

**ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава  
России**

**ОТЧЕТ**

**О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ**

**«РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕКТРАЛЬНЫХ  
МЕТОДОВ АНАЛИЗА ПРИ ЭКСПЕРТИЗЕ КАЧЕСТВА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

**ЭТАП II**

**«ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СПЕКТРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ  
АНАЛИЗА С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ И ЯМР ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОДЛИННОСТИ,  
ЧИСТОТЫ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

Начальник лаборатории СМА  
доктор химических наук Н.Е. Кузьмина

## Актуальность исследования

- Необходимость внедрения в контроль качества лекарственных средств современных высокотехнологичных методов анализа, особенно прямых, которые не требуют использования ФСО.
- Корректировка существующих норм содержания элементных контаминантов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах из-за изменений в нормативной и методологической документации (замена для фармацевтической продукции ПДК суточными ПДК с учетом терапевтической дозы препарата и пути его введения в организм; тенденция введения индивидуальных норм наряду с общими для отдельных ЛРС).

## Цели и задачи исследования

**Цель** – применение спектральных методов анализа (ЯМР и ИСП-МС) для подтверждения подлинности лекарственных средств, в том числе представляющих собой сложные и рацематные смеси, и для оценки риска потребления элементных контаминантов, присутствующих в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья.

### **Задачи:**

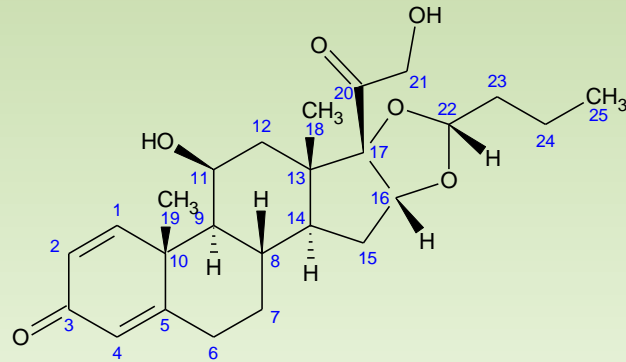
- 1) Разработка методики определения диастереомерного состава различных лекарственных форм будесонида методом ЯМР без использования стандартных образцов.
- 2) Применение метода ЯМР для идентификации и количественного определения компонентов фармацевтической субстанции «Гентамицина сульфат» без использования стандартных образцов.
- 3) Получение структурно интерпретированных ЯМР спектров ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) соединений из «Перечня ЖНВЛП с целью внесения их в «Атлас спектров ЯМР лекарственных субстанций».
- 4) Использование «Атласа спектров ЯМР лекарственных субстанций» для подтверждения подлинности ЛС из «Перечня ЖНВЛП».
- 5) Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в нативных продуктах на основе ЛРС.

## Задачи исследования

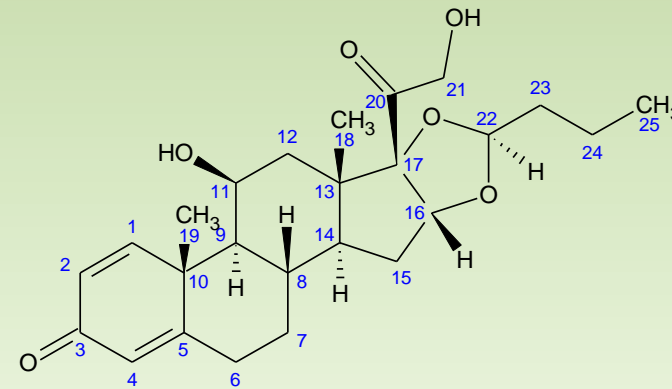
- 6) Исследование синергизма и антагонизма накопления тяжелых металлов, алюминия и мышьяка в различных представителях нативных продуктов на основе лекарственного растительного сырья.
- 7) Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой содержания эссенциальных, условно эссенциальных и токсичных элементов в лекарственных растительных препаратах «семена тыквы» различных производителей.
- 8) Оценка методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой степени перехода тяжелых металлов, алюминия и мышьяка из сопряженных почв в семена тыквы.
- 9) Изучение методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой распределения элементных токсикантов по различным морфологически частям тыквы.
- 10) Анализ метаболизма в организме человека органических и неорганических форм мышьяка, содержащихся в слоевищах ламинарии.
- 11) Разработка методики селективного определения органических и неорганических форм мышьяка в лекарственном растительном сырье.

# Разработка методики определения диастереомерного состава различных лекарственных форм будесонида методом ЯМР (№1)

эпимер 22*R*



эпимер 22*S*



Будесонид - синтетическое соединение семейства глюкокортикоидов, представляет собой рацематную смесь двух эпимеров (22*R* и 22*S*). По фармакологическим свойствам эпимер 22*R* в несколько раз более активен по сравнению с эпимером 22*S*.

Разработаны 4 варианта методики идентификации и количественного определения эпимеров 22*R* и 22*S* будесонида (растворитель ДМСО-*d*6 и CDCl<sub>3</sub>, ядро <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) в фармацевтической субстанции, спреях назальном, вагинальных свечах и таблетках на основе будесонида.

**Соответствие результатов измерения методами ЯМР и ВЭЖХ:**

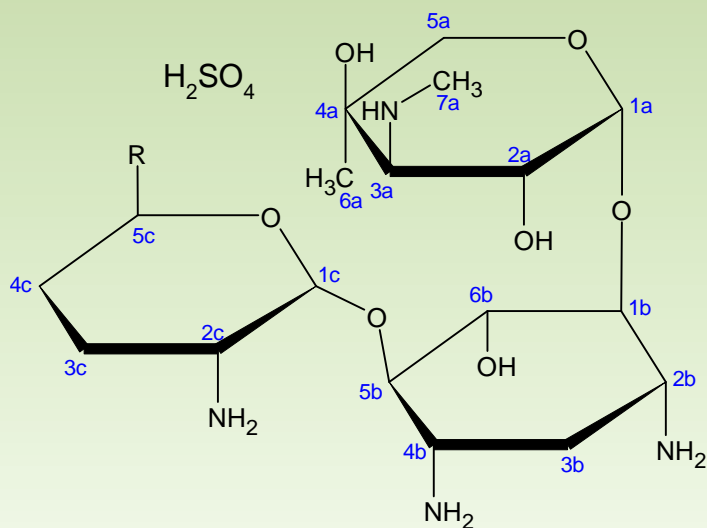
Субстанция, содержание эпимера 22*S* - 47,3% (ВЭЖХ, методика USP); 47,5% (методика ЯМР).

Спрей назальный - 46,8% (ВЭЖХ, методика USP); 46,6% (методика ЯМР).

## Результаты исследования

- Kuz'mina N.E. , Moiseev S.V., Severinova E.Y., Stepanov E.A., Bunyatyan N.D. Identification and quantification by NMR spectroscopy of the 22*R* and 22*S* epimers in budesonide pharmaceutical forms. *Molecules*. 27, 2262. DOI: 10.3390/molecules27072262.
- Моисеев С.В., Кузьмина Н.Е., Северинова Е.Ю., Лутцева А.И. «Способ идентификации и количественного определения эпимеров будесонида в его лекарственных формах» Заявка на патент № 2022103670, RU, 14.02.2022 г.

# Идентификация и количественное определение компонентов фармацевтической субстанции «Гентамицина сульфат» методом ЯМР (№2)



R = CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>3</sub> – гентамицин C<sub>1</sub>

R = CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> – гентамицин C<sub>1A</sub>

R = (R)-CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub> – гентамицин C<sub>2</sub>

R = (S)-CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub> – гентамицин C<sub>2A</sub>

CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> – гентамицин C<sub>2B</sub>

Гентамицина сульфат – бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, продуцируемый *Micromonospora purpurea*.

Гентамицин сульфат	Метод ЯМР, %		Метод ВЭЖХ, %
	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	
Гентамицин сульфат C <sub>1</sub>	24,89	24,91	24,59
Гентамицин сульфат C <sub>1A</sub>	27,36	27,25	26,45
Гентамицин сульфат C <sub>2</sub>	22,86	21,50	22,65
Гентамицин сульфат C <sub>2A</sub>	17,84	18,80	---
Гентамицин сульфат C <sub>2B</sub>	7,05	7,54	---
Гентамицин сульфат C <sub>2A</sub> + C <sub>2B</sub>	24,89	26,34	24,89

## Результаты исследования

Моисеев С.В., Кузьмина Н.Е., Северинова Е.Ю., Косенко В. В. Идентификация и количественное определение компонентного состава фармацевтической субстанции «Гентамицина сульфат» методами ЯМР спектроскопии.

(планируется к подаче в тематический номер журнала «Ведомости НЦЭСМП» в январе 2023 г.)



# Структурная интерпретация ЯМР спектров ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , $^{19}\text{F}$ , $^{31}\text{P}$ ) соединений из «Перечня ЖНВЛП» (№3)

87 лекарственных субстанций из 53 фармакологических групп:

анилиды; антиаритмические средства, H<sub>1</sub>-антигистаминные средства, алкилирующие средства,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы,  $\beta$ -адреномиметики, анаболики, антагонисты рецепторов ангиотензина II (AT<sub>1</sub>-подтип), антиаритмические средства, антиметаболиты, антисептики и дезинфицирующие средства, блокаторы кальциевых каналов, вазодилатирующие средства, витамины и витаминоподобные средства, гипогликемические синтетические и другие средства, гистаминомиметики, глюкокортикостероиды, гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты, дерматотропные средства, диуретики, дофаминомиметики, гормоны, их аналоги и антагонисты, желудочно-кишечные средства, метаболики, нейротропные средства, противомикробные, противопаразитарные средства, синтетические антибактериальные средства, ингибиторы фибринолиза, корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани, макролиды и азалиды, местные анестетики, м-холинолитики, нейролептики, ноотропы, ненаркотические анальгетики, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства (производные пропионовой, салициловой и уксусной кислот и родственные соединения), противовирусные (за исключением ВИЧ) средства, противогрибковые средства, противоопухолевые антибиотики, противоопухолевые средства – ингибиторы протеинкиназ, противоопухолевые средства растительного происхождения, рентгеноконтрастные средства, секретолитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей, спазмолитики миотропные, средства для лечения ВИЧ-инфекции, ферменты и антиферменты, фторхинолоны, цефалоспорины.

## Использование «Атласа спектров ЯМР лекарственных субстанций» для подтверждения подлинности ЛС (№4)

- Подтверждена подлинность **126** кандидатов в ФСО.
- Выявлены 4 фальсификата ЛС.

№	Заявленное соединение	Установленное соединение
1	адеметионина 1,4-бутандисульфонат (ФСО USP RS)	моксифлоксацин
2	2-амино-4-бутиролактон (СО квалификации Kaiping Genuie Biochemical Pharmaceutical Co. Ltd.)	ламивудин
3	ибупрофен (СО предприятия)	индапамид
4	фенозон (кандидат в ФСО)	парацетамол

## Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в НПЛРС (№5)

Комплексный подход включает в себя следующий алгоритм действий:

- определение на основе анализа документации ВОЗ и ИСН перечня элементных контаминантов, подлежащих нормированию в рамках риск-ориентированной стратегии контроля качества фармацевтической продукции с учетом пути ее поступления в организм (As, Cd, Co, Cr, Hg, Ni, Pb, V при пероральном введении);
- определение значений суточных ПДК нормируемых элементов с учетом терапевтической дозы препарата и пути его поступления в организм;
- оценку канцерогенных и неканцерогенных рисков воздействия элементных контаминантов для определения периодичности мониторинга содержания ненормируемых элементов в НПЛРС;
- изучение синергизма и антагонизма накопления элементных контаминантов в НПЛРС для корректного определения суммарного индекса опасности от их негативного воздействия;
- расчет коэффициентов биоаккумуляции, факторов биоконцентрации и транслокации элементных контаминантов для оценки целесообразности введения индивидуальных норм их содержания в НПЛРС.

## Результаты исследования

- Овсиенко С.В., Кузьмина Н.Е., Щукин В.М., Блинкова Е.А.. Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья. *Ведомости НЦ ЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022, 12(2). 149-160.

DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-149-160

- Овсиенко С.В. Оценка неканцерогенных и канцерогенных рисков воздействия элементных контаминантов, присутствующих в семенах тыквы. Сб. материалов IX Международной научно-практической конференции «Развитие науки и практики в глобально меняющемся мире в условиях рисков», (2022, Москва). Махачкала: Изд-во «ООО «ИРОК», Издательство «Алеф», 2022. С. 235-239.

DOI 10.34755/IROK.2022.60.95.026

## Исследование синергизма и антагонизма накопления элементов в слоевищах ламинарии (№6)

*Антагонизм накопления элементов с  $r_s < 0,5$ :*

Hg/Cu (-0,52), Hg/Fe (-0,59), Co/Sr (-0,65), V/Sr (-0,79), Mo/Sr (-0,86), Se/Sr (-0,86).

*В литературе такие антагонистические взаимодействия не описаны.*

*Синергизм накопления элементов с  $r_s > 0,5$  – 21 пара элементов.*

Очень сильное синергетическое взаимодействие:

➤  $r_s = 0,93$  (Mo/Se).

сильные синергические взаимодействия:

➤ Ni:  $r_s = 0,82$  (Ni/Pb), 0,76 (Ni/As), 0,72 (Ni/Zn);

➤ Al:  $r_s = 0,82$  (Al/Fe), 0,78 (Al/Pb);

➤ Co:  $r_s = 0,88$  (Co/Cd), 0,75 (Co/V).

**Из-за сильных синергических взаимодействий расчет суммарного индекса опасности по аддитивной схеме некорректен!**

# Исследование синергизма и антагонизма накопления элементов в морфологических частях тыквы(№6)

Число взаимодействующих пар элементов с  $|r_s| > 0,5$  уменьшается в ряду стебли (31) > листья (26) > семена (10)

*Антагонизм накопления элементов:*

- **стебли** – нет;
- **листья** - пара As/Cu;
- **семена** - пара Cu/Ni ( $r_s = -0,61$ ).

*Синергизм накопления элементов:*

- **стебли** - сильная связь ( $r_s > 0,7$ ): Al/Cr, Cu/Pb;  
очень сильная связь ( $r_s > 0,96$ ): Al/V.
- **листья** - сильная связь ( $r_s > 0,7$ ): As/Co, As/Ni, As/V, Cd/Mn, Co/Fe, Co/V, Cr/V, Cu/Pb, Cu/Zn, Pb/Zn;  
очень сильная связь ( $r_s > 0,93$ ): Co/Ni.
- **семена** - нет сильных синергических взаимодействий. Максимальное значение  $r_s = 0,61$  (Co/Fe)

*Нет необходимости учитывать синергизм накопления элементов в семенах тыквы при оценке суммарного индекса опасности*

## Результаты исследования

- Косенко В.В., Овсиенко С.В., Кузьмина Н.Е., Щукин В.М., Хорольская Е.А. Исследование синергизма и антагонизма накопления тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в морфологических частях тыквы. *Хим.-фарм. журн.* 2022, 56(11). С. 37-41. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-11-37-41.
- Щукин В.М., Хорольская Е.А., Кузьмина Н.Е., Ремезова И.П., Косенко В.В. Особенности элементного состава слоевищ ламинарии *Laminaria thalli* различного происхождения (обзор). *Ведомости НЦ ЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022 (подана в редакцию).



## Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой содержания эссенциальных, условно эссенциальных и токсичных элементов в НПЛРС «семена тыквы» (№7)

Содержание элементов в семенах тыквы убывает в следующем ряду:

Fe>Zn>Mn>Cu>Al>Mo>Ni>Sr>Cr>Se>Pb>Co>Cd>As>V (Hg и Tl не обнаружены).

Проведен сравнительный анализ содержания ненормируемых элементов в семенах тыквы и в семенах, зернах и бобах различных масличных (арахис, соя, рис, пшеница, кориандр, рапс, горчица, рыжик, сурепица, лен, кукуруза, миндаль, орехи, кунжут), зерновых (овес, ячмень, гречиха, рожь) и зернобобовых (фасоль, горох) культур.

### Установлено:

- Содержание Zn и Mo в семенах тыквы существенно выше, чем в других рассмотренных сельскохозяйственных культурах.
- Уровень содержания Fe и Cu в семенах тыквы уступает только его содержанию в семенах кунжута.
- Среднее содержание Mn в семенах тыквы выше, чем в семенах других масличных культур, однако уступает его содержанию в зерне.
- Уровень содержания Co, Se Cr, Ni в семенах тыквы сопоставим с его концентрацией в семенах масличных и зерновых культур.
- Установленный нами уровень содержания Al и V в семенах тыквы существенно ниже, чем представленный в литературе для зернового сырья.



## Результаты исследования

Овсиенко С.В., Щукин В.М., Блинкова Е.А., Кузьмина Н.Е. Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой содержания тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в лекарственном растительном сырье «семена тыквы» и нативных продуктах на его основе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022, 12(1) : 41-55.

DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-1-41-55.

# Оценка методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой степени перехода тяжелых металлов, алюминия и мышьяка из сопряженных почв в семена тыквы (№8)

**Коэффициент биоаккумуляции (ВАС)** - отношение концентрации элемента в воздушно-сухой массе растений (мг/кг) к концентрации валовой или подвижных форм соединений элемента в почве (мг/кг).

Mo (ВАС<sub>сред</sub>=28,27) > Cu (ВАС<sub>сред</sub>=21,57) > Zn (ВАС<sub>сред</sub>=17,54), Fe (ВАС<sub>сред</sub>=7,017) > Mn (ВАС<sub>сред</sub>=4,101) > Ni (ВАС<sub>сред</sub>=2,321) > V (ВАС<sub>сред</sub>=1,116) > Co (ВАС<sub>сред</sub>=0,706) > Cr (ВАС<sub>сред</sub>=0,576) > Cd (ВАС<sub>сред</sub>=0,293) > Al (ВАС<sub>сред</sub>=0,275) > Pb > (ВАС<sub>сред</sub>=0,155) > Sr (ВАС<sub>сред</sub>=0,038) > As (ВАС<sub>сред</sub>=0,005).

**Экспериментальные данные:** установлена сильная обратная зависимость между содержанием подвижных биодоступных форм Cr, Mn и Zn в почве величинами ВАС этих элементов в семенах тыквы:  $r_s = -0,90$  (Cr)  $-0,96$  (Mn),  $-0,93$  (Zn).

**Литературные данные:** наличие прямой и, как правило, сильной корреляции между содержанием подвижной формы элемента в почве и насыщенностью этим элементом растительной ткани.

**Предположение:** для генеративных органов тыквы характерны обратные закономерности накопления ЭК по сравнению с растительной тканью.

## Результаты исследования

Овсиенко С.В., Кузьмина Н.Е., Щукин В.М., Блинкова Е.А. Оценка методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой степени перехода элементных контаминантов из сопряженных почв в семена тыквы. *Хим.-фарм. журн.* 2022, 56(10): 39-43. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-10-39-43.

# Изучение методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой распределения элементных токсикантов по различным морфологически частям тыквы (№9)

**BCF** – отношение содержания элемента в корнях к содержанию его обменных форм в сопряженной почве. Для всех элементов  $BCF_{\text{сред}} > 1$ .

Наиболее активно в корневую систему тыквы поступают элементы V, Mo, Al, Fe ( $BCF_{\text{сред}} > 100$ ), а менее активно – Cd, Pb, Mn и Sr ( $BCF_{\text{сред}} < 10$ ).

**TF** - отношение содержания элемента в надземной части к содержанию его в корнях.

- **Исключатели:**  $BCF > 1$  и  $TF < 1$ .

Исключатели Al, V, Cr, Co, Ni и As – все надземные части тыквы.

Исключатели Fe, Cd, Pb – стебли, кожура, мякоть, семена тыквы.

Исключатели Sr - кожура, мякоть, семена тыквы.

Исключатели Zn – листья, стебли, кожура, мякоть тыквы.

- **Аккумуляторы:** сочетание  $BCF > 1$  и  $TF > 1$

Аккумуляторы Fe, Cd, Pb – листья тыквы.

Аккумуляторы Sr – листья и стебли тыквы.

Аккумуляторы Zn – семена тыквы.

Аккумуляторы Mo - все надземные части тыквы.

*Для всех рассмотренных элементов характерен барьерный тип накопления в морфологических частях тыквы, когда интенсивность их транспорта из почвы в корни существенно выше по сравнению с транспортом из корней в надземные части.*

## Результаты исследования

- Косенко В.В., Овсиенко С.В., Кузьмина Н.Е., В.М. Щукин, Хорольская Е.А. Изучение методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой распределения элементных контаминантов по различным морфологическим частям тыквы. *Химия растительного сырья*. 2022 (этап рецензирования).
- Овсиенко С.В., Хорольская Е.А., Кузьмина Н.Е. Изучение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой особенностей аккумуляции элементных контаминантов семенами тыквы. Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции «Качество жизни населения и экология», Пенза: Изд-во «Пенза ПГАУ», 2022. – С. 86-90. ISBN: 978-5-00196-097-3

# Анализ метаболизма в организме человека органических и неорганических форм мышьяка, содержащихся в слоевищах ламинарии (№10)

**Неорганические формы мышьяка** (1 – 3% от общего содержания As):

в желудочно-кишечном тракте теплокровных присутствуют промежуточные метаболиты - **монометиларсиновая** и **диметиларсиновая** кислоты.

**Арсеносахара** (более 85% от общего содержания As в большинстве бурых водорослей):

конечный метаболит – диметиларсоновая кислота, которая накапливается в организме теплокровных и в кишечнике обратимо переходит в **монометиларсиновую** и **диметиларсиновую** кислоты.

**Острая токсичность и цитотоксичность монометиларсиновой и диметиларсиновой кислот в несколько раз превышает токсичность арсенитов:**

**LD<sub>50</sub>** монометиларсиновой кислоты – 2 мг/кг (арсенит – 8 мг/кг).

**IC<sub>70</sub>** монометиларсиновой и диметиларсиновой кислот - **5,6** и **5,1** мкмоль/л соответственно (арсенит - **57,2** мкмоль/л).

**Нормирование общего содержания мышьяка в ЛРП и ЛРС (в том числе в бурых водорослях) представляется более безопасным с точки зрения рисков воздействия всех метаболитов органических форм мышьяка на организм теплокровных.**

## Результаты исследования

Щукин В.М., Ремезова И.П. Метаболизм неорганических форм соединений мышьяка в слоевищах бурых водорослей. Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции «Качество жизни населения и экология», Пенза: Изд-во «Пенза ПГАУ», 2022. – С. 139-141.

Щукин В.М., Ерина А.А., Кузьмина Н.Е., Ремезова И.П., Бунятян Н.Д. Метаболизм различных форм мышьяка при поступлении бурых водорослей в организмы теплокровных. *Хим.-фарм. журн.* (прошла стадию рецензирования).

# Разработка методики селективного определения органических и неорганических форм мышьяка в слоевищах ламинарии (№11)

## The European Standard EN 16278:2012

- 1) Экстракция смесью **0,055 моль/л HCl**+3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
- 2) Нейтрализация супернатанта.
- 3) Выделение органических форм методом твердофазной экстракции.
- 4) Смыв слабосвязанных органических форм 0,05 моль/л CH<sub>3</sub>COOH.
- 5) Смыв неорганических форм мышьяка **0,4 моль/л HCl**.
- 6) Элементный анализ каждой фракции методом атомной абсорбции с гидридной приставкой (**образуется арсин**).

## Разработанная методика

- 1) Экстракция 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

## Стадия отсутствует

- 2) Выделение органических форм методом твердофазной экстракции
- 3) Смыв слабосвязанных органических форм 0,05 моль/л CH<sub>3</sub>COOH
- 4) Смыв неорганических форм мышьяка 0,4 моль/л HNO<sub>3</sub>.
- 5) Элементный анализ каждой фракции методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой



# Содержание различных форм мышьяка в слоевищах ламинарии и продуктах на их основе

Образец	Общее содержание мышьяка (t-As) мг/кг	Органические формы мышьяка o-As мг/кг (%)	Неорганич. формы мышьяка i-As мг/кг (%)
Слоевища <i>Laminaria japonica</i>	53,3	51,6 (96,8%)	1,71 (3,2%)
Слоевища <i>Laminaria saccharina</i>	29,7	26,5 (89,2%)	<b>4,70 (15,8%)</b>
БАД «Ламинария (морская капуста)» ЗАО Эвалар	11,1	10,8 (97,3%)	0,14 (1,3%)
БАД «Ламинария SUPERFOOD» ООО «Крон»	10,6	10,6 (100%)	0,10 (0,9%)
ЛРП: «Ламинарии слоевища» АО «Красногорсклексредства»	51,1	50,3 (98,4%)	1,02 (1,9%)
ЛРП: «Ламинарии слоевища» ЗАО "СТ-Медифарм"	55,4	53,7 (96,9%)	1,80 (3,2%)
Морская капуста ( <i>Laminaria japonica</i> ) природная шинкованная сушеная, ООО РПГ «Бином»	54,4	54,0 (99,2%)	0,88 (1,6%)
Ламинария японская, сублимированная морская капуста, ООО «Ламинария»	51,8	49,6 (95,7%)	1,93 (3,7%)
Капуста морская Сибуки Стандарт сушёная в пластинах	17,7	17,5 (98,8%)	0,2 (1,1%)

Содержание неорганического мышьяка в образце слоевищ *Laminaria saccharina* (4,7 мг/кг) превышает норму, установленную Американской фармакопеей на неорганический мышьяк в ЛРС и ЛРП (2,0 мг/кг), несмотря на то, что валовое содержание мышьяка соответствует требованиям ГФ РФ 14 и ЕР 10. **Рекомендуется комбинированно оценивать общее содержание мышьяка и содержание его неорганических форм.**

## Результаты исследования

- Кузьмина Н.Е., Ерина А.А., Щукин В.М., Швецова Ю.Н., Жигилей Е.С. Способ количественного определения органических и неорганических форм мышьяка в слоевищах ламинарии и продуктах их переработки. Заявка на патент (стадия проверки патентной чистоты сотрудниками отдела научно-методического обеспечения экспертизы ЛС и интеллектуальной собственности).
- Подготовлена статья: Щукин В.М., Ерина А.А., Швецова Ю.Н., Жигилей Е.С. Кузьмина Н.Е. Разработка методики селективного определения органических и неорганических форм мышьяка в слоевищах ламинарии и продуктах на их основе.
- Щукин В.М. Изучение содержания различных форм мышьяка в слоевищах ламинарии и продуктах на их основе. Сборник материалов VII Международной научно-практической конференции «Развитие современной науки и технологий в условиях трансформационных процессов», Санкт-Петербург: Изд-во «Печатный цех», 2022. – С. 162-169. DOI: 10.34755/IROK.22.19.19.001/

## Результаты исследования

Апробация на совместном заседании секции № 2 Ученого Совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, кафедры токсикологической и аналитической химии и Проблемной комиссии Пятигорского медико-фармацевтического института кандидатских диссертаций на соискание ученой степени «кандидат фармацевтических наук» по специальности: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия:

- Овсиенко С.В., тема диссертации «Комплексный подход к контролю содержания элементных контаминантов нативных продуктов на основе лекарственного растительного сырья в рамках риск-ориентированной стратегии»,
- Щукин В.М., тема диссертации «Особенности накопления элементных токсикантов в слоевищах ламинарии *laminariae thalli* различного происхождения и продуктах на их основе».

## Выводы

1. Разработана методика идентификации и количественного определения содержания эписомов 22*R* и 22*S* будесонида в его различных лекарственных формах (субстанция, спрей назальный, таблетки, свечи вагинальные) методом ЯМР без использования ФСО эписомов.
2. Разработана методика идентификации и количественного определения содержания гентамицинов С<sub>1</sub>, С<sub>1А</sub>, С<sub>2</sub>, С<sub>2А</sub>, С<sub>2В</sub>, входящих в состав фармацевтической субстанции «Гентамицина сульфат», методом ЯМР без использования соответствующих ФСО.
3. На основе внедрения в фармакопейную практику риск-ориентированной стратегии контроля качества фармацевтической продукции разработан комплексный подход к оценке содержания элементных контаминантов, присутствующих в НПЛРС.
4. В соответствии с суммарными требованиями нормативных документов ИСН и ВОЗ определен перечень элементов, подлежащих нормированию в рамках риск-ориентированной стратегии контроля качества НПЛРС (As, Cd, Co, Cr, Pb, Hg, Ni, V).
5. Для НПЛРС «Семена тыквы» установлены суточные значения ПДК нормируемых элементов: 0,75 (As), 0,25 (Cd), 2,5 (Co), 550 (Cr), 1,5 (Hg), 10 (Ni), 0,25 (Pb), 5 (V) мг/(кг×день).
6. С помощью рассчитанных значений коэффициентов опасности, единичных и индивидуальных рисков установлено отсутствие значимых негативных эффектов от суммарного воздействия элементов Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, Tl, V, Zn, попадающих в организм с терапевтической дозой семян тыквы.

## Выводы

7. Установлено наличие значительного синергизма в накоплении слоевищами ламинарии пар элементов Al/Pb, As/Cd, As/Ni, Cd/Pb, Ni/Pb, что может привести к существенной недооценке риска от их суммарного негативного воздействия.
8. В семенах тыквы не обнаружены явления сильного синергизма накопления элементных контаминантов. Как следствие, риск недооценки их суммарного негативного воздействия на организм человека исключен.
9. На основе рассчитанных коэффициентов биоаккумуляции, факторов биоконцентрации и транслокации определен барьерный тип накопления элементов Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, Tl, V, Zn в морфологических частях тыквы и установлена нецелесообразность введения индивидуальных норм содержания элементных контаминантов для данного представителя НПЛРС.
10. С использованием методов твердофазной экстракции и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой разработана эффективная методика селективного определения содержания органических и неорганических форм мышьяка в слоевищах ламинарии и продуктах на их основе без использования прекурсоров наркотических веществ.
11. Экспериментально обнаружено, что при нормировании содержания мышьяка в слоевищах ламинарии нельзя ограничиваться контролем только общего содержания мышьяка. Рекомендована комбинированная оценка общего содержания мышьяка и содержания его неорганических форм.

**Благодарим за внимание!**