

На правах рукописи



Колпаксиди Александр Павлович

**Разработка инъекционной лекарственной формы противоопухолевого
препарата на основе производного индолокарбазола ЛХС-1269**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор

Краснюк Иван Иванович

Официальные оппоненты:

Блынская Евгения Викторовна – доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», лаборатория технологии лекарственных препаратов, заведующий лабораторией

Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный институт (МНОИ), Центр регенеративной медицины, научно-производственный участок, начальник участка.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «10» июня 2026 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy b-p., d. 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор

Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности на планете, снижения продолжительности и качества жизни, экономической нагрузки на систему здравоохранения. Несмотря на достижения медицины, из года в год растет число фиксируемых случаев онкологических заболеваний, из-за чего рак часто называют «патологией века» или «истинной болезнью современности». Применение противоопухолевых препаратов – важнейший и наиболее распространенный метод лечения злокачественных новообразований в современной медицине. Заболевание возникает из-за перерождения здоровых клеток, поэтому требуется избирательное действие противоопухолевого препарата: он должен воздействовать на патологические клетки и, по возможности, не влиять на здоровые, либо действовать на них намного меньше. В связи с многообразием злокачественных заболеваний и важностью этой проблемы становится очевидным, что создание новых противоопухолевых средств, избирательно нацеленных на патологические клетки и ткани – важная задача для современной науки.

Одним из перспективных классов противоопухолевых средств являются производные индолокарбазола. Индолокарбазолы – это уникальный класс индольных алкалоидов природного или синтетического происхождения, которые обладают целым рядом терапевтических свойств – противоопухолевой, антибактериальной, противопаразитарной, противовирусной, иммуномодулирующей активностью. При этом наиболее значимым эффектом является их противоопухолевое действие. Особенность механизма действия этих препаратов заключается в способности взаимодействовать с несколькими мишенями и индуцировать различные пути гибели опухолевых клеток. Для индолокарбазолов к таким мишеням обычно относятся ДНК, ферменты топоизомеразы и протеинкиназы C, которые отвечают за регулирование основных аспектов клеточного метаболизма, включая прогрессирование клеточного цикла.

Несмотря на перспективность данного класса соединений, на текущий момент разрешено для медицинского применения лишь одно производное индолокарбазола – мидостаурин, который одобрен американским Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) под торговым наименованием (ТН) Rydapt® (Novartis Pharmaceuticals, Швейцария). В России данный лекарственный препарат (ЛП) зарегистрирован под ТН Митикайд® (ЛП-005927).

В лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России разработан оригинальный способ получения производных индолокарбазола с противоопухолевой активностью. С использованием этого метода было синтезировано и изучено уже несколько сотен производных индолокарбазола, из которых для дальнейших исследований было выбрано несколько активных соединений с различными углеводными остатками. Одним из таких соединений является ЛХС-1269. Но оно практически нерастворимо в воде и других фармацевтических растворителях, что представляет собой большую проблему при разработке инъекционной лекарственной формы (ИЛФ).

Степень разработанности темы исследования

ЛХС-1269 — оригинальный и запатентованный препарат. В лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России активно ведутся исследования по созданию ИЛФ ЛХС-1269. Ранее была предложена липосомальная лекарственная форма (ЛЛФ) для данного соединения, которая, однако, обладает рядом недостатков:

- включение гидрофобного лекарственного средства (ЛС) в везикулы ограничено размером липидного бислоя и, следовательно, для обеспечения терапевтической дозы необходимо введение ЛЛФ в больших объемах;
- изготовление ЛЛФ сложное и дорогое и требует наличия специального оборудования;
- ЛЛФ имеет ряд проблем, связанных со стабильностью продукта в процессе хранения из-за наличия в составе ненасыщенного фосфолипида, способностью липосом к коагуляции и слиянию.

В связи с вышеуказанным, а также с целью расширения возможной номенклатуры лекарственных форм (ЛФ) ЛХС-1269, проводятся работы по созданию новой ИЛФ для указанного соединения.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – разработка ИЛФ ЛХС-1269.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. На основании технологических и химико-фармацевтических исследований выбрать оптимальный состав ИЛФ ЛХС-1269.
2. Разработать технологию получения устойчивой при хранении ИЛФ ЛХС-1269.

3. Разработать методики качественного и количественного анализа для контроля качества ИЛФ ЛХС-1269.

4. Выбрать показатели качества для стандартизации ИЛФ ЛХС-1269 и исследовать ее стабильность в процессе хранения.

5. Подготовить проект нормативной документации на разработанную ИЛФ ЛХС-1269.

Научная новизна

В результате проведенных исследований впервые создана традиционная ИЛФ оригинального отечественного противоопухолевого препарата на основе производного индолокарбазола ЛХС-1269. Разработан оптимальный состав и способ получения ИЛФ ЛХС-1269, которые имеют ряд особенностей, обусловленных наличием гидрофобных свойств у объекта исследования. Разработаны методики качественного и количественного анализа для контроля качества ИЛФ ЛХС-1269 и выбраны показатели качества для ее стандартизации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость данной диссертационной работы заключается в обосновании выбора оптимального состава и способа получения новой ИЛФ ЛХС-1269, представляющего собой гидрофобное соединение, нерастворимое в большинстве фармацевтических растворителей. Доказано и экспериментально обосновано применение использованных технологических подходов для получения ИЛФ ЛХС-1269. Приведенный в работе практический материал может служить теоретической базой для разработки ИЛФ других гидрофобных соединений.

В ходе реализации задач исследования создана ИЛФ гидрофобного производного индолокарбазола ЛХС-1269. На основании выбранных показателей качества проведена стандартизация и составлен проект нормативной документации на ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг». Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в деятельность лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Разработанная ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для

инъекций 25 мг» проходит доклинические исследования.

Методология и методы исследования

Методологическую основу диссертационной работы составили научные труды отечественных и зарубежных специалистов в области фармацевтической технологии и фармацевтической химии. В процессе исследования использованы:

- фармакотехнологические методы: изменение pH, «удаление растворителя» для получения твердой дисперсии (ТД), лиофилизация, сорастворение, солюбилизация, стерилизующая фильтрация;
- комплекс методов химико-фармацевтического анализа: определение растворимости, потенциометрия, вискозиметрия, спектрофотометрия (СФМ) в ультрафиолетовой (УФ) и видимой области, гравиметрия.
- математические методы анализа и обработки результатов экспериментальной работы.

Личный вклад автора

Вклад автора данного диссертационного исследования заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования и является определяющим. Автором осуществлен выбор направления исследования, определены его цели и задачи с их последующей экспериментально-теоретической реализацией, вплоть до обсуждения их в профильной научной литературе; получены различными методами модели ЛФ ЛХС-1269; создана и стандартизирована ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг», изучена ее стабильность в процессе хранения; разработаны и валидированы СФМ-методики ее качественного и количественного анализа; проведена статистическая обработка полученных результатов, а также внедрены результаты диссертационного исследования в практику.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты исследований по разработке состава и технологии получения стабильной при хранении ИЛФ ЛХС-1269.
2. Методики качественного и количественного анализа ИЛФ ЛХС-1269.
3. Показатели качества для стандартизации ИЛФ ЛХС-1269 и результаты изучения ее стабильности в процессе хранения.

Степень достоверности и апробация результатов

При проведении экспериментальной работы использованы современные методы физико-химического исследования (определение растворимости, прямая потенциометрия (ионометрия), вибрационная вискозиметрия, спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области, гравиметрия, газожидкостная хроматография с пламенно-ионизационным детектором, высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометром). Все исследования были проведены в соответствии с нормативной документацией, на сертифицированном и поверенном оборудовании, с использованием сертифицированных реактивов и вспомогательных компонентов. Результаты статистически обрабатывались в соответствии с общей фармакопейной статьей ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2016, что позволяет считать их достоверными.

Результаты проведенных исследований представлены на научных мероприятиях международного и всероссийского уровня: на XXVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (6–9 апреля 2020 г., Москва, Россия); VII международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», организованный советом по науке при Фонде Нурсултана Назарбаева и Южно-Казахстанской медицинской академией (10–11 декабря 2020 г., Шымкент, Казахстан); очно-заочной IX Международной научно-практической конференции «Беликовские чтения»; III Международном симпозиуме «Innovations in Life Sciences» («Инновации наук для жизни», 27–28 мая 2021 г., г. Белгород, Россия).

Апробация диссертационного исследования состоялась на совместном заседании кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, протокол №10 от 24 апреля 2025 г.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследований по разработке технологии получения ИЛФ ЛХС-1269 успешно внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт №490 от 10.09.2024 г.) и в деятельность

лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт №1 от 27.01.2025 г).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пункту 2 паспорта специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Данное диссертационное исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательских работ (НИР) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01201261653), а также в рамках НИР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» № 114112440113 «Аналитические исследования потенциальных противоопухолевых соединений; стандартизация отобранных веществ и созданных на их основе лекарственных форм; разработка нормативной документации (ФСП)» (2017–2019 гг.) и № АААА-А20-120031190013-9 «Фармацевтическая разработка и доклинические исследования оригинальных инновационных лекарственных средств с улучшенным профилем безопасности для лечения злокачественных новообразований» (2020–2022 гг.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования автором опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 иная публикация; 4 работы опубликованы в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 128 листах машинописного текста, содержащем 27 таблиц (23 в тексте и 4 в Приложениях) и 17 рисунков. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, две главы собственных экспериментальных исследований, общие выводы и список литературы, приложения. Список литературы состоит из 127 источников, в том числе 55 – на иностранном языке.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объектом исследований являлась активная фармацевтическая субстанция (АФС) ЛХС-1269 – индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионов-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамид (рисунок 1), синтезированная в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, патент РФ №2667906. Субстанция ЛХС-1269 – аморфный порошок оранжевого цвета без запаха, легко растворимый в диметилформамиде (ДМФА) и диметилсульфоксиде (ДМСО), мало растворимый в ацетоне и бензоле, очень мало растворимый в спирте этиловом 95%, нерастворимый в воде, метилеи хлористом (дихлорметане) и хлороформе.

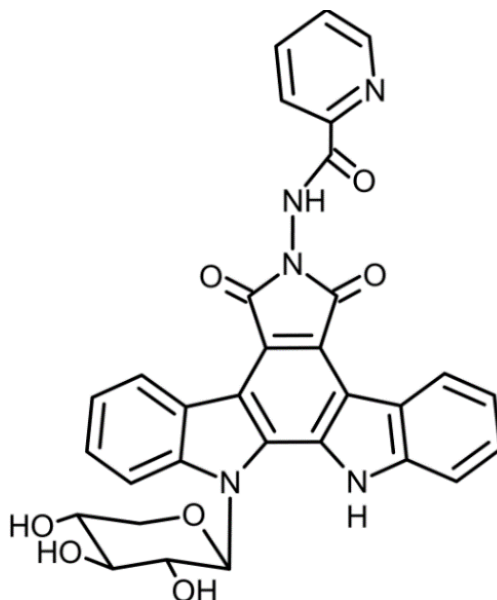


Рисунок 1 – Структурная формула ЛХС-1269

Использовались различные вспомогательные вещества (ВВ): вода для инъекции, спирт этиловый 95%, спирт бензиловый, ацетон ЧДА, хлороформ ХЧ, ДМСО ЧДА, Kollidon® 12 PF и Kollidon® 17 PF (низкомолекулярные марки поливинилпирролидона), Kolliphor® P188 BIO, Lutrol® F68 и Эмукол 268 (полосамеры), Kollisolv® PEG40 (низкомолекулярный жидкий полиэтиленгликоль), Montanox™ 20 (полисорбат), Soluplus® (привитой сополимер), соевые фосфатидилхолины S PC и гидрогенизированный S PC-3.

При создании ИЛФ ЛХС-1269 использовали реактивы и субстанции, соответствовавшие всем требованиям нормативной документации (ГОСТы, ТУ, фармакопейные статьи ГФ РФ XV издания, Ph. Eur. 11.0, USP46-NF41).

Все исследования были проведены в соответствии с нормативной документацией, на сертифицированном и поверенном оборудовании

Технологические методы исследования

Получение водорастворимой формы ЛХС-1269 методом изменения pH и образования солевых форм. К навеске АФС добавляли раствор с определенным значением pH, после непрерывно встряхивали не менее 10 мин при температуре (20 ± 2) °С.

Получение модели ИЛФ ЛХС-1269 с применением технологии ТД. Для приготовления ТД ЛХС-1269 использовали метод удаления растворителя.

Получение модели ИЛФ ЛХС-1269 с применением соразтворителей и солюбилизаторов. Навеску АФС ЛХС-1269 растворяли с использованием различных органических растворителей согласно модельным прописям при постоянном перемешивании на магнитной мешалке, добавляли солюбилизаторы, воду для инъекции и другие ВВ.

Методы анализа инъекционной лекарственной формы ЛХС-1269

Качественное определение ЛХС-1269 проводилось с использованием метода СФМ в УФ и видимой области спектра (ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях») в сравнении электронного спектра поглощения (ЭСП) исследуемого образца с ЭСП стандартного образца (СО).

Количественное содержание ЛХС-1269 в моделях ЛФ было определено посредством метода СФМ в УФ и видимой области спектра с применением СО при длине волны 317 ± 2 нм. Оптическая плотность анализируемого образца измерялась с использованием спирта 95% в качестве раствора сравнения.

Определение pH растворов осуществлялось потенциометрически, согласно ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия». Предварительно проводили калибровку pH-метра и измеряли значение pH воды для инъекций. Измерения показателя осуществляли в диапазоне температур 20–25 °С.

Определение плотности проводили согласно ОФС.1.2.1.0014 «Плотность» по методу 1.

Определение динамической вязкости анализируемых образцов проводили в интервале температур 21–25 °С с применением вибрационного вискозиметра по методике, приведенной в техническом руководстве прибора.

Определение этанола проводили методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) в соответствии с ОФС.1.2.3.0034 «Определение спирта этилового в лекарственных средствах».

Определение родственных примесей проводили разработанным лабораторией

химико-фармацевтического анализа ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в соответствии с ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получение водорастворимой формы ЛХС-1269 с использованием подхода «Изменение pH и образование солевых форм»

Была проведена оценка влияния pH среды на структуру исследуемого соединения и растворимости субстанции ЛХС-1269 в кислотах и щелочах. Результат приведен в таблице 1.

Таблица 1 – Растворение субстанции ЛХС-1269 в растворах с различным pH

Раствор	pH	Внешний вид раствора
Водные растворы NaOH	13,0–10,0	Прозрачный красный раствор, обесцвечивается в течение 1–2 сек с выпадением белого осадка
Водный раствор ацетата натрия	9,0–8,0	Прозрачный красный раствор, обесцвечивается в течение 5 мин с выпадением белого осадка
Водные растворы HCl	5,0–3,0	Мутный желтый раствор

Субстанция ЛХС-1269 растворяется в щелочных средах, однако образование раствора красного цвета с его дальнейшим обесцвечиванием можно объяснить структурными изменениями (разрушение хромофорных групп атомов) в молекуле ЛХС-1269. В кислой среде субстанция растворяется не полностью.

На основе полученных результатов сделан вывод, что pH ИЛФ не должна быть щелочной (более 7). Также не допускается сдвиг среды в щелочную сторону во время изготовления ИЛФ. В связи с низкой растворимостью ЛХС-1269 в кислой среде данный подход далее не исследовался.

Получение модели инъекционной лекарственной формы ЛХС-1269 с применением технологии твердых дисперсий

С учетом технологических требований метода и физико-химических свойств ЛХС-1269 и исследуемых носителей для получения органического раствора были выбраны ацетон и хлороформ.

Экспериментальным путем была установлена методика растворения субстанции и носителей. Их растворяли по отдельности: субстанцию ЛХС-1269 – в ацетоне (с получением раствора с теоретической концентрацией 2,5 мг/мл), носитель – в хлороформе

(65 мг/мл). При растворении ЛХС-1269 в ацетоне смесь обрабатывают в ультразвуковой (УЗ) ванне для ускорения процесса. Далее полученные растворы переносят в емкость с плоским широким дном с целью обеспечения максимального испарения жидкости.

В результате исследования технологических параметров подобран режим отгона растворителей, который заключается в постепенном снижении давления от атмосферных значений до 50 ± 5 мбар при установленной температуре водяной бани 65 ± 2 °С по мере концентрирования смеси и досушивании полученной ТД до постоянной массы, равной сумме масс АФС и носителя.

После отгона растворителей при использовании в качестве носителя ТД Kollidon® обоих марок отмечается образование пористой массы, в остальных случаях формируются пленки на дне и боковых стенках рабочей емкости.

В таблице 2 приведены исследуемые модельные составы ИЛФ ЛХС-1269 с концентрацией АФС 5 мг/мл, приготовленных с использованием технологии ТД. Указанные в таблице компоненты расположены в порядке их введения в смесь. К ТД ЛХС-1269 согласно прописям прибавляют спирт этиловый 95% и перемешивают до получения прозрачного раствора, за исключением модельных составов №1 и №7. Далее частями при постоянном перемешивании смеси на магнитной мешалке при скорости вращения элемента 230–250 об/мин вводят воду для инъекций до 100%. При быстром добавлении воды, т.е. введении всего или большей части ее объема сразу, наблюдается помутнение раствора. Кроме того, до добавления воды в модели 4, 5, и 6 вводят ВВ (соразтворители, солюбилизаторы, стабилизаторы).

На основании полученных данных сравнительного исследования модельных композиций ИЛФ ЛХС-1269 прозрачный раствор получен только при использовании в качестве материала-носителя Kollidon® 17 PF в конечной концентрации 20% и соразтворителя спирта этилового в концентрации 20% (состав №2).

Таблица 2 – Модельные составы ИЛФ ЛХС-1269

№ модели ИЛФ	Состав вспомогательных компонентов модели ИЛФ		Внешний вид
	Компонент	Концентрация, %	
1	Kollidon® 17 PF	40	Мутный раствор желтого цвета
2	Kollidon® 17 PF	20	Прозрачный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	20	
3	Kollidon® 17 PF	20	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	10	

Продолжение таблицы 2

4	Kollidon® 17 PF	20	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	10	
	Спирт	1	
	ПЭГ400	6,6	
	Kolliphor® P188	2,5	
5	Kollidon® 17 PF	20	При добавлении 1/2 объема воды образуется прозрачный раствор, при дальнейшем введении оставшейся части воды раствор мутнеет
	Спирт этиловый	10	
	Спирт	1	
	ПЭГ400	12,4	
6	Kollidon® 17 PF	20	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	10	
	ПЭГ400	12	
	Montanox™ 80	2,5	
7	Kollidon® 17 PF	20	Мутный раствор желтого цвета с творожистым осадком
	Kollisolv®	20	
8	Kollidon® 12 PF	20	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	20	
9	Эмуксол® 268	10	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	20	
10	Kolliphor® P188	5	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	15	
11	Lutrol® F68	20	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	20	
12	S PC-3	20	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	20	
13	S PC	20	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	20	
14	Soluplus®	20	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый	20	

В связи с низкой устойчивостью водно-спиртового раствора ЛХС-1269 для повышения стабильности и увеличения срока хранения разработанной модели ИЛФ предложено его сублимационное высушивание с учетом содержания спирта этилового. Перед лиофилизацией раствор фильтруют, при этом потери ЛС на полиэфирсульфоновом фильтре составляют не более 3%. Стерильный раствор дозируют по 3 мл во флаконы

вместимостью 20 мл. Теоретическое количественное содержание ЛХС-1269 во флаконе – 15 мг.

В результате сублимационного высушивания получен лиофилизат светло-желтого цвета. Регидратацию лиофилизата проводят водой для инъекций и водно-спиртовым раствором. Установлено, что прозрачный раствор получается при использовании водно-спиртового раствора с концентрацией спирта этилового 10%. Раствор остается прозрачным на протяжении 24 ч после разведения до 200 мл водой для инъекций.

Таким образом, была получена экспериментальная серия №221121 ЛФ на основе ТД ЛХС-1269 с содержанием ЛС $16,88 \pm 0,24$ мг, которую передали для дальнейших биологических исследований.

Получение модели инъекционной лекарственной формы ЛХС-1269 с использованием соразтворителей и солюбилизаторов

При наличии в прописи ДМСО растворение субстанции проводят в данном растворителе, после в смесь вводят остальные компоненты. При иных способах приготовления наблюдается помутнение смеси.

К навеске ЛС при постоянном перемешивании на магнитной мешалке добавляют необходимые растворители согласно экспериментальной прописи. В отдельной емкости растворяют навеску солюбилизаторов в воде для инъекций в соответствии с прописями до получения прозрачного бесцветного раствора. Для ускорения процесса растворения смесь нагревают на водяной бане до 50–60 °С. Далее в органический раствор ЛХС-1269 частями при постоянном перемешивании вводят полученный водный раствор солюбилизаторов. В моделях №5, №11 и №13 растворы солюбилизаторов сразу добавляют к субстанции. В образующуюся смесь веществ постепенно добавляют воду для инъекций до получения раствора с концентрацией ЛХС-1269 5 мг/мл. Теоретическая концентрация ЛС в образцах составляет 0,5%. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Композиции моделей ИЛФ ЛХС-1269, полученных с использованием солюбилизаторов

№ модели	Состав вспомогательных компонентов модели ЛФ		Внешний вид
	Компонент	Концентрация, %	
1	Спирт этиловый 95%	15	Мутный раствор желтого цвета
	Kollidon® 17 PF	10	
	ПЭГ400	5	
	Kolliphor® P188	5	
2	Спирт этиловый 95%	15	Прозрачный раствор желтого цвета
	Kollidon® 17 PF	20	
	Kolliphor® P188	5	

Продолжение таблицы 3

3	Спирт этиловый 95%	10	
	Kollidon® 17 PF	20	
	Kolliphor® P188	5	
4	Спирт этиловый 95%	5	
	Kollidon® 17 PF	20	
	Kolliphor® P188	5	
5	Kollidon® 17 PF	20	Прозрачный раствор желтого цвета, быстро мутнеющий
	Kolliphor® P188	5	
6	ДМСО	4	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый 95%	5	
	Kollidon® 17 PF	20	
	Kolliphor® P188	5	
7	ДМСО	4	
	Спирт этиловый 95%	5	
	Kollidon® 17 PF	20	
	Kolliphor® P188	5	
8	ДМСО	5,5	Прозрачный раствор желтого цвета
	Спирт этиловый 95%	16	
	Kollidon® 17 PF	20	
9	ДМСО	2	
	Спирт этиловый 95%	20	
	Kollidon® 17 PF	20	
	ПЭГ400	20	
	Kolliphor® P188	5	
10	Спирт бензиловый	2	Мутный раствор желтого цвета
	Kollidon® 17 PF	11	
	ПЭГ400	45	
11	Kollidon® 17 PF	20	
	ПЭГ400	10	
	Kolliphor® P188	5	
12	Спирт бензиловый	2	
	Kollidon® 17 PF	20	
	ПЭГ400	10	
	Kolliphor® P188	5	
13	Kollidon® 17 PF	20	
	ПЭГ400	10	
	Montanox™ 20	10	
14	Спирт бензиловый	2	
	Kollidon® 17 PF	20	
	ПЭГ400	10	
	Montanox™ 20	10	
15	Спирт этиловый 95%	10	
	Спирт бензиловый	2	
	Kollidon® 17 PF	20	
	ПЭГ400	10	
	Kolliphor® P188	5	

Продолжение таблицы 3

	Montanox TM 20	10	
16	Спирт этиловый 95%	10	
	Спирт бензиловый	2	
	Kollidon [®] 17 PF	20	
	ПЭГ400	15	
	Kolliphor [®] P188	5	
	Montanox TM 20	5	
17	Спирт этиловый 95%	15	
	Спирт бензиловый	2	
	Kollidon [®] 17 PF	20	
	ПЭГ400	15	
	Kolliphor [®] P188	5	
	Montanox TM 20	5	
18	Спирт этиловый 95%	20	Прозрачный раствор желтого цвета
	Спирт бензиловый	2	
	Kollidon [®] 17 PF	20	
	ПЭГ400	15	
	Kolliphor [®] P188	5	
	Montanox TM 20	5	
19	Спирт этиловый 95%	20	Мутный раствор желтого цвета
	Спирт бензиловый	2	
	Kollidon [®] 17	20	
	ПЭГ400	15	
	Kolliphor [®] P188	5	

На основе полученных результатов для биологического изучения были отобраны следующие композиции ЛФ ЛХС-1269: №2, №3, №4, №8, №9 и №18.

По результатам технологических и химико-фармацевтических исследований была выбрана композиция, содержащая в качестве соразтворителей гидрофобной субстанции ЛХС-1269 ДМСО и этанол и солубилизатора-комплексобразователя Kollidon[®] 17 PF в массовом соотношении ЛХС-1269/ДМСО/этанол/Kollidon[®] 17 PF 1/11/32/40 с концентрацией ЛС в водном растворе 5 мг/мл. Биологические исследования показали высокий профиль эффективности и безопасности для данной композиции, и, в отличие от модели на основе ТД, она не требует сложных и дорогостоящих технологических стадий при изготовлении.

Разработка технологии получения инъекционной лекарственной формы «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг»

Лиофилизация водного раствора ЛХС-1269

Выбранная модель ИЛФ ЛХС-1269 представляет собой водный раствор, который

неустойчив и через несколько суток мутнеет. В связи с этим была рассмотрена возможность его стабилизации посредством лиофилизации. Для сублимационного высушивания раствора ЛХС-1269 применяли режим, характеризующийся длительным выдерживанием препарата при $-(45-47)^\circ\text{C}$, что обусловлено наличием в составе органических растворителей с низкой точкой эвтектики. Перед лиофилизацией стерильный водный раствор ЛХС-1269 дозировали по 3 мл во флаконы вместимостью 20 мл. Во время лиофилизации при достижении температуры -35°C отмечалось образование на поверхности замороженной массы куполообразной пленки, после чего начиналось расслоение высушиваемой массы. В результате процесс лиофилизации прекращали.

Поскольку сублимационное высушивание водного раствора ЛХС-1269 было признано затруднительным, предложено получение стабильной ИЛФ ЛХС-1269 в виде концентрата для приготовления раствора для инъекций, состоящего из смеси ЛС, ДМСО, 95% этанола и Kollidon® 17 PF и разводимого водой для инъекций непосредственно перед введением. Состав концентрата на флакон представлен в таблице 4, из которой видно, что номинальная масса содержимого флакона составляет 2,11 г. Также экспериментальным путем было выяснено, что для создания необходимой концентрации ЛХС-1269 во флаконе концентрат следует дозировать по 2,1 мл.

Таблица 4 – Состав ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг» на флакон

Компонент ИЛФ	Масса компонента, г	Содержание компонента, %
ЛХС-1269	0,025	1,2
ДМСО	0,275	13,1
Этанол 95%	0,810	38,1
Kollidon® 17 PF	1,000	47,6

Технологические стадии изготовления инъекционной лекарственной формы «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг»

В процессе получения концентрата выделяют следующие основные технологические стадии:

1. приготовление раствора ЛХС-1269.
2. приготовление раствора Kollidon® 17 PF.
3. приготовление концентрата и его фильтрация.
4. дозирование концентрата и упаковка.

С использованием разработанной технологии наработаны 3 экспериментальные серии ЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг», показатели качества которых представлены в таблице 5.

Образцы данных серий применялись для дальнейших исследований, в том числе были заложены на хранение с целью оценки стабильности разработанной ИЛФ.

Таблица 5 – Показатели качества экспериментальных серий ЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг»

Показатели	Серия		
	011119	010220	010121
Описание	Вязкая прозрачная жидкость желтого цвета		
Содержание ЛХС-1269 во флаконе, мг	25,4±0.20	25,7±0,26	23,8±0.19
pH раствора	3,9±0,15	3,9±0,13	4,0±0,15
Вязкость, мПа·с	8,4±0,43	8,5±0,33	7,8±0,79

Примечание: Вязкость раствора с теоретической концентрацией ЛХС-1269 5 мг/мл, получаемого после разбавления концентрата водой для инъекций

Разработка методик контроля качества разработанной инъекционной лекарственной форме ЛХС-1269

Для качественного и количественного анализа разработанной ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг» использовался СФМ-анализ в УФ (200–400 нм) и видимой (400–760 нм) областях.

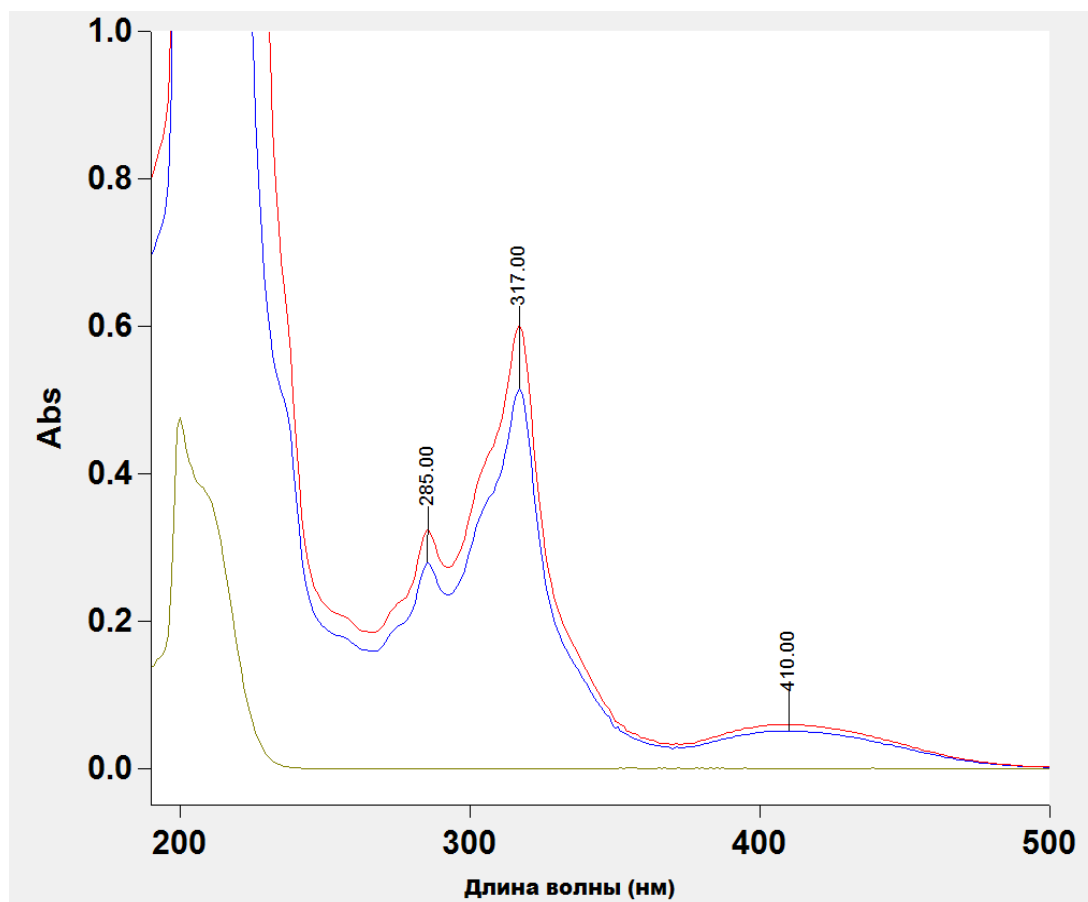


Рисунок 2 – График зеленого цвета – ЭСП раствора Kollidon® 17 PF (0,00013 мг/мл) и ДМСО (0,00003 мг/мл); график синего цвета – ЭСП раствора СО (0,0048 мг/мл); график красного цвета – ЭСП раствора ЛФ (0,005 мг/мл)

Разработка методики качественного определения ЛХС-1269 в инъекционной лекарственной формы

Согласно ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях», абсорбционную СФМ в УФ и видимой областях спектра применяют для определения подлинности ЛС путем:

1. указания положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба ЭСП испытуемого раствора; расхождение между наблюдаемыми и указанными длинами волн в максимумах и минимумах поглощения не должно обычно превышать ± 2 нм;

2. сравнения ЭСП испытуемого раствора и раствора СО; в указанной области спектра должно наблюдаться совпадение положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба;

3. другие варианты применения, оговоренные в частных ФС.

Специфичность СФМ-анализа разработанной ИЛФ позволяет использовать и первый, и второй подходы. Второй является более предпочтительным, так как позволяет избежать ошибок, связанных с систематическими погрешностями разных приборов. Он предполагает сравнение ЭСП в области от 200 до 500 нм испытуемого раствора и раствора СО, в качестве которого использовали раствор субстанции ЛХС-1269. Такой подход снижает возможные систематические и случайные ошибки.

Методики приготовления испытуемого образца и раствора СО созданы с учетом рекомендации ГФ XV по величине интервала оптической плотности и данных, полученных при изучении соблюдения соединением закона Бугера-Ламберта-Бера.

Раствор СО готовили по следующей методике. Около 6 мг (точная навеска) ЛХС-1269 растворяют в 1 мл ДМСО, прибавляют около 10 мл спирта этилового 95%, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят спиртом этиловым 95% до метки и перемешивают (раствор А). 1 мл полученного раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят этиловым 95% до метки спиртом и перемешивают (раствор Б). Раствор использовать свежеприготовленным.

Испытуемый раствор готовили по следующей методике. К содержимому флакона добавляют спирт этиловый 95% до полного растворения содержимого, количественно переносят полученный раствор в колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки спиртом этиловым 95% и перемешивают (раствор А). 1 мл полученного раствора А переносят в мерную колбу на 50 мл, доводят до метки спиртом этиловым 95% и перемешивают. Раствор использовать свежеприготовленным.

Раствор сравнения – спирт этиловый 95%.

Разработка и валидация методики количественного определения ЛХС-1269 в инъекционной лекарственной форме

В качестве аналитической выбрана длина волны, при которой пик ЛХС-1269 имеет наибольшее разрешение и интенсивность. Наиболее интенсивное поглощение наблюдается в максимуме при $\lambda_{\max} = 317 \pm 2$ нм.

Исследуемый образец и раствор СО готовят по той же что и для качественного анализа. Раствор сравнения – спирт этиловый 95%. Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора относительно раствора сравнения на спектрофотометре в указанном максимуме поглощения. Толщина оптического слоя – 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора СО относительно раствора сравнения.

Используя полученные данные, вычисляют содержание ЛХС-1269 во флаконе (X, мг) по формуле:

$$X = A \times a \times P / A_0 \times 25,$$

где: A – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора СО; a – навеска СО, мг; P – содержание ЛХС-1269 в СО, %.

По результатам валидационной оценки по характеристикам «специфичность», «линейность», «правильность», «прецизионность» установлено, что разработанная методика применима для количественного определения ЛХС-1269 в ИЛФ в диапазоне концентраций ЛС 80–120 %.

Стандартизация и мониторинг стабильности в процессе хранения инъекционной лекарственной формы ЛХС-1269

В соответствии с особенностями разработанной ИЛФ и требованиями ГФ XV были выбраны такие показатели качества, как описание, подлинность, степень окраски (цветность), прозрачность, видимые механические включения, количественное определение, однородность дозирования, извлекаемый объем, pH, спирт этиловый, родственные примеси, стерильность, пирогенность. (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели качества ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг».

Показатели	Методы	Норма
Описание	Визуально	Вязкая прозрачная жидкость желтого цвета. Возможна слабая зеленая флуоресценция.
Подлинность	УФ-СФМ	ЭСП испытуемого раствора и раствора СО, приготовленных для количественного определения, в

Продолжение таблицы 6

		области от 250 до 500 нм должны иметь максимумы поглощения при одних и тех же длинах волн.
Степень окраски (цветность)	УФ-СФМ, толщина кюветы – 1 см	Длина волны, при которой наблюдается максимум поглощения в видимой области спектра – 317 ± 2 нм, значение оптической плотности и допустимые отклонения – $0,536 \pm 0,053$.
Прозрачность	ГФ XV	При добавлении к содержимому флакона 20 мл воды и интенсивном встряхивании в течение 5 мин должен образовываться раствор, не отличающийся по прозрачности от воды.
Видимые механические включения	ГФ XIV	Препарат должен выдерживать требования ГФ XIV ОФС.1.4.2.0005.18 «Видимые механические включения в лекарственных препаратах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».
Количественное определение	УФ-СФМ	Содержание ЛХС-1269 в одном флаконе должно быть от 22,5 мг до 27,5 мг.
Однородность дозирования	УФ-СФМ	Отклонение от номинального содержания для 10 проанализированных флаконов должно быть не более 10%.
Извлекаемый объем	ГФ XV	Не менее номинального – 2,1 мл.
pH	ГФ XV, потенциометрически	от 3,8 до 4,2.
Спирт этиловый	ГФ XV, ГЖХ	Не более 0,810 г на флакон.
Родственные примеси	ГФ XV	Любая единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5 %. Сумма примесей – не более 2,0 %.
Стерильность	ГФ XV	ИЛФ должна быть стерильной.
Пирогенность	ГФ XV	ИЛФ должна быть апиrogenной.

Для изучения стабильности и установления срока годности 3 наработанные серии ИЛФ ЛХС-1269 были заложены на хранение при комнатной температуре от 15 до 25 °С. Из данных таблиц 7 и 8 видно, что в процессе хранения не наблюдались значимые изменения в показателях качества. Проведенные исследования позволили установить предварительный срок годности для препарата «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг» 18 мес. Изучение стабильности и срока годности препарата продолжаются.

Таблица 7 – Изучение стабильности ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг».

Наименование показателя	Норма	Срок хранения, мес.	Результаты контроля качества		
			Серии		
			011119	010220	010121
Описание	Вязкая прозрачная жидкость желтого цвета. При добавлении воды для инъекций до 5 мл образуется прозрачный раствор желтого цвета	0	Соответствует норме		
		3			
		6			
		9			
		12			
		18			
		24			
Содержание ЛХС-1269 во флаконе, мг	25	0	25,39	25,70	23,80
		3	25,41	25,67	23,81
		6	25,37	25,71	23,83
		9	25,39	25,68	23,78
		12	25,38	25,65	23,80
		18	25,38	25,69	23,79
		24	25,36	25,67	23,77
Значение pH	3,8 – 4,2	0	3,90	3,90	4,00
		3	3,85	3,90	4,10
		6	4,05	3,85	3,90
		9	4,00	3,95	3,85
		12	3,95	4,05	4,05
		18	4,05	4,00	4,15
		24	3,90	3,90	3,90
		24	4,15	3,95	4,15

Таблица 8 – Изучение стабильности ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг» по показателю родственные примеси спустя 24 месяца хранения

Норма	Результаты контроля качества		
	Серии		
	011119	010220	010121
Любая единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5 %. Сумма примесей – не более 2,0 %	ЛХС-1269-X – 0,16; ЛХС-1269-Y – 0,25; Σ – 0,41.	ЛХС-1269-X – 0,16; ЛХС-1269-Y – 0,25; Σ – 0,41.	ЛХС-1269-X – 0,16; ЛХС-1269-Y – 0,25; Σ – 0,41.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационной работы создана ИЛФ гидрофобного производного индолокарбазола ЛХС-1269. На основании выбранных показателей качества проведена стандартизация и составлен проект нормативной документации на ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг». Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в деятельность лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Разработанная ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг» проходит доклинические исследования.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основе проведенных исследований установлен оптимальный состав ИЛФ ЛХС-1269, включающей в качестве сорастворителей гидрофобной субстанции ЛХС-1269 ДМСО и этанол и солюбилизатора Kollidon® 17 PF в массовом соотношении ЛХС-1269/ДМСО/этанол/Kollidon® 17 PF 1/11/32/40.
2. Разработана технология получения ИЛФ ЛХС-1269 в виде концентрата: «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг».
3. Разработаны методики качественного и количественного СФМ-анализа ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг». Для качественного анализа предложен СФМ-метод сравнения испытуемого раствора ЭСП с ЭСП СО, либо анализ ЭСП испытуемого раствора по указанным положениям максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба. Количественное определение предложено проводить СФМ-методом при длине волны 317 ± 2 нм с использованием СО.
4. Были выбраны показатели качества для стандартизации ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг». В результате изучения устойчивости разработанной ИЛФ установлен предварительный срок ее хранения – 18 месяцев.
5. Подготовлен проект нормативной документации на ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Актуальным является масштабирование технологии получения препарата «ЛХС-

1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг» с его последующим внедрением в углубленное доклиническое изучение.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

После прохождения доклинических испытаний ИЛФ «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг» может быть рекомендована для клинических исследований. Разработанная ИЛФ также может исследована для применения как ЛФ для инфузий.

СПИСОК РОБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дмитриева, М.В. Оценка растворимости фармацевтической субстанции производного индолокарбазола в различных растворителях / М.В. Дмитриева, Бу Лугень, **А.П. Колпаксиди**, О.Л. Орлова, И.И. Краснюк // XXVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы в сборнике материалов, Москва, 6–9 апреля 2020 года. – 2020. – Т. 6. – С. 57.

2. Применение различных технологических подходов для повышения растворимости гидрофобного производного индолокарбазола / **А.П. Колпаксиди**, М.В. Дмитриева, И.И. Краснюк // Международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации»: Тезисы в сборнике «Вестник ЮКМА», Шымкент, 10–11 декабря 2020 г. – 2020. – Т. 3. – С. 159–160.

3. Разработка модели лекарственной формы гидрофобного производного индолокарбазола ЛХС-1269 на основе твердой дисперсии / **А.П. Колпаксиди**, М.В. Дмитриева, И.И. Краснюк // III международный симпозиум «Innovation in life sciences»: Тезисы в сборнике материалов, Белгород, 28–28 мая 2021 г. – 2021. – С.120–122.

4. **Колпаксиди, А.П.** Противоопухолевые препараты на основе производных индолокарбазола / **А.П. Колпаксиди**, М.В. Дмитриева, И.В. Ярош, И.И. Краснюк // **Фармация и фармакология.** – 2021. – №9(4). – С. 252–265. [Scopus].

5. Development of a technology for producing a stable injectable dosage form of a hydrophobic indolocarbazole derivative / **A.P. Kolkpaksidi**, M.V. Dmitrieva, I.I. Krasnyuk, [et al.] // **International Journal of Applied Pharmaceutics.** – 2021. – V. 13. – №. 6. – P. 232–5. [Scopus].

6. Разработка модели инъекционной лекарственной формы гидрофобного производного индолокарбазола посредством применения технологии солюбилизации / **А.П. Колпаксиди**, М.В. Дмитриева, И.И. Краснюк // IX Международная научно-практическая конференция «Беликовские чтения»: Статья в сборнике материалов,

Пятигорск, 3-4 декабря 2021 г. – 2021. – С. 145-153.

7. **Колпаксиди, А.П.** Применение технологии твердой дисперсии для получения модели инъекционной лекарственной формы производного индолокарбазола / **А.П. Колпаксиди, М.В. Дмитриева, О.Л. Орлова, Л.В. Эктова, И.И. Краснюк** // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2022. – № 11(4). – С. 73–78. [Scopus].

8. **Колпаксиди, А.П.** Получение водорастворимой формы гидрофобного производного индолокарбазола с использованием комплекса солюбилизаторов / **А.П. Колпаксиди, М.В. Дмитриева, Л.Л. Николаева, О.Л. Орлова, И.И. Краснюк** // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2023. – № 12(1). – С. 70–75. [Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС – Активная фармацевтическая субстанция

ВВ – Вспомогательное вещество

ДМСО – Диметилсульфоксид

ДМФА – Диметилформамид

ИЛФ – Инъекционная лекарственная форма

ЛС – Лекарственное средство

ЛФ – Лекарственная форма

ПЭГ – Полиэтиленгликоль

СО – Стандартный образец

СФМ – Спектрофотометрия

ТД – Твердая дисперсия

ТН – Торговое наименование

УФ – Ультрафиолет

ХЧ – Химически чистый

ЧДА – Чистый для анализа

ЭСП – Электронный спектр поглощений