять на производстве при оценке гидрофобности покрытий текстильных и кожаных изделий.

Гидрофобность является одним из важнейших показателей надёжности и качества. В поисках идеального гидрофобизатора промышленность продвинулась далеко вперёд. Сейчас на рынке можно найти бесчисленное множество средств, каждое из которых гарантирует высокую степень защиты как от попадающей на поверхность изделия воды, так и от грязи.

Первая проблема, с которой сталкивается как производитель, так и потребитель — водоотталкивающие свойства кожаного изделия. Отсутствие гидрофобного барьера говорит о том, что в изделии могут развиваться опасные микроорганизмы. Поэтому этот показатель позволяет проанализировать безопасность изделия. Особенно актуальным это становится в условиях резкого ухудшения инфекционной обстановки, появления высокопатогенных вирусов, обладающих высокой устойчивостью [1].

Для обеспечения водоотталкивающего барьера можно использовать гидрофобизаторы на водной основе органического происхождения. Такие гидрофобизаторы предпочтительнее с экономической точки зрения, и при этом водные растворители являются экологически безопасными. В качестве действующих веществ используют следующие соединения.

Кремнийорганические гидрофобизаторы. Отличаются дешевизной и эффективностью в эксплуатации. Гидрофобное действие кремнийорганических соединений объясняется образованием на поверхности материала тонкой пленки, возникающей за счёт взаимодействия активных групп гидрофобизатора и углеродными группами обрабатываемого материала [2].

Полимеры на основе фторированных углеводородов. Кожа, обработанная данным гидрофобизатором, имеет не только устойчивый эффект водоотталкивания, но и сохраняет гигиенические показатели. Но технология производственной обработки изделий громоздкая, поэтому выгоднее использовать средства, в составе которых данные соединения, самостоятельно.

Цель исследовательской работы — выяснить гидрофобные свойства кожаного изделия и провести сравнительный анализ гидрофобизирующих средств. Для того, чтобы разобраться в данном вопросе, были использованы композиции на водной основе со следующими составами:

- Образец № 1 фторированные гидрофобные смолы, эмульгатор, К-ПАВ < 5 %, вода;
- Образец № 2 гидрофобные полимерые смолы, эмульгатор, К-ПАВ, вода;
- Образец № 3 силоксаны модифицированные 5-15%, ЧАСы 1 2 %, этоксилаты жирных спиртов <1%, изопропанол <2%, дистиллированная вода > 80 %;
- Образец № 4 растворитель, деионизированная вода, полимеры.

Угол смачивания измерялся на заранее подготовленных образцах обработанной составами кожи с помощью микроскопа, объектив которого

связан с устройством USMO 1300 KP. Микроскоп снабжён искусственным освещением и камерой, которая захватывает устройством изображение капли и передаёт его на компьютер. Результаты опыта проиллюстрированы на рисунке 1.

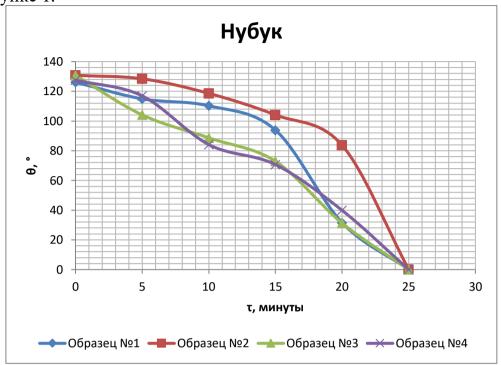


Рис. 1 – Обработка образца кожи гидрофобизаторами на водной основе.

Угол смачивания для каждого вида кожи различен. Более продолжительный опыт был с замшей и нубуком. Такой результат можно объяснить шероховатой поверхностью нубука и замши. При этом, как можно было увидеть, наилучшую гидрофобную обработку в опыте с нубуком обеспечивал гидрофобизатор, действующее вещество которого был силоксан. Можно предположить, что структура кремнийорганических соединений более плотная, чем у других веществ, что не позволяет капле проникнуть в кожаное изделие. Такая поверхность удерживает капли на поверхности более продолжительное время, чем в остальных случаях.

Данное исследование позволяет оценить вклад фторсодержащих соединений и их влияние на гидрофобизацию поверхности.

- 1. Панкова Е. А., Абдуллин И. Ш., Шарифуллин Ф. С. Применение нанотехнологий для гидрофобизации меховых материалов //Вестник Казанского технологического университета. 2012. Т. 15. № 23. С. 19 21.
- 2. Николаенко Г. Р., Минлебаева М. Н. Обзор существующих гидрофобизирующих материалов, используемых в легкой промышленности // Вестник Казанского технологического университета. 2015. Т. 18. № 17. С. 165 168.

О. В. Горшкова¹, Д. С. Гусаров²

¹АО «СВОБОДА», г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», г. Москва, Россия

СЕМЬ ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ РАЗРАБОТКИ НОВОЙ КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

От идеи до продукта: описание жизненного цикла и «экосистем» для создания косметических средств. Актуальные направления инноваций и регуляторные ограничения.

Косметическая промышленность является высокотехнологичной и наукоёмкой отраслью, уровень развития которой во многом определяется конкурентными преимуществами в НИОКР. При этом процесс, в ходе которого идеи рождаются, оцениваются и превращаются в новый косметический продукт имеет основные в общем-то классические стадии: от разработки стратегии до коммерциализации крупносерийного производства [1].

Создание эффективных косметических средств в значительной степени зависит от возможностей быстрого и относительно недорого подтверждения безопасности и заявляемых свойств. Производители компонентов и конечных косметических форм сталкиваются с необходимостью тестирования на всех стадиях жизненного цикла продукта.

Уже на этапе формирования концепции и постановки технического задания на разработку необходимо проведение сравнительных испытаний компонентов. Проектирование рецептур сопровождается практическими исследованиями подобранного комплекса биологически активных веществ. Это необходимо для определения доли их ввода в композицию средства учётом показаний его применений. Для принятия декларации о соответствии, дающей право производства и продажи косметической продукции, в соответствии с требованиями Технического регламента необходимо иметь в том числе и документы, подтверждающие потребительские свойства, заявленные в маркировке. На этапе продвижения продуктов на рынок возникает необходимость подтверждения целевых свойств для рекламных компаний. Дополнительные запросы на исследования формируются также при экспорте косметической продукции.

Обязательным условием конкурентоспособности косметической продукции является опережающее развитие в научно-исследовательской сфере, что требует глубокого понимания глобальных тенденций развития отрасли в целом, отдельных продуктовых и географических рынков, текущих и перспективных потребностей различных групп покупателей с развитием соответствующих инструментов [2].

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Samsonova T. Industrial Research Performance Management. Key Performance Indicators in the ICT Industry, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012. 464 p. doi: 10.1007/978-3-7908-2762-0.
- 2. Петрова А. М. Анализ и тенденции мирового рынка парфюмерно-косметической продукции // Наука без границ. 2018. № 2 (19). С. 29–31.

УДК:616.5-001.15

В. Д. Любимова¹, М. М. Шашкова¹, Е. Б. Караваева¹, О. В. Горшкова², Н. А. Елина²

 1 ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», г. Москва, Россия 2 АО «СВОБОДА», г. Москва, Россия

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИЙ СОЛНЦЕЗАЩИТНЫХ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Представлены подходы к разработке и изучению солнцезащитных свойств прямой эмульсии с добавлением веществ растительного происхождения, а также репеллентного средства IR3535®.

Современная концепция защиты кожи человека от солнечного излучения предполагает использование косметических средств широкого спектра действия. Композиции солнцезащитных средств, включающие неорганические УФ-фильтры в комбинации с органическими протекторами, поглощают и рассеивают ультрафиолетовый свет [1].

Для оценки эффективности защиты солнцезащитной косметики против кратковременных, но сильных воздействий УФ-излучения используют показатель SPF – фактор защиты от солнца. Значительное количество исследований подтверждают необходимость регулярного применения фотозащитных средств [2].

Выбор косметических форм разрабатываемых продуктов, целевое значение SPF, а также наличие дополнительных свойств осуществляли по результатам многоцентрового неинтервенционного исследования фотоадаптивного поведения и потребительских предпочтений.

С учётом результатов исследования разработаны композиции солнцезащитных эмульсий в виде спреев, в состав которых включены вещества растительного происхождения (масло каранджи Cosm'Oil). Растительные экстракты не только питают и улучшают структуру кожи, но и защищают от проникновения солнечного излучения, а в сочетании с УФ-фильтрами позволяют увеличить значение SPF косметических продуктов.

Наличие в экстрактах природных антиоксидантов — витаминов, фенольных групп и других компонентов, способствует подавлению свободнорадикальных реакций, возникающих при облучении [3, 4].

Композиция одного из разработанных косметических средств дополнена веществом с эффектом репеллента. В качестве репеллента использовали этилбутилацетиламинопропионат, зарегистрированный под товарным знаком IR3535®, который классифицирован как биопестицид, поскольку по своей природе и структуре близок к аминокислоте β-аланину. IR3535® обеспечивает долгосрочную защиту от комаров, рекомендован BO3.

Для полученных композиций косметических спреев были определены водородный показатель (pH), коллоидная стабильность, термостабильность, содержание сухих веществ. Полученные результаты подтвердили стабильность разработанных косметических композиций.

Эффективность и качество солнцезащитных средств зависит от многих факторов. Многообразие доступных солнцезащитных фильтров позволяет разрабатывать наиболее эффективные солнцезащитные средства.

- 1. Shaath N. Sunscreens. Regulations and Commercial Development. 3rd ed. Taylor & Francis Group, 2005. 976 p. doi: 10.1201/b14170
- 2. Ищенко А. А., Свиридова А. А. Солнцезащитные средства. II. Неорганические УФ-фильтры и их композиции с органическими протекторами // Известия ВУЗов, Серия Химия и Химическая Технология, 2006. Т. 49. № 12. С. 3–16.
- 3. Современные представления о фотопротекции / Д. В. Прохоров, О. А. Притуло, О. И. Жумыкина и др. // Вестник физиотерапии и курортологии/Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского. Евпатория, 2016. № 1 С. 54–57.
- 4. Gianeti M. D., Maia Campos P. M. B. G. The Benefits of a Combination of Active Antioxidant Substances. Molecules, 2014. V. 19. Iss. 11. P. 18268–18282. doi: 10.3390/molecules191118268

А. В. Варварычева¹, С. А. Сапегина¹, Е. Б. Караваева¹, А. Г. Ручкина¹, Н. Н. Каратаева²

 $^1\Phi\Gamma EOY$ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», г. Москва, Россия 2AO «СВОБОДА», г. Москва, Россия

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕСТИКИ ТВЁРДОГО ТУАЛЕТНОГО МЫЛА С РАЗЛИЧНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ДОБАВКАМИ

Представлены результаты изучения влияния стабилизаторов различной природы и природных минеральных добавок в составе белых сортов твёрдого мыла на их потребительские свойства.

Для предотвращения окислительных процессов, приводящих к утрате потребительских свойств твёрдого мыла, промышленность предлагает использовать довольно широкий ряд продуктов, представляющих собой индивидуальные вещества или их сложные смеси.

С целью оценки действия антиоксидантов было проведено ускоренное старение специально изготовленных образцов туалетного мыла из мыльной стружки (Sodium Palmate, Sodium Tallowate, Sodium Palm Kernelate 40:40:20) 78 % Московского Мыловаренного Завода г. Серпухов. Каждый изготовленный образец содержал одну из перечисленных далее функциональных добавок: Антал П-2, Неостаб, Акремон, Tinogard TT, Tinogard TL, ЭДТА 2Na, Covi-OX T 70 C, HEDP-4Na, НоваСОЛ СТ, ЭДТА 4Na, водно-глицериновые экстракты растений: побегов черники и листьев голубики. Мыльные бруски изготовлены на лабораторной установке Mini-Lab/6 фирмы «Маzzoni», включающей вальцовку, шнековую машину (экструдер) и штамп-пресс. Полученные образцы разделили на две группы: первую выдерживали в термокамере при температуре 39 °C в течение 45 дней, после чего сравнивали с контрольной группой, хранившейся это же время при комнатной температуре.

Как показал визуальный осмотр мыла, после термостатирования, образцы с антиоксидантами комплексного действия (Антал П-2, Неостаб S, Акремон), синтетическим фенольного типа (Tinogard TT), а также с комплексообразователями ЭДТА 2Na, HEDP-4Na приобрели единичные потемнения, в некоторых случаях отмечен посторонний неприятный запах. Образцы мыла с природными антиоксидантами (Covi-ox T 70 C, NovaSOL CT, представляющими витамин E или смесь витаминов E и C), а также с нативными экстрактами листьев голубики или побегов черники в условиях эксперимента сохранили исходный внешний вид и запах. Применение экстрактов из-за их густого тёмного цвета следует рекомендовать для стабилизации окрашенных сортов твёрдого мыла.

Для расширения производственных возможностей и с целью замены пигментной двуокиси титана в составе твёрдого мыла светлых тонов были изготовлены образцы с природным минеральным комплексом карбоната кальция и карбоната магния Omyacare S 70-KP (средний размер частиц 5.5 мкм) и Omyascrub S 20-KA (средний размер частиц 380 мкм), изготовленные Omya Madencilik Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Turkey). Физико-химические показатели полученного мыла приведены в таблице 1.

Таблица 1 Физико-химические показатели изготовленных образцов мыла с различными наполнителями [2]

Наполни- тель	Качественное число (масса жирных кислот в пересчёте на номинальную массу куска 100 г), г	Массовая доля содопродуктов в пересчёте на $Na_20,\%$	Массовая доля хлористого натрия,%	Первоначальный объём пены, см ³	Температура застывания жирных кислот, (титр), ⁰ С
Титановые белила	77,4	0,04	0,05	740	41,6
Omyacare S 70-KP	77,2	0,05	0,06	740	41,7
Omyascrub S 20-KA	77,1	0,06	0,06	750	41,7

Белизна брусков мыла была оценена с помощью спектрофотометра Datacolor mod.3880 с программным обеспечением «Павлин». Образец мыла с 0,6 % Omyascrub S 20-KA обладает белизной на уровне образца сравнения с титановыми белилами.

Полученные результаты позволяют рекомендовать продолжить работу в выбранном направлении для применения испытанных компонентов в производственных условиях.

- 1. Химия и технология в парфюмерно-косметической индустрии: Справочное издание [пер. с англ.] / под общей ред. Т. В. Пучковой. С-Пб: ПРОФЕССИЯ, 2016. 660 с.
- 2. ГОСТ 28546-2002 Мыло туалетное твёрдое. Общие технические условия. Минск: Межгос. совет по стандартизации, метрологии и сертификации. М.: ИПК Издательство стандартов, 2003. 12 с. УДК 547.979

А. А. Гудок, К. И. Кобраков

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», г. Москва, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ СТАБИЛИЗАЦИИ НАТУРАЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ – ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КОСМЕТИЧЕСКОЙ И ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЯХ

Обсуждаются методы стабилизации натуральных красителей. Приведены данные по исследованию сохранения количества бетацианов в различных образцах свекольного сока (натуральный сок, а также сок с добавлением функциональных ингредиентов) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Одной из наиболее динамичных и актуальных тенденций на современном потребительском рынке, является изменение предпочтений покупателя в сторону натуральных продуктов. Подобный тренд прослеживается во многих областях лёгкой промышленности, таких как парфюмерная, косметическая, пищевая и другие. При этом в условиях общей стагнации рынка ингредиентов существует группа, которая ежегодно показывает увеличение объёма продаж – красители. Согласно отчёту ФТС России за 2017 год, было импортировано 69,2 тыс. тонн красителей, что составило 485,5 млн долларов США, также импорт натуральных красителей и экстрактов увеличился до 79% (в 2016 году -60%). Всё это свидетельствует о том, что компоненты, имеющие натуральное происхождение, в ближайшем будущем смогут занимать лидирующие позиции наравне со своими синтетическими аналогами [2]. Но на сегодняшний день рынок синтетических красителей сильно превалирует над натуральными. Их широкое применение связано с высокой устойчивостью к изменениям рН среды и действию кислот, стабильностью к изменениям температуры и света, высокой красящей способностью, устойчивостью окраски при хранении продукта. К тому же в большинстве случаев они ощутимо дешевле натуральных. Однако существуют исследования о том, что синтетические красители могут вызывать аллергические реакции при контакте с кожей и слизистой оболочкой, заболевания почек и печени, являться канцерогенами и так далее [3].

Решением сложившейся ситуации может стать разработка комплексной технологии получения и стабилизации натуральных красителей, полученных биотехнологическим путём. Наиболее известным пигментами, которые продуцируются с помощью биосинтеза, являются: кантаксантин, астаксантин, рибофлавин, бета-каротин, меланин, ликопин и другие. Также современные возможности направленной эволюции микроорганизмов дают возможность интегрировать в различные биосистемы и другие натуральные красители, например бетациановые пигменты [1]. Для стабилизации

натуральных красителей применяют различные вещества, которые условно можно разделить как: консерванты, антиоксиданты и стабилизаторы.

Конечная цель настоящего исследования — разработать технологическое обеспечение стабильности натуральных красителей при хранении, которые будут использоваться в косметической, пищевой и других отраслях. В качестве стартовой модельной системы был выбран свекольный фугат, полученный центрифугированием сока столовой свеклы сорта «Бордо 237». Для этого были проведены исследования по определению количества бетацианов свекольного красителя методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в трёх образцах: 1) сок свеклы без дополнительной обработки (контроль); 2) сок с добавлением -токоферола и диоксида кремния; 3) сок с добавлением функциональной смеси полифосфата натрия и лимонной кислоты. Хранение образцов проводилось при температуре 4 ± 1 °C (холодильная камера). Результаты настоящего исследования были систематизированы и занесены в таблицу (таблица 1).

Таблица 1 Суммарное содержание бетацианов в исследуемых образцах

	Суммарное содержание бетацианов, мг/дм ³		
Вариант образца	Срок хранения, сутки		
	1	5	
1	$462 \pm 1,6$	$379 \pm 1,3$	
2	507 ± 1.8	$494 \pm 1,2$	
3	$514 \pm 2,0$	$503 \pm 1,6$	

- 1. Dueber Bioproduction of a betalain color palette in Saccharomyces cerevisiae / P. S. Grewala, C. Modavib, Z. N. Russc [et al.] // Metabolic Engineering. 2018. No. 45. P. 180–188.
- 2. Обзор аналитических данных по российскому рынку пищевых ингредиентов // bake.ingredients.pro URL: https://clck.ru/MKBna (дата обращения: 15.02.2019).
- 3. Титова Н. Д. Выявление аллергических реакций in vitro к пищевым красителям у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 3. С. 38–43.

У. В. Дробышева¹, И. Н. Бычкова¹, Н. А. Елина²

 $^1\Phi\Gamma \mbox{БОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», г. Москва, Россия; <math display="inline">^2\mbox{AO}$ «СВОБОДА», г. Москва, Россия

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОСМЕТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ С ПРОИЗВОДНЫМИ ХЛОРОФИЛЛА

По результатам исследования потребительских предпочтений выбрана форма косметического продукта, в качестве активного компонента которого использован хлорофиллин. С использованием источника естественного излучения света и диагностического прибора состояния кожи разработаны методики оценки фотостабильности и протокол исследования эффективности продукта.

Применение лазерной фотодинамической терапии (ФДТ) и фотосенсибилизаторов в косметических продуктах является перспективным направлением для коррекции инволюционных изменений кожи. Согласно литературным данным, ФДТ может применяться для коррекции морщин, улучшения тона и рельефа кожи, а также для уменьшения признаков фотостарения и при терапии микробных инфекций [1, 2].

В качестве фотосенсибилизаторов в топических и дерматологических средствах находят применение производные хлорофилла, которые обладают антибактериальными, противовоспалительными и тонизирующими свойствами [3].

Для разработки косметических композиций с производными хлорофилла было проведено исследовании потребительских предпочтений, в соответствии с результатами которого была выбрана косметическая форма продукта, а именно дневной крем. Традиционный тип эмульсии, применяемый для данной формы продукта, представляет собой прямую эмульсию. В результате проведённой работы был разработан набор косметических рецептур с разным количественным содержанием производных хлорофилла, а также с добавлением различных активных компонентов.

Исследованы физико-химические и органолептические показатели разработанных рецептур, подтверждены их термическая и коллоидная стабильности. С использованием источника естественного излучения (облучатель ультрафиолетовый ОУФк-05 «Солнышко», Россия) и диагностического прибора состояния кожи (Multi Skin Test Center MC 750/1000, Германия) была разработана методика оценки фотостабильности, а также протокол исследования эффективности продукта.

Проведённые испытания позволили установить комбинацию фотосенсибилизатора с дополнительными активами, обладающую выраженным

косметическим эффектом, таким как уменьшение тактильной неровности и повышение упругости кожи.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Бейманова М. А., Потекаев Н. Н., Петунина В. В. Современное состояние методов коррекции инволюционных изменений кожи и место фотодинамической терапии среди них // Biomedical photonics. 2019. № 4. Т. 8. С. 28–35.
- 2. Lovell J. F., Liu T. W. B., Chen J., Zheng G. Activatable Photosensitizers for Imaging and Therapy // Chem. Rev. 2010. V. 110. P. 2839–2857.
- 3. Шляхтин С. В., Трухачева Т. В. Возможности и перспективы использования производных хлорофилла для создания эффективных и безопасных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии. Обзор литературы // Вестник фармации. 2010. № 2 (48). С. 87–106.

УДК 544.77.023.523

М. С. Батырева¹, М. М. Демкина¹, А. Г. Ручкина¹, Н. А. Елина²

¹ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», г. Москва, Россия; ²АО «СВОБОДА», г. Москва, Россия

СТАБИЛЬНОСТЬ КОСМЕТИЧЕСКИХ ЭМУЛЬСИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ГИАЛУРОНАТ НАТРИЯ

В работе представлены результаты исследования стабильности прямых эмульсий на основе оксиэтилированных эмульгаторов Triceteareth-4 Phosphate, PEG-4 Polyglyceryl-2 Stearate, содержащих гиалуронат натрия с разным молекулярным весом. В качестве инструментальной оценки стабильности и срока годности косметической эмульсии разработан способ на основе анализа морфологии.

В косметической промышленности актуален вопрос разработки экспресс-методики оценки стабильности дисперсных систем, содержащих биологически активные вещества. Сохранение узкого распределения частиц по размерам на протяжении всего заявленного срока годности продукции является важным показателем стабильности [1, 2].

Одним из популярных компонентов, входящих в состав эмульсионных продуктов, является гиалуронат натрия – натриевая соль гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота играет важную роль в коже, при

применении в косметических средствах она образует на поверхности кожи тонкую газопроницаемую плёнку, при этом существенно снижая трансэпидермальную потерю воды и повышая гидратацию кожи [3].

В качестве активного компонента в работе использовался гиалуронат натрия при фиксированном значении ввода с разным молекулярным весом (3 Da, 0,5-1 MDa, 1,7 MDa и смесь гиалуроната натрия с разным молекулярном весом). Состав эмульсионной композиции определялся, основываясь на принципах гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ). Для приготовления эмульсии использовались традиционно применяемые в косметических составах неионогенные эмульгаторы: Triceteareth-4 Phosphate, PEG-4 Polyglyceryl-2 Stearate (Clariant). В качестве масляной фазы использовались Isopropyl Myristate, PPG-3 Benzyl Ether Myristate, Caprylic/Capric Triglycerides.

По результатам исследований термической и коллоидной стабильности [4], а также физико-химических показателей (рН, вязкость, содержание сухих веществ и др.), отобраны стабильные эмульсии. Для моделирования поведения композиции в различных условиях хранения применялись методы термоциклов (хранение при температурах -20 °C и +42 °C) и ускоренного старения. Динамику размеров дисперсной фазы композиций в данных условиях определяли с помощью лазерного дифракционного анализатора SALD-2300 (Shimadzu).

Полученные результаты зависимостей распределения частиц дисперсной фазы по размерам позволяют сделать выбор оптимального молекулярного веса гиалуроната натрия для прогнозирования стабильности эмульсионной композиции. В качестве инструментальной оценки стабильности и срока годности косметической эмульсии разработан способ на основе анализа морфологии.

- 1. Химия и технология в парфюмерно-косметической индустрии: Справочное издание [пер. с англ.] / под общей ред. Т. В. Пучковой. СПб: ПРОФЕССИЯ, 2016. 660 с.
- 2. Плетнев М. Ю. Технология эмульсий. Гидрофильно-липофильный баланс и обращение фаз. Учебное пособие. СПб, 2018. 96 с.
- 3. Хабаров В. Н., Бойков П. Я. Биохимия гиалуроновой кислоты. М., $2016.\ 292\ c.$
- 4. ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии. М.: Издательство стандартов, 1992. 4 с.

С. А. Саидбеков¹, Е. А. Малкова¹, А. Г. Ручкина¹, Н. В. Путина²

 1 ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», г. Москва, Россия; 2 ООО «БИГ», г. Москва, Россия

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОДНО-СПИРТОВЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ПОРОШКА ХНЫ SANAM (BAKHT RAWAN & SONS, Pakistan)

В работе представлены новые данные по спектрофотометрическому изучению водно-спиртовых извлечений из растительного порошка хны SANAM (BAKHT RAWAN & SONS, Pakistan), предназначенной для окрашивания волос. Несмотря на широкое косметическое использование порошков хны, в каждом конкретном случае остаются неизвестными как чистота растительного сырья, так и его красящая способность.

Порошок хны (henna) получают из высушенных листьев кустарника Лавсония неколючая (*Lawsonia inermis* L.), распространённого в тропическом климате Африки, Индии, Среднего Востока. Для традиционного окрашивания кожи (включая боди-арт), волос, ногтей, а также шёлковой и шерстяной ткани используют пасту, приготовленную из порошка. Основным красящим веществом листьев лавсонии считают 2-гидрокси-1,4-нафтохинон (lawson), содержание которого в высушенных листьях всего 1–1,5 %. В составе порошка обнаружены: таннины галловой кислоты, флавоноиды (лютеолин, апигенин) и их гликозиды [1]. Известно, что закрепление окраски происходит в результате процессов окисления красящих субстанций, что затрудняет длительное использование красящих средств на основе экстрактов хны.

В косметологии хна применяется не только для окрашивания кожи и волос, но и при лечении некоторых дерматологических заболеваний, а также для укрепления волос и предупреждения образования перхоти. Хна обладает выраженными лечебными свойствами, описанными в рецептах народной медицины и гомеопатии. Антисептическая, противовоспалительная, противоопухолевая и пр. фармацевтические активности хны до настоящего времени являются объектом широких исследований [2].

С целью выбора оптимального метода извлечения и сохранения красящих свойств жидких композиций на основе хны, нами была проведена работа по изучению водно-спиртовых извлечений из порошка хны SANAM (BAKHT RAWAN & SONS, Pakistan, mfg.date: 01.12.2017; exp.date: 01.12.2020).

Экстракцию проводили водно-этанольными (30–70 %) смесями. Электронные спектры поглощения экстрактов показали наличие нескольких характерных полос поглощения 285 (π - π * электронные переходы бензольных

и хиноидных структур), 330 (ароматические гидроксилсодержащие структуры), 400 нм (n- π * электронные переходы хиноидной карбонильной группы) [3]. Тонкослойная хроматография (TCX) на бумаге с элюентом: этанол – 25 %-ный аммиак — вода (1:1:1) показала отсутствие примесей посторонних красящих веществ. ТСХ экстрактов на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F254 элюированием в системе растворителей: хлороформ — этилацетат — муравьиная кислота — (3:6:1) [4] дала разделение на три пятна с R_f = 0,15; 0,31; 0,90, последнее из которых окрашено.

Изучено влияние концентрации этанола, температуры, длительности нагревания и кислотности среды на эффективность принятой температурной экстракции. Контроль эффективности извлечения определяли по интенсивности полосы поглощения при 400 нм на фотометре КФК-3. Кривые зависимости интенсивности поглощения от изменяемого параметра носят классический характер. Получены оптимальные режимы экстракции.

Показана эффективность экстракции при использовании ультразвуковой ванны «Сапфир - 1,3» с рабочей частотой 35 кГц, при этом получены более насыщенные экстракты, чем при режимах длительного нагревания.

В докладе обсуждаются результаты оценки устойчивости красящих составов, содержащих стабилизаторы.

- 1. Vankar P. Sh., Shukla D. New Trends in Natural Dyes for Textiles. Woodhead Publishing, 2019. 368 p. doi: 10.1016/C2017-0-03994-0
- 2. Al-Snafi A. E. A Review On Lawsonia Inermis: A Potential Medicinal Plant // Int. J. Curr. Pharm. Res. 2019. V. 11. Iss. 5. P. 1–13. doi: 10.22159/ijcpr.2019v11i5.35695
- 3. J. B. Harborne (Ed.) The Flavonoids: Advances in Research Since 1986. Chapman & Hall, London, U.K. 1994. 676 p.
- 4. Pharmacognostic specifications and lawsone content of Lawsonia inermis leaves / R. Charoensup, T. Duangyod, C. Palanuvej [et al.] // Pharmacogn. Res. 2017. V. 9. Iss. 1. P. 60–64. doi: 10.4103/0974-8490.199775.

Е. В. Соболева¹, Н. В. Долгова², Д. Н. Кузнецов¹, К. И. Кобраков¹

¹ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», г. Москва, Россия ²ООО «ФТКОСМЕТИК», г. Москва, Россия

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА СОЗДАНИЯ КРАСЯЩИХ КОСМЕТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ РАСЧЁТА И ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ЦВЕТА

В работе впервые разработан методический подход к получению красящих косметических композиций (эмульсионных красящих составов для колорирования волос и аквагрима) под заданный цветовой эталон, основанный на применении компьютерных систем расчёта рецептур красящих составов, исключающий влияние субъективного фактора индивидуального цветовосприятия человека.

Известно, что для создания красящих косметических композиций различного назначения, обладающих широкой колористической гаммой во многих случаях, используется трудоёмкий эмпирический подход создания цвета, требующий серьёзных временных и материальных затрат.

В настоящем докладе обсуждаются результаты разработки и применения на примерах эмульсионных красящих составов для колорирования волос и аквагрима метода получения красящих косметических композиций под заданный цветовой эталон, основанного на применении компьютерных систем расчёта рецептур красящих составов, исключающий влияние субъективного фактора индивидуального цветовосприятия разработчика.

В работе использованы спектрофотометр YS 3060 компании 3NH с программным обеспечением, предоставленным компанией ДанВэл+, и спектрофотометр Datacolor mod.3880 с программным обеспечением «Павлин».

На примере эмульсионных красящих составов для колорирования волос показано, что триада катионных красителей (Basic Yellow 57, Basic Red 76, Basic Blue 99) создаёт более широкий цветовой охват, чем нитрокрасители (HC Yellow 2, Rodol Henp, HC Blue 2), что позволяет получить насыщенные цвета широкой цветовой гаммы, при этом заданный цвет лучше всего воспроизводить с использованием базы катионных красителей.

Для разработки цветовой серии аквагрима, выпускаемого компанией ООО «ФТКОСМЕТИК», был разработан комплекс калибровочных образцов для компьютерного расчёта рецептур.

В качестве базовых колорантов использованы: диоксид титана (R-706), сажа (Unipure Black LC 989), жёлтый пигмент (Unipure Yellow LC 124), синий краситель (Blue Azur W 6004), красный пигмент (Red LC 3079).

Разработанный метод позволяет получить практически любой заданный цвет аквагрима, при этом значительно (в 50–100 раз) сократить время на его создание.

С использованием разработанного метода получено 17 образцов аквагрима, прошедших необходимую сертификацию и выпущенных в торговую сеть.

Научное издание

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Сборник научных трудов

Выпуск 190

Текст репродуцирован с оригиналов авторов

Подписано в печать 13.02.2020 г. Формат 60×84 1/16. Усл. печ. л. 14,4. Уч.-изд. л. 14,1. Тираж 150 экз.

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева Издательский центр Адрес университета и издательского центра: 125047 Москва, Миусская пл., д. 9