

Разработка гранулята на основе амидинов, обладающих противовоспалительной активностью

В.С. Марьюшкина, О.Н. Абросимова, Е.В. Куваева, Ю.М. Ладутко

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Амидины обладают достаточно высокой биологической активностью. Одним из аспектов их терапевтического действия является противовоспалительный эффект. Поэтому разработка технологии гранулята на основе амидинов, обладающих противовоспалительной активностью, для последующего дозирования в кишечнорастворимые капсулы является актуальным вопросом на сегодняшний день.

Ц е л ь . Разработать гранулят на основе амидинов, обладающих противовоспалительной активностью, для последующего дозирования в кишечнорастворимые капсулы.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В качестве действующего вещества использовали экспериментально синтезированную субстанцию N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида и вспомогательные вещества: лактозу моногидрат, крахмал гликолят натрия (Explotab®), повидон (Plasdone™ K-29/32). Гранулят получали методом продавливания влажных масс. Полученный гранулят дозировали в кишечнорастворимые капсулы. Технологические свойства субстанции и показатели качества гранулята и капсул определяли по методикам, описанным в Государственной фармакопее РФ XIV изд-я (ГФ XIV).

Р е з у л ь т а т ы . По результатам исследования технологических свойств установлено, что субстанция обладает плохой сыпучестью, достаточно легкая и объемная, основная фракция порошка представляет собой частицы размером до 0.1 мм. Для улучшения сыпучести и снижения гигроскопичности гранулируемого материала в качестве наполнителя использовали лактозу моногидрат. В качестве связующего вещества был выбран 5% раствор Plasdone K-29/32, улучшающий растворение и биодоступность лекарственных веществ за счет образования водорастворимых комплексов. В качестве дезинтегранта использовали крахмал гликолят натрия. Полученный гранулят дозировали в кишечнорастворимые капсулы, соответствующие требованиям ГФ XIV.

З а к л ю ч е н и е . Предложен метод синтеза и синтезирована субстанция N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида, обладающая фармакологической активностью. Подобраны вспомогательные вещества с учетом свойств субстанции, разработаны состав и технология гранулята на основе ранее синтезированной субстанции N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида, с последующим дозированием в кишечнорастворимые капсулы, предложен проект спецификации на кишечнорастворимые капсулы в соответствии с требованиями ГФ XIV.

Ключевые слова: амидины, субстанция N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида, гранулят, кишечнорастворимые капсулы, противовоспалительное действие.

Образец цитирования: Марьюшкина В.С., Абросимова О.Н., Куваева Е.В., Ладутко Ю.М. Разработка гранулята на основе амидинов, обладающих противовоспалительной активностью // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(2):28–41. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-2-28-41

Development of a granulate based on amidines with anti-inflammatory activity

V.S. Mar'yushkina, O.N. Abrosimova, E.V. Kuvaeva, Yu.M. Ladutko

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. Amidines have a fairly high biological activity. One aspect of their therapeutic action is the anti-inflammatory effect. Therefore, the development of a granulate technology based on amidines with anti-inflammatory activity for subsequent dosing into enteric capsules is an issue of interest today.

Поступила в редакцию 06.11.2021
Прошла рецензирование 10.12.2021
Принята к публикации 11.01.2022

Автор, ответственный за переписку
Абросимова Олеся Николаевна: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14А.
E-mail: olesya.abrosimova@pharminnotech.com

Received 06.11.2021
Revised 10.12.2021
Accepted 11.01.2022

Corresponding author
Olesya N. Abrosimova: Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint Petersburg, 197376, Russia.
E-mail: olesya.abrosimova@pharminnotech.com

A i m . To develop a granulate based on amidines with anti-inflammatory activity for subsequent dosing into enteric capsules.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . An experimentally synthesized substance N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide and excipients: lactose monohydrate, sodium starch glycolate (Explotab®), povidone (Plasdone™ K-29/32) were used as the active substance. The granulate was obtained by pressing wet masses through. The resulting granulate was dosed into enteric capsules. The technological properties of the substance and the quality attributes of the granulate and capsules were determined according to the methods described in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, edition XIV (SP XIV).

R e s u l t s . According to the results of the study of technological properties, it was found that the substance has poor flowability, is quite light and bulky, the main fraction of the powder is particles up to 0.1 mm in size. To improve the flowability and reduce the hygroscopicity of the granulated material, lactose monohydrate was used as a filler. A 5% solution of Plasdone K-29/32 was chosen as a binder, which improves the dissolution and bioavailability of drugs due to the formation of water-soluble complexes. Sodium starch glycolate was used as a disintegrant. The resulting granulate was dosed into enteric capsules that meet the SP XIV requirements.

C o n c l u s i o n . A synthesis method was proposed and a substance of N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide with pharmacological activity was synthesized. Excipients were selected taking into account the properties of the substance, composition and technology of the granulate based on the previously synthesized substance N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide was developed, followed by dosing into enteric capsules, a draft specification for enteric capsules was proposed in accordance with the SP XIV requirements.

Keywords: amidines, N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide substance, granulate, enteric capsules, anti-inflammatory effect.

Citation example: Mar'yushkina V.S., Abrosimova O.N., Kuvaeva E.V., Ladutko Yu.M. Development of a granulate based on amidines with anti-inflammatory activity. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(2):28–41. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-2-28-41

ВВЕДЕНИЕ

Амидины обладают достаточно высокой биологической активностью. Функциональный фрагмент амидинов, который обычно является частью гетероцикла, входит в структуру многих лекарственных препаратов, например, нафазолина, ксилометазолина, галазолина, фентоламина, хлордиазепоксида. Некоторые из амидинов в виде гидросульфонов используются в химиотерапевтической практике [1, 2].

Производное ацетамида — фенокаин — достаточно широко используется в офтальмологической практике в качестве местного анестезирующего средства. Также известны циклические амидины, которые были выделены из плодового тела «американского гриба». Они обладают антибактериальной и антигельминтной активностью. Также известно, что структурные аналоги циклических амидинов обладают противопротозойной, антидепрессантной и антигипертензивной активностью. Нельзя не заметить и то, что многие из амидинов являются исходными соединениями в синтезе гетероциклических структур, таких как производные пиридина. Для примера можно привести известный витамин B₁ — тиамин. При его получении используется 3-этапный синтез. В качестве исходного соединения на первом этапе используется ацетамидин [1–4].

INTRODUCTION

Amidines have a fairly high biological activity. The functional fragment of amidines, which is usually part of a heterocycle, is included in the structure of many drugs, for example, naphazoline, xylometazoline, galazolin, phentolamine, chlordiazepoxide. Some of the amidines in the form of hydrosulfonates are used in chemotherapeutic practice [1, 2].

An acetamide derivative, phenocaine, is widely used in ophthalmic practice as a local anesthetic. Also known are cyclic amidines, which were isolated from the fruiting body of the “american mushroom”. They have antibacterial and anthelmintic activity. It is also known that structural analogues of cyclic amidines have antiprotozoal, antidepressant and antihypertensive activity. It should also be noted that many of the amidines are parent compounds in the synthesis of heterocyclic structures, such as pyrimidine derivatives. An example is the well-known vitamin B₁ — thiamine. For its manufacturing, a 3-stage synthesis is used. Acetamide is taken as the parent compound at the first stage [1–4].

To date, the chemistry of amidines is of considerable interest to researchers due to the wide distribution of this class of compounds in organic synthesis. Amidines have high biological activity. One of the aspects of their therapeutic action is the anti-inflammatory effect [1]. Therefore, the development of a

На сегодняшний день химия амидинов вызывает значительный интерес исследователей в связи с широким распространением этого класса соединений в органическом синтезе. Амидины обладают высокой биологической активностью. Одним из аспектов их терапевтического действия является противовоспалительный эффект [1]. Поэтому разработка технологии гранулята на основе амидинов, обладающих противовоспалительной активностью, с последующим дозированием в кишечнорастворимые капсулы является актуальным вопросом на сегодняшний день.

Социальная значимость воспалительных заболеваний растет во всем мире, что определяет необходимость разработки новых противовоспалительных препаратов. В последние годы в патогенезе целого ряда распространенных заболеваний (бронхиальная астма, остеопороз) доказано участие воспалительных реакций. Сложность разработки эффективных и в то же время безопасных средств для лечения воспаления заключается в том, что сам патологический процесс является комплексным и в своем развитии затрагивает практически все системы организма человека. Пути воспалительных реакций реализуются как на уровне внутриклеточных взаимодействий сигнальных каскадов, так и на уровне регуляции продукции медиаторов воспаления. Таким образом, влияние только на одну мишень патогенеза либо не сопровождается достаточным фармакологическим эффектом, либо вызывает ряд побочных явлений [5, 6].

Известно, что соединения, которые ингибируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ), проявляют три основных вида биологической активности: анальгезирующую, противовоспалительную, жаропонижающую и принадлежат к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [7].

На сегодняшний день нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают одну из ведущих позиций на мировом рынке лекарственных средств. По некоторым данным во всем мире более 30 млн чел. вынуждены принимать их постоянно, 300 млн принимают их хотя бы кратковременно [8].

На основании маркетингового анализа [9] выделены характерные черты розничного регионального рынка НПВП: на рынке представлено около трети (30.2 %) всех НПВП, зарегистрированных в РФ; группа представлена в основном препаратами импортного производства (74.3 %), несмотря на то, что отечественные препараты занимают 43.1 % от всех НПВП, включенных в Государственный реестр лекарственных средств. В табл. 1 приведены основные представители

granulate technology based on amidines with anti-inflammatory activity, followed by dosing into enteric capsules, is a topical issue today.

The social significance of inflammatory diseases is growing all over the world, which determines the need to develop new anti-inflammatory drugs. In recent years, the involvement of inflammatory reactions in the pathogenesis of a number of common diseases (bronchial asthma, osteoporosis) has been proven. The complexity of the development of effective and at the same time safe drugs for the treatment of inflammation lies in the fact that the pathological process itself is sophisticated, and in its development affects almost all systems of the human body. Pathways of inflammatory responses are implemented both at the level of intracellular interactions of signaling cascades and at the level of regulation of the production of inflammatory mediators. Thus, the effect on only one target of pathogenesis is either not accompanied by a sufficient pharmacological effect or causes a number of side effects [5, 6].

It is known that compounds which inhibit the cyclooxygenase (COX) enzyme exert three main types of biological activity: analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and belong to the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [7].

Today, NSAIDs occupy one of the leading positions in the global drug market. According to some estimates, more than 30 million people worldwide are forced to take them constantly, 300 million take them at least for a short time [8].

Based on the marketing analysis [9], the characteristic features of the retail regional NSAIDs market were identified: about a third (30.2%) of all NSAIDs registered in the Russian Federation are represented on the market; the group is represented mainly by foreign-made drugs (74.3%), despite the fact that domestic drugs account for 43.1% of all NSAIDs included in the State Register of Medicines. Table 1 presents the main representatives of NSAIDs, which are most often in demand among the population of St. Petersburg.

The NSAIDs market is predominantly represented by solid (54.8%) dosage forms, as well as semisolid (20.0%) and injectables (15.2%) (Fig. 1) [8].

NSAIDs have a number of pharmacological effects, namely: anti-inflammatory, analgesic and antipyretic. In this regard, NSAIDs can be used for various pathologies: diseases of the musculoskeletal system (rheumatoid arthritis, rheumatism, ankylosing spondylitis, chronic gouty arthritis, arthrosis deformans, osteochondrosis, etc.) – anti-inflammatory effect; in pain treatment (headache, joint and other types of pain) – analgesic effect; in the treat-

Таблица 1. Наиболее часто используемые потребителями НПВП в соответствии с международным непатентованным наименованием (МНН) [9, 10]**Table 1.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) most commonly used by consumers, according to the International Nonproprietary Name (INN) [9, 10]

№ No.	МНН INN	Торговые названия НПВП, % Trade names of NSAIDs, %			Торговое название Tradename
		Врач Doctor	Провизор/ фармацевт Pharmacist	Посетитель аптеки Pharmacy visitor	
1	Нимесулид / Nimesulide	62.8	77.0	37.7	Найз, 20 таб. / Nise, 20 tab.
2	Кеторолак / Ketorolac	82.3	67.5	17.2	Кеторол, 20 таб. / Ketorol, 20 tab.
3	Ибупрофен / Ibuprofen	39.8	92.1	26.4	Нурофен, 20 таб. / Nurofen, 20 tab.
4	Диклофенак / Diclofenac	55.8	53.2	6.4	Вольтарен, 20 таб. / Voltaren, 20 tab.
5	Метамизол натрия Metamizole sodium	17.7	54.8	40.0	Анальгин, 20 таб. / Analgin, 20 tab.
6	Мелоксикам / Meloxicam	33.6	23.0	1.6	Амелотекс, 20 таб. / Amelotex, 20 tab.
7	Ацеклофенак / Aceclofenac	16.8	17.5	1.5	Аленталь, 20 таб. / Alenthal, 20 tab.
8	Ацетилсалициловая кислота Acetylsalicylic acid	4.4	16.7	5.1	Ацетилсалициловая кислота, 20 таб. Acetylsalicylic acid, 20 tab.
9	Кетопрофен / Ketoprofen	10.6	9.5	1.8	Кетонал, 20 таб. / Ketonal, 20 tab.
10	Напроксен / Naproxen	0.9	9.5	2.1	Мотрин, 20 таб. / Motrin, 20 tab.

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; таб. – таблетки.

Note. NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; tab. – tablets.

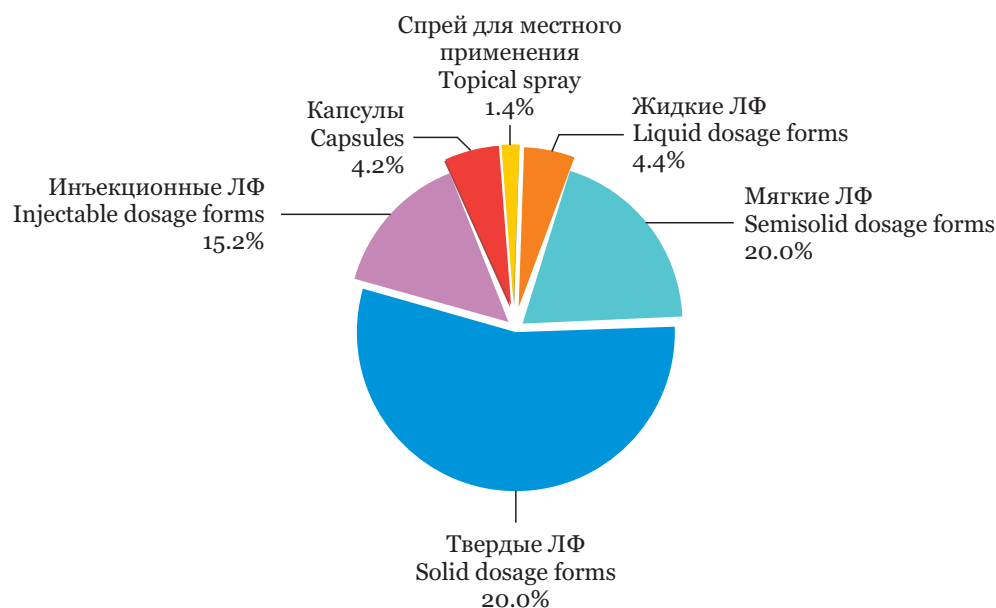
НПВС, которые чаще всего пользуются спросом среди населения г. Санкт-Петербурга.

Рынок НПВП преимущественно представлен твердыми (54.8 %) лекарственными формами, а также мягкими (20.0 %) и препаратами для инъекций (15.2 %) (рис. 1) [8].

НПВП обладают рядом фармакологических эффектов, а именно: противовоспалительным, анальгезирующим и антипиретическим. В связи

ment of fever – antipyretic activity. A number of drugs in this group can be used as non-opioid analgesics or as NSAIDs (depending on the dose) [11, 12].

Side effects of NSAIDs are associated with inhibition of various COX isoenzymes. With predominant inhibition of COX-1, a gastrototoxicity is characteristic up to an ulcerogenic effect. With highly selective inhibition of COX-2, an increased risk of acute cardiovascular events is characteristic due to an imbalance in

**Рис. 1.** Распределение зарегистрированных НПВП по виду лекарственной формы (ДФ)**Fig. 1.** Distribution of registered NSAIDs by type of dosage form (DF)

с этим НПВП могут применяться при различных патологиях: заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, ревматизм, анкилозирующий спондилит, хронический подагрический артрит, деформирующий остеоартроз, остеохондроз и др.) – противовоспалительный эффект; при болях (головная, суставная и другие виды боли) – анальгезирующий эффект; при лечении лихорадки – антипиретическая активность. Ряд препаратов данной группы могут использоваться как неопиоидные анальгетики или как НПВП (в зависимости от дозы) [11, 12].

Побочные эффекты НПВП связаны с ингибированием различных изоферментов ЦОГ. При преимущественном ингибировании ЦОГ-1 характерна гастротоксичность вплоть до ulcerогенного действия. При высокоселективном ингибировании ЦОГ-2 характерно повышение риска острых сердечно-сосудистых событий в связи с нарушением равновесия синтеза тромбосана А2 и простагличлина. Также имеются определенные общие побочные эффекты (аллергические реакции, тошнота, рвота, диспепсия) [11–13].

Основными противопоказаниями к применению НПВП являются: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, беременность, лактация, склонность к аллергии, нарушение кроветворения и гемостаза [11].

В связи с этим остается актуальным создание новых противовоспалительных средств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать гранулят на основе амидинов, обладающих противовоспалительной активностью, для последующего дозирования в кишечнорастворимые капсулы.

МАТЕРИАЛЫ

Лактозы моногидрат (CAS 10039-26-6, Meelunie B.V., Нидерланды), крахмал гликолят натрия (Explotab®) (CAS 9063-38-1, JRS PHARMA GmbH & Co. KG), повидон (Plasdone™ K-29/32) (CAS 9003-39-8, Ashland Inc., США), стеарат кальция (химически чистый, ООО «Реактив», Россия). Синтез и получение субстанции N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида осуществлялись на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета.

МЕТОДЫ

1. Процессуальная схема получения субстанции N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида (рис. 2).

the synthesis of thromboxane A2 and prostacyclin. There are also certain common side effects (allergic reactions, nausea, vomiting, dyspepsia) [11–13].

The main contraindications to the use of NSAIDs are: peptic ulcer, pregnancy, lactation, a tendency to allergies, hematopoiesis and hemostasis disorders [11].

In this regard, the creation of new anti-inflammatory drugs remains relevant.

AIM OF THE RESEARCH

To develop a granulate based on amidines with anti-inflammatory activity for subsequent dosing into enteric capsules.

MATERIALS

Lactose monohydrate (CAS 10039-26-6, Meelunie B.V., Netherlands), sodium starch glycolate (Explotab®) (CAS 9063-38-1, JRS PHARMA GmbH & Co. KG), povidone (Plasdone™ K-29/32 polymer) (CAS 9003-39-8, Ashland Inc., USA), calcium stearate (chemically pure, Reaktiv-RF, OJSC, Russia). The synthesis and preparation of the N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide substance was carried out at the Department of Organic Chemistry of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University.

METHODS

1. Process flow diagram for preparation the N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide substance (Fig. 2).

2. Studying the pharmacological activity of a substance using the PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) online program

This software evaluates probable biological activity profiles for test compounds based on their structural formulas. The total list of predicted biological activities consists of more than 4000 terms, including pharmacotherapeutic effects, biochemical mechanisms, toxicity, metabolism, regulation of gene expression. The PASS prediction is based on structure – activity relationships for over 260 000 compounds with known biological activity, with an average accuracy of about 95%.

According to the PASS prediction data, amidines are COX inhibitors (Table 2) and should have a pronounced anti-inflammatory effect. At the same time, the probability of an analgesic effect in these forecasts is quite low [5]. The obtained substance was evaluated according to the following criteria: Probability to be active (Pa) – the probability that the test compound belongs to the active subclass according to this criterion, and Probability to be inactive (Pi) –

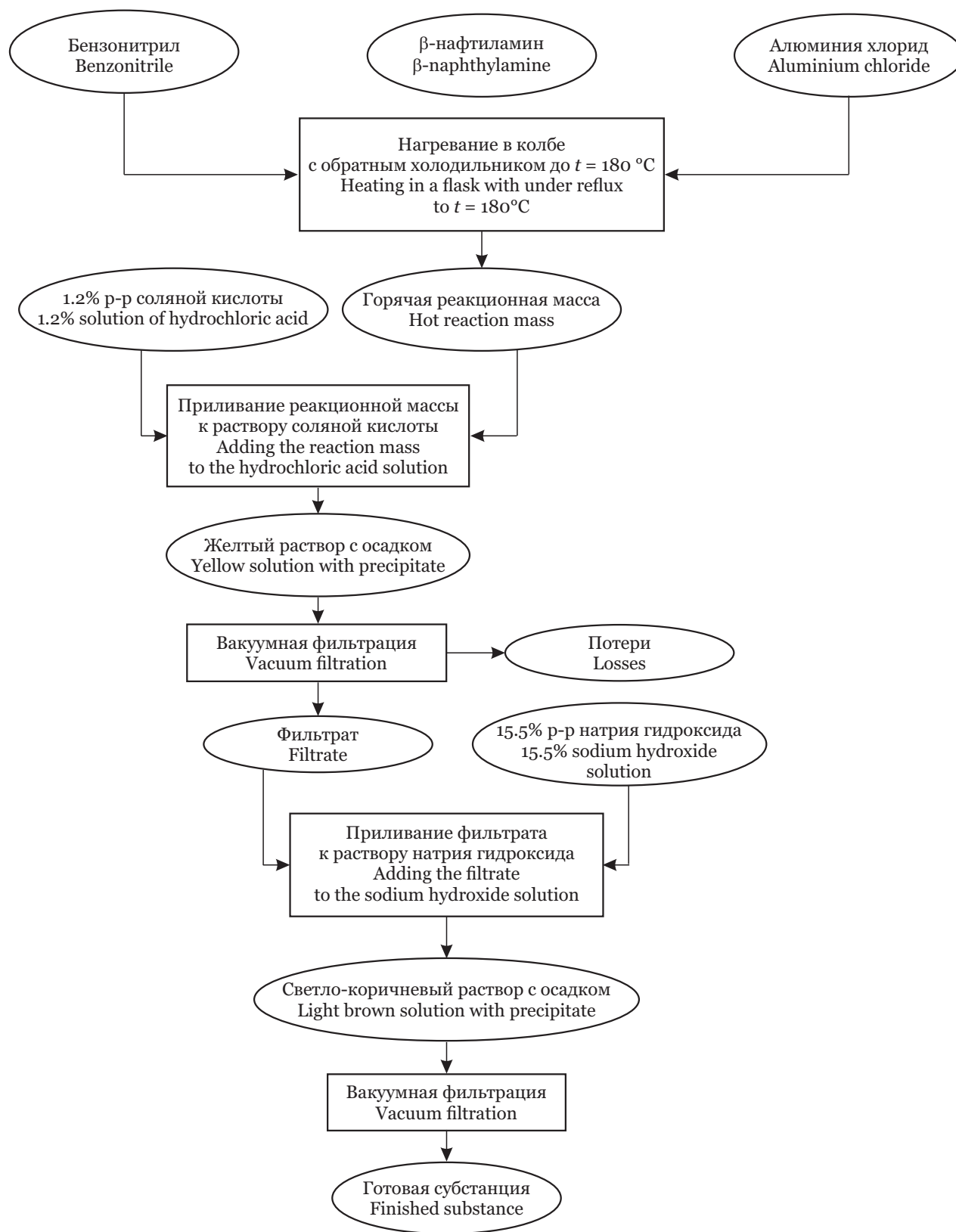


Рис. 2. Процессуальная схема получения субстанции N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида
Fig. 2. Process flow diagram for the production of the N-(naphthalene-2-yl)benzenecarboximidamide substance

2. Изучение фармакологической активности субстанции с помощью онлайн-программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)

Данное программное обеспечение оценивает вероятные профили биологической активности для исследуемых соединений на основе их структурных формул. Общий список предсказываемых биологических активностей состоит из более чем 4000 терминов, включая фармакотерапевтические эффекты, биохимические механизмы, токсичность, метаболизм, регуляцию экспрессии генов. Прогноз PASS основан на базе о взаимосвязях «структура – активность» для более чем 260 000 соединений с известной биологической активностью, и его средняя точность составляет около 95 %.

В соответствии с данными прогноза системы PASS амидины являются ингибиторами ЦОГ (табл. 2) и должны обладать выраженным противовоспалительным эффектом. Вместе с тем вероятность анальгезирующего действия в данных прогнозах довольно низка [5]. Полученная субстанция была оценена по следующим критериям: Probability to be active (Pa) – вероятность того, что исследуемое соединение относится к подклассу активных по данному критерию, и Probability to be inactive (Pi) – вероятность того, что исследуемое соединение относится к подклассу неактивных по данному критерию.

Однако с точки зрения перспективы разработки и внедрения новых лекарственных средств интерес представляют не только те виды биологической активности, достоверность прогноза которых для данного соединения высока, но и те, для которых она низка [5]. В связи с этим остается актуальным создание новых противовоспалительных средств.

the probability that the test compound belongs to the inactive subclass according to this criterion.

However, from the perspective of the development and introduction of new drugs, not only those types of compounds with the high reliability of the biological activity prognosis are of interest, but also those with a low one [5]. In this regard, the development of new anti-inflammatory drugs remains relevant.

3. Preparation of granulate in a laboratory setting

The N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide substance and excipients were sifted through a sieve with a 0.5 mm size mesh. The components included in the granulate were weighed on a Sartogosc CE623-C balance with an accuracy of 0.001 g, in a laboratory mixer with a volume of 0.5 l (Bosch GmbH, Germany), pre-mixing of the components was carried out, and then – wet granulation. The powder mixture was moistened with Plasdone™ K-29/32 aqueous solution. The humidifier consumption was measured on the Sartogosc CE623-C balance. The wet mass was granulated through a sieve with a mesh size of 2 mm, then dried to a residual humidity of 2% in an oven at a temperature of 50°C. The dried granulate was calibrated through a sieve with a mesh size of 1 mm. The lubricant (calcium stearate) was sifted through a sieve with 0.25 mm size mesh. The granulate was mixed with the lubricant for 5 minutes. 100.0 g of granulate was obtained in a laboratory setting.

4. Dosing of granules into enteric capsules

The resulting granulate was dosed using a Pro-Filler 1100 capsule filling machine (Capsule Connection, LLC, USA) for manual filling of capsules into white DRcaps® enteric capsules (Capsugel, Inc., USA), size 1. In one cycle, the machine fills 100 capsules.

Таблица 2. Результаты прогнозирования биологической активности субстанции N-(нафталин-2-ил) бензолкарбосимидамида [14]

Table 2. The results of predicting the biological activity of the N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide substance [14]

Pa	Pi	Спектры биологической активности / Biological activity spectra
0750	0007	Ингибитор L-глутаматоксидазы / L-glutamate oxidase inhibitor
0742	0003	Субстрат CYP2C18 / CYP2C18 substrate
0754	0019	НАДФН ингибитор пероксидазы / NADPH peroxidase inhibitor
0731	0009	Регулятор липидного обмена / Lipid metabolism regulator
0752	0031	Ингибитор глюконат-2-дегидрогеназы (акцептор) Glucanate-2-dehydrogenase inhibitor (acceptor)
0724	0004	Ингибитор инданолдегидрогеназы / Indanol dehydrogenase inhibitor
0724	0013	Противовоспалительное средство / Anti-inflammatory agent
0705	0002	Ингибитор циклооксигеназы 3 / Cyclooxygenase-3 inhibitor
0713	0013	Фталат 4,5-диоксигеназы / Phthalate 4,5-dioxygenase
0717	0020	Ингибитор 5-O-(4-кумаронил)-D-хината 3 монооксигеназы 5-O-(4-coumaroyl)-D-quinatate 3 monooxygenase inhibitor

3. Получение гранулята в лабораторных условиях

Субстанцию N-(нафталин-2-ил)бензолкарбосимидамида и вспомогательные вещества просеивали через сито с размером ячеек 0.5 мм. Компоненты, входящие в состав гранулята, взвешивали на весах «Сартогосм CE623-С» (ООО «Сартогосм», Россия) с точностью 0.001 г, в лабораторном смесителе объемом 0.5 л (Bosch GmbH, Германия), предварительно осуществляли смешивание компонентов, а затем – влажное гранулирование. Смесь порошков увлажняли водным раствором Plasdone™ K-29/32. Расход увлажнителя измеряли на весах «Сартогосм CE623-С». Влажную массу гранулировали через сито с размером ячеек 2 мм, затем сушили до остаточной влажности 2% в сушильном шкафу при температуре 50 °С. Высушенный гранулят калибровали через сито с размером ячеек 1 мм. Лубрикант (стеарат кальция) просеивали через сито с размером ячеек 0.25 мм. Гранулят перемешивали с лубрикантом в течение 5 мин. В лабораторных условиях получали 100.0 г гранулята.

4. Дозирование гранулята в кишечнорастворимые капсулы

Полученный гранулят дозировали с помощью машины ProFiller 1100 (Capsule connection, LLC, США) для ручного наполнения капсул в кишечнорастворимые капсулы DRcaps® компании Capsugel, Inc. (США) белого цвета, размер 1. За один цикл машина наполняет 100 капсул.

5. Исследование технологических свойства активной фармацевтической субстанции (АФС) и гранулята

Технологические свойства АФС и гранулята: фракционный состав – ситовой анализ (электромагнитный ситовой шейкер RP 200N (CISA, Испания)), степень сыпучести и угол естественного откоса (тестер сыпучести GT D-63150 (ERWEKA, Германия)), насыпная плотность (тестер насыпной плотности SVM 221 (ERWEKA, Германия)), прессуемость (тестер твердости таблеток ТВН 125 TDP (ERWEKA, Германия)), остаточная влажность (анализатор влажности MA-45 (Sartorius, Германия)) – определяли по методикам, описанным в Государственной фармакопее XIV издания (ГФ XIV) [15].

6. Исследование показателей качества капсул

Однородность массы (аналитические весы Сартогосм CE224-С (ООО «Сартогосм», Россия)), распадаемость капсул (тестер распадаемости таблеток ZT 322 m (ERWEKA, Германия)), однородность дозирования (аналитические весы

5. Investigation of the technological properties of the active pharmaceutical ingredient (API) and granulate

Technological properties of API and granulate: fractional composition – sieve analysis (RP 200N digital sieve shaker (CISA, Spain)), degree of flowability and angle of repose (GT D-63150 flow tester (ERWEKA, GmbH, Germany)), bulk density (SVM 221 tapped density tester (ERWEKA, GmbH, Germany)), compressibility (ТВН 125 TDP tablet hardness tester (ERWEKA, Germany)), residual moisture (Sartorius MA-45 moisture analyzer (Sartorius, GmbH, Germany)) – were determined according to the methods described in the State Pharmacopoeia, edition XIV (SP XIV) [15].

6. Study of capsule quality indicators

Weight uniformity (Sartogism CE224-C analytical balance (Sartogism, LLC, Russia)), capsule disintegration (ZT 322 m tablet disintegration tester (ERWEKA, GmbH, Germany)), dosing uniformity (Sartogism CE224-C analytical balance), dissolution (DT 820 dissolution tester (ERWEKA, GmbH, Germany)) was determined according to the methods described in SP XIV [15].

Quantitative determination of API was carried out by potentiometric titration in an aqueous-ethanol solution of potassium nitrate, titrant – 0.1 M hydrochloric acid solution.

RESULTS AND DISCUSSION

For the purpose of theoretical substantiation of the granulate composition and the choice of the granulation method, the API technological properties, N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide were studied (Table 3).

According to the results of the study of technological properties, it can be seen that the substance has poor flowability, is quite light and bulky, the main fraction of the powder is particles up to 0.1 mm in size.

Thus, it has been established that the introduction of the granulation stage into the technological process of the production of solid enteric capsules based on the substance is necessary for the directed particle size increase and improvement of flow, thereby increasing the accuracy of dosing.

The previously synthesized substance N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide was used as the main substance in the granules, its mass per one capsule will be 100 mg, therefore the introduction of excipients is necessary.

When manufacturing granules, the technological processes and excipients adopted in tableting are used. The introduction of a filler into the composition of the granulated mass is necessary to gain the

«Сартогосм СЕ224-С»), растворение (тестер для определения показателя «Растворение» серии DT 820 (ERWEKA, Германия)) определяли по методикам, описанным в ГФ XIV [15].

Количественное определение АФС проводили методом потенциометрического титрования в среде водно-спиртового раствора нитрата калия, титрант – 0.1 М раствор хлористоводородной кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью теоретического обоснования состава гранулята и выбора метода гранулирования были изучены технологические свойства АФС – N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида (табл. 3).

По результатам исследования технологических свойств видно, что субстанция обладает плохой сыпучестью, достаточно легкая и объемная, основная фракция порошка представляет собой частицы размером до 0.1 мм.

Таким образом, установлено, что введение стадии гранулирования в технологический процесс производства твердых кишечнорастворимых капсул на основе субстанции является необходимым для направленного увеличения частиц и улучшения сыпучести, тем самым повышая точность дозирования.

В качестве основного вещества в составе гранул использовали ранее синтезированную субстанцию N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида, масса в одной капсуле будет составлять

required mass at a small dosage of API, to improve flow and reduce the hygroscopicity of the granulate. Based on the literature data [16] and previous experiments, it was shown that lactose has the highest flow properties, due to the spherical shape of the particles and a rather high bulk density.

Binders are used to improve flowability, increase the accuracy of granulate dosing, and also ensure its proper technological properties. For substances that form crumbly, poorly granulated masses with water and ethanol, or whenever the active substance is poorly soluble both in water and ethanol, sugar syrup or polyvinylpyrrolidone solutions are used. Therefore, a 5% solution of Plasdone K-29/32 was chosen as a binder. The advantages of this solution are easy solubility in water and ethanol, as well as an ability to improve the dissolution and bioavailability of drugs through the formation of water-soluble complexes [17, 18].

Since the substance is insoluble in water, it is necessary to introduce disintegrants into the formulation of the granulate. Disintegrants are introduced into the granulate to improve their disintegration in the gastrointestinal tract, which is necessary for rapid release and subsequent absorption. Disintegration occurs due to the rapid absorption of liquid followed by rapid swelling, therefore, the granules will be rapidly disintegrated [19]. Sodium starch glycolate was used as a disintegrant. Table 4 shows the technological properties of the obtained granulate.

The resulting granulate satisfies the SP XIV requirements and is an semi-finished product for a solid dosage form.

Таблица 3. Технологические свойства субстанции N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида
Table 3. Technological properties of the N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide substance

Показатель качества Quality attribute	Результаты испытаний Test result
Описание / Description	Аморфный порошок коричневого цвета с характерным резким запахом Amorphous brown powder with a strong odor
Сыпучесть, г/с Flowability, g/s	1.235 ± 0.062
Насыпная плотность, г/см ³ Bulk density, g/cm ³	0.599 ± 0.030
Коэффициент прессуемости (индекс Карра) Carr's compressibility index	17 Средний / Average
Остаточная влажность, % Residual moisture, %	7.80 ± 0.39
Фракционный состав, % Fractional composition, %	
d ≤ 0.25	0.90 ± 0.05
0.25 < d < 0.5	18.90 ± 0.95
0.5 < d < 1	16.30 ± 0.82
d > 1	63.90 ± 3.20

Примечание. d – диаметр ячейки, мм.
Note. d – a mesh size, mm.

Таблица 4. Технологические свойства гранулята
Table 4. Technological properties of granulate

Показатель качества / Quality attribute	Результаты / Results
Остаточная влажность, % Residual moisture, %	2.0 ± 0.1
Сыпучесть, с/100 г Flowability, s/100 g	3.32 ± 0.17
Угол естественного откоса, градусы Angle of repose, degrees	36–45 Удовлетворительный / Satisfactory
Насыпная плотность, г/см ³ Bulk density, g/cm ³	
ρ_0	0.61 ± 0.03
ρ_{1250}	0.73 ± 0.04
Коэффициент прессуемости (индекс Карра) Carra's compressibility index	21.00
Фракционный состав, % Fractional composition, %	
$d < 0.355$	4.21 ± 0.21
$0.355 < d < 0.500$	11.15 ± 0.76
$0.500 < d < 0.710$	24.60 ± 1.23
$0.710 < d < 1$	31.17 ± 1.56
$d > 1$	24.87 ± 1.24

Примечание. d – диаметр ячейки, мм.
Note. d – a mesh size, mm.

100 мг, поэтому необходимо введение вспомогательных веществ.

При получении гранул используются технологические процессы и вспомогательные вещества, принятые в таблетировании. Введение в состав гранулируемой массы наполнителя необходимо для создания необходимой массы при небольшой дозировке АФС, для улучшения сыпучести и снижения гигроскопичности гранулируемого материала. На основании литературных данных [16] и ранее проведенных экспериментов было показано, что наибольшей сыпучестью обладает лактоза, из-за сферической формы частиц и достаточно высокого значения насыпной массы.

С целью улучшения сыпучести, повышения точности дозирования гранулята, а также обеспечения его надлежащих технологических свойств используют связующие вещества. Для веществ, образующих с водой и спиртом рассыпчатые плохо гранулируемые массы, или же в случаях, когда действующее вещество плохо растворимо как в воде, так и в спирте, применяют сахарный сироп или растворы поливинилпирролидона. Поэтому в качестве связующего вещества был выбран 5% раствор Plasdone K-29/32. Преимуществами использования этого раствора является легкая растворимость в воде и спирте, а также способность улучшать растворение и биодоступность лекарственных веществ за счет образования водорастворимых комплексов [17, 18].

Table 5 shows the composition of the granulate based on the N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide substance dosed into enteric capsules.

The resulting granulate was dosed into enteric capsules. The analysis of enteric capsules was carried out according to the SP XIV quality attributes, the specification of the capsules is presented in Table 6.

Enteric capsules meet the requirements of SP XIV in terms of quality.

CONCLUSION

In the course of the research, a synthesis method was proposed and the N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide substance, which has pharmacological activity, was synthesized. Using the PASS online program, the pharmacological activity of the substance was determined. It has been established that N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide has a pronounced anti-inflammatory activity.

Excipients were selected taking into account the properties of the substance, the composition and technology of the granulate based on the synthesized substance N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide was developed, followed by dosing into enteric capsules, a draft specification for enteric capsules was proposed in accordance with the SP XIV requirements.

Financing. The study did not receive any financial support from outside organizations.

Author's contribution. All authors equally contributed to the research work.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Таблица 5. Состав содержимого на одну капсулу
Table 5. Content composition per capsule

Группа вспомога- тельных веществ Group of excipients	Наименование компонента Component name	Содержание компонента Component content	
		%	мг / mg
Действующее вещество Active substance	Субстанция N-(нафталин-2-ил) бензолкарбоксимидамида N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide substance	33	100
Наполнитель Filler	Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	54	161
Дезинтегрант Disintegrant	Натрия крахмал гликолят Sodium starch glycolate	8	24
Связующее Binder	5% раствор Plasdone K-29/32 5% Plasdone K-29/32 solution	5	15

П р и м е ч а н и е . Масса содержимого капсулы – 300 мг.
N o t e . The mass of the capsule contents is 300 mg.

Таблица 6. Проект спецификации показателей качества кишечнорастворимых капсул на основе субстанции N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида
Table 6. Draft specification of quality attributes for enteric capsules based on the N-(naphthalene-2-yl)benzene carboximidamide substance

Показатель качества Quality attribute	Метод анализа Analysis method	Результат испытаний Test result
Описание Description	Органолептический Organoleptic	Капсулы белого цвета, продолговатой формы, содержащие гранулы круглой формы, коричневого цвета, с характерным запахом White oblong capsules, containing round brown granules, with a characteristic odor
Средняя масса содержимого, мг Average mass of content, mg	Гравиметрический Gravimetric 300.0 ± 22.5	294.0 ± 15.6
Допустимое отклонение, % Permissible deviation, %	±7.5	±5.2
Распадаемость, мин Disintegration, min	1-й этап: в растворе 0.1 М хлористоводородной кислоты должны оставаться неповрежденными от 60 до 120 мин Stage 1: in a solution of 0.1 M hydrochloric acid, they should remain intact for 60 to 120 min 2-й этап: в фосфатном буфере со значением pH 6.8 должны распадаться в течение 60 мин Stage 2: in phosphate buffer with a pH value of 6.8, they should disintegrate within 60 min	1-й этап: капсулы не повреждены Stage 1: capsules are not damaged 2-й этап: капсулы распались в течение 50 мин Stage 2: capsules disintegrated within 50 min
Растворение, % Dissolution, %	1-я стадия (кислотная): в течение 2 ч не более 10% Stage 1 (acidic): within 2 hours, no more than 10% 2-я стадия (щелочная): в течение 45 мин не менее 75 % Stage 2 (alkaline): within 45 min at least 75%	Соответствует Compliant

Так как субстанция нерастворима в воде, то необходимо введение в состав гранулята дезинтегрантов. Дезинтегранты вводятся в гранулят для улучшения их распадаемости в желудочно-кишечном тракте, что необходимо для скорейшего высвобождения и последующего всасывания. Дезинтеграция происходит за счет быстрого поглощения жидкости с последующим быстрым набуханием, следовательно, гранулы будут быстро разрушаться [19]. В качестве дезинтегранта использовали крахмал гликолят натрия. В табл. 4 приведены технологические свойства полученного гранулята.

Полученный гранулят удовлетворяет требованиям ГФ XIV и является полупродуктом для твердой лекарственной формы.

В табл. 5 приведен состав гранулята на основе субстанции N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида, дозированного в кишечнорастворимые капсулы.

Полученный гранулят дозировали в кишечнорастворимые капсулы. Проведен анализ кишечнорастворимых капсул по показателям качества согласно ГФ XIV, спецификация капсул представлена в табл. 6.

Кишечнорастворимые капсулы соответствуют требованиям ГФ XIV по показателям качества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследовательской работы предложен метод синтеза и синтезирована субстанция N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида, обладающая фармакологической активностью. С помощью онлайн-программы PASS определена фармакологическая активность субстанции. Установлено, что N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамид обладает выраженной противовоспалительной активностью.

Подобраны вспомогательные вещества с учетом свойств субстанции, разработан состав и технология гранулята на основе синтезированной субстанции N-(нафталин-2-ил)бензолкарбоксимидамида, с последующим дозированием в кишечнорастворимые капсулы, предложен проект спецификации на кишечнорастворимые капсулы в соответствии с требованиями ГФ XIV.

Финансирование. Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

Авторский вклад. Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куваева Е.В., Федорова Е.В., Яковлев И.П., Ксенофонтова Г.В., Карасавиди А.О. Синтез и биологическая активность N-арилбензамидинов // Бутлеровские сообщения. 2014;39(8):76–81.
2. Куваева Е.В., Федорова Е.В., Ксенофонтова Г.В., Семакова Т.Л., Яковлев И.П. N-арилбензамидинов гидрохлориды. Синтез и строение // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017;(3):108–109.
3. Куваева Е.В., Федорова Е.В., Яковлев И.П., Кириллова Е.Н., Семакова Т.Л. Виртуальный скрининг в поиске биологической активности новых производных арилбензамидинов // Фармация. 2015;64(8):29–32.
4. Куваева Е.В., Колесник Д.А., Ксенофонтова Г.В., Семакова Т.Л., Яковлев И.П. Синтез и строение некоторых N-арилбензамидинов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017;4(21):140–143.
5. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics / L.L. Brunton, R. Hilal-Dandan, B.C. Knollmann. 13th ed. McGraw Hill Educ., 2017. P. 31–55.
6. Weintraub W.S. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs // European Heart Journal. 2017;38(44):3293–3295. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx533.
7. Mahesh G., Anil Kumar K., Reddanna P. Overview on the discovery and development of anti-inflammatory

REFERENCES

1. Kuvaeva E.V., Fedorova E.V., Yakovlev I.P., Ksenofontova G.V., Karasavidi A.O. Synthesis and biological activity of N-arylbenzamides. *Butlerov Communications*. 2014;39(8):76–81. (In Russ.)
2. Kuvaeva E.V., Fedorova E.V., Ksenofontova G.V., Semakova T.L., Yakovlev I.P. N-arylbenzamides hydrochlorides. Synthesis and structure. *Drug Development & Registration*. 2017;(3):108–109. (In Russ.)
3. Kuvaeva E.V., Fedorova E.V., Yakovlev I.P., Kirillova E.N., Semakova T.L. Virtual screening in search for the biological activity of novel derivatives of arylbenzamide. *Pharmacy*. 2015;64(8):29–32. (In Russ.)
4. Kuvaeva E.V., Kolesnik D.A., Ksenofontova G.V., Semakova T.L., Yakovlev I.P. Synthesis and structure of some N-arylbenzamides. *Drug Development & Registration*. 2017;4(21):140–143. (In Russ.)
5. Brunton L.L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. (2017). *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. McGraw Hill Educ., pp. 31–55.
6. Weintraub W.S. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Heart Journal*. 2017;38(44):3293–3295. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx533.
7. Mahesh G., Anil Kumar K., Reddanna P. Overview on the discovery and development of anti-inflammatory drugs: should the focus be on synthesis or degradation of PGE2? *J. Inflam. Res.* 2021;14:253–263. DOI: 10.2147/JIR.S278514.

- drugs: should the focus be on synthesis or degradation of PGE2? // J. Inflamm. Res. 2021;14:253–263. DOI: 10.2147/JIR.S278514.
8. Fendric A.M., Pan D.E., Johnson G.E. OTC analgesics and drug interactions: clinical implications // Osteopath. Med. Prim. Care. 2008;7(2):2. DOI: 10.1186/1750-4732-2-2.
 9. Жураховская Д.В., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне // Современные проблемы науки и образования. 2014;2:628.
 10. ФАРМИНДЕКС.РФ. Российский Фармацевтический Портал. URL: <https://www.pharmindex.ru> (дата обращения: 04.03.2022).
 11. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Переверзев А.П. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: учеб. пособие. М.: Мед. информ. агентство, 2018. 368 с.
 12. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукеса, В.И. Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 256 с.
 13. Wongrakpanich S., Wongrakpanich A., Melhado K., Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly // Aging and Disease. 2018;9(1):143–150. DOI: 10.14336/AD.2017.0306.
 14. PASS online. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php> (дата обращения: 04.03.2022).
 15. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (дата обращения: 04.03.2022).
 16. Новикова Е.К., Чачин Д.А., Каухова И.Е., Минина С.А. Разработка и стандартизация гранул в твердых желатиновых капсулах на основе композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018;4(25):44–48.
 17. Егосина Ю.А., Поцелуева Л.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Успехи современного естествознания. 2009;10:30–33.
 18. van der Merwe J., Steenekamp J., Steyn D., Hamman J. The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability // Pharmaceutics. 2020;12(5):393. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.
 19. Смехова И.Е., Вайнштейн В.А., Ладутько Ю.М., Дружининская О.В., Турецкова Н.Н. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по биофармацевтической классификационной системе // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018;4(25):62–72.
 8. Fendric A.M., Pan D.E., Johnson G.E. OTC analgesics and drug interactions: clinical implications. *Osteopath. Med. Prim. Care.* 2008;7(2):2. DOI: 10.1186/1750-4732-2-2.
 9. Zhurakhovskaya D.V., Loskutova E.E., Vinogradova I.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs regional market research. *Modern Problems of Science and Education.* 2014;2:628. (In Russ.)
 10. PHARMINDEX.RF. Russian Pharmaceutical Portal. URL: <https://www.pharmindex.ru> (accessed 04.03.2022).
 11. Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Pereverzev A.P. (2018). *Clinical Pharmacology of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Textbook.* 368 p. (In Russ.)
 12. Ignatov Yu.D., Kukes V.G., Mazurov V.I. (eds.) (2010). *Clinical Pharmacology of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs.* Moscow: GEOTAR-Media. 256 p. (In Russ.)
 13. Wongrakpanich S., Wongrakpanich A., Melhado K., Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging and Disease.* 2018;9(1):143–150. DOI: 10.14336/AD.2017.0306.
 14. PASS online. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php> (accessed 04.03.2022).
 15. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation, edition XIV.* URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (accessed 04.03.2022).
 16. Novikova E.K., Chachin D.A., Kaukhova I.E., Minina S.A. Development and standardization of granules in hard gelatin capsules based on the composition of dry extracts of *Bidens tripartita*, *Solidago canadensis* L. and *Agrimonia eupatoria* herbs. *Drug Development & Registration.* 2018;4(25):44–48. (In Russ.)
 17. Egoshina Yu.A., Potselueva L.A. Modern tablet excipients. *Successes of Modern Natural Science.* 2009;10:30–33. (In Russ.)
 18. Van der Merwe J., Steenekamp J., Steyn D., Hamman J. The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability. *Pharmaceutics.* 2020;12(5):393. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.
 19. Smekhova I.E., Vainshtein V.A., Ladutko Y.M., Druzhinskaya O.V., Tureckova N.N. Disintegrants and their influence on the dissolution of substances of biopharmaceutical classification system classes. *Drug Development & Registration.* 2018;4(25):62–72. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Valeriya S. Mar'yushkina – Junior Researcher, Center for Experimental Pharmacology, Assistant, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-2792-863.

Olesya N. Abrosimova – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Department of Industrial Technology of Medicines, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-0274-0139.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марьюшкина Валерия Сергеевна – младший научный сотрудник Центра экспериментальной фармакологии, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава Рос-

сии, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-2792-863.

Абросимова Олеся Николаевна – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-0274-0139.

Куваева Елена Владимировна – канд. фармацевт. наук, доцент кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1894-884X.

Ладутько Юлия Михайловна – канд. фармацевт. наук, декан фармацевтического факультета, доцент кафедры технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-5741-4050.

Elena V. Kuvaeva – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Department of Organic Chemistry, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1894-884X.

Yulia M. Ladutko – Cand. Sci. (Pharmaceut.), Dean, Faculty of Pharmacy, Associate Professor, Department of Drug Technology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-5741-4050.

