



ИДЕНТИФИКАЦИЯ НАНОПРЕПАРАТОВ

NANODRUGS IDENTIFICATION

М.Б.Тарасов*, "Изобретатель СССР", (ORCID: 0000-0003-0980-5908), Р.Ф.Капустин*, д.б.н., проф., (ORCID: 0000-0002-4953-7808), И.П.Погорельский*, д.мед.н., С.И.Цыбульников*, председатель совета ВОИР, (ORCID: 0000-0002-7727-0645) / romankapustin@mail.ru

M.B.Tarasov*, "Inventor of the USSR", R.F.Kapustin*, Doctor of Sc. (Biological), Prof., I.P.Pogorelsky*, Doctor of Sc. (Medical), S.I.Tsybulnikov*, PORSIR Council chair

DOI: 10.22184/1993-8578.2019.12.7-8.420.423

Получено: 23.10.2019 г.

Сертификация нанопрепаратов часто невозможна или затруднена вследствие отсутствия исходных ингредиентов в готовом продукте. Разработана инструментальная методика, позволяющая однозначно идентифицировать нанопрепараты, со 100%-ной вероятностью и с наименьшими затратами оперативно определять соответствие лекарств эталонам. Идентификация применима к нанопрепаратам с уникальными свойствами (антивирусный эффект, целевая доставка в очаг поражения и селективное воздействие на патогенную микрофлору кишечника, эффективность в отношении полиантибиотико-резистентных штаммов бактерий). Предложенный способ идентификации водорастворимого лекарственного вещества путем сравнения с эталоном характеризуется проведением ионометрии, титрометрии и спектрофотометрии, при этом ионометрические исследования проводят с использованием различных концентраций лекарственного вещества, начиная от насыщенного раствора с уменьшением концентрации идентифицируемого вещества в каждом последующем растворе кратно по сравнению с предыдущим; титрометрические зависимости измеряют в различных концентрациях идентифицируемого лекарственного вещества, начиная от насыщенного раствора с уменьшением концентрации в каждом последующем титруемом растворе ниже, чем в предыдущем, в кратное число раз; титрующий раствор вводится равномерно в течение всего процесса титрования, а дополнительное измерение спектрофотометрических зависимостей проводят не менее чем в двух разных концентрациях: насыщенного раствора и разбавленного в 10–20 раз, а измерения спектрофотометрических зависимостей проводят в двух растворителях: бидистиллированной воде и ином растворителе из ряда спиртов. В качестве объекта идентификации был использован нанопрепарат "Скай-Форс", который эффективен в отношении полиантибиотико-резистентных штаммов бактерий.

Certification of nano-drugs is often impossible or difficult due to the lack of raw ingredients in the finished product. An instrumental technique has been developed to explicitly identify nano-drugs and quickly determine compliance of the drugs with the reference standard with a 100 percent probability and in a cost-effective manner. Identification is applicable to nanodrugs with unique properties (antiviral effect, targeted delivery to the lesion site and selective exposure to pathogenic intestinal microflora, effectiveness against polyantibiotic-resistant bacterial strains). The method of identifying the water-soluble drug by comparing it with the reference standard is proposed. It is characterized by conducting ionometry, titrimetry, and spectrophotometry. The latter is performed using different drug concentrations ranging from saturated solution with a decrease of the identified substance concentration in each subsequent solution multiple in comparison with the previous one. Titrimetric dependences are measured in different identified drug concentrations, ranging from saturated solution with a decrease of concentration in each subsequent titrate multiple in comparison with the previous one. The titrate is evenly introduced throughout the whole titration

* Белгородское региональное отделение общественной организации Всероссийской организации изобретателей и рационализаторов / Public Organization of the All-Russian Society of Inventors and Rationalizers, Belgorod Regional Office.



process. Additional measurement of spectro-photometric dependences is carried out using at least two different concentrations: of saturated and 10–20 times diluted solution. Measurement of spectro-photometric dependences is carried out using two solvents: redistilled water and another solvent of the alcohol range. As an identification object, the nano-drug Sky-Forse was used, which is effective against polyantibiotic-resistant bacterial strains.

ВВЕДЕНИЕ

Сертификация нанопрепаратов часто невозможна или затруднена вследствие отсутствия исходных ингредиентов в готовом продукте. Разработана инструментальная методика, позволяющая однозначно идентифицировать нанопрепараты, со 100%-ной вероятностью и с наименьшими затратами оперативно определять соответствие лекарств эталонам. М.Б.Тарасовым разработаны нанопрепараты "Скай-Форс", "Пентациклин", "Эндосупер" и "Рифомаст", обладающие уникальными свойствами: антивирусным эффектом, целевой доставкой в очаг поражения и селективным воздействием на патогенную микрофлору кишечника, эффективностью в отношении полиантибиотико-резистентных штаммов бактерий. В 2017 году М.Б.Тарасовым, И.П.Погорельским, И.В.Дармовым и др. зарегистрировано научное открытие – явление селективности воздействия наноструктурных химиотерапевтических препаратов с перестраиваемой наноструктурой и изменяемой топологией поверхности на возбудителей кишечных инфекций (диплом № 502) [1, 3–15]. Предложенный способ относится к медицине и ветеринарии и описывает способ идентификации водорастворимого нанопрепарата путем сравнения с эталоном. Известны методы, используемые в фармации, по определению (идентификации) лекарственных веществ, включающие ионометрию (прямая потенциометрия), титрометрический метод (кислотно-основное титрование, например алкалометрическое титрование NaOH). Дополнением к аналитическим методам, или основным способом идентификации, является также определение подлинности вещества спектрофотометрическим способом. Для идентификации лекарственного вещества в органической аналитической химии спектр исследуемого вещества сравнивают с полученным при тех же условиях спектром эталонного вещества. Задачей исследования стала разработка достоверного способа идентификации водорастворимого нанопрепарата путем сравнения с эталоном, а результатом является достоверность полученных данных.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработан и запатентован метод идентификации нанопрепарата путем сравнения с эталоном, который характеризуется проведением ионометрии, титрометрии и спектрофотометрии, при этом ионометрические исследования проводят с использованием различных концентраций лекарственного вещества, начиная от насыщенного раствора с уменьшением концентрации идентифицируемого вещества в каждом последующем растворе кратно по сравнению с предыдущим; титрометрические зависимости измеряют в различных концентрациях идентифицируемого лекарственного вещества, начиная от насыщенного раствора с уменьшением концентрации в каждом последующем титруемом растворе ниже, чем в предыдущем, в кратное число раз; титрующий раствор вводят равномерно в течение всего процесса титрования, дополнительное измерение спектрофотометрических зависимостей проводят не менее чем в двух разных концентрациях: насыщенного раствора и разбавленного в 10–20 раз, а измерения спектрофотометрических зависимостей проводят в двух растворителях: бидистиллированной воде и ином растворителе из ряда спиртов [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Инновационным уровнем метода идентификации водорастворимого нанопрепарата путем сравнения с эталоном является повышение достоверности идентификации путем сочетания титрометрии, ионометрии и спектрофотометрии. Отличительной особенностью предлагаемого способа наряду с сочетанием известных методов идентификации является расширение диапазона концентрации исследуемого вещества: от насыщенного раствора до разбавленного в 250–350 раз. Кратность разбавления исследуемых растворов позволяет провести не более десяти измерений, достаточных для достоверной идентификации. Так, проведение ионометрического измерения проводят в не менее чем девяти растворах различных концентраций лекарственного вещества, кратно, например, в два раза, снижая концентрацию идентифицируемого вещества в каждом последующем растворе, начиная от насыщенного раствора, и измерение



титрометрических зависимостей в растворах идентифицируемого лекарственного вещества различных концентраций, начиная от насыщенного раствора. При этом концентрацию каждого последующего титруемого раствора также снижают в кратное число раз, например в два раза, а титрующий раствор вводят равномерно в течение всего процесса титрования. Важной характеристикой титрометрического метода в составе предлагаемого способа идентификации является определение не только количества титруемого вещества, но и характера протекания процесса нейтрализации во времени, фиксируемого, например, осциллографом или на экране дисплея, при стабильной подаче титруемого раствора, что позволяет однозначно идентифицировать исследуемое вещество. Дополнительное измерение спектрофотометрических зависимостей не менее чем двух разных концентраций идентифицируемого лекарственного вещества: насыщенного раствора и разбавленного в 10–20 раз в бидистиллированной воде и в спирте – повышает достоверность идентификации.

Характер протекания процесса нейтрализации во времени фиксируют, например, осциллографом или на экране дисплея при стабильной подаче титруемого раствора. Это позволяет однозначно идентифицировать исследуемое вещество. Спектрофотометрическую зависимость проводят в двух растворителях не менее чем двух разных концентраций идентифицируемого лекарственного вещества: насыщенного раствора, приготовленного путем разбавления в 10–20 раз. В качестве растворителей используют бидистиллированную воду и спирт, что повышает точность идентификации. Данные, полученные при совокупном применении предлагаемых методов измерения, позволяют достоверно идентифицировать исследуемое вещество и используются как эталонные, в том числе для проведения последующих анализов. В качестве объекта идентификации использован нанопрепарат "Скай-Форс", применяемый для лечения и профилактики заболеваний сельскохозяйственной птицы и животных бактериальной и вирусной этиологии. Физико-химические свойства нанопрепарата "Скай-Форс": мелкодисперсный порошок песочно-красновато-оранжевого цвета (по цифровой классификации 1%, по классификации препарат FFFF99, 2% препарат FFCC99, 3% препарат FFCC66, 4% препарат FF9933, 6% препарат CC6600); плотность: 1,52 г/см³; легко растворим в воде (насыщенный раствор в дистиллированной воде при температуре 20 °С составляет 32%). Органолептические показатели: вкус – сладковато-горький; запах – характерный, почти

не ощущается. Выявление ионной активности методом ионометрии водных растворов препарата "Скай-Форс" проводилось рН-метром "рН-150 МИ" со встроенным термометром. Измерение ионной активности (рН) и электродвижущей силы (ЭДС) проводилось с использованием комбинированного электрода ЭСК-1063. Для растворения препарата "Скай-Форс" использовалась бидистиллированная вода. В качестве максимальной концентрации, которая составила 32% по массе, использовался насыщенный раствор "Скай-Форса" при температуре 20 °С. Концентрация каждого последующего раствора уменьшалась в два раза (32; 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,125%). Фиксация показаний велась после их стабилизации, которая составляла от 3 до 10 мин, причем большее время стабилизации соответствовало меньшей концентрации раствора. Для исследования использовались растворы препарата "Скай-Форс" с содержанием активного вещества 1, 2, 3, 4 и 6%. Разработанные нанопрепараты эффективны в отношении полиантибиотико-резистентных штаммов бактерий [2].

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, проведенные методом ионометрии, показывают однозначную зависимость показателя рН от концентрации водного раствора препарата "Скай-Форс". Титрование препарата "Скай-Форс" проводилось 0,5%-ным раствором NaOH при стабильном поступлении титруемого раствора. Фиксация процесса титрования велась при помощи рН-метра "рН-150 МИ" и осциллографа. Титрометрический метод выявил характерную для "Скай-Форса" зависимость протекания во времени реакции нейтрализации 0,5%-ным раствором NaOH. Исследование растворов препарата "Скай-Форс" методом спектрофотометрии в видимой и ультрафиолетовой областях проводилось с использованием спектрофотометра УФС-01, кювет с окнами из увиолевого стекла с длиной оптического слоя 10 мм. Источник света в ультрафиолетовой области – дейтериевая лампа D₂-6 НИИОФИ; источник света в видимой области – галогенная (вольфрамовая) лампа 12V. Диапазон измерений водного насыщенного раствора составил 220–920 нм; водного 2%-ного раствора – 360–630 нм; раствора в метаноле – 200–359 нм. При спектрофотометрическом исследовании раствора препарата "Скай-Форс" в метаноле погрешность не превышает 1,09%. При исследовании водного насыщенного раствора препарата расхождения в показаниях на основной частоте поглощения составили 0%, на второй частоте – 0,61% и на третьей – 1,84%. При исследовании 2%-ного водного

раствора на основной частоте поглощения погрешность не превышает 1,36%, а на второй – не превышает 0,35%. Проведенные исследования показали высокую степень достоверности идентификации нанопрепарата "Скай-Форс" спектрофотометрическим методом.

ВЫВОДЫ

Результаты определения идентификационных параметров идентифицируемого нанопрепарата ионометрическим методом (измерения рН и титрование) и спектрофотометрическим методом (измерение зависимости оптической плотности от длины волны измерения в двух различных растворителях) с использованием растворов различной концентрации позволяют однозначно и достоверно идентифицировать исследуемое вещество путем сравнения результатов идентификационных измерений с эталонными значениями. Предложенный способ идентификации водорастворимого нанопрепарата путем сравнения с эталоном может быть рекомендован для применения в лабораторных и производственных условиях как достоверный и для сертификации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. **Жернакова Н.И., Ромащенко О.В., Капустин Р.Ф.** Влияние милдроната на активность митохондрий пациентов со стабильной стенокардией напряжения // *Морфология*. 2014. Т. 145. № 3. С. 75.
2. **Туманов А.С., Гурин К.И., Тарасов М.Б.** и др. Изучение устойчивости к дезинфицирующим средствам бактерий, обладающих антибиотикорезистентностью // *Дезинфекционное дело*. 2016. № 2. С. 17-25.
3. **Капустин Р.Ф., Старченко Н.Ю.** Высокосульфатированные фракции гликозаминогликанов (ГАГ): фармакологический аспект обоснования оценки // *Резервы с.-х. производства*. – Майский: БГСХА, 2014. С. 14-15.
4. **Капустин Р.Ф.** Определение адекватности при оценке результатов гистологических исследований // *Лабораторное дело: организация и методы исследований*. – Пенза: ПДЗ, 1999. С. 36-40.
5. Пат. 2560692. РФ, МПК С 2 G01N 33/15 (2006.01), G01N 31/16 (2006.01), G01N 21/31 (2006.01), G01N 27/28 (2006.01). Способ идентификации водорастворимого лекарственного вещества путем сравнения с эталоном / Тарасов М.Б., Погорельский И.П., ... Тарасова О.И. и др. (RU); заявитель и патентообладатель ООО "Научно-производственная фирма "НаноВетПром". – № 2013141770/15; заявл. 10.09.2013; опубл. 20.08.2015, Бюл. № 23. 26 с.: ил.
6. **Жернакова Н.И., Третьяков А.Ю., Капустин Р.Ф.** и др. Сравнительный анализ рациональности фармакотерапии ишемической болезни сердца в отделениях кардиологии и кардиохирургии // *Ученые записки Санкт-Петербургского гос. мед. ун-та им. акад. И.П.Павлова*. 2011. Т. 18. № 2. С. 58-59.
7. **Тарасов М.Б.** Нанопрепараты для животноводства и птицеводства // *НАНОИНДУСТРИЯ*. 2012. № 4 (34). С. 54-56.
8. **Zhernakova N., Dolzhikov A., Kapustin R.** et al. Comparative study of the biocompatibility of implants with surface modification // *Clinical Anatomy*. 2012. Vol. 25. Is. 2. P. 282.
9. **Kapustin R.F., Blokhina I.A., Efimenko A.L.** Methodological aspects of the study branch of science histology (as electron microscopy) under the formation of a new technological order (Russia, the second half of the XX century – the beginning of the XXI century) // *Ital. J. Anat. Embryol*. 2016. Vol. 121. № 1 (Suppl.). P. 210.
10. **Annikov V.V., Rodionov I.V., Kapustin R.F.** et al. Modified osteocatches as a compensatory factor in animal locomotion // *Ann. Anat.* 2014. Vol. 196. S. 1. P. 270.
11. **Annikov V.V., Krasnikov A.V., Kapustin R.F.** et al. Morfofunction justification implants from titanium dioxide modified flavonoids nanounits // *Ann. Anat.* 2014. Vol. 196. S. 1. P. 270.
12. **Zhernakova N.I., Dolzhikov A.A., Kapustin R.F.** et al. Renal structures response to new implants with nanomodified surface // *Anatomy*. 2011. Vol. 5. Suppl. P. 157-158.
13. **Slesarenko N., Nosovsky A., Kapustin R.** Fractals: experience of methods' tryout // *Zusammenfassung aller Vortrags- und Posterabstracts der 25. Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft in Würzburg vom 24.09.2008 bis 26.09.2008*. – Würzburg: Anatomische Gesellschaft, 2008.
14. **Tarasov M.B., Pogorelsky I.P., Kapustin R.F.** et al Structural analysis as one of morphological evaluation criteria for treatment of intestinal yersiniosis experimentally // *Ann. Anat.* 2017. Vol. 212. № 1 (Suppl.). P. 104.
15. **Tarasov M.B., Vigdorichikov O.V., Kapustin R.F.** System evaluation of respiratory disease course in non-clinical studies of the investigational drug pentacycline under consecutive and cross infection // *Ун-тская клиника*. 2017. Приложение. С. 174.