[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-108-114](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-108-114)
УДК 615.45; 615.07

Оригинальная статья / Research article

Разработка и изучение стабильности растворов коеновой кислоты

Т. А. Биткина^{1,2*}, А. В. Басевич¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А
² ООО «Фарма Ген», 194064, Россия, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4, лит. А

*Контактное лицо: Биткина Татьяна Александровна. E-mail: tatiana.bitkina@pharminnotech.com

ORCID: Т. А. Биткина – <https://orcid.org/0000-0002-6253-0213>; А. В. Басевич – <https://orcid.org/0000-0002-6864-6794>.

Статья поступила: 20.10.2021

Статья принята в печать: 02.12.2021

Статья опубликована: 27.12.2021

Резюме

Введение. В статье представлена разработка растворов на основе субстанции коеновой кислоты. Произведена оценка критериев исследуемых составов, влияющих на их стабильность в процессе хранения в рамках концепции Quality-by-Design. Установлены оптимальные составы растворов коеновой кислоты.

Цель. Цель исследования – разработка растворов на основе субстанции коеновой кислоты и определение наиболее стабильных вариантов исполнения.

Материалы и методы. Исследование растворов коеновой кислоты осуществлялось при помощи pH-метра лабораторного PB-11-P11 (SARTORIUS, Германия) и хроматографа жидкостного/ионного «Стайер» (АО «Аквилон», Россия).

Результаты и обсуждения. Проведенное исследование позволило определить наиболее стабильные составы растворов на основе субстанции коеновой кислоты и установить оптимальные показатели критериев их стабильности. Установлено, что растворы коеновой кислоты наиболее стабильны в диапазоне pH: от 4,0 до 6,0. При этом независимо от изученных способов нейтрализации коеновой кислоты растворы нестабильны в концентрациях 25 мг/мл и более.

Заключение. В результате исследования определены оптимальные составы растворов на основе субстанции коеновой кислоты. Произведен сравнительный анализ вспомогательных веществ, повышающих растворимость коеновой кислоты в водных растворителях. Установлены критерии стабильности исследуемых растворов и определены их значения для обеспечения стабильности разрабатываемого препарата.

Ключевые слова: коеновая кислота, стабильность растворов, анальгетическое действие, Quality-by-Design

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Т. А. Биткина, А. В. Басевич – авторы идеи. Т. А. Биткина – проведение экспериментов по разработке и изучению стабильности растворов коеновой кислоты. Т. А. Биткина – проведение обработки данных. Т. А. Биткина, А. В. Басевич – написание текста статьи и обсуждение результатов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность компании ООО «Фарма Ген» в лице директора Александра Александровича Резяпкина за содействие при проведении исследований.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Биткина Т. А., Басевич А. В. Разработка и изучение стабильности растворов коеновой кислоты. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):108–114. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-108-114](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-108-114)

Development and Study of the Stability of Comenic Acid Solutions

Tatyana A. Bitkina^{1,2*}, Anna V. Basevich¹

¹ Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

² "Pharma Gene" LLC, 4A, Tikhoretsky av., Saint-Petersburg, 194064, Russia

*Corresponding author: Tatyana A. Bitkina. E-mail: tatiana.bitkina@pharminnotech.com

ORCID: Tatyana A. Bitkina – <https://orcid.org/0000-0002-6253-0213>; Anna V. Basevich – <https://orcid.org/0000-0002-6864-6794>.

Received: 20.10.2021

Revised: 02.12.2021

Published: 27.12.2021

Abstract

Introduction. The article presents the development of solutions based on the comenic acid substance. The criteria of the studied compositions that affect their stability during storage are evaluated within the framework of the Quality-by-Design concept. The optimal compositions of comenic acid solutions have been established.

Aim. The purpose of the study is to develop solutions based on the comenic acid substance and determine the most stable variants of execution.

Materials and methods. The study of comenic acid solutions was carried out by using a laboratory pH meter PB-11-P11 (SARTORIUS, Germany) and a liquid/ion chromatograph "Stayer" ("Akvilon" JSC, Russia).

Results and discussion. The study made it possible to determine the most stable compositions of solutions based on the comenic acid substance and to establish optimal indicators of their stability criteria. It was found that solutions of comenic acid are the most stable in the pH range: from 4.0 to 6.0. At the same time, regardless of the studied methods of neutralization of comenic acid, solutions are unstable at concentrations of 25 mg/ml or more.

© Биткина Т. А., Басевич А. В., 2021

© Bitkina T. A., Basevich A. V., 2021

Conclusion. As a result of the study, the optimal compositions of solutions based on the comenic acid substance were determined. A comparative analysis of excipients that increase the solubility of comenic acid in aqueous solvents is performed. The stability criteria of the studied solutions are established and their values for ensuring the stability of the developed drug are determined.

Keywords: comenic acid, sodium salt of comenic acid, analgesic effect, stability of solutions, Quality-by-Design

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Tatyana A. Bitkina, Anna V. Basevich – authors of the idea. Tatyana A. Bitkina – conducting experiments to develop and study the stability of comenic acid solutions. Tatyana A. Bitkina – data processing. Tatyana A. Bitkina, Anna V. Basevich – writing the text of the article and discussing the results.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the Pharma Gene LLC company represented by director Aleksander Aleksandrovich Rezyapkin for assistance in conducting research.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Bitkina T. A., Basevich A. V. Development and study of the stability of comenic acid solutions. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4–1):108–114. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-108-114](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-108-114)

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько десятилетий учеными были обнаружены различные направления фармакологической активности 5-гидрокси-4-оксо-4Н-пиран-2-карбоновой кислоты (коменовой кислоты). Известно, что коменовая кислота обладает антиоксидантной активностью, седативным действием, а также нейротропным, антиабстинентным, анксиолитическим и антидепрессантным свойствами. Однако особый интерес вызывает анальгетическая активность данной субстанции. Сравнение в научных трудах обезболивающего действия коменовой кислоты, анальгина и морфина гидрохлорида позволяют делать выводы о высокой анальгетической эффективности субстанции и целесообразности ее дальнейшего исследования в рамках разработки новых ненаркотических сильнодействующих анальгетических лекарственных средств [1–4].

Наиболее ориентированной на международный фармацевтический рынок концепцией для разработки лекарственных средств в настоящее время является подход, предполагающий обеспечение качества через разработку – Quality-by-Design. Данная концепция предполагает централизацию экспериментальных исследований при фармацевтической разработке и выявление критических параметров и критериев изменчивости, влияющих на характеристики готового продукта. Таким образом, при разработке лекарственного средства важно на начальных стадиях определить критерии стабильности и обеспечить их понимание с целью своевременной оптимизации состава и технологии продукта [5–10].

Целью настоящего исследования стала разработка составов инъекционного раствора коменовой кислоты и изучение их стабильности с применением концепций Quality-by-Design.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реагенты и реактивы

Ацетонитрил для хроматографии, сорт 0 (ос.ч.) (КРИОХРОМ, Россия), калий фосфорнокислый однозамещенный (ГОСТ 4198-75), тетрабутиламмония гидросульфат (Sigma Aldrich, США), натрий фосфорнокислый 1-замещенный 2-водный (Panreac, Германия), гидрокарбонат натрия (Panreac, Германия), гидроксид натрия (Panreac, Германия).

Объектом исследования стала синтетическая субстанция коменовой кислоты, представляющая собой мелкокристаллический порошок белого цвета с желто-серым оттенком.

Приборы и оборудование

Измерение водородного показателя исследуемых растворов осуществляли потенциометрически при помощи рН-метра лабораторного PB-11-P11 (Sartorius, Германия). Количественное содержание активного компонента в растворе и его подлинность исследовали при помощи хроматографа жидкостного/ионного «Стайер» (АО «Аквилон», Россия). Взвешивание реактивов осуществляли на весах MB 210-A (ООО «Сартосом», Россия) и ВК-3000.1 (АО «МАССА-К», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные концепции Quality-by-Design, реализуемые в данном исследовании, предполагали определение профиля препарата, потребности использования вспомогательных и действующих веществ, определение критических параметров, влияющих на стабильность препарата, разработку и реализации стратегии контроля.

Согласно научным трудам коленовая кислота в виде раствора для парентерального введения обеспечивает быстрое наступление терапевтического эффекта и действие в течение 6 часов [11], что говорит о целесообразности разработки раствора для инъекций на основе исследуемой субстанции.

Коленовая кислота представляет собой агломераты с кристаллической структурой. Установлено, что исследуемая субстанция мало растворима в растворителях, используемых для получения парентеральных лекарственных форм: натрия хлориде 0,9 %, растворе Рингера, растворе глюкозы 5 %, этаноле 50 %, бензиловом спирте 1 %, глицерине водном 5 %, глицерине водном 30 %, изопропилмиристате, реополигликине. Технологические свойства коленовой кислоты определены как удовлетворительные для получения парентеральной лекарственной формы: субстанция обладает удовлетворительной сыпучестью, стабильной насыпной плотностью, незначительной потерей в массе при высушивании, малой гигроскопичностью [12].

Разработка раствора коленовой кислоты, нейтрализованной гидрокарбонатом натрия

В связи с плохой растворимостью коленовой кислоты в водных растворителях для получения растворов исследуемой субстанции использовали вспомогательные вещества, переводящие коленовую кислоту в солевую форму (рисунок 1).

Рисунок 1. Схема реакции получения соли коленовой кислоты

Figure 1. Scheme of the reaction for the preparation of the salt of comenic acid

В качестве источника ионов натрия использовали натрия гидрокарбонат. Для расчета массы натрия гидрокарбоната, необходимого для реакции, использовали формулу (1):

$$m(\text{NaHCO}_3) = \frac{m(KK)}{M(KK)} \cdot M(\text{NaHCO}_3), \quad (1)$$

где $m(\text{NaHCO}_3)$ – масса гидрокарбоната натрия, г; $m(KK)$ – масса коленовой кислоты, г; $M(KK)$ – молярная масса коленовой кислоты, г/моль; $M(\text{NaHCO}_3)$ – молярная масса гидрокарбоната натрия, г/моль.

Количественное содержание коленовой кислоты в растворе основано на терапевтических свойствах коленовой кислоты, описанных в научных трудах [13]. Полученные составы раствора коленовой кислоты представлены в таблице 1.

Составы апробировали в лабораторных условиях и исследовали стабильность растворов в разных диапазонах pH: 4,0–6,0; 6,0–7,0 и 7,0–8,0.

В ходе исследования стабильности растворы контролировали по следующим параметрам: внешний вид, pH, количественное содержание активного компонента в растворе и его подлинность (таблица 2).

Все растворы на момент проведения испытаний выдерживали проверку на подлинность. Установлено, что растворы коленовой кислоты наиболее стабильны в диапазоне pH 4,0–6,0. Растворы с диапазонами pH 6,0–7,0 и 7,0–8,0 с течением времени значительно меняли цветность, в некоторых образцах наблюдалось выпадение осадка. Растворы с концентрациями коленовой кислоты 30 мг/мл (3,0 %) и 35 мг/мл (3,5 %) наименее стабильны во всех исследуемых диапазонах pH.

Разработка раствора коленовой кислоты, нейтрализованной гидроксидом натрия

При получении растворов коленовой кислоты с натрия гидрокарбонатом наблюдалось интенсивное выделение тепла и пенообразование. В связи с этим в качестве альтернативы источника ионов натрия использовали 10 % раствор натрия гидроксида, что исключало выделение углекислого газа при приготовлении раствора. Для расчета объема 10 % раствора гидроксида натрия, необходимого для проведения реакции использовали формулу (2):

$$V(\text{NaOH}) = \frac{m(KK) \cdot M(\text{NaOH})}{M(KK) \cdot \rho(\text{NaOH})}, \quad (2)$$

Таблица 1. Составы растворов коленовой кислоты, нейтрализованной натрия гидрокарбонатом

Table 1. Compositions of solutions of comenic acid neutralized with sodium bicarbonate

Компоненты Components	Состав на 100 г раствора в зависимости от концентрации коленовой кислоты, г Composition per 100 g of solution depending on the concentration of comenic acid, g					
	1,0 %	1,5 %	2,0 %	2,5 %	3,0 %	3,5 %
Коленовая кислота Comenic acid	1,01	1,52	2,02	2,53	3,03	3,54
Натрия гидрокарбонат Sodium bicarbonate	0,56	0,83	1,10	1,37	1,65	1,93
Вода для инъекций Water for injections	до 100 г up to 100 g	до 100 г up to 100 g	до 100 г up to 100 g	до 100 г up to 100 g	до 100 г up to 100 g	до 100 г up to 100 g

Таблица 2. Результаты исследования стабильности растворов коеновой кислоты, нейтрализованной гидрокарбонатом натрия

Table 2. Results of the study of the stability of solutions of comenic acid neutralized with sodium bicarbonate

рН на момент начала опыта pH at the start of the experiment	Количественное содержание коеновой кислоты, мг/мл Quantitative content of comenic acid, mg/ml			рН на момент окончания опыта pH at the end of the experiment	Внешний вид раствора на момент окончания опыта Appearance of the solution at the time of the end of the experiment
	2-й день 2 nd day	11-й день 11 th day	30-й день 30 th day		
Раствор коеновой кислоты 10 мг/мл (1,0%) Comenic acid solution 10 mg/ml (1.0%)					
5,0 ± 0,1	9,94 ± 0,05	10,05 ± 0,10	9,95 ± 0,20	5,7 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sediment
6,5 ± 0,1	9,93 ± 0,01	10,20 ± 0,09	9,96 ± 0,14	6,8 ± 0,1	Светло-желтый, без осадка Light yellow, no sediment
7,6 ± 0,1	10,10 ± 0,02	9,86 ± 0,27	9,48 ± 0,01	7,7 ± 0,1	Ярко-желтый, без осадка Bright yellow, no sediment
Раствор коеновой кислоты 15 мг/мл (1,5 %) Comenic acid solution 15 mg/ml (1.5 %)					
5,0 ± 0,1	15,01 ± 0,03	15,34 ± 0,28	15,08 ± 0,10	5,5 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sediment
6,5 ± 0,1	15,27 ± 0,08	15,19 ± 0,33	14,92 ± 0,17	6,8 ± 0,1	Желтый, без осадка Yellow, with sediment
7,5 ± 0,1	15,25 ± 0,06	14,93 ± 0,24	14,31 ± 0,20	7,7 ± 0,1	Желтый, с коричневым оттенком, без осадка Yellow, with a brown tint, no sediment
Раствор коеновой кислоты 20 мг/мл (2,0 %) Comenic acid solution 20 mg/ml (2 %)					
5,0 ± 0,1	19,97 ± 0,17	20,15 ± 0,42	20,11 ± 0,36	5,4 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sediment
6,4 ± 0,1	20,11 ± 0,19	19,88 ± 0,62	19,63 ± 0,25	6,7 ± 0,1	Желтый, с коричневым оттенком, без осадка Yellow, with a brown tint, no sediment
7,4 ± 0,1	19,63 ± 0,71	19,51 ± 0,36	18,80 ± 0,23	8,1 ± 0,1	Желто-коричневый, с осадком Yellow-brown, with sediment
Раствор коеновой кислоты 25 мг/мл (2,5 %) Comenic acid solution 25 mg/ml (2.5 %)					
5,0 ± 0,1	24,58 ± 0,09	25,03 ± 0,39	25,23 ± 0,12	5,2 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sediment
6,5 ± 0,1	24,84 ± 0,23	24,92 ± 0,45	24,82 ± 0,30	6,7 ± 0,1	Ярко-желтый, без осадка Bright yellow, no sediment
7,5 ± 0,1	24,00 ± 0,17	24,13 ± 0,59	23,60 ± 0,11	7,8 ± 0,1	Желтый, с коричневым оттенком, с осадком Yellow, with a brown tint, with sediment
Раствор коеновой кислоты 30 мг/мл (3,0 %) Comenic acid solution 30 mg/ml (3.0 %)					
5,1 ± 0,1	29,19 ± 0,25	30,48 ± 0,30	30,51 ± 0,14	5,4 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, с осадком Colorless, with a yellowish tinge, no sediment
6,5 ± 0,1	29,37 ± 0,37	30,62 ± 0,45	29,95 ± 0,08	6,7 ± 0,1	Ярко-желтый, с осадком Bright yellow, with sediment
7,5 ± 0,1	28,65 ± 0,77	28,50 ± 0,41	27,87 ± 0,45	7,8 ± 0,1	Желтый, с коричневым оттенком, с осадком Bright yellow, with sediment

рН на момент начала опыта pH at the start of the experiment	Количественное содержание коеновой кислоты, мг/мл Quantitative content of comenic acid, mg/ml			рН на момент окончания опыта pH at the end of the experiment	Внешний вид раствора на момент окончания опыта Appearance of the solution at the time of the end of the experiment
	2-й день 2 nd day	11-й день 11 th day	30-й день 30 th day		
Раствор коеновой кислоты 35 мг/мл (3,5 %) Comenic acid solution 35 mg/ml (3.5 %)					
5,0 ± 0,1	35,20 ± 0,73	34,97 ± 0,60	33,28 ± 0,62	5,3 ± 0,1	Светло-желтый, с осадком Bright yellow, with sediment
6,5 ± 0,1	35,04 ± 0,61	34,21 ± 0,09	33,39 ± 0,05	6,9 ± 0,1	Желто-коричневый, с осадком Yellow-brown, with sediment
7,5 ± 0,1	34,04 ± 0,62	32,87 ± 0,40	32,69 ± 0,27	8,1 ± 0,1	Коричневый, с осадком Brown, with sediment

где $V(\text{NaOH})$ – объем 10 % раствора гидроксида натрия, мл; $m(KK)$ – масса коеновой кислоты, г; $M(KK)$ – молярная масса коеновой кислоты, г/моль; $M(\text{NaOH})$ – молярная масса гидрокарбоната натрия, г/моль; $\rho(\text{NaOH})$ – плотность 10 % раствора гидроксида натрия, г/мл.

Поскольку была установлена нестабильность растворов с содержанием коеновой кислоты 30 мг/мл и 35 мг/мл, данные концентрации исключили из дальнейших исследований. Полученные составы приведены в таблице 3.

Составы растворов коеновой кислоты были апробированы в лабораторных условиях для определения их стабильности в процессе хранения. Учитывая ранее выявленную нестабильность растворов коеновой кислоты в диапазонах рН 6,0–7,0 и 7,0–8,0, исследовали стабильность растворов в более узком диапазоне рН: 4,0–6,0 (таблица 4).

Все растворы на момент проведения испытаний выдерживали проверку на подлинность. Установлено, что исследуемые образцы в течение 30 дней стабильны по показателям внешний вид, рН и количественное содержание коеновой кислоты за исключением образцов с концентрацией 25 мг/мл, в которых выпал осадок.

Сравнение стабильности растворов коеновой кислоты

Анализируя исследуемые способы нейтрализации коеновой кислоты для приготовления водного раствора в рамках разработки инъекционного лекарственного средства можно сделать выводы о целесообразности использования 10 % раствора натрия гидроксида в связи с большей технологичностью: отсутствие риска выброса активного вещества вместе с пеной и парами, образуемыми вследствие выделения углекислого газа, а также нагрева раствора.

Наиболее оптимальный диапазон рН растворов: от 4,0 до 6,0. При этом независимо от способа нейтрализации растворы коеновой кислоты нестабильны в концентрациях 25 мг/мл и более, о чем свидетельствует выпадение осадка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Найдены оптимальные составы растворов на основе субстанции коеновой кислоты.
2. Изучена стабильность растворов коеновой кислоты, полученных в лабораторных условиях. Установлено, что растворы коеновой кислоты стабильны в диапазоне рН от 4,0 до 6,0 при концентрации от 10 до 20 мг/мл.

Таблица 3. Составы растворов коеновой кислоты, нейтрализованной 10 % раствором натрия гидроксида

Table 3. Compositions of solutions of comenic acid, neutralized 10 % sodium hydroxide solution

Компоненты Components	Состав на 100 г раствора в зависимости от концентрации коеновой кислоты, г Composition per 100 g of solution depending on the concentration of comenic acid, g			
	1,0 %	1,5 %	2,0 %	2,5 %
Коеновая кислота Comenic acid	1,01	1,52	2,02	2,53
Натрия гидроксид, раствор 10 % Sodium hydroxide, solution 10 %	2,59	3,89	5,17	6,47
Вода для инъекций Water for injections	до 100 г up to 100 g	до 100 г up to 100 g	до 100 г up to 100 g	до 100 г up to 100 g

Таблица 4. Результаты исследования стабильности растворов коеновой кислоты, нейтрализованной 10 % раствором натрия гидроксида

Table 4. Results of the study of the stability of solutions of comenic acid neutralized with 10 % sodium hydroxide solution

pH на момент начала опыта pH at the start of the experiment	Количественное содержание коменовой кислоты, мг/мл Quantitative content of comenic acid, mg/ml			pH на момент окончания опыта pH at the end of the experiment	Внешний вид раствора на момент окончания опыта Appearance of the solution at the time of the end of the experiment
	2 день 2 nd day	11 день 11 th day	30 день 30 th day		
Раствор коменовой кислоты 10 мг/мл (1,0 %) Comenic acid solution 10 mg/ml (1.0 %)					
4,5 ± 0,1	10,07 ± 0,10	10,11 ± 0,18	9,92 ± 0,09	4,5 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
5,0 ± 0,1	10,18 ± 0,12	10,07 ± 0,11	10,04 ± 0,12	5,0 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
5,5 ± 0,1	10,15 ± 0,23	10,01 ± 0,13	10,06 ± 0,11	5,4 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
Раствор коменовой кислоты 15 мг/мл (1,5 %) Comenic acid solution 15 mg/ml (1.5 %)					
4,5 ± 0,1	14,85 ± 0,18	14,90 ± 0,11	14,91 ± 0,16	4,5 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
5,0 ± 0,1	15,14 ± 0,18	14,96 ± 0,24	14,90 ± 0,08	5,0 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
5,5 ± 0,1	15,14 ± 0,26	14,91 ± 0,23	14,83 ± 0,28	5,4 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
Раствор коменовой кислоты 20 мг/мл (2,0 %) Comenic acid solution 20 mg/ml (2.0 %)					
4,5 ± 0,1	20,24 ± 0,29	20,06 ± 0,10	19,91 ± 0,18	4,5 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
5,0 ± 0,1	20,05 ± 0,20	19,87 ± 0,10	19,92 ± 0,12	5,0 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
5,5 ± 0,1	20,28 ± 0,18	19,98 ± 0,39	19,95 ± 0,34	5,4 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, без осадка Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
Раствор коменовой кислоты 25 мг/мл (2,5 %) Comenic acid solution 25 mg/ml (2.5 %)					
4,5 ± 0,1	25,76 ± 0,16	24,84 ± 0,10	24,70 ± 0,54	4,5 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, с осадком Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
5,0 ± 0,1	25,93 ± 0,34	24,78 ± 0,09	25,12 ± 0,65	5,0 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, с осадком Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment
5,5 ± 0,1	25,71 ± 0,41	25,29 ± 0,24	24,93 ± 0,41	5,4 ± 0,1	Бесцветный, с желтоватым оттенком, с осадком Colorless, with a yellowish tinge, no sedi- ment

Данные исследования в дальнейшем будут использованы для трансфера технологии на производственный участок и изучения стабильности опытно-промышленной партии растворов коменовой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shurygina L. V., Zlishcheva E. I., Kravtsova A. N., Kravtsov A. A. Antioxidant and antiamnestic effects of potassium comenatate and comenic acid under conditions of normobaric hypoxia with hypercapnia. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017;163(3):344–348. DOI: 10.1007/s10517-017-3800-4.
2. Shurygina L. V., Zlishcheva E. I., Kravtsov A. A. Neurotrophic action of comenic acid and its derivatives potassium comenatate and calcium comenatate. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2018;165(4):465–469. DOI: 10.1007/s10517-018-4195-6.
3. Penniyaynen V. A., Plakhova V. B., Rogachevskii I. V., Terekhin S. G., Podzorova S. A., Krylov B. V. Molecular mechanisms and signaling by comenic acid in nociceptive neurons influence the pathophysiology of neuropathic pain. *Pathophysiology*. 2019;26(3–4):245–252. DOI: 10.1016/j.pathophys.2019.06.003.
4. Dick O. E., Krylov B. V., Nozdachev A. D. Possible mechanism of bursting suppression in nociceptive neurons. *Doklady. Biochemistry and biophysics*. 2017;473(1):137–140. DOI: 10.1134/S1607672917020120.
5. Феофилова А. Е., Фотеева А. В., Ростова Н. Б. Современные концепции фармацевтической разработки в условиях перехода к единому регулированию сферы обращения лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(4):171–179. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-171-179.
6. Mishra V., Thakur S., Patil A., Shukla A. Quality by design (QbD) approaches in current pharmaceutical set-up. *Expert opinion on drug delivery*. 2018;15(8):737–758. DOI: 10.1080/17425247.2018.1504768.
7. Ter H. J. P., Turimella S. L., Metsers F., Zwiers A. Implementation of Quality by Design (QbD) principles in regulatory dossiers of medicinal products in the European Union (EU) between 2014 and 2019. *Therapeutic innovation & regulatory science*. 2021;55(3):583–590. DOI: 10.1007/s43441-020-00254-9.
8. Swain S., Parhi R., Jena B. R., Babu S. M. Quality by Design: Concept to Applications. *Current drug discovery technologies*. 2019;16(3):240–250. DOI: 10.2174/1570163815666180308142016.
9. Zhang L., Mao S. Application of quality by design in the current drug development. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2017;12(1):1–8. DOI: 10.1016/j.ajps.2016.07.006.
10. Henriques J., Cardoso C., Vitorino C. On demand for new process analytical technologies applied to injectable drug products. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2019;137:104975. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.104975.
11. Лопатина Е. В., Поляков Ю. И. Синтетический анальгетик аноцептин: результаты доклинических и клинических исследований. *Эфферентная терапия*. 2011;17(3):79–81.
12. Биткина Т. А. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции – производных гамма-пирона. *Научно-практический журнал Фармация, специальный выпуск: «Сборник конференции «Молодая фармация – потенциал будущего»*. 2019: 208–210.
13. Крылов Б. В., Лопатина Е. В. Синтетическое анальгетическое средство и способ лечения на основе этого средства. Патент РФ на изобретение № RU 2322977 C1. 27.04.2008. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2322977C1/ru>. Ссылка активна на 29.10.2021.
2. Shurygina L. V., Zlishcheva E. I., Kravtsov A. A. Neurotrophic action of comenic acid and its derivatives potassium comenatate and calcium comenatate. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2018;165(4):465–469. DOI: 10.1007/s10517-018-4195-6.
3. Penniyaynen V. A., Plakhova V. B., Rogachevskii I. V., Terekhin S. G., Podzorova S. A., Krylov B. V. Molecular mechanisms and signaling by comenic acid in nociceptive neurons influence the pathophysiology of neuropathic pain. *Pathophysiology*. 2019;26(3–4):245–252. DOI: 10.1016/j.pathophys.2019.06.003.
4. Dick O. E., Krylov B. V., Nozdachev A. D. Possible mechanism of bursting suppression in nociceptive neurons. *Doklady. Biochemistry and biophysics*. 2017;473(1):137–140. DOI: 10.1134/S1607672917020120.
5. Феофилова А. Е., Фотеева А. В., Ростова Н. Б. The modern concepts of pharmaceutical development in the context of the transition to a uniform regulation of medicinal products circulation. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2020;9(4):171–179. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-171-179.
6. Mishra V., Thakur S., Patil A., Shukla A. Quality by design (QbD) approaches in current pharmaceutical set-up. *Expert opinion on drug delivery*. 2018;15(8):737–758. DOI: 10.1080/17425247.2018.1504768.
7. Ter H. J. P., Turimella S. L., Metsers F., Zwiers A. Implementation of Quality by Design (QbD) principles in regulatory dossiers of medicinal products in the European Union (EU) between 2014 and 2019. *Therapeutic innovation & regulatory science*. 2021;55(3):583–590. DOI: 10.1007/s43441-020-00254-9.
8. Swain S., Parhi R., Jena B. R., Babu S. M. Quality by Design: Concept to Applications. *Current drug discovery technologies*. 2019;16(3):240–250. DOI: 10.2174/1570163815666180308142016.
9. Zhang L., Mao S. Application of quality by design in the current drug development. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2017;12(1):1–8. DOI: 10.1016/j.ajps.2016.07.006.
10. Henriques J., Cardoso C., Vitorino C. On demand for new process analytical technologies applied to injectable drug products. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2019;137:104975. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.104975.
11. Lopatina E. V., Polyakov Yu. I. Synthetic analgesic anocetpin: results of preclinical and clinical studies. *Efferentnaya terapiya*. 2011;17(3):79–81. (In Russ.)
12. Bitkina T. A. Study of the physicochemical and technological properties of the substance – derivatives of gamma pyrone. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal Farmatsiya, spetsial'nyy vypusk: «Sbornik konferentsii «Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego» = Scientific and practical journal Pharmacy, special issue: «Collection of the conference» Young pharmacy – the potential of the future*. 2019:208–210. (In Russ.)
13. Krylov B. V., Lopatina E. V. Sinteticheskoye anal'geticheskoye sredstvo i sposob lecheniya na osnove etogo sredstva [Synthetic analgesic agent and method for treatment based on this agent]. Patent RUS № 2322977 C1. 27.04.2008. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2322977C1/ru/> Accessed: 29.10.2021. (In Russ.)

REFERENCES

1. Shurygina L. V., Zlishcheva E. I., Kravtsova A. N., Kravtsov A. A. Antioxidant and antiamnestic effects of potassium comenatate and comenic acid under conditions of normobaric hypoxia with hypercapnia. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017;163(3):344–348. DOI: 10.1007/s10517-017-3800-4.