Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY

2017 | Том / Volume V

№ 4

Обзоры, лекции
Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника
Pharmacognosy, Botany

Фармацевтическая технология и биотехнология
Pharmaceutical Technology and Biotechnology

Фармацевтическая и токсикологическая химия
Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

Фармакология и клиническая фармакология
Pharmacology and Clinical Pharmacology

Информационные технологии в фармации
Information Technologies in Pharmacy

Организация и экономика фармацевтического дела
Organization and Economy of Pharmacy

Экономика и менеджмент медицины
Economy and Management of Medicine

Фармацевтическое образование
Pharmaceutical Education

Краткие сообщения
Brief Reports

Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии
Discussions, Referee Reports, Anniversaries, Schools of Thought, History of Pharmacy and Pharmacology

www.pmedpharm.ru www.pharmpharm.ru

ПМФИ
Филиал ВолгГМУ

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
Научно-практический журнал
Периодичность 6 номеров в год
Том 5, Выпуск № 4, 2017
Свидетельство регистрации СМИ: ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016 г.

Главный редактор
Петров Владимир Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия
Заместитель главного редактора
Озеров Александр Александрович — доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия
Редакционная коллегия
Фармакогнозия, ботаника
Куркин Владимир Александрович — доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия.
Зилфикаров Ифрат Назимович — профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия
Фармацевтическая технология и биотехнология
Саканян Елена Ивановна — доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия
Фармацевтическая и токсикологическая химия / Информационные технологии в фармации
Вавер Ивона — Ph.D., профессор, г. Варшава, Польша
Фармакология и клиническая фармакология
Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия.
Буске Паскаль — M.D., профессор, г. Страсбург, Франция
Кампизи Коррадино — профессор, M.D., Ph.D., г. Генуя, Италия
Организация и экономика фармацевтического дела / Экономика и менеджмент медицины
Наркевич Игорь Анатольевич — доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Статьи, представленные в разделы **Обзоры, лекции / Фармацевтическое образование / Краткие сообщения / Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии** могут быть рассмотрены любыми членами редакционной коллегии.

Ответственный секретарь: Корянова Ксения Николаевна, кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия
Корректор: Санникова Евгения Геннадиевна, г. Пятигорск, Россия
Переводчик: Давыденко Любовь Григорьевна, кандидат филологических наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Адрес редакции: 357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11.
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: ***pharmjournal@mail.ru***

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183
Формат А4, тираж 1000 экз.

Журнал «Фармация и фармакология» включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), РИНЦ, eLibrary, ВИНИТИ, РГБ, Киберленинка, Соционет, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в ООО «Рекламно-информационное агентство на Кавминводах»
357500, Ставропольский край, г. Пятигорск, ул. Февральская, 54

© ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2017
© Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 2017
© Авторы, 2017

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

PHARMACY & PHARMACOLOGY
Scientific and practical journal
Periodicity is 6 issues a year
Volume V, Issue N 4, 2017

The mass media registration certificate: ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016

Editor-in-Chief
Petrov Vladimir Ivanovich — Academian RAS, Doctor of Science (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

Deputy Editor-in-Chief
Ozerov Aleksandr Aleksandrovich — Doctor of Science (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Editorial Board

Pharmacognosy, Botany
Kurkin Vladimir Aleksandrovich — Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Samara, Russia
Zilfikarov Ifrat Nazimovich — Doctor of Science (Pharmacy), Professor of the RAS, Moscow, Russia

Pharmaceutical Technology and Biotechnology
Sakanyan Elena Ivanovna — Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Pharmaceutical and Toxicological Chemistry / Information Technologies in Pharmacy
Iwona Wawer — Ph.D., Professor, Warsaw (Poland)

Pharmacology and Clinical Pharmacology
Khanfer`yan Roman Avakovich — Doctor of Science (Medicine), Professor, Moscow, Russia
Pascal Bousquet — M.D., Professor, Strasbourg, France
Campisi Corradino — Professor, M.D., Ph.D, Genoa, Italy

Organization and Economy of Pharmacy / Economy and Management of Medicine
Narkevich Igor Anatolyevich — Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Manuscripts presented in sections **Reviews, Lectures / Pharmaceutical Education / Brief Reports / Discussions, Referee Reports, Anniversaries, School of Thought, History of Pharmacy and Pharmacology** can be considered by any members of the editorial board.

Executive Editor: Koryanova Ksenia Nikolaevna, Candidate of Pharmacy, Pyatigorsk, Russia
Proofreader: Sannikova Evgeniya Gennadievna, Pyatigorsk, Russia
Translator: Davydenko Lubov Grigoryevna, Ph.D. in Philology, Associate professor, Pyatigorsk, Russia

Editors office address: 357532, Pyatigorsk, Kalinina, 11.
Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University
Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: ***pharmjournal@mail.ru***

Union catalogue. Russian Press/ Newspapers an journals. Code 94183
A4 size, 1000 issues circulation.

Journal "Pharmacy & Pharmacology' is recommended International Comittee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Russian citation database, eLibrary, ARISTI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in open company "Advertising and information Agency on the Caucasian mineral waters"
357500, Stavropol region, Pyatigorsk, St. February, 54

© Volgograd State Medical University
of Russian Ministry of Health, 2017
© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2017
©Authors, 2017

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

СОДЕРЖАНИЕ
CONTENTS

Фармацевтическая технология и биотехнология
Pharmaceutical Technology and Biotechnology

Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич

ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНФУЗИОННОГО ВВЕДЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕКАХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ 306

G.N. Kovalskaya, E.N. Mikhalevich

EXTEMPORANEOUS MANUFACTURING OF INTRAVENOUS ADMIXTURES IN HOSPITAL PHARMACIES OF RUSSIAN FEDERATION 306

Фармацевтическая и токсикологическая химия
Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

Д.Ю. Апушкин, Т.Л. Малкова

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЗМА И РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО КАННАБИНОИДА THJ-2201 В МОЧЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ 318

D.Yu. Apushkin, T.L. Malkova

CHARACTERISTICS OF METABOLISM AND WORKING OUT THE METHODS OF DETERMINATION OF SYNTHETIC CANNABINOID THJ-2201 IN THE URINE OF LABORATORY ANIMALS 318

Е.А. Булгакова, Ю.Н. Карпенко, Т.И. Ярыгина

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО 3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНА В МОЧЕ И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО ЭКСКРЕЦИИ ИЗ ОРГАНИЗМА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ 331

E.A. Bulgakova, Yu.N. Karpenko, T.I. Yarygina

DETERMINATION OF 3-HYDROXY-3-PYRROLINE-2-ONE IN URINE AND STUDY OF ITS EXCRETION FROM THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS 331

Информационные технологии в фармации
Informational Technologies in Pharmacy

Ю.А. Полковникова, А.А. Глушко, И.Ю. Михайловская, Ё.С. Кариева

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ МИКРОКАПСУЛ С ГИДРОФОБНОЙ ОБОЛОЧКОЙ 344

Yu.A. Polkovnikova, A.A. Glushko, I.Yu. Mikhailovskaya, Yo.S. Karieva

SIMULATION OF VINPOCETINE RELEASE PROCESS FROM MICROCAPSULES WITH HYDROPHOBIC SHELL 344

Организация и экономика фармацевтического дела
Organization and Economy of Pharmacy

Ю.В. Мирошниченко, В.Н. Кононов, Е.О. Родионов, О.З. Мустаев, Е.А. Солдатов, М.Л. Чувашев И.В. Клочкова

ВЛИЯНИЕ ОСОБЫХ МЕДИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ АРКТИКИ НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ И ВОИНСКИХ ЧАСТЕЙ МЕДИЦИНСКИМ ИМУЩЕСТВОМ 368

Ju.V. Miroshnichenko, V.N. Kononov, E.O. Rodionov, O.Z. Mustaev, E.A. Soldatov, M.L. Chuvashev, I.V. Klochkova

THE INFLUENCE OF THE ARCTIC SPECIAL MEDICAL AND GEOGRAPHICAL CONDITIONS ON THE OPERATIONAL AND COMBAT UNITS' MEDICAL LOGISTICS 368

Экономика и менеджмент медицины
Economy and Management of Medicine

В.Л. Аджиенко, Н.Н. Косинова

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНСТИТУТА ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОГО ПАРТНЕРСТВА В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 380

V.L. Adzhienko, N.N. Kosinova

STRATEGIC ANALYSIS OF THE STATE-PRIVATE PARTNERSHIP INSTITUTE IN THE HEALTHCARE 380

УДК 615.014.24

ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНФУЗИОННОГО ВВЕДЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕКАХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ

Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664079, Россия, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100
E-mail: katterina24@list.ru

Оказание фармацевтической помощи, ориентированной на пациента, осуществляется через фармацевтические организации и сопровождается такими необходимыми функциями, как консультирование, предоставление информации по лекарственным препаратам (ЛП), мониторинг лекарственной терапии, а также включает обеспечение качественными, эффективными и безопасными ЛП. При этом роль аптек сводится к обеспечению населения готовыми ЛП промышленного производства. Особенно остро стоит вопрос совершенствования технологии инфузионных растворов, назначаемых в стационарных условиях, в том числе комбинированных ЛП индивидуального изготовления. ***Целью исследования*** *явилось изучение и анализ вариантов экстемпорального изготовления комбинированных ЛП для инфузионного введения в производственных аптеках медицинских организаций.* ***Материалы и методы.*** *Методологической основой исследования стал системный подход, позволяющий выделить ключевые элементы двух различных вариантов экстемпорального изготовления комбинированных ЛП для инфузионного введения. В исследовании использованы методы логического, функционального анализа.* ***Результаты и обсуждение.*** *Анализ научных источников по вопросам изготовления комбинированных инфузионных растворов для нужд стационарных пациентов показал, что изготовление осуществляется по традиционной для Российской Федерации (РФ) схеме – в условиях процедурного кабинета отделения. В аптеках медицинских организаций допустимы два варианта мелкосерийного экстемпорального изготовления комбинированных инфузионных растворов: с использованием фармацевтических субстанций и с использованием стерильных ЛП промышленного производства. Наличие целого ряда критических точек первого варианта показывает нерациональность и ограничения использования подобной схемы для изготовления комбинированных инфузионных растворов в условиях аптеки медицинской организации. Второй вариант экстемпорального изготовления комбинированных инфузионных растворов отличается простотой технологической схемы, отсутствием сложных расчетов, ряда подготовительных операций, стадий фильтрации и стерилизации, упрощенным вариантом контроля качества, отсутствием сложного оборудования.* ***Заключение.*** *Изготовление комбинированных инфузионных растворов из ЛП промышленного производства позволяет оперативно и в больших количествах изготавливать различные комбинации ЛП для инфузионного введения, не противоречит действующему законодательству, что дает возможность рассматривать его в качестве основного варианта изготовления комбинированных инфузионных растворов в аптеках медицинских организаций.*

Ключевые слова: *комбинированные лекарственные препараты для инфузионного введения, экстемпоральное изготовление, медицинские организации*

Для цитирования:
Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич
ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНФУЗИОННОГО ВВЕДЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕКАХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ. *Фармация и фармакология.* 2017;5(4):306-317.
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-306-317

© Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич, 2017.

For citation:
Kovalskaya G.N., Mikhalevich E.N.
EXTEMPORANEOUS MANUFACTURING OF INTRAVENOUS ADMIXTURES IN HOSPITAL PHARMACIES OF RUSSIAN FEDERATION.
Pharmacy & Pharmacology. 2017;5(4):306-317. (In Russ.)
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-306-317

EXTEMPORANEOUS MANUFACTURING OF INTRAVENOUS ADMIXTURES IN HOSPITAL PHARMACIES OF RUSSIAN FEDERATION

G.N. Kovalskaya, E.N. Mikhalevich

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education,
100, Yubileiny, Irkutsk city, Russia, 664079
E-mail: katterina24@list.ru

The provision of patient-centered pharmaceutical care is carried out through pharmaceutical organizations and is accompanied by such necessary functions as counseling, provision of information on drugs, monitoring of drug therapy. It also includes ensuring quality, effective and safe drugs. In this case, the role of pharmacies is reduced to providing the population with ready-made products of industrial production. The problem of improving the technology of infusion solutions assigned in stationary conditions, including combined drugs of individual manufacture is especially acute. The ***aim*** *of this work was to study and analyze the options for the extemporaneous manufacture of combined drugs for infusion introduction in hospital pharmacies.* ***Materials and methods.*** *The methodological basis of the study was a systemic approach, which makes it possible to identify the key elements of two different options for the extemporaneous manufacture of combined drugs for infusion administration. The research uses methods of logical and functional analyses.* ***Results and discussion****. The analysis of scientific sources on the issues of manufacturing of combined infusion solutions for the needs of stationary patients showed that manufacturing is carried out according to the traditional scheme for the Russian Federation, i.e. in the conditions of the procedural room of the department. In pharmacies of medical organizations, two variants of small-scale extemporal manufacture of combined infusion solutions are permissible - using pharmaceutical substances and using sterile drugs of industrial production. The presence of a number of critical points of the first variant shows the irrationality and limitations of the use of such a scheme for the manufacture of combined infusion solutions in the pharmacy of a medical organization. The second version of the extemporal manufacture of combined infusion solutions is characterized by the simplicity of the technological scheme, the absence of complex calculations, a number of preparatory operations, filtration and sterilization steps, a simplified version of quality control, and the lack of complex equipment. This allows the rapid and large-scale production of various combinations of drugs for infusion.*

Conclusion. *Manufacturing intravenous admixtures from commercial medicines allows the rapid and large production of various combinations of drugs for infusion introduction, does not contradict the current legislation, which makes it possible to consider it as the main variant of manufacturing of combined infusion solutions in hospital pharmacies.*

Keywords*: combined medications for infusion, extemporaneous manufacturing, medical organizations*

Введение. Медицинская помощь, оказываемая пациентам в стационарных условиях, характеризуется широким использованием лекарственных препаратов (ЛП) для инфузионного введения как в качестве монотерапии, так и в формате комбинированной фармакотерапии [1]. В случае одновременного назначения двух и более ЛП в одной инфузии возникает вопрос качества данной комбинации [2, 3]. Это связано с традиционным изготовлением комбинированных прописей медицинскими сестрами непосредственно в условиях отделения, что по ряду причин (отсутствие надлежащих условий, анализа назначения на совместимость компонентов, отсутствие контроля качества и должных условий хранения готовых растворов) не позволяет обеспечить качество, эффективность и безопасность фармакотерапии [4, 5].

На сегодняшний день в медицинских организациях (МО), оказывающих помощь в стационарных условиях, традиционным считается изготовление комбинированных инфузионных растворов средним медицинским персоналом в условиях процедурного кабинета. С точки зрения фармацевтической технологии, каждый этап подобной схемы является некорректным ввиду наличия целого ряда критических параметров (рис. 1).

Основной проблемой этого этапа является отсутствие нормативных документов, регламентирующих изготовление комбинированных инфузионных растворов. Отечественные руководства по сестринским манипуляциям включают непосредственно технику введения комбинированного инфузионного раствора, однако, процесс его изготовления не прописывается.

По сути, изготовление комбинированных инфузионных растворов – это смешивание различных лекарственных форм в одном флаконе или контейнере. Ранее подобные действия попадали под определение ст.17 Федерального закона от 22 июня 1998 г. «О лекарственных средствах», которое гласило: «Изготовление ЛП в аптечном учреждении включает все виды приготовления, смешения, переливания лекарственных форм, в т.ч. разливание по емкостям, и относится к фармацевтической деятельности». Действующий в настоящее время Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и другие нормативно-правовые акты, к сожалению (далее Федеральный закон № 61-ФЗ), не дают четкого

Рисунок 1 – Критические параметры процесса изготовления комбинированных инфузионных растворов в отделениях МО

определения понятия «изготовление ЛП». Тем не менее, термин «изготовление ЛП» относится к фармацевтической деятельности и упоминается только в тех разделах ФЗ-61, которые непосредственно ее регламентируют [6].

В то же время, за рубежом, в частности, во многих странах Европы, в США, в Австралии, проблема изготовления качественных комбинированных инфузионных растворов решается путем передачи полномочий по экстемпоральному изготовлению непосредственно в аптеки медицинских организаций [7]. В РФ фармацевтические специалисты, работающие в медицинских организациях (МО), оказывающие помощь пациентам в стационарных условиях, также могут внести значительный вклад в ведение рациональной фармакотерапии совместно с медицинскими специалистами.

На сегодняшний день стационарным пациентам медицинских организаций РФ назначается достаточно широкий ассортимент комбинированных инфузионных растворов, которые могут включать два компонента – ЛП (в виде порошка, лиофилизата, концентрата) и растворитель, а также несколько компонентов – ЛП и растворителей. Последний вариант является наиболее проблемным, т.к. предполагает не просто растворение, а смешение разных ЛП.

Особенно остро стоит вопрос сохранения стерильности и апирогенности комбинированных инфузионных растворов, изготовленных в условиях отделения. По данным зарубежных источников, общий уровень микробной контаминации комбинированных инфузионных растворов, приготовленных в асептических условиях в ламинарном потоке стерильного воздуха, в ассистентской и в отделении составляет 0%, 6% и 16% соответственно [8].

Целью исследования явилось изучение и анализ вариантов экстемпорального изготовления комбинированных ЛП для инфузионного введения в производственных аптеках МО.

Материалы и методы. Методологической основой исследования стал системный подход, позволяющий выделить ключевые элементы двух различных вариантов экстемпорального изготовления комбинированных ЛП для инфузионного введения. В исследовании использованы методы логического, функционального анализа.

Результаты и обсуждение. В соответствии с действующей НД (Федеральный закон № 61-ФЗ, общие и частные фармакопейные статьи ГФ XIII, Приказ № 751н, Приказ № 309, Приказ № 706н), по врачебным назначениям в аптеках медицинских организаций допустимы два варианта мелкосерийного экстемпорального изготовления комбинированных инфузионных растворов [9, 10, 11]:

– 1-й вариант – изготовление с использованием классической многостадийной технологической схемы из фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и воды для инъекций;

– 2-й вариант – изготовление с использованием минимального количества стадий технологического процесса из стерильных ЛП промышленного производства.

Для выбора рационального варианта необходимо провести их сравнительный анализ с оценкой основных достоинств и недостатков (табл.1).

Таблица 1 – Сравнительный анализ возможных вариантов изготовления комбинированных лекарственных препаратов для инфузионного введения

Оцениваемый параметр	Первый вариант	Второй вариант
Фармацевтическая экспертиза прописи на совместимость	Проводится обязательно (в соответствии с Приказами № 1175 и № 751)	Проводится обязательно (в соответствии с Приказами № 1175 и № 751)
Требования к помещениям и персоналу (условия изготовления)	Идентичные (асептические условия в соответствии с Приказами № 309 и №751н)	Идентичные (асептические условия в соответствии с Приказами № 309 и №751н)
Исходные компоненты	Фармацевтические субстанции. Вспомогательные вещества. Вода для инъекций.	Стерильные лекарственные препараты в виде раствора или концентрата во флаконах и ампулах. Стерильные лекарственные препараты в виде лиофилизата или порошка во флаконах. Вода для инъекций.
Требования к изготовлению	Идентичные (в соответствии с Приказом №751н)	Идентичные (в соответствии с Приказом №751н)
Технологическая схема	Все стадии технологического процесса изготовления инфузионных растворов (в соответствии с Приказом №751н)	Минимальное количество стадий технологического процесса
Оборудование	В соответствии с требованиями нормативных документов на всех стадиях технологического процесса	Установка с ламинарным потоком стерильного воздуха
Контроль качества	По всем показателям (в соответствии с Приказом №751н)	Минимальное количество показателей
Маркировка	Идентичны (в соответствии с приказом № 751н)	Идентичны (в соответствии с приказом № 751н)
Условия хранения	Идентичны (в соответствии ГФ XIII, Приказами № 706н и № 751н)	Идентичны (в соответствии ГФ XIII, Приказами № 706н и № 751 н)

В результате проведенного анализа двух вариантов изготовления комбинированных инфузионных растворов в аптеках медицинских организаций установлено следующее:

1. В действующих НД независимо от варианта полностью совпадают требования к предварительной экспертизе прописей на совместимость, к помещениям, персоналу, изготовлению, маркировке инфузионных смесей ЛП и условиям их последующего хранения.

Перед изготовлением смесей специалисты аптек в соответствии с Приказами № 1175 и № 751н п. 94 проводят фармацевтическую экспертизу многокомпонентных инфузионных прописей на предмет совместимости прописанных ЛС, запрещается изготовление комбинированных ЛП при отсутствии данных о фармакологической и фармацевтической совместимости. Основным информационным источником о совместимости компонентов инфузионных прописей является инструкция по медицинскому применению ЛП для медицинского применения, размещенная на сайте государственного реестра www.grls.rosminzdrav.ru, раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

В соответствии с п. 7 Приказа № 751н изготовление лекарственных препаратов осуществляется в условиях, отвечающих санитарно-эпидемиологическим требованиям. Санитарные требования к помещениям и оборудованию асептического блока обозначены в разделе 4 Приказа № 309 и содержат основополагающую информацию по организации работы асептического блока (пп. 4.1–4.8).

Особого внимания заслуживает п. 4.7, в котором рекомендуется с помощью специального оборудования создание горизонтальных или вертикальных ламинарных потоков чистого воздуха во всем помещении или в отдельных локальных зонах для защиты наиболее ответственных участков или операций (чистые камеры).

Изготовление многокомпонентных инфузионных прописей ЛП осуществляется на основании Приказа № 751н раздел VI. Особенности изготовления лекарственных форм в асептических условиях. Эти требования будут едиными для изготовления по первому и второму варианту. К изготовлению ЛФ в асептических условиях предъявляются требования, направленные на сведение к минимуму риска загрязнения их микроорганизмами и механическими частицами.

В соответствии с п. 94 также запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких инфузионных растворов, содержащих лекарственные средства с различными наименованиями или лекарственные средства одного наименования в разных концентрациях.

Маркировка приготовленных комбинированных лекарственных препаратов для инфузионного введе-

ния должна соответствовать требованиям, установленным в приложении № 1 Приказа № 751н. Проводится оформление соответствующей этикеткой на лекарственные препараты для парентерального введения с надписью «Для инфузий». Этикетка имеет на белом фоне синий сигнальный цвет в виде поля. На этикетке должны быть предупредительные надписи «Стерильно» и «Хранить в недоступном для детей месте».

Общие требования к помещениям для хранения ЛС и организация их хранения обозначены в ГФ XIII ОФС. 1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств», Федеральном законе № 61-ФЗ ст. 58 «Хранение лекарственных средств» пп. 1–3, Приказе № 706н и приложении 15 «Требования к режимам стерилизации лекарственных препаратов» таблице 1 «Растворы для инъекций и инфузий» Приказа № 751н. Перечисленная НД устанавливает общие и частные требования к хранению фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, ЛП и распространяется на все организации, в которых имеет место хранение ЛС.

2. Первый и второй вариант изготовления имеют существенные различия в требованиях к исходным компонентам, технологической схеме изготовления, используемому оборудованию, контролю качества и продолжительности хранения комбинированных инфузионных ЛП экстемпорального изготовления.

Первый вариант. В соответствии со статьей 56 «Изготовление и отпуск лекарственных препаратов» Федерального закона № 61-ФЗ и п. 3 Приказа № 751н в качестве исходных компонентов для изготовления инфузионных смесей должны использоваться фармацевтические субстанции, включенные соответственно в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения в установленном порядке, а также в соответствии с общей фармакопейной статьей ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения», разрешенные для использования в составе инфузионных растворов вспомогательные вещества (например, стабилизаторы) и вода для инъекций. Инфузионные лекарственные формы (ЛФ) должны быть изотоничны по отношению к крови человека и не должны содержать антимикробных консервантов. Все исходные компоненты должны быть надлежащего уровня качества и соответствовать требованиям ГФ XIII издания.

Принципиально отличается технологическая схема изготовления комбинированных инфузионных ЛП. Изготовление по первому варианту включает все стадии технологического процесса с постадийным контролем приготовленных растворов на основании требований пп. 93–100 Приказа № 751н:

I. *Подготовительная стадия* включает подготовку воды, помещения, персонала, оборудования, посуды, укупорочных средств, вспомогательных материалов. В соответствии с Приказами № 309 и № 751н к основному оборудованию, которое используется на первой стадии технологического процесса относятся аквадистилляторы для получения апирогенной воды, бактерицидные лампы, машины для мойки посуды и укупорочных средств, сушильные шкафы, стерилизаторы для воздушной стерилизации и стерилизации текучим паром под давлением.

II. *Изготовление раствора* массо-объемным методом включает проведение необходимых расчетов; операции подготовки фармацевтических субстанций (отвешивание), вспомогательных веществ (отвешивание), растворителя (отмеривание воды для инъекций); растворение фармацевтических субстанций, изотонирующих и стабилизирующих веществ при необходимости; контроль качества приготовленного раствора.

На второй стадии технологического процесса в качестве оборудования используются весы, мешалки.

III. *Фильтрация и фасовка,* включая розлив растворов во флаконы с последующей укупоркой, маркировкой и проведением контроля качества раствора. Инфузионные растворы фильтруются с использованием разрешенных к применению фильтровальных материалов и установок. Фильтрование раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стерильные флаконы, которые укупориваются стерильными пробками. Интервал времени от начала изготовления инъекционного и инфузионного раствора до стерилизации не должен превышать 3-х часов.

Оценка качества инъекционных и инфузионных растворов до стерилизации проводится по внешнему виду, отсутствию механических включений, значению pH, подлинности и количественному содержанию лекарственных средств, содержанию изотонирующих и стабилизирующих веществ.

В качестве оборудования на третьей стадии технологического процесса используются установки для фильтрации, дозаторы для жидких лекарственных форм, установки для розлива растворов во флаконы.

IV. *Стерилизация*. Инфузионные растворы стерилизуются в соответствии с требованиями к режимам стерилизации, указанными в таблице № 1 приложения № 15 Приказа № 751н. Не допускается стерилизация растворов объемом более 1 литра и повторная стерилизация инъекционных и инфузионных растворов. Процесс стерилизации должен обеспечивать эффективность стерилизации всего объема загрузки. Контроль параметров и эффективности термических методов стерилизации осуществляется с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов.

Режимы стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных инъекционных и инфузионных растворов, а также вспомогательных материалов и посуды регистрируются в журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов.

На четвертой стадии технологического процесса

используются стерилизаторы для стерилизации текучим паром под давлением (автоклавы).

V. *Контроль качества.* Контроль качества стерильных растворов осуществляются в соответствии с Приказом № 751н, требованиями Государственной фармакопеи XIII издания или иного документа в области контроля качества. Оценка качества инъекционных и инфузионных растворов после стерилизации проводится по внешнему виду, отсутствию механических включений, проверке номинального объема при розливе во флаконы, значению pH, подлинности и количественному содержанию лекарственных средств, отклонению от номинального объема, фиксированности укупорки, стерильности, пирогенности или содержанию бактериальных эндотоксинов. При несоответствии одному из перечисленных требований растворы являются недоброкачественными.

Продолжительность хранения, приготовленных комбинированных лекарственных препаратов для инфузионного введения, устанавливается в соответствии с требованиями, указанными в таблице № 1 приложения № 15 Приказа № 751н. Сроки годности лекарственных препаратов, не вошедших в таблицу №1, составляют для инфузий не более 2 суток.

Таким образом, первый вариант экстемпорального изготовления комбинированных инфузионных ЛП характеризуется сложной технологической схемой, большим количеством стадий и операций, необходимостью специального оборудования для изготовления, фильтрации, стерилизации растворов, высокой трудоемкостью, продолжительностью технологического цикла до нескольких часов, детальным контролем качества, а также, отсутствием официальных данных о стабильности нескольких ЛП при их совместной термической стерилизации паром под давлением при температуре 120ºС и возможности изготовления таких инфузионных смесей. Наличие целого ряда критических точек показывает нерациональность и ограничения использования подобной схемы для изготовления комбинированных инфузионных растворов в условиях аптеки МО.

Второй вариант. Необходимо отметить, что второй вариант изготовления не противоречит требованиям ФЗ-61 в части запрета изготовления в аптеке ЛП, зарегистрированных в РФ, поскольку предполагает использование в качестве исходных компонентов для изготовления стерильные ЛП различных форм выпуска – растворы или концентраты во флаконах и ампулах, лиофилизаты или порошки во флаконах, вода для инъекций (выпускаемые фармацевтической промышленностью, и, следовательно, зарегистрированные в государственном реестре ЛС). В случае недопоставки ЛП промышленного производства возможно использование в качестве исходных компонентов ЛП, изготовленных в аптеке по Приказу №751н.

Исходные компоненты для изготовления комбинированных инфузионных растворов по второму варианту отвечают требованиям документов, регламентирующих изготовление стерильных ЛФ, по показателям стерильности, апирогенности, изотоничности, изовязкости, также имеют достаточный срок хранения. Как следствие, они не требуют специальной подготовки (расчетов содержания фармацевтических субстанций, растворителей, стабилизаторов, а также их отмеривания и отвешивания). ЛП промышленного производства всегда в достаточном ассортименте присутствуют в аптеке МО, либо могут быть оперативно доставлены.

Принципиальным отличием второго варианта изготовления комбинированных инфузионных растворов является минимальное количество стадий и операций технологического процесса.

Подготовительная стадия включает подготовку помещения, персонала, оборудования, вспомогательных материалов.

II. *Изготовление раствора* осуществляется путем смешивания одного или нескольких ЛП с растворителем. Стерильность исходных компонентов исключает необходимость использования проведения стерилизации. Поскольку повторная стерилизация инфузионных растворов запрещена (п. 95 Приказа Минздрава РФ от 26.11.2015 г. № 751н), технология и условия изготовления должны обеспечивать стерильность готового продукта. П. 47 Приказа №309 рекомендует изготовление стерильных ЛФ, не подвергающихся финишной стерилизации, в асептических условиях в ламинарном токе стерильного воздуха. Для изготовления не требуется емкости, т.к. процессы растворения происходят в заводской упаковке (во флаконе или контейнере).

III. *Контроль качества.* Изготовленные по второму варианту комбинированные инфузионные растворы подвергаются контролю качества согласно требованиям ГФ XIII издания, Приказа №751н по минимальному перечню показателей: по внешнему виду, отсутствию механических включений однократно после смешивания, подлинности и количественному содержанию лекарственных средств, стерильности, пирогенности или содержанию бактериальных эндотоксинов. При несоответствии одному из перечисленных требований растворы являются недоброкачественными.

Оборудование и вспомогательные материалы. Технология изготовления комбинированных инфузионных растворов, включающая набор одного или нескольких ЛП и добавление их в контейнер с растворителем определяет минимальный выбор оборудования - чистые камеры или столы с ламинарным потоком стерильного воздуха. В процесс изготовления персонал использует стерильные шприцы для забора ЛП из ампул или флаконов.

Продолжительность хранения. При изготовлении инфузионных растворов по второму варианту необходимо учитывать данные инструкций по медицинскому применению ЛП, которые могут включать требования по температурному режиму и времени хранения приготовленных растворов. Например, ЛП «Амоксиклав, порошок для приготовления раствора

для внутривенного введения», приготовленный с использованием 0,9% раствора натрия хлорида, может храниться 4 часа при температуре +25ºС и 8 часов при температуре +5ºС.

Заключение. Таким образом, второй вариант экстемпорального изготовления комбинированных инфузионных растворов из ЛП промышленного производства отличается простотой технологической схемы, отсутствием сложных расчетов, ряда подготовительных операций (водоподготовка, отмеривание и отвешивание ЛС, вспомогательных веществ), стадий фильтрации и стерилизации, упрощенным вариантом контроля качества, отсутствием сложного оборудования. Это позволяет оперативно и в больших количествах изготавливать различные комбинации ЛП для инфузионного введения в аптеках МО.

Introduction. Medical care provided to patients under stationary conditions is characterized by a wide use of medicines for infusion administration both as monotherapy and in the format of combined pharmacotherapy [1]. In case of simultaneous administration of two or more medicines in one infusion, the question of the quality of this combination arises [2, 3]. This is due to the traditional manufacture of combined prescriptions by nurses directly in the conditions of hospital departments, which for a number of reasons (lack of proper conditions, analysis of the assignment for compatibility of components, lack of quality control and proper storage conditions for ready solutions) does not allow to ensure the quality, efficacy and safety of pharmacotherapy [4, 5].

Nowadays in the hospitals providing assistance in stationary conditions, it is traditional to manufacture combined infusion solutions by the nursing staff in procedural rooms. From the point of view of pharmaceutical technology, each stage of such a scheme is incorrect because of a number of critical parameters (Fig. 1).

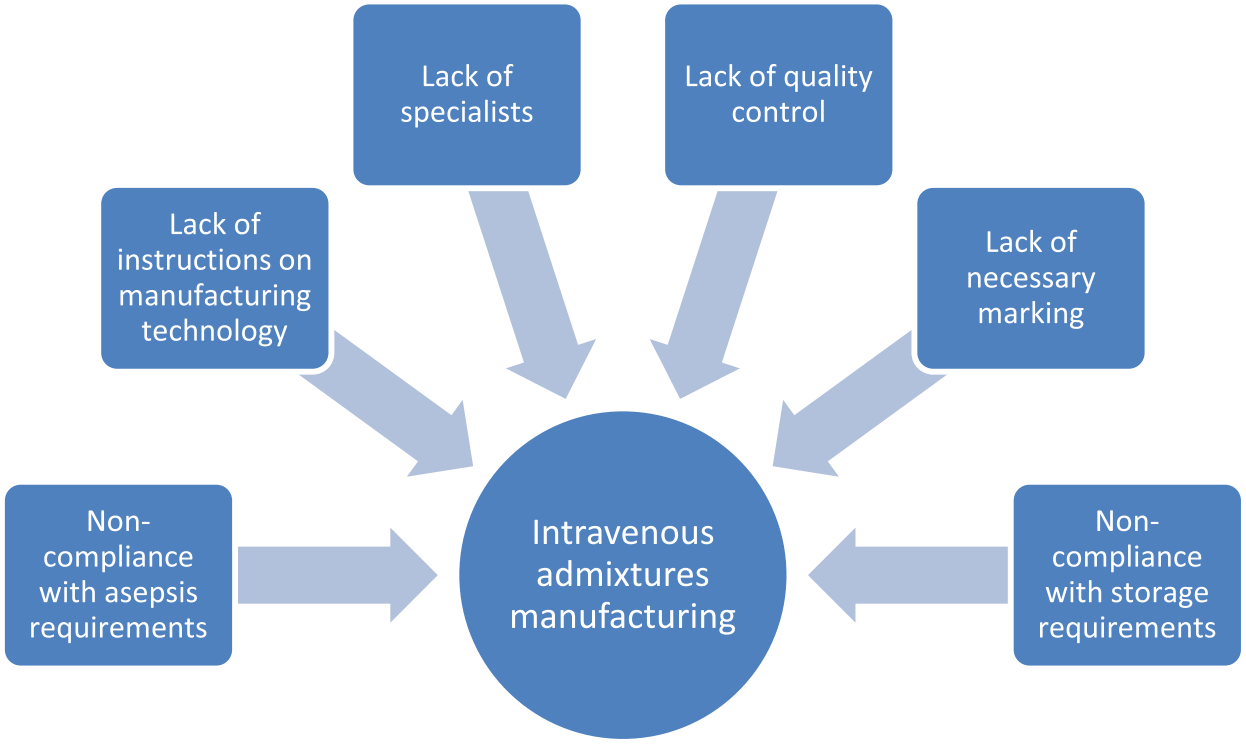


Figure 1 – Critical parameters of the manufacturing process of combined infusion solutions in the hospital departments

The main problem of this stage is the lack of regulatory documents governing the manufacture of combined infusion solutions. Domestic guidelines on nursing manipulations include directly the introduction technique of a combined infusion solution, however, the process of its preparation is not prescribed.

In fact, manufacturing combined infusion solutions is mixing different dosage forms in a single vial or container. Previously, such actions met the definition of Article 17 of the Federal Law of 22 June 1998 "On Medicines", which read: "Manufacturing of medicines in pharmacy includes all types of preparation, mixing, transfusion of medicinal forms, incl., bottling, and refers to pharmaceutical activities". Current Federal Law No. 61 dated 12.04.2010 "On circulation of manufacturing" and other regulatory acts, unfortunately (hereinafter Federal Law No. 61), do not give a clear definition of the term "manufacturing of medicines". Nevertheless, the term "manufacturing of medicines" refers to pharmaceutical activities and is mentioned only in the sections of Federal Law-61, which directly regulate it [6].

At the same time abroad, especially in many countries of Europe, in the United States, and in Australia, the problem of manufacturing quality combined infusion solutions is solved by delegation of powers for extemporaneous manufacturing directly to the pharmacies of medical or-

ganizations [7]. In the Russian Federation, pharmaceutical specialists working in medical organizations providing assistance to patients in hospitals can also make a significant contribution to the management of rational pharmacotherapy in conjunction with medical specialists.

Nowadays stationary patients of medical organizations of the Russian Federation are assigned a fairly wide range of combined infusion solutions, which can include two components – medicine (in the form of powder, lyophilizate, concentrate) and solvent, as well as several components – medicines and solvents. The last option is the most problematic as it involves not just dissolution, but mixing different drugs.

The problem of preserving sterility and apyrogenicity of combined infusion solutions manufactured under department conditions is especially acute. According to foreign sources, the total level of microbial contamination of combined infusion solutions prepared in aseptic conditions in the laminar flow of sterile air, in the treatment room and in the hospital department-is 0%, 6% and 16%, respectively [8].

The aim of this work was to study and analyze variants of the extemporal manufacture of combined drugs for infusion introduction in hospital pharmacies**.**

Materials and methods. The methodological basis of the study was a systemic approach, which makes it possible to identify the key elements of two different options for the extemporaneous manufacture of combined medicines for infusion administration. The research uses methods of logical and functional analyses.

Results and discussion. In accordance with current Federal Law No. 61, general and private pharmacopoeial articles of Pharmacopoea, Order No. 751n, Order No. 309, Order No. 706n), two options for small-scale extemporal manufacture of combined infusion solutions are permissible for medical appointments in pharmacies of medical organizations [9, 10, 11]:

– 1-st option - manufacturing with the use of classical multistage technological scheme from pharmaceutical substances, auxiliary substances and water for injections;

– 2-nd option - manufacturing with the use of the minimum number of stages of the technological process from a sterile drug of industrial production.

To choose a rational option, it is necessary to conduct their comparative analyses with an assessment of the main advantages and disadvantages (Table 1).

Table 1 – Comparative analysis of possible variants of manufacturing combined medicines for infusion administration

Estimated parameter	First variant	Second variant
Pharmaceutical examination of the compatibility list	Both are mandatory in accordance with Orders No.1175 and No.751	
Requirements to premises and personnel (manufacturing conditions)	Identical	
Requirements for manufacturing	Source components Pharmaceutical substances: excipients, water for injections	Sterile drugs in the form of a solution or concentrate in vials and ampoules Sterile drugs in the form of lyophilizate or powder in vials Water for injections
Requirements for manufacturing	Identical	
Technology system	All stages of the technological process of manufacturing infusion solutions (in accordance with Order No. 751n)	Minimum of stages of the technological process
Equipment	In accordance with the requirements of regulatory documents at all stages of the technological process	Laminar airflow
Quality control	For all indicators	Minimum of indicators
Marking	Identical	
Storage conditions	Identical	

As a result of the analysis of two variants of manufacturing of combined infusion solutions in pharmacies of medical organizations, the following was established:

1. The requirements for preliminary examination of compatibility letters, premises, personnel, manufacturing, labeling of infusion mixtures of drugs and the conditions for their subsequent storage completely coincide.

Before the manufacture of mixtures, pharmacists in accordance with Orders No. 1175 and No. 751n of Item 94 perform a pharmaceutical examination of multicomponent infusion registrations for compatibility of prescribed medicines. It is forbidden to produce combined drugs in the absence of data on pharmacological and pharmaceutical compatibility. The main information source on the compatibility of the components of infusion registrations is the instruction for the medical use of drugs for medical use, posted on the website of the state

registry www.grls.rosminzdrav.ru, section "Interaction with other medicinal products".

In accordance with Paragraph 7 of Order No. 751n, the manufacture of medicinal products is carried out under conditions that meet sanitary and epidemiological requirements. Sanitary requirements for the premises and equipment of the aseptic unit are indicated in Section 4 of Order No. 309 and contain basic information on the organization of the operation of the aseptic unit (Paragraphs 4.1 to 4.8).

Particular attention should be paid to Item 4.7 where it is recommended, with the help of special equipment, to create horizontal or vertical laminar flows of clear air in the whole room or in individual local areas to protect the most critical areas or operations (clean chambers).

The production of multicomponent infusion regimens is carried out on the basis of Order No. 751n, Section VI "Characteristics of manufacturing dosage forms under aseptic conditions". These requirements will be the same for the first and second versions. Drug manufacturing under aseptic conditions require minimizing the risk of contamination by microorganisms and mechanical particles.

In accordance with Order No. 94, simultaneous production of several infusion solutions containing medicinal products with different names or medicinal products of the same name in

Marking the prepared combined medicinal preparations for infusion introduction should meet the requirements established in Appendix No. 1 of Order No. 751n. The appropriate labeling for medicinal preparations for parenteral administration with the inscription "For infusions" is carried out. The label has a blue signal color in the form of a field on a white background. On the label there should be warning labels "Sterile" and "Keep out of reach of children".

General requirements for storage facilities and the organization of their storage are indicated in Pharmacopoea, Federal Law No. 61-FZ, Art. 58 "Storage of medicinal products", Clauses 1-3, Order No. 706n and Annex 15 "Requirements for sterilization regimens of medicinal products", Table 1 "Solutions for injection and infusion" of Order No. 751n. The listed documents set general and particular requirements for the storage of pharmaceutical substances, excipients, drugs and apply to all organizations in which storage of medicines takes place.

2. The first and second versions of manufacturing have significant differences in the requirements for the initial components, the technological scheme of production, the equipment used, the quality control and the duration of storage of the intravenous admixtures.

First option. In accordance with Article 56 "Manufacturing and dispensing medicinal products" of Federal Law No. 61 and Clause 3 of Order No. 751n, pharmaceutical substances included in the state register of medicinal products for medical use in the prescribed manner should be used as initial components for the manufacture of infusion mixtures, as well as in accordance with the general pharmacopoeial article 1.4.1.0007.15 "Medicinal forms for parenteral use" authorized for use as a part of infusion Ionic solutions, auxiliary substances (for example, stabilizers) and water for injection. Infusion drugs should be isotonic with respect to human blood and should not contain antimicrobial preservatives. All source components must be of an appropriate quality level and comply with the requirements of Pharmacopoea XIII.

The technological scheme of manufacturing combined infusion mixtures is fundamentally different. Manufacturing according to the first variant includes all stages of the technological process with step-by-step control of the prepared solutions on the basis of the requirements of Nos. 93-100 of Order No. 751n.

I. *Preparatory stage* includes preparation of water, premises, personnel, equipment, utensils, closures, auxiliary materials. In accordance with Orders No. 309 and No. 751n, aqua distillers for the production of pyrogen-free water, bactericidal lamps, dishwashing machines and closures, drying cabinets, sterilizers for air sterilization and sterilization with a flowable steam for pressure.

II. *The production of a solution* by a mass-volumetric method involves carrying out the necessary calculations; operations for the preparation of pharmaceutical substances (weighing); excipients (weighing); solvent (measuring water for injection); dissolution of pharmaceutical substances; isotonizing and stabilizing substances, if necessary; quality control of the prepared solution.

At the second stage of the technological process, we use scales and mixers as equipment.

III. *Filtration and packaging*, including bottling solutions in vials with subsequent capping, labeling and quality control of the solution. Infusion solutions are filtered using approved filter materials and devices. The filtration of the solution is combined with simultaneous filling prepared sterile bottles, which are sealed with sterile stoppers. The interval from the beginning of the manufacture of the injection and infusion solution to sterilization should not exceed 3 hours.

Evaluation of the quality of injection and infusion solutions before sterilization is carried out in appearance, absence of mechanical inclusions, pH value, authenticity and quantitative content of medicines, maintenance of isotonizing and stabilizing substances.

As equipment at the third stage of the technological process, filtration units, dispensers for liquid dosage forms, installations for filling solutions into bottles are used.

IV. *Sterilization*. Infusion solutions are sterilized in accordance with the requirements for sterilization regimes indicated in Table No. 1 of Appendix No. 15 of Order No. 751n. Do not sterilize solutions larger than 1 liter and re-sterilize injectable and infusion solutions. The sterilization process should ensure the efficiency of sterilization of the entire load volume. Control of parameters and efficiency of thermal methods of sterilization is carried out with the help of instrumentation, chemical and biological tests.

The sterilization regimes of the source medicines, manufactured injectable and infusion solutions, as well as auxiliary materials and dishes are recorded in the registration log of the sterilization regime of the source

medicines, manufactured medicines, auxiliary materials, utensils and other materials.

At the fourth stage of the technological process, sterilizers are used for sterilization with pressurized steam (autoclaves).

V. *Quality control*. Quality control of sterile solutions is carried out in accordance with Order No. 751n, the requirements of the State Pharmacopoeia, edition XIII or other document in the field of quality control. Evaluation of the quality of injection and infusion solutions after sterilization is carried out in appearance, absence of mechanical inclusions, verification of the nominal volume when bottled, pH value, authenticity and quantity of medicinal products, deviation from nominal volume, fixity of closure, sterility, pyrogenicity or bacterial endogenous content.

The duration of storage of the prepared combined medicinal preparations for infusion introduction is established in accordance with the requirements specified in Table No. 1 of Appendix No. 15 of Order No. 751n. The shelf life of drugs not included into Table 1 is not-longer than 2 days for infusions.

Thus, the first version of the extemporal manufacture of combined infusion drugs is characterized by a complex technological scheme, a large number of stages and operations, the need for special equipment for manufacturing, filtration, sterilization of solutions, high labor-intensiveness, the duration of the technological cycle up to several hours, detailed quality control. It is also characterized by lack of official data on the stability of several drugs with their joint thermal sterilization by steam under pressure at the temperature and the possibility of manufacturing such infusion mixtures. The presence of a number of critical points shows the irrationality and limitations of the use of such a scheme for manufacturing combined infusion solutions under the conditions of a hospital pharmacy.

The second option. It should be notified that the second version of the production does not contradict the requirements of Federal Law regarding the prohibition of manufacturing the drugs, registered in the Russian Federation, in the pharmacy since it assumes the use of sterile drugs of various forms of release - solutions or concentrates in vials and ampoules, lyophilisates or powders in vials, water for injection (manufactured by the pharmaceutical industry, and therefore registered in the public drug register) as the initial components for manufacturing. In case of shortage of grug of industrial production it is possible to use the medicines manufactured in the pharmacy under Order No. 751n as initial components.

The initial components for the manufacture of combined infusion solutions according to the second variant meet the requirements of the documents regulating the manufacture of sterile drugs for sterility, apyrogenicity, isotonicity, isobaricity and also have a sufficient shelf life. As a consequence, they do not require special preparation (calculations of the content of pharmaceutical substances, solvents, stabilizers, as well as their metering and weighing). Commercial medicine is always in a sufficient range of products in the pharmacy, or can be delivered promptly.

The principal difference of the second variant of manufacturing combined infusion solutions is the minimum of stages and operations of the technological process.

The preparatory stage includes preparation of the premises, personnel, equipment, auxiliary materials.

II. *The solution is made* by mixing one or more drugs with a solvent. The sterility of the original components eliminates the need for sterilization. Since re-sterilization of infusion solutions is prohibited (paragraph 95 of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 26.11.2015, No. 751n), the technology and manufacturing conditions must ensure the sterility of the finished product. Clause 47 of Order No. 309 recommends manufacturing of sterile medicines that are not subject to final sterilization, under aseptic conditions in the laminar flow of sterile air. For manufacturing no capacity is required. Dissolution processes occur in the original packaging (in a vial or container).

III. *Quality control*. The combined infusion solutions manufactured according to the second variant are subjected to quality control according to the requirements of State Pharmacopoeia, Edition XIII, Order No. 751n on the minimum list of indicators: in appearance, absence of mechanical inclusions once after mixing, authenticity and quantitative content of drugs, sterility, pyrogenicity or bacterial endotoxin content. In case of non-compliance with one of the listed requirements the solutions are inferior.

Equipment and auxiliary materials. The technology of manufacturing combined infusion solutions, including a set of one or several drugs and adding them to a container with a solvent, determines the minimum choice of equipment - clean chambers or tables with a laminar flow of sterile air. In the manufacturing process, the staff uses sterile syringes to take medicine from ampoules or vials.

Duration of storage. When manufacturing infusion solutions according to the second variant, it is necessary to take into account the data of instructions for the medical drug use, which may include requirements for the temperature regime and storage time of the prepared solutions. For example, Amoxiclav powder for the preparation of a solution for intravenous administration, prepared using 0.9% sodium chloride solution, can be stored for 4 hours at the temperature of + 25°C and 8 hours at the temperature of + 5°C.

Conclusion. So, the second variant of the extemporal manufacture of combined infusion solutions from industrial production medicines is characterized by the simplicity of the technological scheme, the absence of complex calculations, a number of preparatory operations (water conditioning, metering and weighing of medicines, auxiliary substances), filtration and sterilization steps, a simplified version of quality control, equipment. This gives a possibility to make various combinations of intravenous admixtures in the hospital pharmacy quickly and in large quantities.

Библиографический список

1. Сычев Д.А., Отделенов В., Данилина К., Аникин Г., Арсланбекова С. МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПОЛИПРАГМАЗИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА // *Врач.* 2013. № 5. С. 5–9.
2. Замощина Т.А. ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ // *Новая аптека.* 2012. № 3–1. С. 63-69.
3. Солонинина А.В., Михайлова В.Н., Ростова Н.Б., Михайлов В.Г. Обращение лекарственных средств в ЛПУ – состояние, проблемы, пути решения // Перспективы развития аптек ЛПУ: тез. докл. Аптечная сеть России: XIII Всеросс. конф. М, 2008. С. 57–64.
4. Егорова С.Н., Неволина Е.В. АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ: ПРОБЛЕМЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПРАВОВОГО РЕШЕНИЯ // *Вестник Росздравнадзора.* 2013. № 6. С. 36-38.
5. Ильин О.М. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ АПТЕКИ В СОСТАВЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ: ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И СЛОЖНОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ // *Заместитель главного врача.* 2011. № 12(67). С. 72-76
6. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» URL: httpHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»://HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»pravoHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/». HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»govHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/».HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»ru (дата обращения 25.04.2017 г.)
7. Ягудина Р.И., Проценко М.В., Мисикова Б.Б. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНИЧНЫХ АПТЕК В СТРАНАХ ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА. ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ ФОРМИРОВАНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ // *Лекарственное обеспечение в России.* 2011. № 2. С. 72–81.
8. Proctor A.E., Rowe E. Outside the hood. Pharmacy Time. 2014. Vol.1. P. 48-51.
9. Приказ Минздрава РФ от 21 окт. 1997 г. N 309 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» (с изменениями от 24 апреля 2003 г.) URL: httpHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»://HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»pravoHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/».HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»govHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/».HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»ru (дата обращения 25.04.2017 г.)
10. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 №706н (ред. от 28.12.2010) «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств» URL: httpHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»://HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»pravoHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/».HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»govHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/».HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»ru (дата обращения 25.04.2017 г.)
11. Приказ Минздрава РФ от 26.11.2015 г. № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» URL: httpHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»://HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»pravoHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/».HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»govHYPERLINK «http://pravo.gov.ru/».HYPERLINK «http://pravo.gov.ru/»ru (дата обращения 25.04.2017 г.)

References

1. Sychev D.A., Otdelenov V.A., Danilina K., Anikin G., Arslanbekova S. MEZHLEKARSTVENNYYE VZAIMODEYSTVIYA I POLIPRAGMAZIYA V PRAKTIKE VRACHA [Inter-drug interactions and polypharmacy in the practice of a doctor]. *Vrach* [*Doctor*]. 2013. N 5. P. 5–8. (In Russ.)
2. Zamoschina T.A. PROBLEMY VZAIMODEYSTVIYA LEKARSTV PRI KOMBINIROVANNOY TERAPII [PROBLEMS OF INTERACTION OF DRUGS IN COMBINATION THERAPY]. *Novaya apteka* [*New pharmacy*]. 2012. №3-1. P. 63-69. (In Russ.)
3. Soloninina A.V., Mikhailova N.V., Rostova N.B., Mikhailov V.G. Obrashcheniye lekarstvennykh sredstv v LPU – sostoyaniye, problemy, puti resheniya [Treatment of drugs in the health facility - the state, problems, ways of solving]. Perspektivy razvitiya aptek LPU: tez.dokl. Aptechnaya set' Rossii: XIII Vseross. konf. [Prospects of development of pharmacies of medical institutions]. 2008. P. 57–64. (In Russ.)
4. Egorova S.N., Nevolin E.V. APTECHNOYe IZGOTOVLENIYe LEKARSTVENNYKH FORM: PROBLEMY, TREBUYUSHCHIYe PRAVOVOGO RESHENIYA [Pharmaceutical manufacture of dosage forms: problems requiring legal solution]. *Vestnik Roszdravnadzora* [*Bulletin of Roszdravnadzor*]. 2013. No.6. P. 36–38. (In Russ.)
5. Ilyin O.M. ORGANIZATSIYA RABOTY APTEKI V SOSTAVE LECHEBNO-PROFILAKTICHESKOGO UCHREZHDENIYA: POLOZHITEL'NYYe ASPEKTY I SLOZHNOSTI OBESPECHENIYA DEYATEL'NOSTI [Organization of pharmacy work in the medical-prophylactic establishment: positive aspects and difficulties in providing activities]. *Zamestitel' glavnogo vracha* [*Deputy Chief Physician*]. 2011. No.12 (67). P. 72-76 (In Russ.)
6. Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 №61-FZ [Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010]. "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" ["On the circulation of medicines"] URL: http://pravo.gov.ru (access data: 25.04.2017). (In Russ.)
7. Yagudina R.I., Protsenko M.V., Misikov B.B. OSOBENNOSTI FUNKTSIONIROVANIYA BOL'NICHNYKH APTEK V STRANAKH YEVROPEYSKOGO SOYUZA. ZARUBEZHNYY OPYT FORMIROVANIYA SOVREMENNOY KLINICHESKOY FARMATSII [Features of the functioning of hospital pharmacies in the

countries of the European Union. Foreign experience in the formation of modern clinical pharmacy]. *Lekarstvennoye obespecheniye v Rossii* [*Pharmaceutical provision in Russia*]. 2011. N 2. P. 72–81. (In Russ.)
8. Proctor A.E., Rowe E. Outside the hood. Pharmacy Time. 2014.Vol. 1. P. 48–51.
9. Prikaz Minzdrava RF ot 21 okt. 1997 g. N 309 [On order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 21 October. 1997 N 309]. "Ob utverzhdenii instruktsii po sanitarnomu rezhimu aptechnykh organizatsiy (aptek)"["On approval of instructions on the sanitary regime of pharmacy organizations (pharmacies)"] (s izmeneniyami ot 24 aprelya 2003 g.) [(as amended on April 24, 2003)] URL: http://pravo.gov.ru (access data: 25.04.2017) (In Russ.)
10. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 23.08.2010 №706n [On order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 26.11.2015 № 751н]. (red. ot 28.12.2010) [edited at 28.12.2010] "Ob utverzhdenii Pravil khraneniya lekarstvennykh sredstv" ["On the approval of the rules for manufacturing and dispensing medicinal products for medical use by pharmacy organizations, individual entrepreneurs licensed for pharmaceutical activities"] URL: http://pravo.gov.ru (access data: 25.04.2017). (In Russ.)
11. Prikaz Minzdrava RF ot 26.11.2015 g. № 751n [On order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 23.08.2010 № 706n]. "Ob utverzhdenii pravil izgotovleniya i otpuska lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya aptechnymi organizatsiyami, individual'nymi predprinimatelyami, imeyushchimi litsenziyu na farmatsevticheskuyu deyatel'nost'" ["On approval of the Rules for the Preservation of Medicinal Products"] URL: http://pravo.gov.ru (access data: 25.04.2017) (In Russ.)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Ковальская Галина Николаевна *– доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Российской ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. Область научных интересов: системные исследования в области совершенствования лекарственного обеспечения в медицинских организациях, оказывающих помощь в стационарных условиях, совершенствование подходов к системе непрерывного образования специалистов фармации. ORCID: orcid.org/0000-0003-4472-4003. E-mail: kovalskaya_gn@mail.ru.*

Михалевич Екатерина Николаевна *– ассистент кафедры фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Российской ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. Область научных интересов: технология стерильных лекарственных форм для инфузионного введения, экстемпоральное изготовление стерильных лекарственных препаратов, внедрение стандарта GMP. ORCID: orcid.org/0000-0002-8568-1372. E-mail: katterina24@list.ru.*

Autors

Kovalskaya Galina Nikolaevna *- Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Research interests: system research in the field of improving drug supply in medical organizations that provide assistance in stationary conditions, improving approaches to the system of continuing education of pharmacists. ORCID: orcid.org/0000-0003-4472-4003. E-mail: kovalskaya_gn@mail.ru.*

Mikhalevich Ekaterina Nikolaevna *- assistant of the Department of Pharmacy of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Research interests: the technology of sterile dosage forms for infusion, the extemporal production of sterile medicines, the introduction of the GMP standard. ORCID: orcid.org/0000-0002-8568-1372. E-mail: katterina24@list.ru.*

Поступила в редакцию: 17.05.2017
Отправлена на доработку: 29.06.17
Принята к печати: 10.08.2017

Received: 17.05.2017
Sent back for revision: 29.06.17
Accepted for publication: 10.08.2017

УДК 340.67

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЗМА И РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО КАННАБИНОИДА THJ-2201 В МОЧЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Д.Ю. Апушкин, Т.Л. Малкова

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2
E-mail: apushkinjob@gmail.com

В предложенной статье затронуты вопросы изучения метаболизма новых синтетических каннабиноидов; в работе представлены данные о синтетическом каннабиноиде 3-(Нафталин-1-илоксометил)-1-(5-фторпентил)-1Н-индазол (THJ-2201), а также продуктах его метаболизма в организме лабораторных крыс стока линии Wistar, а именно, приведены масс-спектры и хроматограммы нативного вещества (THJ-2201), полученные с помощью методов высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективной детекцией (ВЭЖХ-МС) и газовой хроматографии с масс-селективной детекцией (ГХ-МС). В работе представлена комплексная методика качественного определения каннабимиметика THJ-2201 и методика получения модели метаболического профиля для исследуемого вещества, которая может быть полезной для задач качественного определения и обнаружения новых психоактивных веществ в биологических объектах для целей судебно-химического анализа. ***Целью*** *настоящей работы являлась разработка методики определения исследуемого вещества (THJ-2201) и его метаболитов в моче лабораторных животных, а также исследование особенностей метаболизма синтетических каннабиноидов в целом.* ***Материалы и методы.*** *Для проведения эксперимента было использовано следующее оборудование: жидкостной хроматограф фирмы "Shimadzu LCMC-8050" в комплексе с масс-селективным детектором. Тип детектора – тройной квадруполь с двойным источником ионизации (химическая ионизация при атмосферном давлении и электроспрей). Разделение веществ происходило в хроматографической колонке (материал – нержавеющая сталь, характеристики – 150 * 3,0 мм, Luna 3uC18(2), 100A). Сорбент – обращённо-фазный. Исследования проведены на газовом хроматографе "Agilent 7890A" с масс-спектрометром Agilent 5975C и колонкой 103 неполярной HP-5ms 28 м × 0,25 мм. Животные – половозрелые самцы белых лабораторных крыс стока линии Wistar, возраст 4–6 месяцев, масса 190–230 грамм.* ***Результаты и обсуждение.*** *В результате проведённых исследований была разработана комплексная методика определения синтетического каннабимимметика THJ-2201 и его метаболитов в моче лабораторных животных, получены хроматограммы и масс-спектры метаболического профиля животных с помощью методов ВЭЖХ-МС и ГХ-МС, а также установлена значительная схожесть метаболических профилей исследуемого вещества у человека и животных.* ***Заключение.*** *Были сделаны выводы о пригодности предложенной комплексной методики анализа при данных условиях оснащённости лаборатории и о значительной степени межвидовой схожести метаболических профилей человека и лабораторной крысы для веществ, химически близких с исследуемым.*

Ключевые слова: *3-(Нафталин-1-илоксометил)-1-(5-фторпентил)-1Н-индазол, THJ-2201, лабораторные животные, метаболиты, синтетические каннабиноиды, ВЭЖХ-МС, ГХ-МС*

Для цитирования:
Апушкин Д.Ю., Малкова Т.Л.
ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЗМА
И РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ
СИНТЕТИЧЕСКОГО КАННАБИНОИДА THJ-2201
В МОЧЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.
Фармация и фармакология. 2017;5(4):318-330.
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-318-330

© Апушкин Д.Ю., Малкова Т.Л. , 2017.

For citation:
Apushkin D. Yu., Malkova T.L.
CHARACTERISTICS OF METABOLISM AND WORKING
OUT THE METHODS OF DETERMINATION
OF SYNTHETIC CANNABINOID THJ-2201
IN THE URINE OF LABORATORY ANIMALS.
Pharmacy & Pharmacology. 2017;5(4):318-330.
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-318-330

CHARACTERISTICS OF METABOLISM AND WORKING OUT THE METHODS OF DETERMINATION OF SYNTHETIC CANNABINOID THJ-2201 IN THE URINE OF LABORATORY ANIMALS

D.Yu. Apushkin, T.L. Malkova

Perm State Pharmaceutical Academy,
2, Polevaya St., Perm, Russia, 614990
E-mail: perm@pfa.ru

The proposed article touches upon the study of metabolism of new synthetic cannabinoids. In the work the data on synthetic cannabinoid 3-(Naftalin-1-yloxomethyl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole (THJ-2201), as well as the products of its metabolism in the laboratory rats of the Wistar line are given, i. e. Mass spectra and chromatograms of the native substance (THJ-2201) obtained by high-performance liquid chromatography with mass-selective detection (HPLC-MS) and gas chromatography with mass-selective detection (GC-MS) are given. The paper presents a complex technique for qualitative determination of cannabimimetics THJ-2201 and methods for obtaining a metabolic profile model for the test substance that can be useful for the tasks of qualitative detection and detection of new psychoactive substances in biological objects for the purposes of forensic analysis. ***The aim*** *of this work was to develop methods for determination of the test substance (THJ-2201) and its metabolites in the urine of laboratory animals, as well as the study of the metabolic characteristics of synthetic cannabinoids on the whole.* ***Materials and methods.*** *The following equipment was used for the experiment: a liquid chromatograph from the firm "Shimadzu LCMC-8050" in combination with a mass-selective detector. The detector type is a triple quadrupole with a double ionization source (chemical ionization at atmospheric pressure and electrospray). The separation of the substances occurred in a chromatographic column (the material is stainless steel, the characteristics are: 150 * 3.0 mm, Luna 3uC18 (2), 100A). The Sorbent is reversed-phase. The investigations were carried out on Agilent 7890A gas chromatograph with Agilent 5975C mass spectrometer and a 103 polar HP-5ms column of 28 m × 0.25 mm. The animals were mature male white laboratory rats of the Wistar line, aged 4–6 months, weighing 190-230 grams.* ***Results and discussion.*** *As a result of the studies, a comprehensive methodology for determining the synthetic cannabimimetics of THJ-2201 and its metabolites in the urine of laboratory animals was developed, chromatograms and mass spectra of the metabolic profile of animals were obtained by HPLC-MS and GC-MS methods, and the similarity of the metabolic profiles of the studied substances in humans and animals was determined.* ***Conclusion.*** *The conclusions were made about the suitability of the proposed complex analysis methodology under the given laboratory conditions and the significant degree of interspecific similarity of human metabolic profiles and laboratory rats' for substances chemically close to the studied.*

Keywords: *3-(Naphthalen-1-yloxomethyl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole, THJ-2201, laboratory animals, metabolites, synthetic cannabinoids, HPLC-MS, GC-MS*

Введение. Одной из самых острых проблем, с которыми столкнулось человечество за последние два десятка лет, является проблема нелегального синтеза и оборота новых психоактивных веществ. По всему миру растет число веществ, которые используются в рекреационных целях. К сожалению, Россия не стала исключением, на ее территории распространение получили десятки новых веществ, используемых в целях одурманивания. В каждом государстве по-своему борются с этой проблемой, что связано с особенностями законодательства в сфере ограничения оборота наркотических средств. Безусловно, в нашей стране борьба с незаконным оборотом одурманивающих веществ активно ведётся, однако зачастую проходит довольно большой отрезок времени от момента обнаружения нового синтетического вещества до его запрета к синтезу, производству и т.д. через включение в Списки контролируемых веществ.

Группа ученых в Пермской государственной фармацевтической академии уже более 7 лет проводит исследования новых психоактивных веществ, опираясь на действующее в стране законодательство [1, 2]. В России ограничение оборота новых психоактивных веществ возможно через отнесение к «аналогам наркотических средств и психотропных веществ», определение которых приведено в Федеральном законе № 3-ФЗ от 08.01.1998 г. Эта группа включает в себя: аналоги наркотических средств и психотропных веществ, запрещенные для оборота в Российской Федерации, вещества синтетического или естественного происхождения, не включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, химическая структура и свойства которых сходны с химической структурой и со свойствами наркотических средств и психотропных веществ, психоактивное действие которых они воспроизводят.

Накопленный опыт позволил нам сформировать «Методические рекомендации по исследованию новых психоактивных веществ и процедуре отнесения их к аналогам наркотических средств и психотропных веществ». Результаты исследований неоднократно докладывались на конференциях и форумах,

находили поддержку представителей правоохранительных органов и экспертных служб.

Данные рекомендации разработаны для объектов исследования, представляющих собой вещественные доказательства (субстанции, растительные смеси, пластичные массы и др.), вероятно содержащие аналоги наркотических средств или психотропных веществ. Разработанный алгоритм исследования включает химическую и фармакологическую части. В Методических рекомендациях подробно описано, почему используется такой подход. Однако, объектами экспертного исследования, проводимого с целью обнаружения новых психоактивных веществ, могут быть не только вещественные доказательства небиологического характера, но и биологические жидкости, что наиболее востребовано при проведении медицинского освидетельствования живых лиц, употребляющих одурманивающие вещества.

Чтобы установить факт употребления запрещённых веществ, а впоследствии и определить конкретную структуру исследуемого психоактивного вещества, применяются хроматографические методы анализа биологических объектов, в том числе ВЭЖХ-МС (высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективным детектированием), и ГХ-МС (газовая хроматография с масс-селективным детектированием) [3]. Одним из «самых ярких» представителей данного класса психотропных веществ является 3-(Нафталин-1-илоксометил)-1-(5-фторпентил)-1Н-индазол, известное под тривиальным названием THJ-2201 или AM(N)-2201. «Прародителем» исследуемого вещества можно считать другое психоактивное вещество, известное под названием JWH-018 (IUPAC: (1-пентил-3-(1-нафтоил) индол)), отличие между ними заключается в замене индольного ядра на индозольное [4]. Структурная формула исследуемого вещества представлена на рисунке 1.

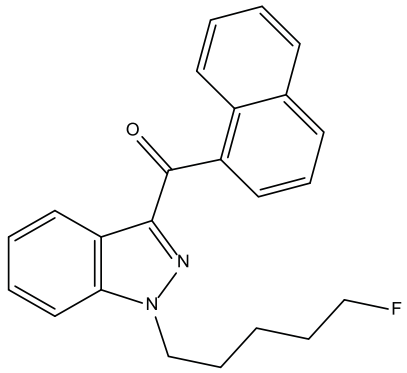


Рисунок 1 – Структурная формула 3-(нафталин-1-илоксометил)-1-(5-фторпентил)-1Н-индазола (THJ-2201)

По своим фармакологическим свойствам данное вещество является полным агонистом центральных CB1 и периферических CB2 рецепторов [5]. После приёма вещества наблюдаются следующие эффекты: выраженная седация, потеря контроля мелкой и крупной моторики гладких мышц, трудности с ориентацией в пространстве, снижение артериального давления, тошнота, нарушения психики и другие [6].

Целью данного исследования является разработка методики определения исследуемого вещества THJ-2201 и его метаболитов в моче лабораторных животных; выявление набора характерных метаболитов указывает на факт употребления запрещённого вещества; кроме того, изучение метаболизма новых синтетических каннабимиметиков в целом также является целью данной работы.

Для относительно быстрого выполнения качественного анализа метаболических профилей, вновь синтезированных психоактивных веществ можно использовать метаболические камеры для лабораторных животных [7].

В предложенном исследовании на рассмотрение представлены некоторые методические рекомендации для применения методов ВЭЖХ-МС и ГХ-МС для качественного определения метаболитов нового синтетического каннабимиметика THJ-2201 в биологической жидкости (моче) лабораторных крыс.

Материалы и методы. ***Исследуемое вещество.*** Образец вещества предоставлен правоохранительными органами Министерства Внутренних Дел Российской Федерации на базу Регионального Исследовательского Центра «Фарматест» для установления химической структуры, определения степени химической близости к веществам, поименованным в Списке I наркотических средств и психотропных веществ, а также установления аналогичности уже запрещённым веществам.

Лабораторные животные. Эксперименты были проведены на белых половозрелых самцах лабораторных крыс стока линии Wistar в возрасте 4–6 месяцев и массой 180-250 грамм. Животные содержались на территории вивария ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России в отдельной комнате, при температуре воздуха 22±2 ºС и влажности воздуха 55–-65%. Диета – стандартная для лабораторных животных (ГОСТ Р 50258-92) согласно правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96).

Схема эксперимента. Для получения контрольной и постэкспозиционной биожидкости у одного и того же животного, что необходимо для сопоставления результатов, при планировании эксперимента использовалась следующая схема рассадки крыс. Животное помещалось в метаболическую камеру фирмы «Open Science» на 24 часа, с неограниченным доступом к воде и полном отсутствии пищи, для сбора контрольной мочи. После этого животное помещалось в «домашнюю» клетку для приёма пищи на 5–6 часов. Далее животному внутрибрюшинно [8] вводили исследуемое вещество в 0,9% растворе натрия хлорида в дозе 10 мг/кг (доза установлена экспериментальным путём при проведении дополнительных исследований на базе РИЦ «Фарматест» в рамках проведения экспертизы объекта, включавшего исследуемое вещество). После приёма вещества животное вновь помещалось в метаболическую камеру на 24 часа для сбора постэкспериментальной биожидкости, в которой и проводился поиск THJ-2201 и его метаболитов согласно методикам, описанным ниже.

Оборудование для проведения эксперимента

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Для проведения эксперимента было использовано следующее оборудование: жидкостной хроматограф фирмы “Shimadzu LCMC-8050” в комплексе с масс-селективным детектором. Тип детектора – тройной квадруполь с двойным источником ионизации (химическая ионизация при атмосферном давлении и электроспрей). Разделение веществ происходило в хроматографической колонке (материал – нержавеющая сталь, характеристики – 150 * 3,0 мм, Luna 3uC18(2), 100A). Сорбент – обращённо-фазный.

Газовая хроматография (ГХ). Газовый хроматограф “Agilent 7890A” с масс-спектрометром Agilent 5975C, колонка 103 неполярная HP-5ms 28 м × 0,25 мм. В качестве газа носителя используется гелий, который подаётся со скоростью 1,2 мл/мин, режим работы – split/splitless, деление потока – 1:10, задержка включения – после ввода пробы 1 минута. Температура интерфейса 280°C, температура инжектора 250°C, программируемая температура колонки – 70(1)-30-250-3-280-10-300. Режим работы детектора – селективный ионный мониторинг; интервал – 9–13 минут; напряжение на умножителе выше величины автоматической настройки на 200 В.

Подготовка объектов для исследования

Приготовление стандартного раствора. Для подбора условий и времени выхода вещества на экспериментальном оборудовании был приготовлен стандартный раствор вещества THJ-2201 в ацетонитриле в концентрации 1 нг/мл. Далее 0,5 мл полученного раствора помещалось в хроматографическую виалку. 5 мкл раствора вводили в инжектор хроматографа.

Пробоподготовка для ВЭЖХ-МС. В пробирку с завинчивающейся крышкой вместимостью 10 мл вносили 3 мл анализируемой мочи, добавляли 0,5 мл 5М раствора NaOH и выдерживали 2 минуты при 50°C. В чистую сухую пробирку объёмом 10 мл вносили 3 мл гидролизата мочи. Гидролизат подкисляли до pH 2–3 добавлением 250–350 мкл концентрированной соляной кислоты. В пробирку вносили 3 мл смеси изооктан-этилацетат (7:1). Помещали пробирку на 10 минут на орбитальный шейкер. Центрифугировали 5 минут при 3000 об/мин. Отделяли органический слой, переносили в стеклянную пробирку для упаривания и упаривали в токе горячего воздуха. К экстракту добавляли 500 мкл ацетонитрила, встряхивали на вибромиксере 2–3 сек и анализировали.

Условия хроматографирования для ВЭЖХ-МС. Nebulizing Gas Flow – 3 L/min, Heating Gas Flow –10 L/min, Interface Temperature – 300°C, DL Temperature –25°C, Heat Block Temperature – 400°C, Drying Gas Flow – 10 L/min [9].

Регистрацию и обработку хроматографической информации осуществляли с помощью программного обеспечения LCsolution (ver. 1.25) [10].

Пробоподготовка и дериватизация для ГХ-МС. Во флакон помещали 2 мл мочи, прибавляли 150 мкл 50% раствора NaOH и перемешивали. Флакон плотно укупоривали и помещали в термоблок на 10 минут при 60°C. После охлаждения флакон вскрывали, добавляли стандарт гексенала 100 мкл 0,2 мг/мл, прибавляли 6Н раствор HCl до pH 2–3 и экстрагировали смесью н-гексан-этилацетат (7:1) порцией 5 мл. Верхний слой отделяли, выпаривали до сухого остатка в токе тёплого воздуха (40°C). К сухому остатку прибавляли 500 мкл безводного ацетона, 40 мкл йодистого метила и 2 мг карбоната калия, герметично закрывали и нагревали при 60°C в течении 60 минут в термоблоке. Флакон охлаждали. Раствор переносили в чистый флакон и выпаривали в токе азота. Сухой остаток дериватизированного образца растворяли в 100 мкл этилацетата и 1–2 мкл вводили в инжектор хромато-масс-спектрометра [11].

Регистрацию и обработку хроматографической информации осуществляли с помощью программного обеспечения AMDIS GC/MS Analysis (ver. 2.66) [12].

Результаты. В результате проделанной работы, были получены следующие данные**,** подтверждающие гипотезу о схожести метаболических профилей после приёма вещества THJ-2201 у человека и животного.

Анализ стандартного образца проводился с помощью метода MRM-переходов. Product ion – 361.40, Precursor – 233.30, Collision energy – 15. Хроматограмма стандартного раствора представлена на рисунке 2.

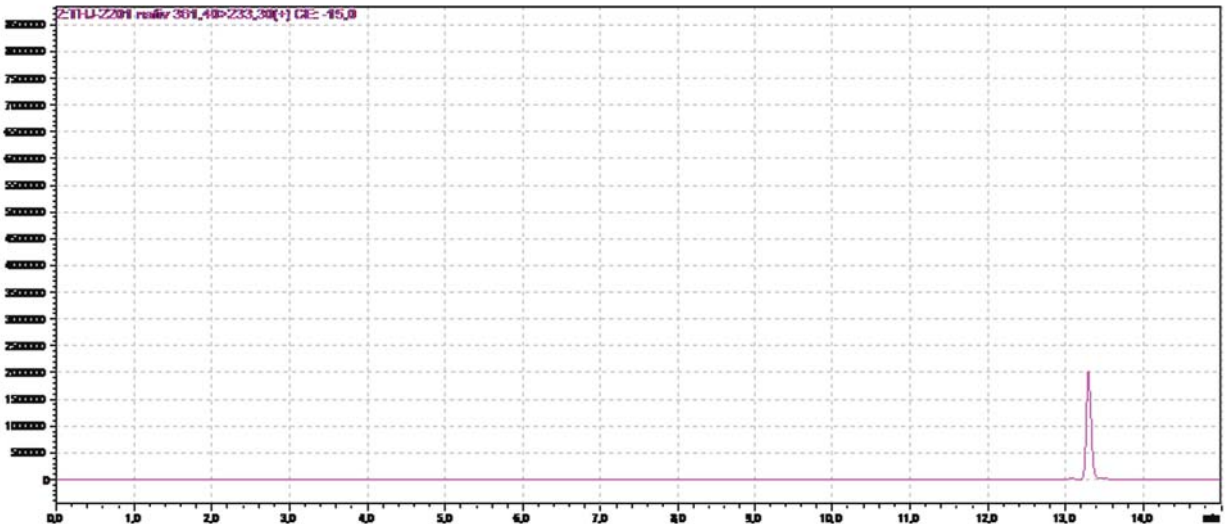


Рисунок 2 – Стандартный раствор THJ-2201. MRM-анализ

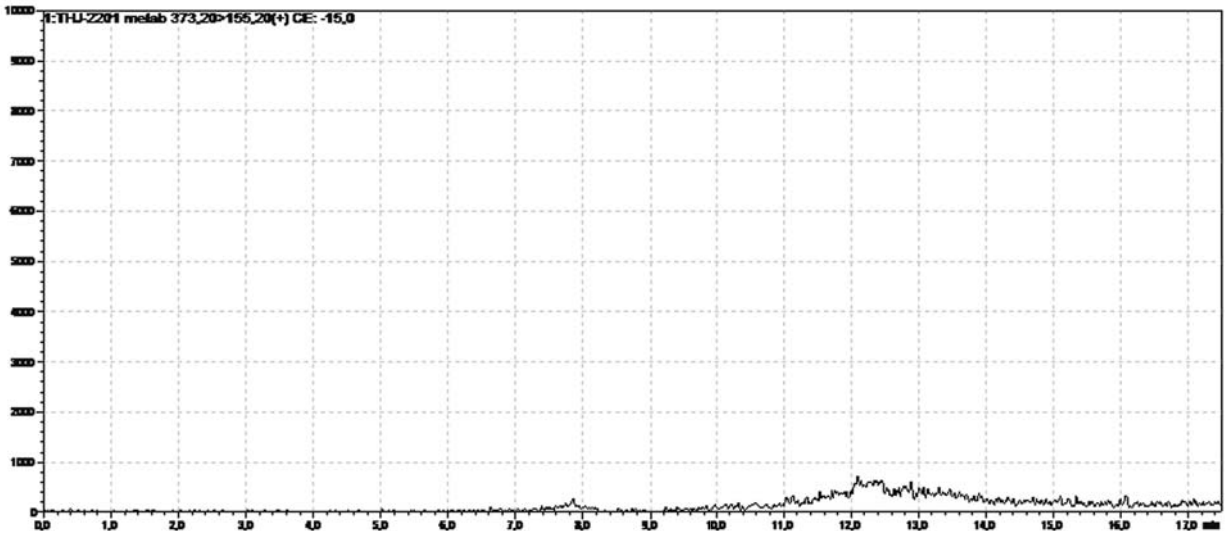


Рисунок 3 – Образец биологической жидкости лабораторного животного до приёма THJ-2201. Метод MRM-переходов

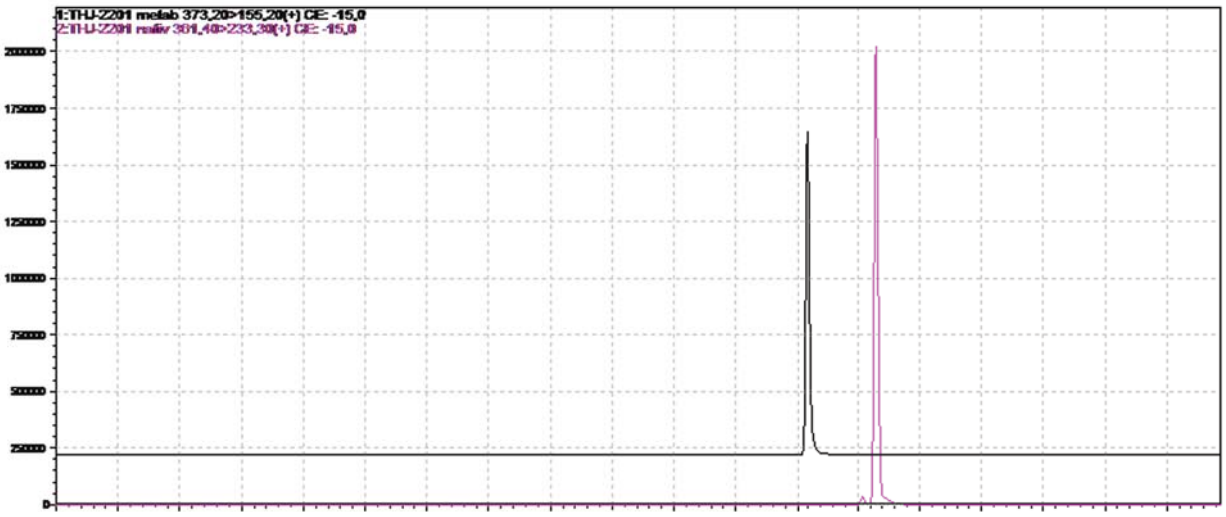


Рисунок 4 – Образец биологической жидкости лабораторного животного после приёма THJ-2201. Метод MRM-переходов

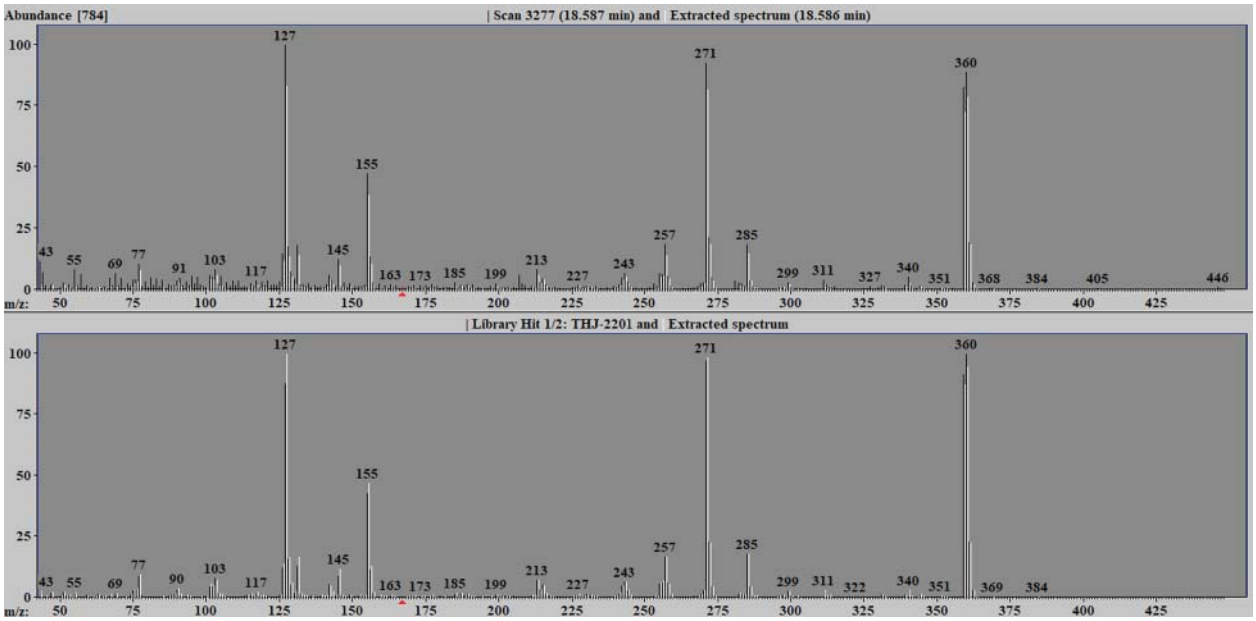


Рисунок 5 – Масс-спектр пика, характерного для нативного вещества THJ-2201. Сверху – экспериментальный (лабораторное животное), снизу – библиотечный (человек)

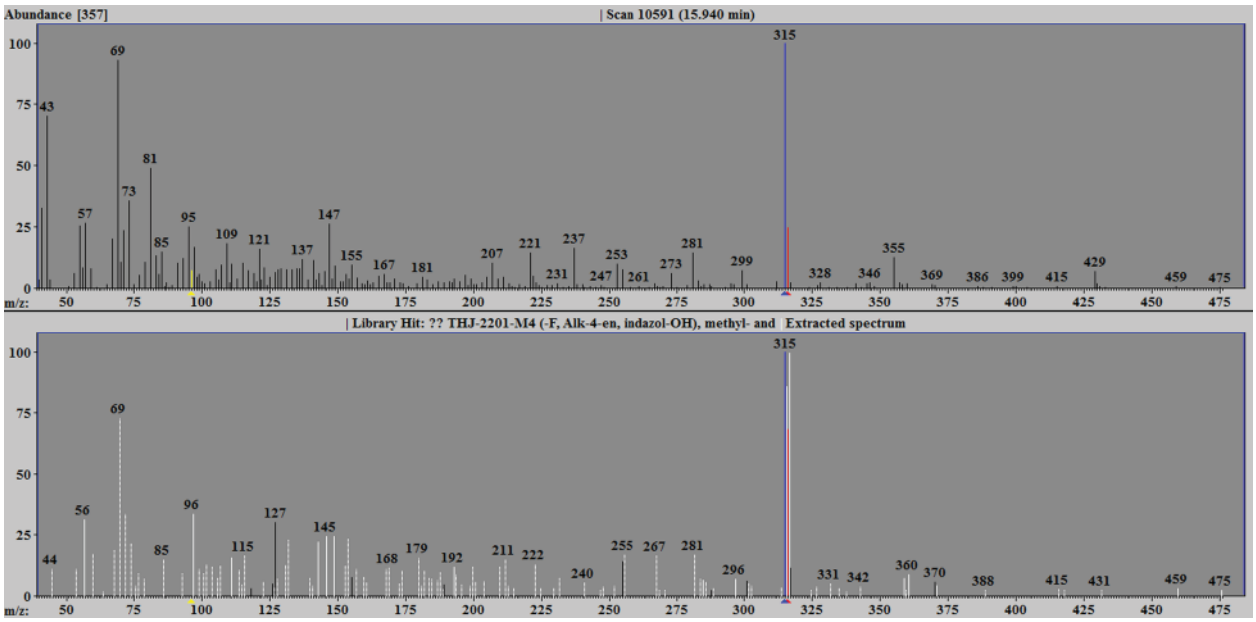


Рисунок 6 – Масс-спектр пика, характерного для метаболита вещества THJ-2201. Сверху – экспериментальный (лабораторное животное), снизу – библиотечный (человек)

Исследование биологической жидкости лабораторных животных.

Высокоэффективная жидкостная хроматография. При исследовании биожидкости животного использовали метод сравнения с собственным контролем, а именно: мочу собирали дважды – до и после введения вещества (рис. 4 и рис. 3, соответственно). Для анализа использовался метод MRM-переходов. Для нативного вещества характерны следующие параметры: Product ion – 361.40, Precursor – 233.30, Collision Energy – 15.0. Для метаболита характерны следующие параметры: Product ion – 373.20, Precursor – 155.20, Collision Energy – 15.0. Из полученных данных следует, что в «контрольной моче» для данного MRM-перехода, совпадений при хроматографировании найдено не было (максимальная интенсивность пиков – 720 ед.), тогда как на хроматограмме биожидкости, собранной после приёма вещества, отчётливо виден пик нативного вещества, а также пик искомого метаболита, соответствующих каждый своему MRM – переходу (максимальная интенсивность – 1 425 000 ед.). Хроматограммы исследуемых образцов биологической жидкости лабораторных животных до и после приёма вещества THJ-2201 представлены на рисунках 3 и 4 соответственно.

Газовая хроматография. В моче лабораторного животного, после приёма вещества, обнаружены ха-

рактерные пики для нативного вещества и одного из метаболитов вещества THJ-2201 с масс-спектрами, совпадающими с масс-спектрами человеческих образцов, взятых из баз данных программного комплекса AMDIS GC/MS Analysis (ver. 2.66.). Масс-спектры исследованного образца для нативного соединения и его метаболита представлены в сравнении с «человеческими» результатами на рисунках 5 и 6 соответственно.

Обсуждение. Из полученных данных, можно сделать следующие выводы:

ВЭЖХ-МС

- время выхода вещества в стандартном образце (при заданном MRM-переходе) соответствует времени выхода нативного вещества в экспериментальном образце, что свидетельствует о том, что с высокой долей вероятности – это одно и то же вещество;
- при сравнении хроматограмм контрольной мочи и постэкспериментальной, можно сделать вывод, что никаких эндогенных веществ, соответствующих предложенным MRM-переходам, не обнаружено;
- на хроматограмме постэкспериментальной мочи отчётливо видны пики нативного вещества THJ-2201 и его метаболита, соответствующие предложенным MRM-переходам.

ГХ-МС

- качественных отличий между ионными составами метаболитов нового синтетического каннабиноида THJ-2201 у человека и лабораторной крысы не выявлено;
- установлено существенное сходство между ионами с максимальной интенсивностью в разных метаболических профилях;
- параметры детектирования метаболитов зависят от частных условий хроматографирования.

Заключение. Учитывая полученные результаты эксперимента, можно сделать вывод о пригодности предложенной комплексной методики анализа при данных условиях оснащённости лаборатории (наличие лабораторных животных, разновидность хроматографического оборудования).

Также, с учётом ранее выполненных исследований [13, 14] можно сделать вывод о значительной степени межвидовой схожести метаболических профилей человека и лабораторной крысы для веществ, химически сходных с исследуемым.

С точки зрения авторов, исследование является перспективным, так как при внедрении в экспертную практику может существенно сократить время внесения нового психоактивного вещества в перечень запрещённых (Список I НС и ПВ), позволяя получать модель метаболизма исследуемого вещества без субъекта отравления, лишь на основе биожидкостей лабораторных животных.

Introduction. One of the most acute problems faced by mankind in the past two decades is the problem of illegal synthesis and trafficking of new psychoactive substances. Around the world, the number of substances used for recreational purposes is growing. Unfortunately, Russia has not become an exception, scores of new substances used for the purpose of stupefying have been distributed on its territory. Each government struggles with this problem in its own way, which is connected with the peculiarities of the legislation in the sphere of restriction of narcotic drugs turnover. Of course, in our country, the fight against the illegal trafficking of intoxicating substances is actively conducted, but it often takes a fairly long time to pass since the discovery of a new synthetic substance to the prohibition against its synthesis, production, etc. through the inclusion into the Lists of the substances being controlled.

A group of scientists at Perm State Pharmaceutical Academy has been conducting research on new psychoactive substances for over 7 years, relying on the current legislation in the country [1, 2]. In Russia, the restriction of the turnover of new psychoactive substances is possible through reference to "analogues of narcotic drugs and psychotropic substances", the definition of which is given in Federal Law No. 3-FZ of 08.01.1998. This group comprises the analogues of narcotic drugs and psychotropic substances prohibited against trafficking in the Russian Federation, substances of synthetic or natural origin not included in the List of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors subject to control in the Russian Federation, the chemical structure and properties of which are similar to the chemical structure and properties of narcotic drugs and psychotropic substances and the psychoactive effect which they produce.

The accumulated experience enabled us to formulate "Methodological recommendations for the study of new psychoactive substances and the procedure for classifying them as analogues of narcotic drugs and psychotropic substances." The results of the research were repeatedly reported at the conferences and forums more than once, being supported by representatives of law enforcement agencies and expert services.

These recommendations were worked out for the research objects constituting material evidence (substances, plant mixtures, plastic masses, etc.), probably containing analogues of narcotic drugs or psychotropic substances. The developed algorithm of research includes chemical and pharmacological parts. The "Methodological Recommendations" describe in detail why this approach is used. However, the objects of expert research conducted for the purpose of discovering new psychoactive substances can be not only constituting material evidence of non-biological nature, but also biological fluids, which are most in demand when conducting medical examination of living people who use intoxicants.

To identify the fact of using prohibited substances and, subsequently, to determine the specific structure of the psychoactive substance being studied, chromatographic methods for the analysis of biological objects, including HPLC-MS (high-performance liquid chromatography with mass-selective detection), and GC-MS (gas chromatography with mass-selective detection) are used [3].

One of the "brightest" representatives of this class of psychotropic substances is 3-(Naphthalene-1-yloxomethyl)-1-(5-fluoropentyl) -1H-indazole, known under the trivial name of THJ-2201 or AM(N)-2201. Another psychoactive substance known as JWH-018 (IUPAC: (1-pentyl-3-(1-naphthoyl) indole) can be considered the "progenitor" of the test substance. The difference between them is in substituting the indole nucleus for the indole one [4]. The structural formula of the test substance is shown in Figure 1.

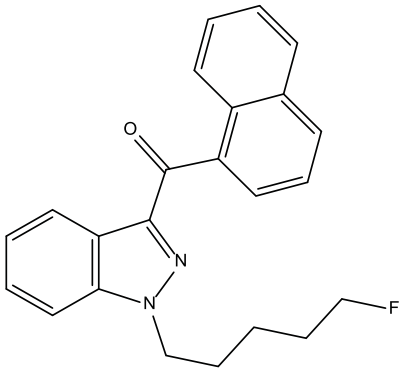


Figure 1 – Structural formula 3-(naphthalene-1-yloxomethyl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole (THJ-2201)

According to its pharmacological properties this substance is a complete agonist of central CB1 and peripheral CB2 receptors [5]. After taking the substance, the following effects are observed: evident sedation, loss of control of fine and gross motor skills of smooth muscles, difficulty in orientation in space, lowering decrease of arterial blood pressure, nausea, mental disturbance and others [6].

The aim of this study is to work out a procedure for the determination of the test substance THJ-2201 and its metabolites in the urine of laboratory animals; the detection of a set of characteristic metabolites indicating the use of a prohibited substance. Besides, the study of metabolism of new synthetic cannabimimetics in general is also the goal of this work. For a relatively rapid performance of qualitative analysis of metabolic profiles and resynthesized psychoactive substances, metabolic chambers for laboratory animals can be used [7].

In the proposed study, some methodological recommendations for the application of HPLC-MS and GC-MS methods for the qualitative determination of metabolites of the new synthetic cannabimimetic THJ-2201 in the biological fluid (urine) of laboratory rats are presented for consideration.

Materials and methods. ***The test substance.*** A sample of the substance was provided by the law enforcement agencies of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation to the base of the Regional Research Center "Pharmatest" for establishing the chemical structure, determining the degree of chemical affinity with the substances listed in Schedule I of narcotic drugs and psychotropic substances, and establishing the analogy with the already prohibited substances.

Laboratory animals. The experiments were carried out on white mature males of laboratory rats in the Wistar line aged 4–6 months and weighing 180–250 grams. The animals were kept in the vivarium of the Perm State Pharmaceutical Academy in a separate room, at the air temperature of 22 ± 2ºC and the air humidity of 55-65%. The diet was standard for laboratory animals (GOST R 50258-92) according to the rules of laboratory practice for preclinical research in the Russian Federation (GOST 3 51000.3-96 and 51000.4-96).

The scheme of the experiment. To obtain a control and post provocative bio-fluid in the same animal, which is necessary for comparing the results, the following scheme of placing rats was used while planning the experiment.

Each animal was placed into a metabolic chamber of the "Open Science" firm for 24 hours, with unlimited access to water and abrosia for urine collection and liquid urine control. After that, the animal was placed into a "home" cage for 5–6 hours for food intake.

Then the animal was injected intraperitoneally [8] with the test substance (0.9% solution of sodium chloride at a dose of 10 mg / kg (the dose was established experimentally while carrying out additional studies on the basis of the "Pharmatest" as a part of expert evaluation of the object including the test substance). After taking the substance, the animal was again placed into the metabolic chamber for 24 hours to collect the post-experimental bio-liquid, in which the search for THJ-2201 and its metabolites was carried out according to the procedures described below.

Equipment for the experiment.

High performance liquid chromatography (HPLC). To carry out the experiment the following equipment was used: a liquid chromatograph from the firm "Shimadzu LCMC-8050" in combination with a mass-selective detector. The detector type is a triple quadrupole with a double ionization source (chemical ionization at the atmospheric pressure and electrospray). The separation of the substances occurred in a chromatographic column (the material is stainless steel, the characteristics are: 150 * 3.0 mm, Luna 3uC18 (2), 100A). The sorbent is reversed-phase.

Gas chromatography (GC). Gas chromatograph "Agilent 7890A" with Agilent 5975C mass spectrometer, column 103 nonpolar HP-5ms 28 m × 0.25 mm was used. Helium was used as the carrier gas, which was supplied

at the rate of 1.2 ml / min, the operation mode was split / splitless, the flux division was 1:10, the on-delay was 1 minute after the sample insertion. The interface temperature was 280°C, the injector temperature was 250°C, the programmable column temperature was 70 (1) -30-250-3-280-10-300. The detector operation mode was selective ion monitoring; the interval was 9-13 minutes; the voltage on the multiplier was 200 V higher than the auto tuning value.

Preparation of objects for research.

Preparation of a standard solution. To determine the conditions and time of release of the substance on the experimental equipment, a standard solution of THJ-2201 in acetonitrile at the concentration of 1 ng / ml was prepared. Further, 0.5 ml of the resulting solution was placed into a chromatographic vial. 5 µl of the solution was injected into the chromatograph injector.

Sample preparation for HPLC-MS. 3 ml of the urine being analyzed was placed into a 10 ml vial with a screw cap, 0.5 ml of a 5 M solution of NaOH was added and held for 2 minutes at 50°C. 3 ml of urine hydrolyzate was placed into a clean, dry tube of 10 ml volume. The hydrolyzate was acidified up to pH 2-3 by adding 250–350 µl of concentrated hydrochloric acid.

3 ml of isooctane-ethyl acetate (7: 1) was placed into the test tube. Then the test tube was placed on the orbital shaker for 10 minutes, centrifuged for 5 minutes at 3000 rpm. The organic layer was separated, transferred to the glass evaporation tube and evaporated in the stream of hot air. 500 µl of acetonitrile was added to the extract, shaken on the vibromixer for 2-3 seconds and then analyzed.

Chromatography conditions for HPLC-MS. Nebulizing Gas Flow was 3 L/min, Heating Gas Flow was 10 L/min, Interface Temperature was 300°C, DL Temperature was 25°C, Heat Block Temperature was 400°C, Drying Gas Flow was 10 L/min [9]. Registration and processing of chromatographic information was carried out using LC solution software (ver 1.25) [10].

Sample preparation and derivatization for GC-MS. 2 ml of urine was placed into the vial, 150 µl of 50% NaOH solution was added and mixed. The bottle was tightly sealed and placed into the fuser for 10 minutes at 60°C. After cooling the vial was opened, a hexenal standard of 100 µl 0.2 mg / ml was added, a 6N HCl solution was added to pH 2–3 and extracted by the mixture of n-hexane-ethyl acetate (7 : 1) in a 5 ml portion. The top layer was separated, evaporated to a dry residue in the warm air current (40°C). 500 µl of anhydrous acetone, 40 µl of methyl iodide and 2 mg of potassium carbonate were added to the dry residue, sealed and heated at 60°C. for 60 minutes in a fuser. The bottle was cooled. The solution was transferred to a clean vial and evaporated in a stream of nitrogen. The dry residue of the derivatized sample was dissolved in 100 µl of ethyl acetate and 1–2 µl was injected into the chromatograph-mass spectrometer injector [11].

Registration and processing of chromatographic information was carried out using the AMDIS GC / MS Analysis software (ver.2.66) [12].

Results. As a result of the work done, the following data were obtained confirming the hypothesis of the similarity of metabolic profiles after administration of THJ-2201 in humans and animals.

The analysis of the standard sample was carried out using the MRM-transitions method: product ion was 361.40, precursor was 233.30, collision energy was 15. The chromatogram of the standard solution is shown in Figure 2.

Study of the biological fluid of laboratory animals.

High performance liquid chromatography. In the study of the biofluidity of the animal, a comparison method with its own control was used, i. e. the urine was collected twice – before and after the administration of the substance (Figure 4 and Figure 3, respectively). The MRM-transitions method was used for the analysis. The native substance was characterized by the following parameters: product ion is 361.40, precursor is 233.30, collision energy is 15.0. The following parameters are typical of the metabolite: product ion is 373.20, precursor is 155.20, collision energy is 15.0.

From the data obtained it follows that in the "control urine" for this MRM transition no coincidences in chromatography were found out (the maximum intensity of the peaks was 720 units), whereas on the chromatogram of the biofluid collected after taking the substance, the peak of the native substance was clearly visible, as well as the peak of the desired metabolite, corresponding to each of its MRM-transitions (the maximum intensity was 1,425,000 units). Chromatograms of the test samples of the biological fluid of laboratory animals before and after taking THJ-2201 are shown in Figures 3 and 4, respectively.

Gas chromatography. In the urine of a laboratory animal, after receiving the substance, characteristic peaks for the native substance and one of the metabolites of the THJ-2201 substance with mass spectra coinciding with the mass spectra of human samples taken from the database of the AMDIS GC / MS Analysis software package (ver. 2.66.). The mass spectra of the sample for the native compound and its metabolite are presented in comparison with the "human" results in Figures 5 and 6, respectively.

Discussion. We can draw the following conclusions from the data obtained:

HPLC-MS

- The time of release of the substance in the standard sample (for a given MRM transition) corresponds to the time of release of the native substance in the experimental sample, which indicates with high probability that it is the same substance;
- when comparing the chromatograms of the control urine and post-experimental urine, it can be concluded that no endogenous substances corresponding to the proposed MRM transitions were detected;

ГХ-МС

- on the chromatogram of the postexperimental urine, the peaks of the native substance THJ-2201 and its metabolite are clearly visible, corresponding to the proposed MRM transitions.

 DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-318-330

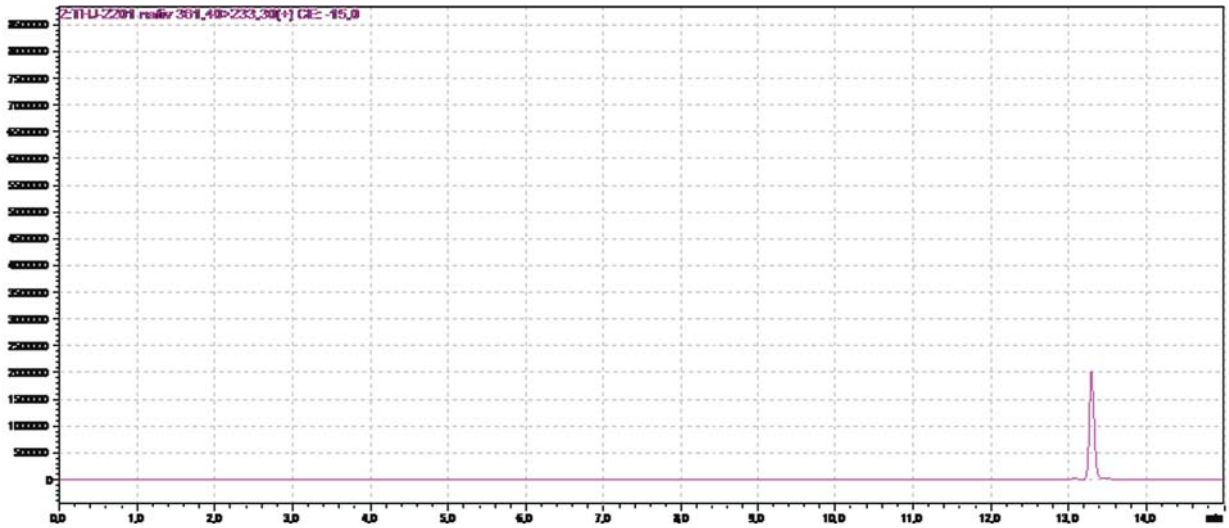


Figure 2 – Standard solution THJ-2201. MRM analysis

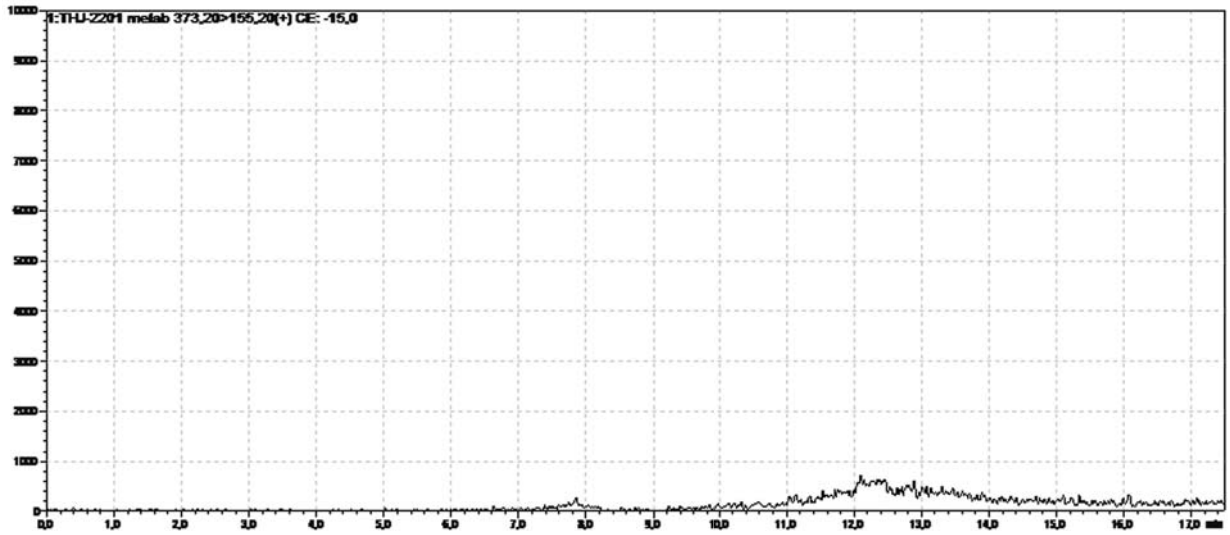


Figure 3 – A sample of the biological fluid of a laboratory animal before taking THJ-2201. MRM Transition Method

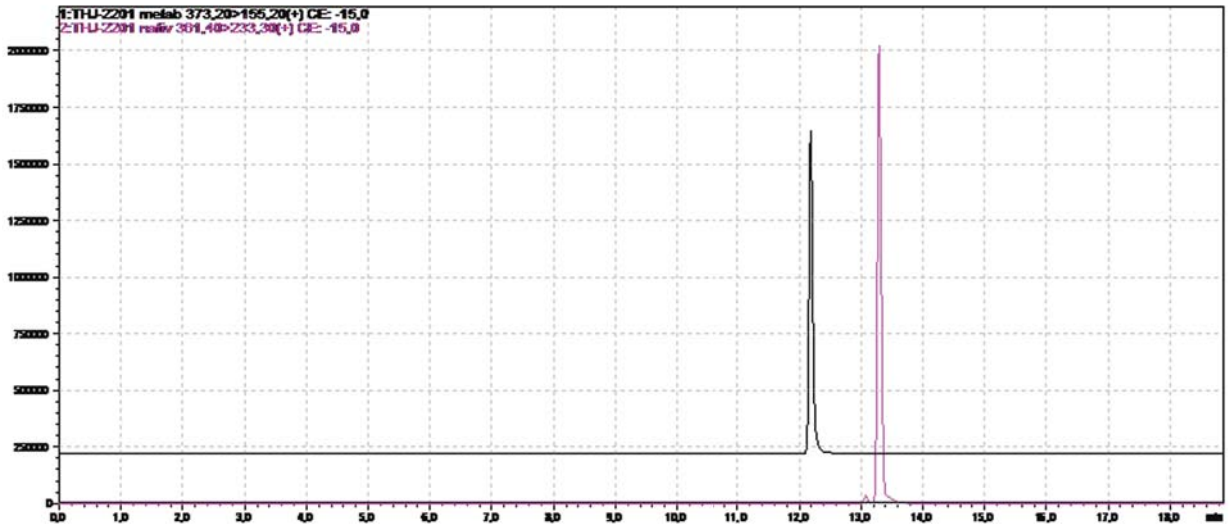


Figure 4 – A sample of the biological fluid of a laboratory animal after taking THJ-2201. MRM Transition Method

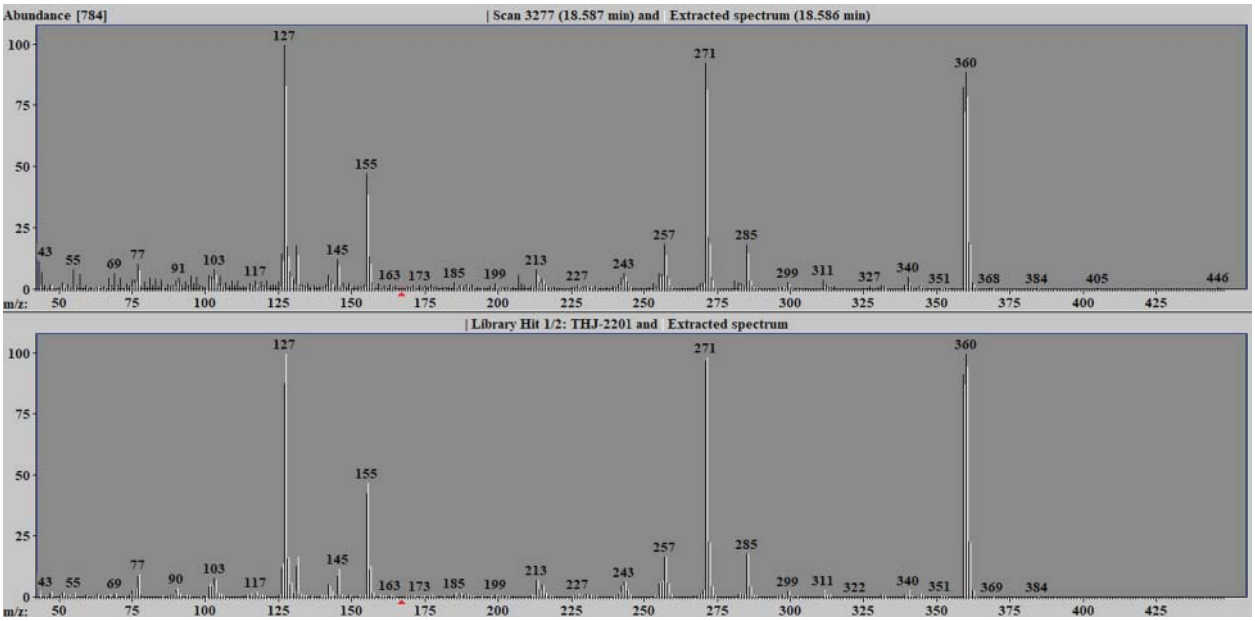


Figure 5 – Mass spectrum of the peak, characteristic for the native substance THJ-2201. Above – experimental (laboratory animal), below – library (man)

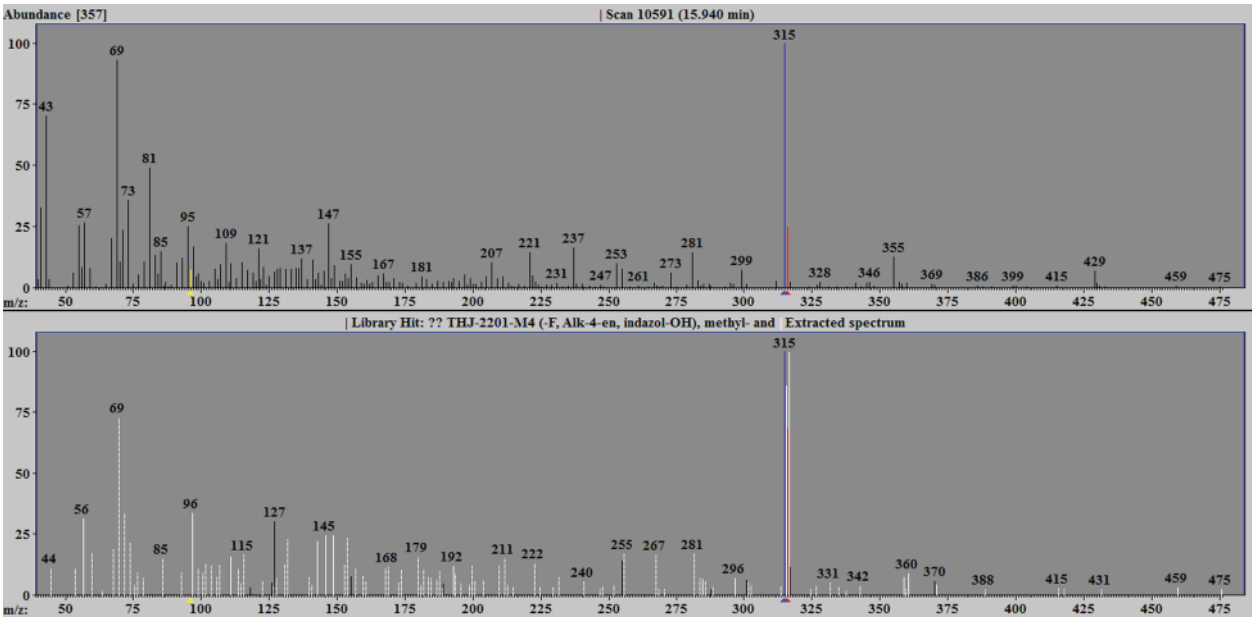


Figure 6 – Mass spectrum of the peak, characteristic for the metabolite of substance THJ-2201. Above – experimental (laboratory animal), below – library (man)

GC-MS

- no qualitative differences between the ionic compositions of the metabolites of the new synthetic cannabinoid THJ-2201 in humans and in laboratory rats have been revealed;
- substantial similarity between ions with maximum intensity in different metabolic profiles was established;
- metabolite detection parameters depend on particular chromatographic conditions.

Conclusion. Taking into account the obtained results of the experiment, we can conclude that the proposed complex analysis methodology is suitable under the given laboratory conditions (presence of laboratory animals, a variety of chromatographic equipment).

Taking into account the previous studies [13, 14], we can also conclude that there is a significant degree of interspecies similarity in human metabolic profiles and laboratory rats' for substances chemically similar to the studied.

From the point of view of the authors, the study is promising, as it can significantly reduce the time of introducing a new psychoactive substance into the list of prohibited substances (List I of the National Assembly and the Law), making it possible to obtain a model of metabolism of the test substance without a poisoning subject, only on the basis of bio-fluids of laboratory animals.

Библиографический список

1. Федеральный закон от 8 января 1998 г. № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».
2. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».
3. Темердашев А.З., Киселёва Н.В., Колычев И.А., Кальницкий А.Г. ГХ-МС И ВЭЖХ-МС - ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИРОДНОГО И СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ – ПРОИЗВОДНЫХ N-АЛКИЛ-3-ИНДОЛИЛКЕТОНОВ, α-АМИНОАРИЛКЕТОНОВ, П-АМИНОБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ, КАННАБИНОИДОВ И ТРОПАНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ // *Аналитика и контроль*. 2012. №3. С. 240–247.
4. Васильев А.Б., Соснов Д.А., Булыгина И.Е. ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НОВОГО СИНТЕТИЧЕСКОГО КАННАБИНОИДА (НАФТАЛИН-1-ИЛ)(1-ПЕНТИЛ-1Н-ИНДАЗОЛ-3-ИЛ) МЕТАНОН THJ-2201 // *Наркология.* 2014. №5 (149). С. 79–82.
5. Cornelius H., Schoeder C.T., Pillaiyar T., Burkhard M., Müller C.E. PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF SYNTHETIC CANNABINOIDS IDENTIFIED AS CONSTITUENTS OF SPICE // *Forensic Toxicology*. 2016. 34 (2). P. 329–343. DOI: 10.1007/s11419-016-0320-2
6. THJ-2201 // psychonautwiki.org URL: https://psychonautwiki.org/wiki/THJ-2201.
7. METABOLIC CAGE // http://www.openscience.ru URL: http://www.openscience.ru/index.php?page=other&item=018
8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 751 с.
9. Информационное письмо «Обнаружение синтетических каннабимиметиков, наркотических, психоактивных веществ и их метаболитов в моче, волосах и ногтях методами жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием» // Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Национальный научный центр наркологии. 2014 г.
10. LCsolution Software // www.ssi.shimadzu.com URL: http://www.ssi.shimadzu.com/products/product.cfm?product=lcsolution.
11. Катаев С.С., Мелентьев А.Б., Дворская О.Н. ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ КАННАБИМИМЕТИКА PB-22 В МОЧЕ // *Бутлеровские сообщения*. 2013. Vol. 36. No. 10. P. 29–36.
12. AMDIS // chemdata.nist.gov URL: http://chemdata.nist.gov/dokuwiki/doku.php?id=chemdata:amdis.
13. Апушкин Д.Ю., Андреев А.И., Малкова Т.Л. Характеристика метаболизма и разработка методики определения синтетического каннабиноида pb-22 в моче лабораторных животных // Достижения и проблемы современной науки. СПб.: Научный журнал «Globus». 2016. С. 102–107.
14. Апушкин Д.Ю., Малкова Т.Л. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЗМА И РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО КАННАБИНОИДА AB-PINACA В МОЧЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ // *Здоровье и образование в 21 веке*. 2016. Vol. 18. No. 10. С. 113–124.

References

1. Federalnyj zakon ot 8 yanvarya 1998 g N3-FZ [Federal Law of January 8, 1998 N 3-FZ]. “O narkoticheskih sredstvah i psihotropnyh veshchestvah” [“On Narcotic Drugs and Psychotropic Substances”]. (In Russ.)
2. Postanovlenie Pravitelstva RF ot 30 iyunya 1998 g N 681 [Resolution of the Government of the Russian Federation of June 30, 1998 N 681] “Ob utverzhdenii perechnya narkoticheskih sredstv psihotropnyh veshchestv i ih prekursorov podlezhashchih kontrolyu v Rossijskoj Federacii” [“On the approval of the list of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors subject to control in the Russian Federation”]. (In Russ.)
3. Temerdashev A.Z., Kiseleva N.V., Kolychev I.A., Kalnitsky A.G. GH-MS I VEZHKH-MS - OPREDELENIE NEKOTORYH NARKOTICHESKIH SREDSTV PRIRODNOGO I SINTETICHESKOGO PROISKHOZHDENIYA - PROIZVODNYH N-ALKIL-3-INDOLILKETONOV -AMINOARILKETONOV P-AMINOBENZOJNYH KISLOT KANNABINOIDOV I TROPANOVYH ALKALOIDOV [GC-MS AND HPLC-MS - DETERMINATION OF SOME DRUGS OF NATURAL AND SYNTHETIC ORIGIN - DERIVATIVES OF N-ALKYL-3-INDOLYLKETONS, α-AMINOARYLCRETHONES, P-AMINOBENZOIC ACIDS, CANNABINOIDS AND TROPANIC ALKALOIDS]. *Analitika i control* [*Analytics and Control]*. 2012. N 3. P. 240–247. (In Russ.)
4. Vasiliev AB, Sosnov DA, Bulygina I.E. IDENTIFIKACIYA I OSNOVNYE HARAKTERISTIKI NOVOGO SINTETICHESKOGO KANNABINOIDA NAFTALIN-1-IL 1-PENTIL-1N-INDAZOL-3-IL METANON THJ-2201 [IDENTIFICATION AND MAIN CHARACTERISTICS OF NEW SYNTHETIC CANNABINOID (NAPHTHALIN-1-IL) (1-PENTIL-1H-INDAZOL-3-IL) METHANON THJ-2201]. *Nakrologiya [Nakropologiya]*. 2014. No. 5 (149). P. 79–82. (In Russ.)
5. Cornelius H., Schoeder C.T., Pillaiyar T., Burkhard M., Müller C.E. PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF SYNTHETIC CANNABINOIDS IDENTIFIED AS CONSTITUENTS OF SPICE. *Forensic Toxicology.* 2016. 34 (2). P. 329-343. DOI: 10.1007 / s11419-016-0320-2.
6. THJ-2201. psychonautwiki.org URL: https://psychonautwiki.org/wiki/THJ-2201.
7. METABOLIC CAGE. http://www.openscience.ru URL: http://www.openscience.ru/index.php?page=other&item=018

8. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskih issledovanij lekarstvennyh sredstv [A guide to conducting preclinical studies of medicines]. Moskva: Grif i K [Moscow: Grif and To], 2012. 751 p. (In Russ.)
9. Informacionnoe pismo "Obnaruzhenie sinteticheskih kannabimimetikov narkoticheskih psihoaktivnyh veshchestv i ih metabolitov v moche volosah i nogtyah metodami zhidkostnoj hromatografii s mass-spektrometricheskim detektirovaniem" [Information letter "Detection of synthetic cannabimimetics, narcotic, psychoactive substances and their metabolites in urine, hair and nails by liquid chromatography with mass spectrometric detection"]. Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii Nacionalnyj nauchnyj centr narkologii [Ministry of Health of the Russian Federation, National Scientific Center of Narcology]. 2014. (In Russ.)
10. LCsolution Software. www.ssi.shimadzu.com URL: http://www.ssi.shimadzu.com/products/product.cfm?product=lcsolution.
11. Kataev S.S., Melentiev A.B., Dvorskaya O.N. IDENTIFIKACIYA METABOLITOV KANNABIMIMETIKA PB-22 V MOCHE [IDENTIFICATION OF METABOLITES OF PB-22 CANNABYMETHYME IN URINE]. *Butlerovskie soobshcheniya* [*Butlerov Communications*]. 2013. Vol. 36. No. 10. P. 29–36. (In Russ.)
12. AMDI. chemdata.nist.gov URL: http://chemdata.nist.gov/dokuwiki/doku.php?id=chemdata:amdis.
13. Apushkin D.Yu., Andreev A.I., Malkova T.L. Harakteristika metabolizma i razrabotka metodiki opredeleniya sinteticheskogo kannabinoida pb-22 v moche laboratornyh zhivotnyh [Characteristics of metabolism and development of a technique for the determination of synthetic cannabinoid pb-22 in urine of laboratory animals]. Dostizheniya i problemy sovremennoj nauki [Achievements and problems of modern science]. SPb Nauchnyj zhurnal Globus [SPb.: Scientific journal ''Globus'']. 2016. P. 102–107. (In Russ.)
14. Apushkin D.Yu., Malkova T.L. Harakteristika metabolizma i razrabotka metodiki opredeleniya sinteticheskogo kannabinoida ab-pinaca v moche laboratornyh zhivotnyh [Characteristics of metabolism and working out the method of determining ab-pinaca synthetic cannabinoid in uroline of laboratory animals]. *Zdorove i obrazovanie v 21 veke [Health and Education in the 21st Century]*. 2016. Vol. 18. No. 10. P. 113–124. (In Russ.)

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Авторы:

Апушкин Данила Юрьевич *– младший научный сотрудник научного отдела, Пермская государственная фармацевтическая академия. Область научных интересов: разработка методик определения новых психоактивных веществ в биологических жидкостях, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, хемоинформатика, молекулярное моделирование. E-mail: apushkinjob@gmail.com*

Малкова Тамара Леонидовна *– доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой токсикологической химии, Пермская государственная фармацевтическая академия. Область научных интересов: разработка и совершенствование методик определения лекарственных средств, в том числе имеющих токсикологическое значение, исследование новых психоактивных веществ, обеспечение качества аналитических исследований. E-mail: kaftox@mail.ru*

Autors:

Apushkin Danila Yurievich *– junior research assistant of the scientific department, Perm State Pharmaceutical Academy. Research interests: working out the methods for determining new psychoactive substances in biological fluids, high-performance liquid chromatography, gas chromatography, chemoinformatics, molecular modeling. E-mail: apushkinjob@gmail.com*

Malkova Tamara Leonidovna *– Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Toxicological Chemistry, Perm State Pharmaceutical Academy. Research interests: working out the methods for the determination of medicinal products, including those of toxicological significance, the study of new psychoactive substances, and the assurance of the quality of analytical studies. E-mail: kaftox@mail.ru*

Поступила в редакцию: 29.06.2017
Принята к печати: 10.08.2017

Received: 29.06.2017
Accepted for publication: 10.08.2017

УДК 615.214:615.034:543.544.5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО 3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНА В МОЧЕ И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО ЭКСКРЕЦИИ ИЗ ОРГАНИЗМА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Е.А. Булгакова, Ю.Н. Карпенко, Т.И. Ярыгина

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Минздрава России, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2
E-mail: bulgakova_pfa@mail.ru

Известно, что практически любое заболевание со стороны центральной нервной системы сопровождается развитием когнитивных расстройств. Препаратами выбора в составе комплексной терапии в данном случае являются ноотропы. На мировом рынке среди ноотропных препаратов преобладает группа рацетамов (производных альфа-пирролидона), характеризующаяся широким спектром фармакологической активности. В настоящее время данная группа продолжает расширяться. Сотрудниками Пермской государственной фармацевтической академии под руководством профессора Гейна В.Л. было синтезировано новое биологически активное соединение, производное 3-гидрокси-3-пирролин-2-она – КОН-1, которое сейчас проходит этап доклинических исследований. ***Целью*** *настоящей работы явилась разработка методики определения КОН-1 в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а также изучение экскреции КОН-1 из организма лабораторных животных.* ***Материалы и методы.*** *Исследования по разработке методики проводили с использованием жидкостного хроматографа LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) с диодноматричным детектором. Валидацию осуществляли в соответствии с требованиями, предъявляемыми к биоаналитическим методикам, по показателям селективность, линейность, прецизионность и правильность. Экскрецию КОН-1 изучали на белых нелинейных крысах массой 300–400 г после однократного перорального введения в дозе 100 мг/кг.* ***Результаты и обсуждение.*** *В результате исследований разработана методика определения биологически активного соединения КОН-1 в моче. Проведенная валидация показала ее пригодность для фармакокинетических исследований. Получены данные по суточному выведению КОН-1 с мочой после однократного перорального введения крысам.* ***Заключение.*** *Разработанные условия хроматографического определения КОН-1 в моче могут быть использованы при фармакокинетических исследованиях, как на доклиническом, так и клиническом этапах изучения потенциального лекарственного средства. Данные по экскреции КОН-1 позволят определить пути выведения препарата, а также подобрать рациональную дозировку, выявить возможные противопоказания к применению.*

Ключевые слова: *ноотропы, КОН-1, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидация, фармакокинетика*

DETERMINATION OF 3-HYDROXY-3-PYRROLINE-2-ONE IN URINE AND STUDY OF ITS EXCRETION FROM THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS

E.A. Bulgakova, Yu.N. Karpenko, T.I. Yarygina

Perm State Pharmaceutical Academy
2, Polevaya st., Perm, Russia, 614990
E-mail: bulgakova_pfa@mail.ru

It is known that almost any disease of the central nervous system is accompanied by the development of cognitive disorders. The drugs of choice in the complex therapy in this case are nootropics. On the world market racetam group, i.e. derivatives of alpha-pyrrolidone, prevails among nootropics, and the derivatives have a wide spectrum of pharma-

Для цитирования:
Булгакова Е.А., Карпенко Ю.Н., Ярыгина Т.И.
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО
3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНА В МОЧЕ
И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО ЭКСКРЕЦИИ ИЗ ОРГАНИЗМА
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.
Фармация и фармакология. 2017;5(4):331-343.
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-331-343
© Булгакова Е.А., Карпенко Ю.Н., Ярыгина Т.И., 2017.

For citation:
Bulgakova E.A., Karpenko Yu.N., Yarygina T.I.
DETERMINATION
OF 3-HYDROXY-3-PYRROLINE-2-ONE IN URINE
AND STUDY OF ITS EXCRETION
FROM THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS.
Pharmacy & Pharmacology. 2017;5(4):331-343. (In Russ.)
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-331-343

cological activity. Currently, this group continues to expand. By the employees of Perm State Pharmaceutical Academy (PSPA), ruled by Professor V.L. Gein, a new biologically active compound, a 3-pyrrolin-2-one derivative - KOH-1 was synthesized. This compound is at the preclinical research stage now. ***The aim*** *of this work was the development of methods for determination of KOH-1 in urine by high performance liquid chromatography (HPLC), the study of excretion KOH-1 from the organism of laboratory animals.* ***Materials and methods.*** *Studies on the development of methods were carried out by using a liquid chromatograph LC-20 Prominence (Shimadzu, Japan) with a diode-array detector. The validation was carried out in accordance with the requirements for bioanalytical methods, in terms of selectivity, linearity, precision and accuracy. The study of excretion of KOH-1 was performed on white non-linear male rats weighing 300-400 g. The substance KOH-1 was administered once orally in a suspension of starch mucus at a dose of 100 mg/kg.* ***Results and discussion.*** *As a result of the research, the method for determining the biologically active compound KOH-1 in urine has been developed. The validation showed its suitability for pharmacokinetic studies. The data on daily excretion of KOH-1 in urine after a single oral administration to rats were obtained.* ***Conclusion.*** *The developed conditions for the chromatographic determination of KOH-1 in urine can be used in pharmacokinetic studies, both at the preclinical and clinical stages of the study of a potential drug. The data on excretion of KOH-1 will allow to determine the ways of excretion of the preparation, and also to select a rational dosage, to identify possible contraindications to the use.*

Keywords: *nootropics, KOH-1, high-performance liquid chromatography, validation, pharmacokinetics*

Введение. Известно, что практически любое заболевание со стороны центральной нервной системы сопровождается развитием когнитивных расстройств, которые проявляются в снижении памяти, внимания и умственной работоспособности. Когнитивные расстройства негативно сказываются на качестве жизни пациента и нуждаются в коррекции [1]. Препаратами выбора в составе комплексной терапии в данном случае являются ноотропы. В настоящее время они являются единственной группой фармакологических средств с выраженным нейрометаболическим действием. На мировом рынке среди ноотропных препаратов преобладает группа рацетамов (производных альфа-пирролидона), характеризующаяся широким спектром фармакологической активности. В настоящее время данная группа продолжает расширяться. Сотрудниками Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) под руководством профессора Гейна В.Л. было синтезировано новое биологически активное соединение [2], производное 3-пирролин-2-она – КОН-1 (рис. 1), обладающее выраженным антиамнестическим действием. Сейчас соединение проходит стадию доклинических исследований.

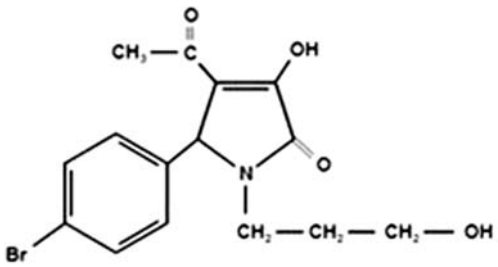


Рисунок 1 – Структурная формула КОН-1 (4-ацетил-5-(4-бромфенил)-3-гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-3-пирролин-2-он)

Внедрение современных препаратов в клиническую практику осуществимо лишь при условии детальной оценки их специфической фармакологической активности и безопасности на стадии экспериментальных (доклинических) исследований. Целью доклинических фармакокинетических исследований является изучение поведения потенциальных лекарств в организме лабораторных животных, а именно процессов всасывания, распределения, метаболизма и выведения [3]. Изучение экскреции – важный этап доклиники, который позволяет оценить скорость элиминации потенциальных лекарств. В связи с этим, актуальными являются исследования по разработке высокочувствительных методик определения биологически активных соединений в биологических жидкостях, в частности в моче.

При фармакокинетических исследованиях ноотропных препаратов из группы рацетамов используются методы газожидкостной хроматографии [4], высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим [5] и масс-селективным детектированием [6-12]. Выбор способа пробоподготовки мочи к анализу зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества. Так, при фармакокинетических исследованиях ноотропных препаратов при анализе мочи используют пробоподготовку на основе жидкость-жидкостной экстракции [13, 14, 15] и простое разбавление образца водой [16]. Ранее проведенные исследования показали, что КОН-1 эффективно экстрагируется из мочи при pH 3 хлороформом (более 98%) [17].

Целью нашей работы явилась разработка мето-

дики определения КОН-1 в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а также изучение экскреции КОН-1 из организма лабораторных животных.

Материалы и методы. В работе использовали субстанцию КОН-1, синтезированную в ПГФА и соответствующую требованиям проекта ФСП [18], а также следующие реагенты: ацетонитрил (*HPLC grade, Merck*), хлористоводородная кислота разведенная 8,3%, калия дигидрофосфат (х.ч.), хлороформ (х.ч.). Вода для приготовления элюентов была получена с помощью системы очистки воды *Simplicity UV (Millipore, Merck).*

Исследования по разработке методики проводили с использованием *жидкостного хроматографа LC-20 Prominence* (Shimadzu, Япония) с *диодноматричным детектором. Хроматографическая колонка:* Luna 5uC18(2) 100A (250×4,6 мм, Phenomenex). В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и фосфатного буфера (pH 7). Детектирование проводили при длине волны 324 нм.

Пробоподготовку мочи осуществляли методом жидкость-жидкостной экстракции хлороформом. Для этого в пробирку типа Эппендорф помещали 1 мл модельной смеси, подкисляли кислотой хлористоводородной разведенной 8,3 % до pH 3 по универсальному индикатору (50 мкл). Далее проводили двукратную экстракцию хлороформом порциями по 0,5 мл, используя пробирочный вортекс. Время каждой экстракции – 1 минута. Образовавшуюся эмульсию разрушали путем центрифугирования при 5000 об/мин в течение 5 мин. Органический слой переносили в выпарительную чашку, сухой остаток после удаления экстрагента в токе теплого воздуха растворяли в 1 мл метанола. Извлечения фильтровали через мембранные шприцевые нейлоновые фильтры с размером пор 0,45 мкм [17].

Валидацию разработанной методики проводили в соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к биоаналитическим методикам, по показателям селективность, линейность, прецизионность и правильность [19, 20, 21].

Исследование экскреции КОН-1 проводили на белых нелинейных крысах-самцах массой 300-400 г, полученных из вивария ПГФА. Субстанцию КОН-1 вводили однократно перорально в суспензии крахмальной слизи в дозе 100 мг/кг. Сбор экскретов осуществляли в метаболических клетках в течение 24 часов после введения КОН-1.

Результаты и обсуждение. Условия хроматографирования и детектирования. Ранее проведенные исследования показали эффективность использования элюента на основе ацетонитрила и фосфатного буфера (pH 7) для анализа производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-она [22]. В данной подвижной фазе максимум поглощения КОН-1 составляет 324 нм (рис. 2), что обеспечивает высокую селективность его определения при анализе таких сложных многокомпонентных образцов, как извлечения из биологических объектов. Установлено, что время удерживания исследуемого вещества сильно зависит от концентрации фосфатного буфера (pH 7) в составе элюента. Увеличение буферного раствора в элюенте с 60 до 80 % приводит к увеличению времени удерживания с 3 до 11 минут. Смесь фосфатного буфера (pH 7) и ацетонитрила в соотношении 75:25 при потоке 1 мл/мин обеспечила приемлемый коэффициент удерживания КОН-1, хорошее разделение с соседними хроматографическими пиками, и далее использовалась в качестве подвижной фазы. Время удерживания КОН-1 в данных условиях составило 5,5 мин.

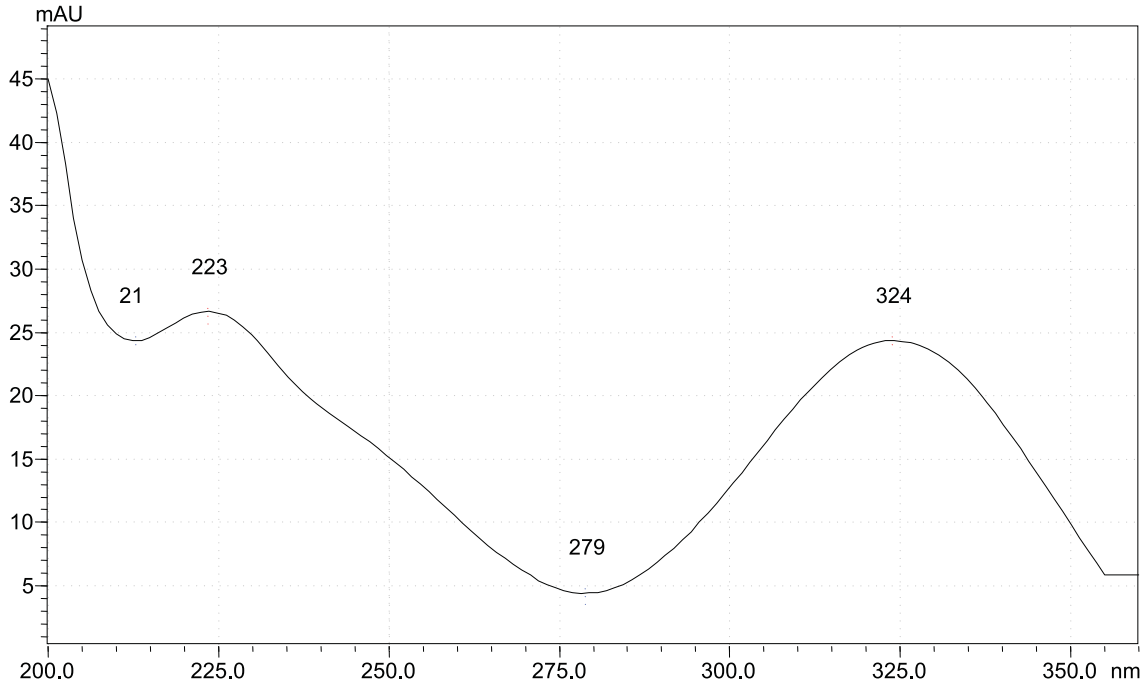


Рисунок 2 – УФ-спектр КОН-1 в подвижной фазе

Валидация методики. Валидация разработанной методики количественного определения КОН-1 в моче методом ВЭЖХ-УФ проведена по показателям селективность, линейность, прецизионность и правильность в соответствии с предъявляемыми требованиями [19, 20, 21].

Селективность методики была установлена путем анализа извлечений из «холостых» образцов мочи, а также модельных смесей мочи с концентрацией КОН-1 на уровне 20 мкг/мл. На хроматограммах извлечений из холостого образца не наблюдалось пиков со временем удерживания, соответствующим времени удерживания КОН-1, что свидетельствует о селективности методики (рис. 3-4).

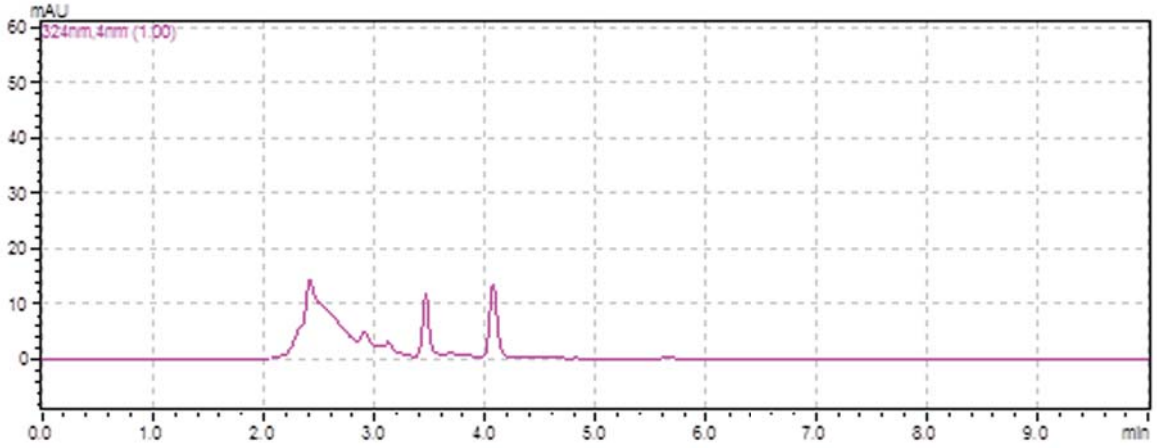


Рисунок 3 – Хроматограмма извлечения из «холостой» пробы мочи

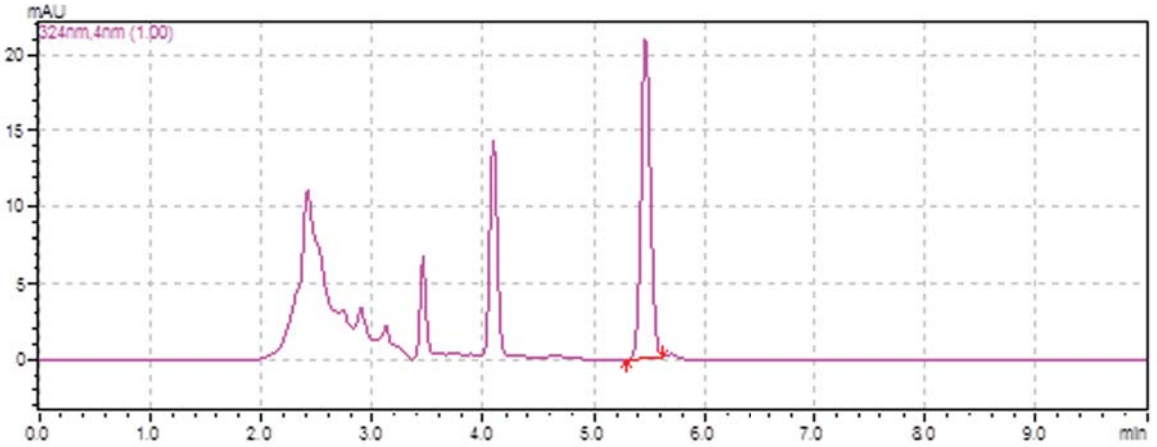


Рисунок 4 – Хроматограмма извлечения из модельной смеси мочи с концентрацией КОН-1 (20 мкг/мл)

При оценке линейности методики были приготовлены и проанализированы 8 модельных растворов мочи (калибровочных стандартов) с концентрацией КОН-1 в диапазоне от 0,5 до 125 мкг/мл. Уравнение калибровочного графика имеет вид Y = 2189*X. Коэффициент корреляции составил 0,99865, что подтверждает линейность методики в указанном диапазоне. Калибровочный график представлен на рисунке 5.

В таблице 1 представлены результаты обратного перерасчета концентраций калибровочных стандартов, полученных с использованием калибровочного графика.

Таблица 1 - Отклонения концентраций калибровочных стандартов от фактических значений

$C_{факт.}$	0,69	2,09	7,79	25,1	50,2	83,3	100,4	125,5
$C_{рассчит.}$	0,63	2,15	7,84	22,97	48,23	81,46	100,86	128,84
ε,%	-8,7	2,87	5,0	-8,48	-3,92	-2,2	0,46	2,66
Норма	Не более 20%	Не более 15%						

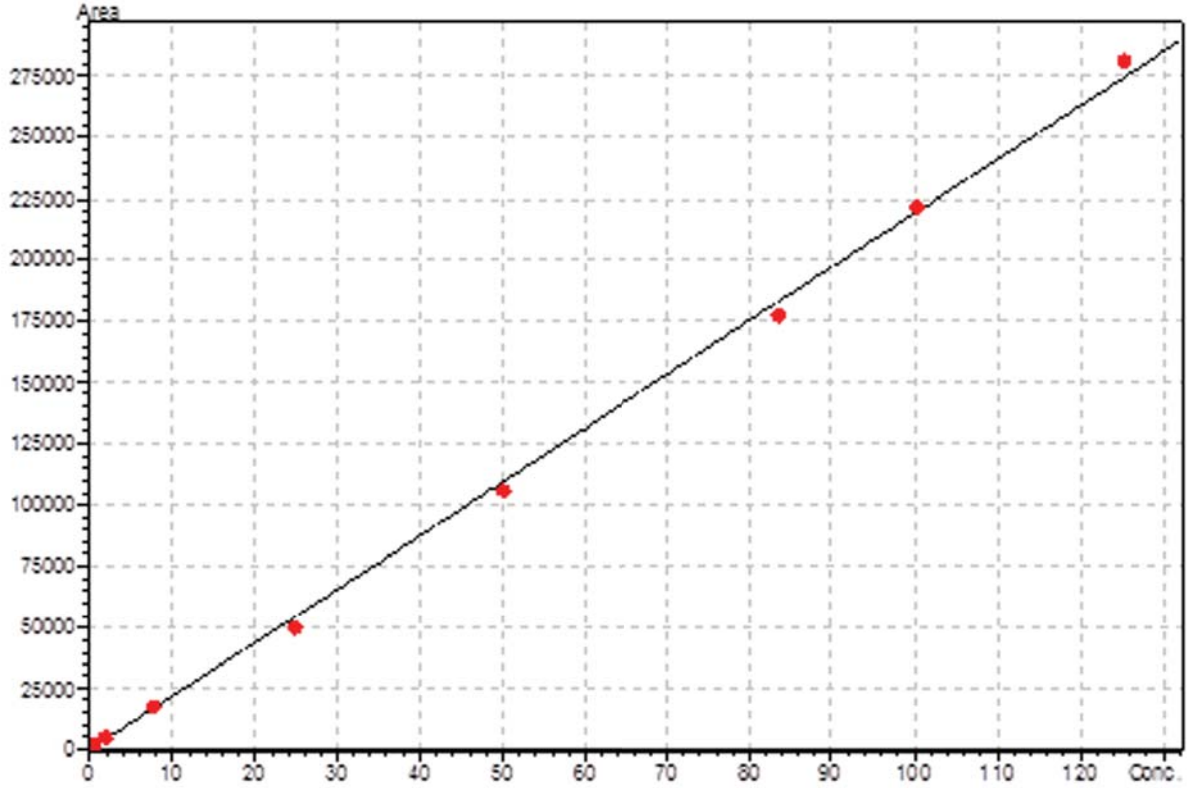


Рисунок 5 – Калибровочный график количественного определения КОН-1 в моче методом ВЭЖХ

Экспериментально рассчитанные концентрации калибровочных стандартов не превышают пределов ±15% от номинальных, что соответствует критериям приемлемости [19, 20, 21].

6 модельных биообразцов (образцов контроля качества) на 5 уровнях концентраций КОН-1: 0,56; 3,36; 16,80; 62,75 и 111,56 мкг/мл были приготовлены для подтверждения пригодности методики по параметрам прецизионность и правильность. Подготовку образцов для анализа осуществляли в соответствии с описанной методикой. Прецизионность и правильность методики оценивали по величинам относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (δ, %) соответственно. Метрологические характеристики методики представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Метрологические характеристики количественного определения КОН-1 в моче методом ВЭЖХ

Концентрация КОН-1 в модельной смеси, мкг/мл	Найденная концентрация, мкг/мл	$\overline{X}$ (n = 6)	SD	RSD, %	δ, %
0,56	0,64; 0,58; 0,66; 0,53; 0,62; 0,57	0,60	0,0467	7,7817	7,14
3,36	3,12; 3,41; 3,90; 3,75; 4,01; 3,24	3,57	0,3352	9,3857	6,25
16,80	16,87; 16,95; 17,42; 16,84; 17,69; 18,06	17,31	0,3723	2,1512	3,04
62,75	55,51; 57,65; 58,47; 56,54; 59,57; 58,79	57,76	1,4375	2,4890	-7,95
111,56	98,57; 101,98; 102,53; 109,33; 100,05; 104,1	102,76	3,7075	3,6079	-7,89

Полученные результаты контроля не превышают 15%, допускаемых для биоаналитических методик, что свидетельствует об отсутствии значимых систематических ошибок в результатах анализа [19, 20, 21].

Фармакокинетические исследования. Разработанная методика была использована при проведении доклинических фармакокинетических исследований по экскреции КОН-1 на лабораторных животных. Эксперимент на животных осуществлялся в соответствии

с правовыми нормами использования животных при проведении доклинических исследований [23].

Опыт проводили на белых нелинейных крысах-самцах массой 300-400 г, полученных из вивария Пермской фармацевтической академии. Животные содержались в стационарных условиях при естественном световом режиме на стандартном рационе. За 20 ч до начала эксперимента животных лишали пищи. Субстанцию КОН-1 вводили однократно перорально в суспензии крахмальной слизи в дозе 100 мг/кг. Сбор экскретов осуществляли в метаболических клетках в течение 24 часов после введения КОН-1. Результаты количественного анализа КОН-1 в образцах мочи представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Суточное содержание КОН-1 в моче крыс после однократного перорального введения в дозе 100 мг/кг

Масса крысы, г	Объем мочи, мл	Обнаруженная концентрация, мкг/мл	% от введенной дозы
320,0	17	94,75	5,0
400,0	19	60,23	2,9
370,0	21	83,58	4,9
340,0	14	141,83	5,9
350,0	17	87,08	4,2
340,0	24	67,87	4,7
			$\overline{X}$ = 4,6% SD = 1,0

Такими образом, проведенные исследования показали, что после однократного перорального введения крысам субстанции КОН-1 в дозе 100 мг/кг, с мочой за сутки в среднем выводится около 5 % вещества в неизменном виде.

Заключение. Разработана методика количественного определения КОН-1 в моче, включающая в себя жидкость-жидкостную экстракцию аналита с последующим его определением методом ВЭЖХ/УФ. Путем валидационной оценки установлена селективность, линейность, правильность и прецизионность методики. Методика успешно использована в фармакокинетических исследованиях при изучении экскреции КОН-1 с мочой на лабораторных животных. Показано, что после однократного перорального введения крысам субстанции КОН-1 в дозе 100 мг/кг с мочой за сутки в среднем выводится около 5% вещества в неизменном виде.

Introduction. It is known that almost any disease of the central nervous system is accompanied by the development of cognitive disorders, which are manifested by decrease in memory, attention and mental performance. Cognitive disorders adversely affect the quality of life of the patient and need correction [1]. The drugs of choice in the complex therapy in this case are nootropics. Currently, they are the only group of pharmacological agents with a pronounced neurometabolic effect. On the world market racetam group, i.e. derivatives of alpha-pyrrolidone, prevails among nootropics, and these derivatives have a wide spectrum of pharmacological activity. Currently, this group continues to expand. By the employees of Perm State Pharmaceutical Academy (PSPA), ruled by Professor V.L. Gein, a new biologically active compound [2], a 3-pyrrolin-2-one derivative – KOH-1 (Fig. 1) was synthesized.

This compound is at the preclinical research stage now.

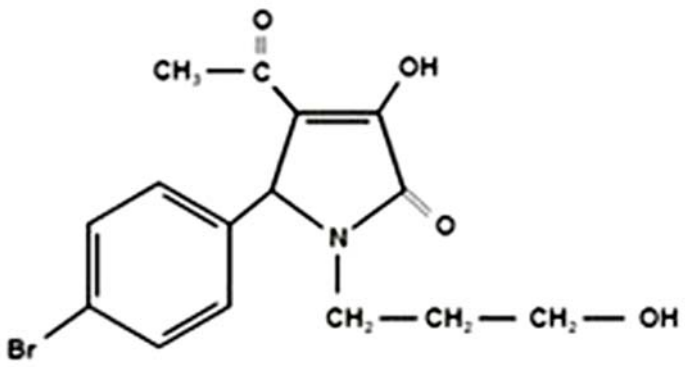


Figure 1 – Structural formula KOH-1 (4-acetyl-5-(4-bromophenyl)-3-hydroxy-1-(3-hydroxypropyl)-3-pyrrolin-2-one)

The introduction of modern drugs into clinical practice is feasible only when studying a detailed assessment of their specific pharmacological activity and safety at the stage of experimental (preclinical) studies. The purpose of preclinical pharmacokinetic studies is to study the behavior of potential drugs in the body of laboratory animals, i.e. the processes of absorption, distribution, metabolism and excretion [3]. The study of excretion is an important stage of the preclinical, which allows estimating the rate of elimination of potential drugs. In this connection, studies on the development of highly sensitive methods for the determination of biologically active compounds in biological fluids, particularly in urine, are relevant.

While pharmacokinetic studying nootropics racetam group, methods of gas liquid chromatography [4], high performance liquid chromatography with fluorimetric [5] and mass selective detection [6-12] are used. The choice of the method of urine preparation for the analysis depends on the physico-chemical properties of the drug substance. Thus, for pharmacokinetic studies of nootropic drugs, urine sample is analysed on the basis of liquid-liquid extraction [13, 14, 15] and simple dilution of the sample with water [16]. The previous studies have shown that KOH-1 is effectively extracted from urine at pH 3 by chloroform (more than 98%) [17].

The aim of this work was working out methods for determination of KOH-1 in urine by high performance liquid chromatography (HPLC), the study of excretion of KOH-1 from the organism of laboratory animals**.**

Materials and methods. The following reagents were used in the work: the substance KON-1, synthesized in PSPA and corresponding to the requirements of the draft pharmacopoeial article of the enterprise [18], and also the following reagents: acetonitrile (*HPLC grade, Merck*), hydrochloric acid diluted 8.3%, potassium dihydrogen phosphate (cp), chloroform (cp). The water for preparation of eluents was obtained using a Simplicity UV water purification system (Millipore, Merck).

Studies on working out the methods were carried out using a liquid chromatograph *LC-20 Prominence* (Shimadzu, Japan) with a diode-array detector, chromatographic column Luna 5uC18 (2) 100A (250 × 4.6 mm, Phenomenex). A mixture of acetonitrile and phosphate buffer (pH 7) was used as the mobile phase. The detection was carried out at the wavelength of 324 nm.

Urine samples were prepared by liquid-liquid extraction with chloroform. To do this, 1 ml of a model mixture was placed in an Eppendorf tube, acidified with diluted hydrochloric acid (8.3%) up to pH 3 using a universal indicator (50 **µ**l). Then double extraction with chloroform was carried out in 0.5 ml portions using a tube vortex. The time of each extraction was 1 minute. The resulting emulsion was destroyed by centrifugation at 5000 rpm for 5 minutes. The organic layer was transferred to the evaporation cup, the dry residue after the removal of the extractant in the warm air stream was dissolved in 1 ml of methanol. The extracts were filtered through membrane syringe nylon filters with a pore size of 0.45 µm [17].

The validation of the developed method was carried out in accordance with modern requirements for bioanalytical methods, in terms of selectivity, linearity, precision and accuracy [19, 20, 21].

The study of excretion of KOH-1 was performed on white non-linear male rats weighing 300-400 g, obtained from the vivarium of PSPA. The substance KOH-1 was administered once orally in the suspension of starch mucus at the dose of 100 mg/kg. Collecting excreta was performed in metabolic cages for 24 hours following administration of KOH-1.

Results and discussion. *Chromatography and detection conditions.* The previous studies have shown the effectiveness of using the eluent on the basis of acetonitrile and phosphate buffer (pH 7) for the analysis of 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-one derivatives [22]. In this mobile phase, the maximum absorption of KOH-1 is 324 nm (Fig. 2), which ensures high selectivity of its determination in the analysis of such complex multicomponent samples as extraction from biological objects. It was found out that the retention time of the test substance strongly depends on the concentration of phosphate buffer (pH 7) in the composition of the eluent.

Increasing the buffer solution in the eluent from 6% to 80% leads to the increase of the retention time from 3 to 11 minutes. A mixture of phosphate buffer (pH 7) and acetonitrile in a ratio of 75:25 at a flow of 1 ml / min provided an acceptable KOH-1 retention factor, good separation from adjacent chromatographic peaks, and then it was used as the mobile phase. The retention time of KOH-1 under these conditions was 5.5 min.

Method validation. Validation of the developed method for the quantitative determination of KOH-1 in urine by the HPLC-UV method was carried out in terms of selectivity, linearity, precision and accuracy in accordance with the requirements [19, 20, 21].

The selectivity of the method was established by analyzing the extracts from "blank" urine samples, as well as model urine mixtures with KOH-1 concentration of 20 **µ**g / ml. The chromatograms of the extracts from the blank sample showed no peaks with retention time corresponding to the KOH-1 retention time, which indicates the selectivity of the technique (Fig. 3–4).

In assessing the linearity of the method, 8 model urine solutions (calibration standards) with concentration of KOH-1 in the range from 3 to 125 µg / ml were prepared and analyzed. The equation of the calibration graph had the form Y = 2189 * X. The correlation coefficient was 0.99865, which confirms the linearity of the technique in this range. The calibration graph is shown in Figure 5.

Table 1 shows the results of the reverse recalculation of the concentrations of calibration standards obtained using a calibration curve.

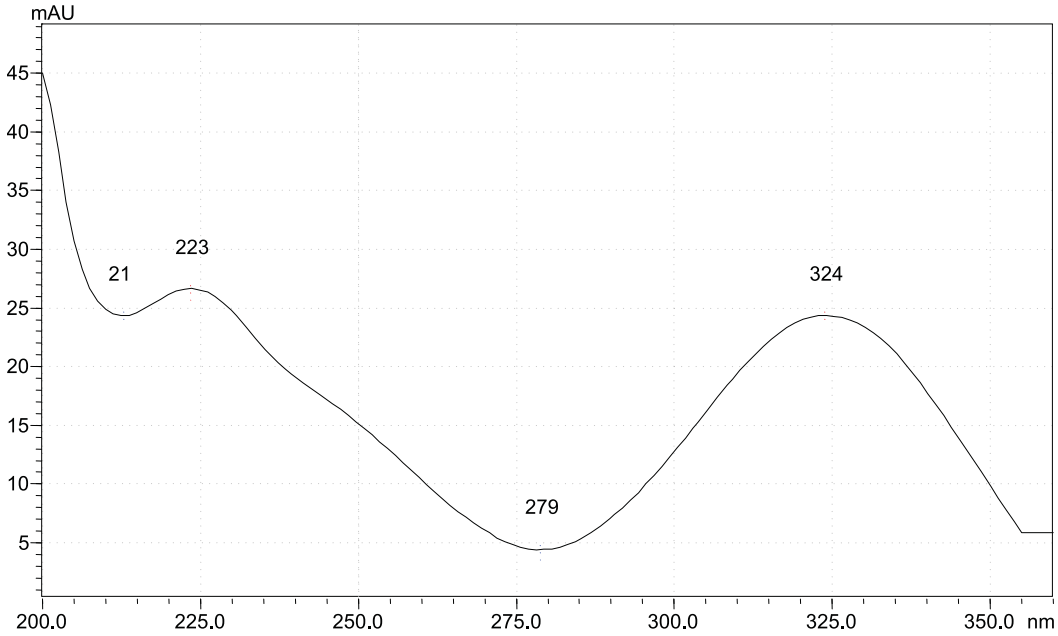


Figure 2 – UV spectrum of KOH-1 in the mobile phase

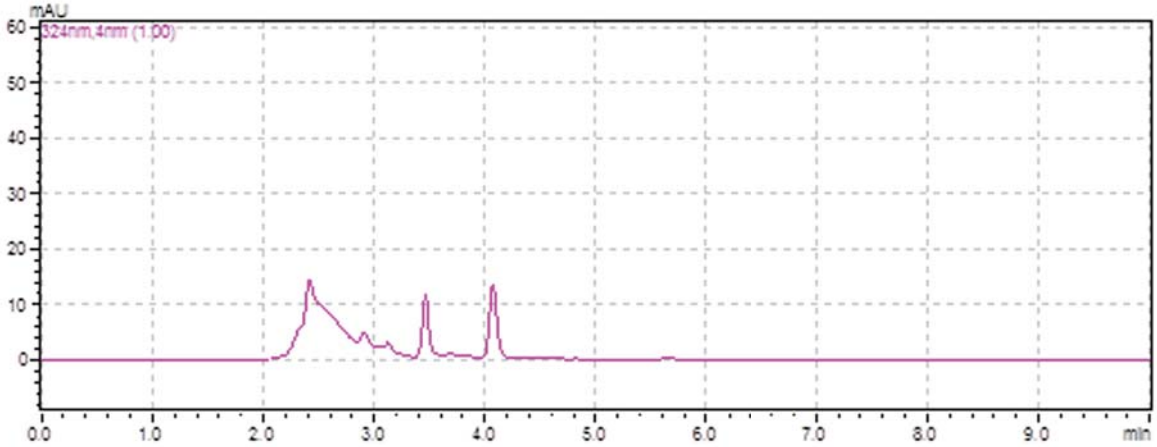


Figure 3 – Chromatogram of extraction from the "blank" sample of urine

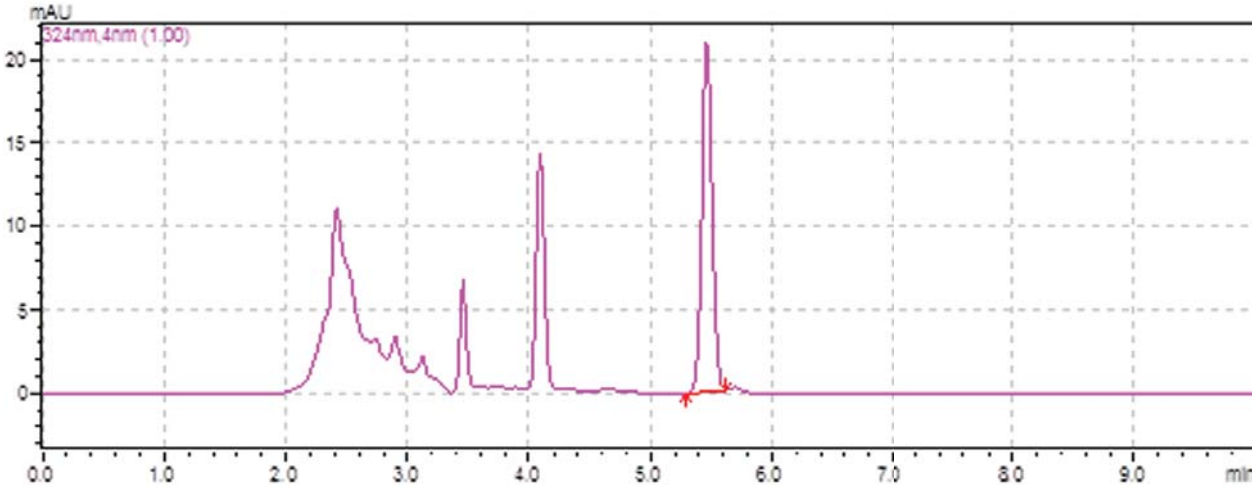


Figure 4 – Chromatogram of extract from the model mixture of urine with KOH-1 (20 μg / ml)

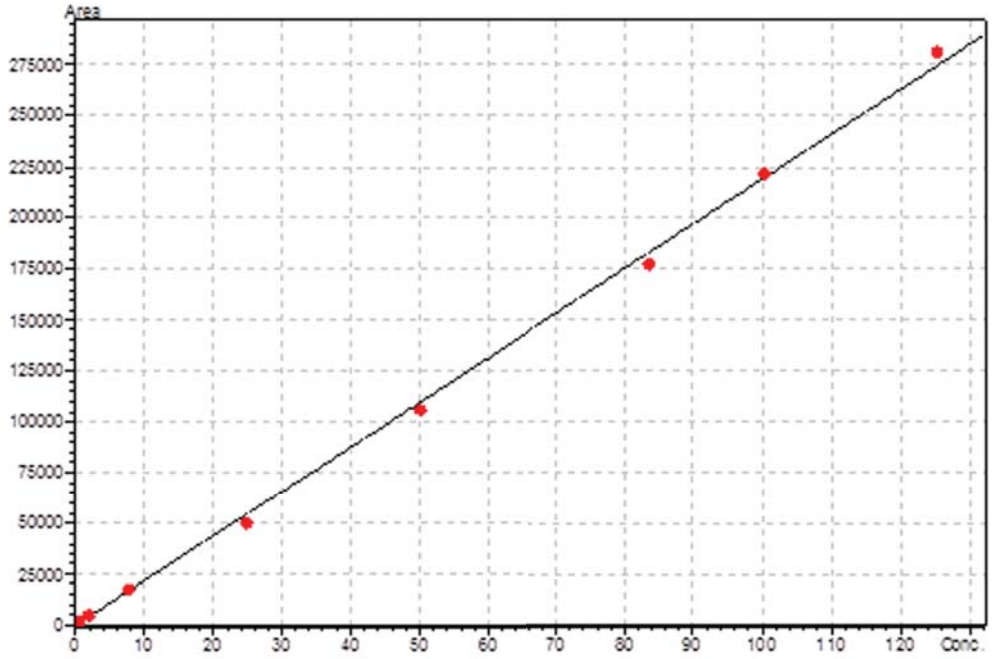


Figure 5 – Calibration graph for the quantitative determination of KOH-1 by HPLC

Table 1 – Deviations of concentrations of calibration standards from actual values

$C_{act.}$	0.69	2.09	7.79	25.1	50.2	83.3	100.4	125.5
$C_{calc.}$	0.63	2.15	7.84	22.97	48.23	81.46	100.86	128.84
ε,%	-8.7	2.87	5.0	-8.48	-3.92	-2.2	0.46	2.66
Norm	Not more than 20%	Not more than 15 %						

Experimentally calculated concentrations of calibration standards do not exceed ± 15% of the nominal values, which corresponds to the acceptance criteria [19, 20, 21].

6 model bio-samples (quality control samples) at 5 concentration levels of KOH-1 (0.56; 3.36; 16.80; 62.75 and 111.56 μg / ml) were prepared to confirm the suitability of the technique in terms of precision and accuracy. Preparation of the samples for the analysis was carried out in accordance with the described procedure. Precision and accuracy of the procedure were evaluated by the values of the relative standard deviation (RSD, %) and the relative error (δ, %), respectively. Metrological characteristics of the method are presented in Table 2.

Table 2 – Metrological characteristics of the quantitative determination of KOH-1 in urine by HPLC

Concentration of KOH-1 in the model mixture, μg / ml	Found concentration, μg / ml	$\overline{X}$ (n = 6)	SD	RSD, %	δ, %
0.56	0.64; 0.58; 0.66; 0.53; 0.62; 0.57	0.60	0.0467	7.7817	7.14
3.36	3.12; 3.41; 3.90; 3.75; 4.01; 3.24	3.57	0.3352	9.3857	6.25
16.80	16.87; 16.95; 17.42; 16.84; 17.69; 18.06	17.31	0.3723	2.1512	3.04
62.75	55.51; 57.65; 58.47; 56.54; 59.57; 58.79	57.76	1.4375	2.4890	-7.95
111.56	98.57; 101.98; 102.53; 109.33; 100.05; 104.1	102.76	3.7075	3.6079	-7.89

The obtained control results do not exceed 15% allowed for bioanalytical methods, which indicates that there are no significant systematic errors in the results of the analysis [19, 20, 21].

Pharmacokinetic studies. The developed technique was used for preclinical pharmacokinetic studies on KOH-1 excretion in laboratory animals. An animal experiment was carried out in accordance with the legal norms for the use of animals in preclinical studies [23].

Study of excretion of KOH-1 was performed on white non-linear male rats weighing 300-400 g, obtained from the vivarium of PSPA.

The animals were kept in stationary conditions in natural light mode on a standard diet. 20 hours before the experiment the animals were deprived of food. The substance KOH-1 was administered once orally in suspension of starch mucus at the dose of 100 mg/kg. Collecting excreta was performed in metabolic cages for 24 hours after administration of KOH-1. The results of quantitative analysis of KOH-1 in urine samples are presented in Table 3.

Table 3 – Daily content of KOH-1 in the urine of rats after a single oral administration at the dose of 100 mg / kg

Rat weight, g	Volume of urine, ml	Found concentration, μg / ml	% of the administered dose
320.0	17	94.75	5.0
400.0	19	60.23	2.9
370.0	21	83.58	4.9
340.0	14	141.83	5.9
350.0	17	87.08	4.2
340.0	24	67.87	4.7
			$\overline{X}$ = 4.6 % SD = 1.0

So, the conducted studies showed that after a single oral administration of KOH-1 to the rats in the dose of 100 mg/kg, about 5% of the substance on average is excreted in the urine per day in the unchanged form.

Conclusion. The methods for the quantitative determination of KOH-1 in urine has been developed. It includes liquid-liquid extraction of the analyte and its subsequent determination by HPLC / UV.

The selectivity, linearity, accuracy and precision of the methodology were established by the validation evaluation. The technique has been successfully used in pharmacokinetic studies in the study of KOH-1 excretion in urine in laboratory animals. It is shown that after a single oral administration of KOH-1 to the rats in the dose of 100 mg/kg, about 5% of the substance on average is excreted in the urine per day in the unchanged form.

Библиографический список

1. Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. ФАРМАКОТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ // *РМЖ*. 2014. № 22. С. 1613.
2. Шуклина Н.С., Колла В.Э АНТИАМНЕСТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ РЯДА 3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНА // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2003. № 6. С. 12–15.
3. Меньшикова Л.А., Печенкина И.Г., Береза Н.С. ОСОБЕННОСТИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (КОРОТКОЕ СООБЩЕНИЕ) // *Научно-производств. журнал.* Разработка и регистрация ЛС. 2013. № 1 (2). URL: http://pharmjournal.ru/articles/stati/osobennosti-doklinicheskix-issledovanij-innovaczionnyix-lekarstvennyix-preparatov-korotkoe-soobshhenie (дата обращения: 27.12.2016 г.)
4. Антонова М.И., Прокопов А.А, Ахапкина В.И., Берлянд А.С. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ФЕНОТРОПИЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ // *Хим.-фарм. журн.* 2003. №10. С. 46–47.
5. Simpson R.C., Boppana V.K., Hwang B.Y., Rhodes G.R. DETERMINATION OF OXIRACETAM IN HUMAN PLASMA BY REVERSED-PHASE HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH FLUORIMETRIC DETECTION // *Journal of Chromatography*. 1993. No. 631 (1-2). P. 227–232.
6. Zhang J., Liang J., Tian Y., Zhang Z., Chen Y. SENSITIVE AND SELECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF ANIRACETAM IN HUMAN PLASMA // *Journal of chromatography B analytical technologies in the biomedical and life sciences.* 2007. No. 858 (1-2). P. 129 - 134. DOI: 10.1016/j.jchromb.2007.08.010
7. Tian Y., Zhang J.J., Feng S.D., Zhang Z.J., Chen Y. PHARMACOKINETICS AND BIOEQUIVALENCE STUDY OF ANIRACETAM AFTER SINGLE-DOSE ADMINISTRATION IN HEALTHY CHINESE MALE VOLUNTEERS // *Arzneimittel – Forschung.* 2008. No. 58(10). P. 497-500. DOI: 10.1055/s-0031-1296547.
8. Cai S., Wang L. DETERMINATION OF ANIRACETAM'S MAIN METABOLITE, N-ANISOYL-GABA, IN

HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS AND ITS APPLICATION TO A PHARMACOKINETIC STUDY // *Journal of chromatography B analytical technologies in the biomedical and life sciences.* 2012. No. 897. P. 50–54. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.04.007

9. Zhang Q., Yang W., Yang Y., Xing H., Zhang Q., Li J., Lu Y., He J., Yang S., Zhao D., Chen X. COMPARATIVE PHARMACOKINETIC STUDIES OF RACEMIC OXIRACETAM AND ITS PURE ENANTIOMERS AFTER ORAL ADMINISTRATION IN RATS BY A STEREOSELECTIVE HPLC METHOD // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2015. No. 111. P. 153-158. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.03.039
10. Son J., Lee J., Lee M., Lee E., Lee K.T., La S., Kim D.H. RAPID QUANTITATIVE ANALYSIS OF OXIRACETAM IN HUMAN PLASMA BY LIQUID CHROMATOGRAPHY/ELECTROSPRAY TANDEM MASS SPECTROMETRY // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2004. No. 36 (1). P. 183–187. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.05.010
11. Wan X., Wang H., Ma P., Xi L., Sun J., He Z., Zhang X., Liu X. SIMULTANEOUS DETERMINATION OF OXIRACETAM AND ITS DEGRADED SUBSTANCE IN RAT PLASMA BY HPLC-MS/MS AND ITS APPLICATION TO PHARMACOKINETIC STUDY AFTER A SINGLE HIGH-DOSE INTRAVENOUS ADMINISTRATION // *Journal of chromatography B analytical technologies in the biomedical and life sciences.* 2014. No. 969. P. 95-100. DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.07.041
12. Wang X., Zhu J., Xu R., Yang X., Wu H., Lin D., Ye F., Hu L. DETERMINATION OF PIRACETAM IN RAT PLASMA BY LC-MS/MS AND ITS APPLICATION TO PHARMACOKINETICS // *Biomedical Chromatography.* 2010. No. 24(10). P. 1108–1112. DOI: 10.1002/bmc.1412.
13. Прокопов А.А., Котлова Л.И., Берлянд А.С. ИЗУЧЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ ТЕТРАМЕЗИНА У КРЫС // *Хим.-фарм. журн.* 2006. Т. 40. № 3. С. 7–9.
14. Прокопов А.А., Костебелов Н.В., Берлянд А.С. ИЗУЧЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ АЛЬБИКАРА ИЗ ОРГАНИЗМА КРЫС // *Хим.-фарм. журн.* 2002. Т. 36. № 4. С. 7-9.
15. Антонова М.И., Прокопов А.А, Ахапкина В.И., Берлянд А.С. ИЗУЧЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ ПРЕПАРАТА ФЕНОТРОПИЛ ИЗ ОРГАНИЗМА КРЫС // *Хим.-фарм. журн.* 2004. Т. 38. № 11. С. 6–7.
16. Farhan A.S., Nawab S., Nighat S., Alisha W.S., Ahmad M., Mehjebeen, Naseem H. DEVELOPMENT OF NEW METHOD FOR SIMULTANEOUS ANALYSIS OF PIRACETAM AND LEVETIRACETAM IN PHARMACEUTICALS AND BIOLOGICAL FLUIDS: APPLICATION IN STABILITY STUDIES // *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014. Article ID 758283, 8 pages. DOI:10.1155/2014/758283
17. Булгакова Е.А., Карпенко Ю.Н. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ИЗВЛЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ПИРРОЛИН-2-ОНА ИЗ МОЧИ // *Инновационная наука: международный научный журнал.* 2015. Том 3. № 4/2015. С. 135–138.
18. Кляшева О.Н., Ярыгина Т.И., Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Саттарова О.Е., Карпенко Ю.Н. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИИ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ КОН-1 // *Фармация*. 2012. № 5. С. 8–10.
19. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evolution and Research (CDER). U.S. Government Printing Office. Washington, DC, 2001. 25 p.
20. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft) / European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. London, 2009. 23 p.
21. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». 2016. 57 с.
22. Мантуров Д.С., Карпенко Ю.Н., Ярыгина Т.И. Разработка условий определения биологически активного соединения ВКВ-1 методом ВЭЖХ для фармакокинетических исследований // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. / Пятигорская государственная фармацевтическая академия. Пятигорск, 2012. Вып. 67. С. 250–253.
23. Об утверждении Правил лабораторной практики: приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. №708-н. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105953/ (дата обращения: 11.01.2017 г.)

References

1. Ushkalova E.A., Ushkalova A.V. FARMAKOTERAPIJA KOGNITIVNYH NARUSHENIJ RAZLICHNOGO GENEZA: SOVREMENNOE SOSTOJANIE I PERSPEKTIVNYE NAPRAVLENIJA [PHARMACOTHERAPY OF COGNITIVE DISTURBANCES OF VARIOUS GENESIS: MODERN STATE AND PERSPECTIVE DIRECTIONS]. *RMZh [RMJ]*. 2014. N 22. P.1613. (In Russ.)
2. Shuklina N.S., Kolla V.Je. ANTIAMNESTICHESKOE DEJSTVIE PROIZVODNYH RJADA 3-GIDROKSI-3-PIRROLIN-2-ONA [ANTIAMINETIC ACTION OF THE DERIVATIVES OF 3-HYDROXY-3-PYRROLIN-2-ONE]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. [*Experimental and clinical pharmacology*]. 2003. V. 66. N 6. P. 12–15. (In Russ.)
3. Men'shikova L.A., Pechenkina I.G., Bereza N.S. OSOBENNOSTI DOKLINICHESKIH ISSLEDOVANIJ INNOVACIONNYH LEKARSTVENNYH PREPARATOV (KOROTKOE SOOBSHHENIE) [PECULIARITIES OF PRECLINICAL RESEARCH OF INNOVATIVE DRUGS (SHORT MESSAGE)]. *Nauchno-proizvodstv. zh-l. Razrabotka i registracija LS* [*Scientific production. Journal. Development and registration of drugs*]. 2013. N 2

(2). URL: http://pharmjournal.ru/articles/stati/osobennosti-doklinicheskix-issledovanij-innovaczionnyix-lekarstvennyix-preparatov-korotkoe-soobshhenie (access data: 27.12.2016) (In Russ.)

4. Antnova M.I., Prokopov A.A, Ahapkina V.I., Berljand A.S. KOLICHESTVENNYJ ANALIZ FENOTROPILA V BIOLOGICHESKIH OB'EKTAH METODOM GAZOZHIDKOSTNOJ HROMATOGRAFII [QUANTITATIVE ANALYSIS OF PHENOTROPILE IN BIOLOGICAL OBJECTS BY THE METHOD OF GAS-LIQUID CHROMATOGRAPHY] // *Him.-farm. zhurn*. [*Chem.-pharm. journal*]. 2003. N 10. P. 46–47. (In Russ.)
5. Simpson RC, Boppana VK, Hwang BY, Rhodes GR. DETERMINATION OF OXIRACETAM IN HUMAN PLASMA BY REVERSED-PHASE HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH FLUORIMETRIC DETECTION. *Journal of Chromatography.* 1993. N 631 (1-2). P. 227–232.
6. Zhang J, Liang J, Tian Y, Zhang Z, Chen Y. SENSITIVE AND SELECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF ANIRACETAM IN HUMAN PLASMA. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences.* 2007. N 858 (1-2). P. 129–134. DOI: 10.1016/j.jchromb.2007.08.010
7. Tian Y, Zhang JJ, Feng SD, Zhang ZJ, Chen Y. PHARMACOKINETICS AND BIOEQUIVALENCE STUDY OF ANIRACETAM AFTER SINGLE-DOSE ADMINISTRATION IN HEALTHY CHINESE MALE VOLUNTEERS. *Arzneimittel – Forschung*. 2008. 58(10). P. 497–500. DOI: 10.1055/s-0031-1296547.
8. Cai S., Wang L. DETERMINATION OF ANIRACETAM'S MAIN METABOLITE, N-ANISOYL-GABA, IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS AND ITS APPLICATION TO A PHARMACOKINETIC STUDY. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences.* 2012. 897. P. 50–54. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.04.007
9. Zhang Q Yang W, Yang Y, Xing H, Zhang Q, Li J, Lu Y, He J, Yang S, Zhao D, Chen X. Comparative pharmacokinetic studies of racemic oxiracetam and its pure enantiomers after oral administration in rats by a stereoselective HPLC method . *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2015. 111. P. 153–158. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.03.039
10. Son J, Lee J, Lee M, Lee E, Lee JH, La S, Kim DH. RAPID QUANTITATIVE ANALYSIS OF OXIRACETAM IN HUMAN PLASMA BY LIQUID CHROMATOGRAPHY/ELECTROSPRAY TANDEM MASS SPECTROMETRY. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2004. No. 36 (1). P. 183–187. DOI: 10.1016/j.jpba.2004.05.010
11. Wan X, Wang H, Ma P, Xi L, Sun J, He Z, Zhang X, Liu X. SIMULTANEOUS DETERMINATION OF OXIRACETAM AND ITS DEGRADED SUBSTANCE IN RAT PLASMA BY HPLC-MS/MS AND ITS APPLICATION TO PHARMACOKINETIC STUDY AFTER A SINGLE HIGH-DOSE INTRAVENOUS ADMINISTRATION. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2014. 969. P. 95–100. DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.07.041
12. Wang X, Zhu J, Xu R, Yang X, Wu H, Lin D, Ye F, Hu L. Determination of piracetam in rat plasma by LC-MS/MS and its application to pharmacokinetics. *Biomedical Chromatography.* 2010. 24(10). P. 1108–1112. DOI: 10.1002/bmc.1412.
13. Prokopov A.A., Kotlova L.I., Berljand A.S. IZUCHENIE JEKSKRECII TETRAMEZINA U KRYS RATS [STUDY OF EXCRETION OF PREPARATION OF PHENOTROPIL FROM THE ORGANISM OF]. *Him.-farm. zhurn*. [*Chemical-farm. Journal*]. 2006. V. 40. N 3. P. 7–9. (In Russ.)
14. Prokopov A.A., Kostebelov N.V., Berljand A.S. IZUCHENIE JEKSKRECII AL'BIKARA IZ ORGANIZMA KRYS [STUDY OF ALBIKAR EXCRETION FROM THE ORGANISM OF RATS]. *Him.-farm. zhurn*. [C*hemical-farm. journal*]. 2002. V. 36. N 4. P. 7–9. (in Russ.)
15. Antonova M.I., Prokopov A.A, Ahapkina V.I., Berljand A.S. IZUCHENIE JEKSKRECII PREPARATA FENOTROPIL IZ ORGANIZMA KRYS [STUDY OF EXCRETION OF PREPARATION OF PHENOTROPIL FROM THE ORGANISM OF RATS]. *Him.-farm. zhurn*. [C*hemical-farm. journal*]. 2004. V. 38. N 11. P. 6–7. (in Russ.)
16. Farhan A.S., Nawab S., Nighat S., Alisha W.S., Ahmad M., Mehjebeen, Naseem H. DEVELOPMENT OF NEW METHOD FOR SIMULTANEOUS ANALYSIS OF PIRACETAM AND LEVETIRACETAM IN PHARMACEUTICALS AND BIOLOGICAL FLUIDS: APPLICATION IN STABILITY STUDIES**.** *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014. Article ID 758283, 8 pages. DOI:10.1155/2014/758283
17. Bulgakova E.A., Karpenko Ju.N. VYBOR OPTIMAL'NYH USLOVIJ IZVLECHENIJA BIOLOGICHESKI AKTIVNYH PROIZVODNYH 3-PIRROLIN-2-ONA IZ MOCHA [THE CHOICE OF OPTIMAL CONDITIONS OF EXTRACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES OF 3-PYRROLIN-2-SHE FROM URINE]. *Innovacionnaja nauka: mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal* [*Innovative science: an international scientific journal*]. Ufa, 2015. N 4/2015. Ch. 3. P. 135–138. (in Russ.)
18. Kljasheva O.N., Jarygina T.I., Gejn V.L., Odegova T.F., Sattarova O.E., Karpenko Ju.N. Razrabotka metodov ocenki kachestva substancii novogo biologicheski aktivnogo soedinenija KON-1 [DEVELOPMENT OF METHODS OF ESTIMATION OF THE QUALITY OF THE SUBSTANCE OF THE NEW BIOLOGICALLY ACTIVE CONNECTION OF CON-1]. *Farmacija* [*Pharmacy*]. Moskva, 2012. N 5. P. 8–10. (in Russ.)
19. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evolution and Research (CDER). U.S. Government Printing Office. Washington, DC, 2001. 25 p.
20. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft). European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. London, 2009. 23 p.
21. Reshenie Soveta Evrazijskoj jekonomicheskoj komissii ot 03.11.2016 № 85 «Ob utverzhdenii Pravil provedenija issledovanij biojekvivalentnosti lekarstvennyh preparatov v ramkah Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza».

[Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 03.11.2016 No. 85 "On the Approval of the Rules for Conducting Studies on the Bioequivalence of Medicinal Products within the Framework of the Eurasian Economic Union"]. 2016. 57 p. (in Russ.)

22. Manturov D.S., Karpenko Ju.N., Jarygina T.I. Razrabotka uslovij opredelenija biologicheski aktivnogo soedinenija VKV-1 metodom VJeZhH dlja farmakokineticheskih issledovanij [Development of conditions for the determination of the biologically active compound BKV-1 by HPLC for pharmacokinetic studies]. Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoj produkcii: sb. nauch. tr. [Development, research and marketing of new pharmaceutical products: Sat. sci. tr.] / Pjatigorskaja gosudarstvennaja farmacevticheskaja akademija [Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy]. Pyatigorsk, 2012. V. 67. P. 250–253. (in Russ.)
23. Ob utverzhdenii Pravil laboratornoj praktiki: prikaz Ministerstva zdravoohranenija i social'nogo razvitija Rossijskoj Federacii ot 23 avgusta 2010 g. №708-n [On the approval of the Rules of laboratory practice: the order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of August 23, 2010 № 708-n]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105953/ (access data: 11.01.2017). (in Russ.)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы:

Карпенко Юлия Николаевна *– кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической химии, Пермская государственная фармацевтическая академия. Область научных интересов: разработка и валидация биоаналитических методик, исследования в области фармацевтического и химико-токсикологического анализа, фармакокинетические исследования, высокоэффективная жидкостная хроматография. E-mail: karpenko_pfa@ mail.ru*

Ярыгина Татьяна Ивановна *– доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения, Пермская государственная фармацевтическая академия. Область научных интересов: разработка методов контроля качества и стандартизации биологически активных соединений из групп производных гамма-аминомасляной кислоты и 3-гидрокси-3-пирролин-2-она; разработка новых и совершенствование известных спектрофотометрических методик анализа лекарственных средств.*

Булгакова Евгения Александровна *– ассистент кафедры токсикологической химии, Пермская государственная фармацевтическая академия. Область научных интересов: разработка и валидация биоаналитических методик, фармакокинетические исследования, высокоэффективная жидкостная хроматография. E-mail: bugakova_pfa@ mail.ru*

Autors:

Karpenko Julia Nikolaevna *– Candidate of Sciences (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Toxicological Chemistry, Perm State Pharmaceutical Academy. Research interests: development and validation of bioanalytical techniques, research in the field of pharmaceutical and chemical-toxicological analysis, pharmacokinetic studies, high-performance liquid chromatography. E-mail: karpenko_pfa @ mail.ru*

Yarygina Tatyana Ivanovna *– Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Full-time Studies, Perm State Pharmaceutical Academy. Research interests: development of methods for quality control and standardization of biologically active compounds from gamma-aminobutyric acid and 3-hydroxy-3-pyrrolin-2-one groups; development of new and improvement of known spectrophotometric methods of drug analysis.*

Bulgakova Evgenia Aleksandrovna *– assistant of the Department of Toxicological Chemistry, Perm State Pharmaceutical Academy. Research interests: development and validation of bioanalytical techniques, pharmacokinetic studies, high-performance liquid chromatography. E-mail: bugakova_pfa @ mail.ru*

Поступила в редакцию: 21.06.17
Принята к печати: 01.08.17

Received: 21.06.17
Accepted for publication: 01.08.17

УДК 615.453.4

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ МИКРОКАПСУЛ С ГИДРОФОБНОЙ ОБОЛОЧКОЙ

Ю.А. Полковникова[1], А.А. Глушко[2], И.Ю. Михайловская[1], Ё.С. Кариева[3]

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, 3
E-mail: juli-polk@mail.ru
[2]Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357500, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.
E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru
[3]Ташкентский фармацевтический университет, 100015, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Айбека, 45
E-mail: yosk@mail.ru

Микрокапсулы в настоящее время нашли применение в различных отраслях. Микрокапсулы с витаминами, эфирными и жирными маслами входят в состав различных косметических средств (кремов, гелей, сывороток). Микрокапсулированные пробиотики используются в кормах и кормовых добавках в ветеринарии. Важная область применения микрокапсулирования в фармации – совмещение в общей дозировке лекарственных веществ, несовместимых при смешении в свободном виде. ***Цель работы*** *– сравнительный анализ термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду, в раствор кислоты хлористоводородной 0,01 М и спирт этиловый.* ***Материалы и методы.*** *Для моделирования процесса высвобождения винпоцетина из сплава в различных средах были построены модели компонентов исследуемых систем и вычислены заряды их атомов квантово-химическим методом. Пространственные модели компонентов были построены с использованием программы Hyper Chem 8.01. В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава была использована конформация системы «сплав-винпоцетин» после термодинамического уравновешивания методом молекулярной динамики в программе Биоэврика в течение 5 нс. Для выделенных систем проводился колебательный анализ с использованием неограниченного метода Хартри-Фока в базисе STO-3G в программе Orca 4.0.* ***Результаты и обсуждение.*** *Высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду при различных pH и в этанол зависит от его растворимости в этих средах, а так же от растворимости сплава.* ***Заключение.*** *Проведенные исследования моделирования молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 показывает возможность высвобождения винпоцетина в воду с pH 2,0 и в этанол. Полученные результаты позволяют предположить более низкую степень высвобождения винпоцетина из сплава в этанол по сравнению с раствором кислоты хлористоводородной 0,01М.*

Ключевые слова: *микрокапсулы, оболочка, винпоцетин, воск, масло какао, квантово-химический расчет, степень высвобождения*

SIMULATION OF VINPOCETINE RELEASE PROCESS FROM MICROCAPSULES WITH HYDROPHOBIC SHELL

Yu.A. Polkovnikova[1], A.A. Glushko[2], I.Yu. Mikhailovskaya[1], Yo.S. Karieva[3]

[1]Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Voronezh State University", 3, Student str., Voronezh, Russia, 394036
E-mail: juli-polk@mail.ru
[2]Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia,357532
E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru
[3]Tashkentskiy Pharmaceutical University, 45, Aybeka Str., Tashkent, Uzbekistan,100015
E-mail: yosk@mail.ru

Для цитирования:
Полковникова Ю.А., Глушко А.А., Михайловская И.Ю., Кариева Ё.С. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ МИКРОКАПСУЛ С ГИДРОФОБНОЙ ОБОЛОЧКОЙ. *Фармация и фармакология*. 2017;5(4):344-367.
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-344-367
© Полковникова Ю.А., Глушко А.А., Михайловская И.Ю., Кариева Ё.С., 2017.

For citation:
Polkovnikova Yu.A., Glushko A.A., Mikhailovskaya I.Yu., Karieva Yo.S. SIMULATION OF VINPOCETINE RELEASE PROCESS FROM MICROCAPSULES WITH HYDROPHOBIC SHELL. *Pharmacy &pharmacology*. 2017;5(4):344-367. (In Russ.)
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-344-367

Nowadays microcapsules are widely spread in different industries. Microcapsules with vitamins, etheric and fatty oils are included into different cosmetics (creams, gels, serums). Microencapsulated probiotics are used in foods and fodder additives in veterinary. An important field of application of microencapsulation in pharmacy is the combination in the total dosage of drugs that are incompatible when mixed in free form. ***The aim*** *of work is a comparative analysis of thermodynamic characteristics of vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water, solution of hydrochloric acid 0.01 M and ethanol.* ***Materials and methods.*** *For simulation of the process of vinpocetine release from the melt into different environments models component models of the studied systems were built and their atom charges were calculated by quantum-chemical method. Spatial models of the components were built in Hyper Chem 8.01. As an initial state for the thermodynamic characteristics of the calculation of vinpocetine release from the melt, a conformation of «melt-vinpocetine» system was used after thermodynamic equilibration by molecular dynamics simulation in Bioeurica program for 5 ns. For isolated systems a vibrational analysis was performed with the use of unrestricted Hartree-Fock method in STO-3G basis set in Orca 4.0 program.* ***Results and discussion.*** *Vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water with different pH values and to ethanol depends on its solubility in these environments, and also on solubility of the melt.* ***Conclusion.*** *The performed study of vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 by molecular dynamics simulation demonstrates the opportunity of vinpocetine release into water with pH=2 and into ethanol. The obtained results make it possible to assume a lower degree of vinpocetine release from the melt into ethanol compared with the solution of hydrochloric acid 0,01 M.*

Keywords: *microcapsule, shell, vinpocetine, beeswax, cacao butter, quantum chemistry, molecular dynamics simulation, degree of release*

Введение. Инкапсулирование – это процесс, при котором мельчайшие частицы жидкого, твердого или газового активного ингредиента упакованы во второй материал для защиты его от воздействий окружающей среды [1, 2]. Гидрофобную оболочку-матрицу микрокапсул выбирают на основании необходимых свойств микрокапсулы, например, на основании назначения микрокапсул, температуры хранения и т.п. [3]. Предпочтительная гидрофобная оболочка-матрица должна обладать температурой плавления, превышающей 45°С, так чтобы ее можно было хранить при комнатной температуре, обычно можно использовать любое гидрофобное вещество, если микрокапсулы хранят при температуре, меньшей температуры плавления гидрофобного вещества [4].

Гидрофобная оболочка-матрица или гидрофобная фаза может быть выбрана из группы, включающей жиры, масла, воски, смолы, эмульгаторы и их смеси. Предпочтительная гидрофобная оболочка-матрица или гидрофобная фаза выбирается из группы, включающей животные масла и жиры, полностью или частично гидрированные растительные и животные масла, ненасыщенные частично гидрированные или полностью гидрированные свободные жирные кислоты, другие эмульгаторы, животные воски, растительные воски, минеральные воски, синтетические воски, природные и синтетические смолы и их смеси. Животные воски представляют собой пчелиный воск, ланолин, воск шелухи или воск китайского воскового червеца.

Перспективным лекарственным веществом для создания микрокапсулированной формы является винпоцетин [5, 6].

Винпоцетин плохо растворяется в воде, и для проведения предварительных исследований по обоснованию состава микрокапсул и определению условий их получения, при сравнительных исследованиях в качестве среды наряду с водой очищенной и раствором кислоты хлористоводородной может быть использован этиловый спирт, что позволит более четко определить влияние вспомогательных веществ и технологических факторов [7].

Микрокапсулы с гидрофобной оболочкой могут быть получены методом диспергирования [8]. Однако зачастую сложность аппаратурного оформления процесса и низкая эффективность делают подбор методики микрокапсулирования длительным и дорогостоящим исследованием. Моделирование молекулярной динамики растворов при изучении процесса высвобождения лекарственных веществ из микрокапсул позволяет подобрать оптимальный пленкообразователь, водородный показатель, среду для высвобождения и другие факторы, важные для успешного проведения процесса микрокапсулирования. При этом необходимость проведения реального эксперимента сводится к минимуму [9].

Цель исследования – сравнительный анализ термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду, в раствор кислоты хлористоводородной 0,01 М и спирт этиловый.

Материалы и методы. Для моделирования процесса высвобождения винпоцетина из сплава в различных средах предварительно были построены модели компонентов исследуемых систем (винпоцетин, а так же компоненты сплава пчелиного воска и масла какао) и вычислены заряды их атомов квантово-химическим методом.

Для молекулы винпоцетина учитывалась ионизация в зависимости от величины pH дисперсионной среды с целью воспроизведения его поведения в растворителе. Учитывая показатель константы ионизации винпоцетина (pK_a) в воде 7.1 [10] и используя уравнение Гендерсона-Хассельбаха [11], можно сделать вывод о том, что винпоцетин при pH 2,0 практически полностью ионизирован, а при pH 7,0 доля ионизированных молекул винпоцетина составляет 0,56:

$$\alpha = \frac{10^{pH-pKa}}{1+10^{pH-pKa}}$$

$$\beta = 1 - \alpha$$

где α и β относительное содержание винпоцетина-основания и винпоцетина-катиона в растворе соответственно.

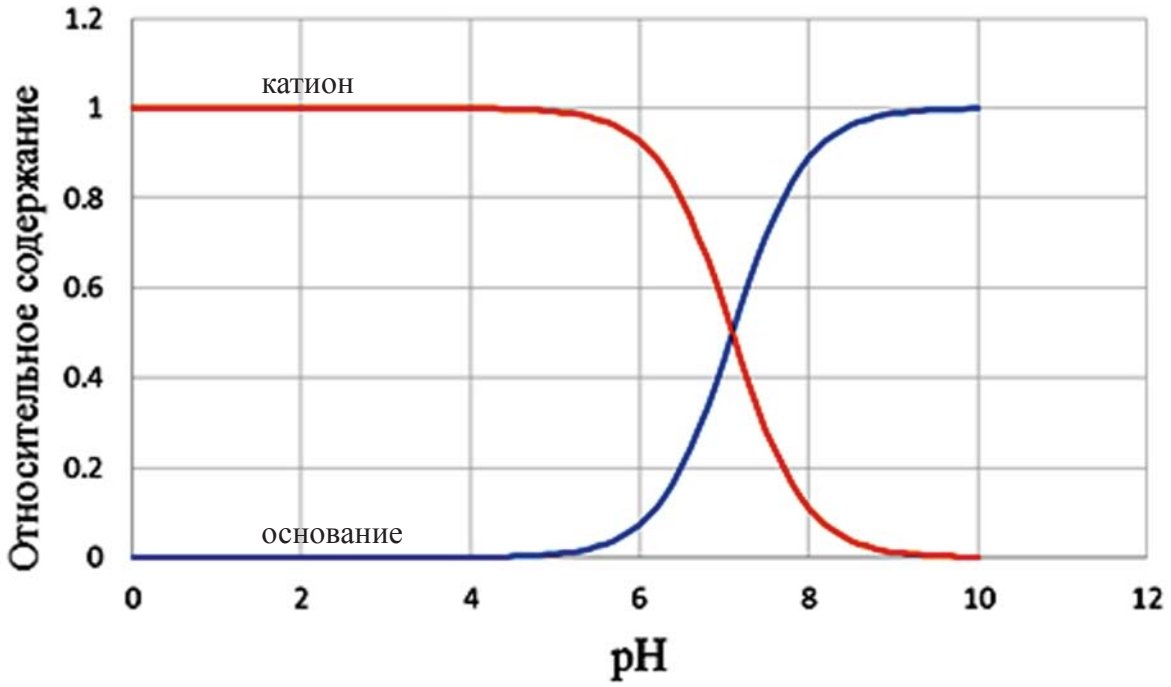


Рисунок 1 – Относительное содержание винпоцетина-основания и винпоцетина-катиона в растворе в соответствии с уравнением Гендерсона-Хассельбаха

При этом растворимость винпоцетина в нейтральной водной среде по данным литературы [12] низкая ($1{,}89 \cdot 10^{-3}$ мг/мл), что говорит о незначительной концентрации винпоцетина в водной среде как в виде катиона, так и виде основания. Интересным в данном исследовании нам представляется моделирование высвобождения как катиона, так и основания в среду растворителя, т.к. это дает возможность объяснить разницу в эффективности высвобождения данного вещества в растворитель при различных значениях pH с точки зрения теории строения молекул. При этом переход молекулы из сплава в растворитель может сопровождаться ее ионизацией в зависимости от величины водородного показателя растворителя. Причем ионизация может происходить уже при нахождении молекулы винпоцетина на межфазной поверхности при контакте с растворителем. Нами было осуществлено моделирование именно этого критического этапа процесса высвобождения – преодоление молекулой винпоцетина границы раздела фаз «сплав-растворитель». В качестве примера подобного исследования можно привести работу Hui-dong Zheng [13].

Пространственные модели компонентов были построены с использованием программы Hyper Chem 8.01 (лицензия HC80SA-4-1BBF6).

Важным фактором, который необходимо учитывать при моделировании молекулярной динамики гетерогенных систем, является распределение зарядов атомов. Для этой цели заряды атомов компонентов моделируемых систем вычислялись методом *ab initio*, что было продиктовано недостаточной точностью полуэмпирических методов. Выбор квантово-химических методов для определения зарядов атомов молекул компонентов сплава (неограниченный метод Хартри-Фока с базисным набором 3-21G* для оптимизации геометрии и метод теории функционала плотности UB3LYP с базисным набором 6-31G*) был сделан в соответствии с результатами исследования, приведенными в работе [14]. Обоснованность использования методов *ab initio* для расчета зарядов атомов при моделировании молекулярной динамики транспорта веществ через межфазную поверхность демонстрируется в работе [15].

Геометрия компонентов сплава была оптимизирована методом молекулярной механики mm+ [16] с использованием программы Hyper Chem 8.09. Далее была проведена оптимизация геометрии молекул методом *ab initio* (неограниченный метод Хартри-Фока, базисный набор 3-21G* [17]). Заряды вычислены методом *ab initio* (метод теории функционала плотности UB3LYP [18], базисный набор 6-31G*).

Полученная система далее встраивалась в растворители – воду и этанол. После этого проводилось термодинамическое уравновешивание с использованием программы Биоэврика (автор А.А. Глушко) [19] (силовое поле Amber 94 [20], прямоугольные периодические граничные условия, термостат Берендсена [21] – 310 К, время релаксации термостата 100 фс, шаг моделирования 1 фс).

Термостатирование осуществлялось в соответствии с графиком, приведенным в таблице 1. Температура, задаваемая термостатом, линейно изменялась между моментами времени графика.

Таблица 1 – График работы термостата в процессе моделирования молекулярной динамики

Время, фс	Температура, К
0	0
300000	310

Далее производилось моделирование высвобождения винпоцетина из участка сплава в растворитель в течение 20 нс.

В качестве начального состояния для расчета термодинамических характеристик высвобождения винпоцетина из сплава была использована конформация системы «сплав-винпоцетин» после термодинамического уравновешивания методом молекулярной динамики в программе Биоэврика в течение 5 нс. В качестве конечного состояния использовался момент времени моделирования молекулярной динамики, соответствующий полному выходу молекулы винпоцетина из сплава в растворитель. В качестве критерия выхода винпоцетина в растворитель использовался модуль энергии Ван-дер-Ваальсова взаимодействия между молекулой винпоцетина и сплавом (|E| < 0,1 кДж/моль). Для обоих состояний проводилась оптимизация геометрии в силовом поле Amber 94 в программе Биоэврика.

Для выделенных систем проводился колебательный анализ [22] с использованием неограниченного метода Хартри-Фока в базисе STO-3G в свободно распространяемой программе Orca 4.0 [17]. В результате были получены термодинамические характеристики моделируемых фрагментов систем (энтальпия и энтропия). Далее производился расчет энтальпии (ΔH) и энтропии (ΔS) высвобождения винпоцетина из сплава по формулам:

$$\Delta H = (H_{сплав} + H_{винп.-растворитель}) - (H_{винп.-сплав} + H_{растворитель})$$

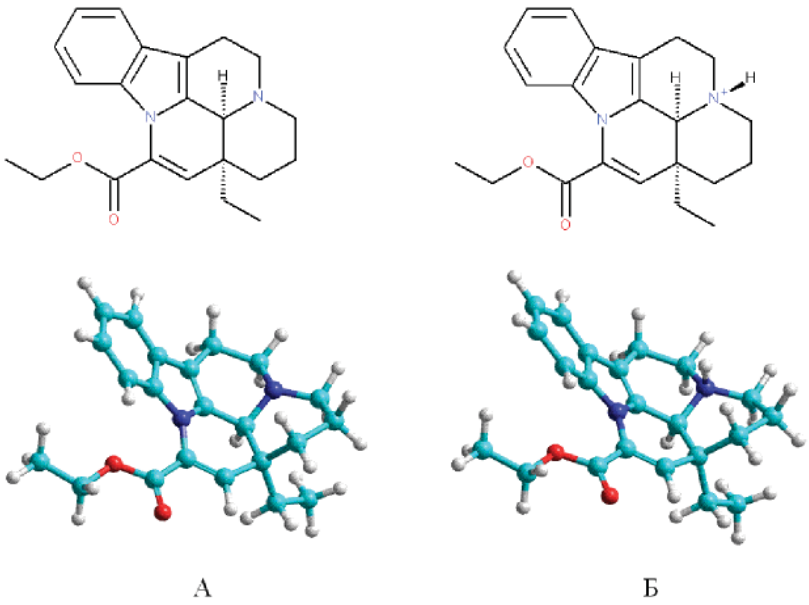
$$\Delta S = (S_{сплав} + S_{винп.-растворитель}) - (S_{винп.-сплав} + S_{растворитель})$$

С использованием полученных энтальпий и энтропий рассчитывались энергии Гиббса (ΔG) высвобождения винпоцетина в различные среды по формуле для температуры 310 К:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

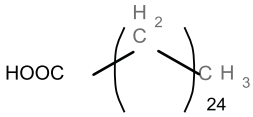
где Т – температура, К.

Результаты и обсуждение. В качестве компонентов исследуемых систем были использованы модели молекулы винпоцетина в виде основания и в виде катиона (рис. 2), а также модели компонентов сплава пчелиного воска и масла какао (рис. 3).

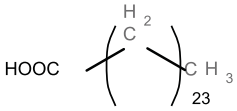


А Б

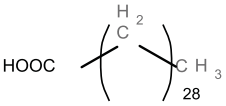
Рисунок 2 - Химическая структура и пространственное строение винпоцетина (А – основание, Б – катион)

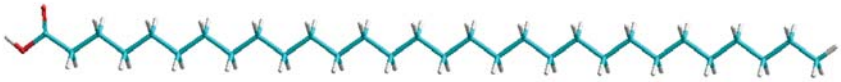


Церотиновая кислота

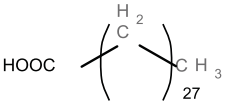


Неоцеротиновая кислота

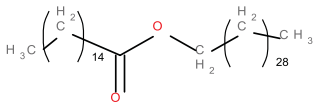


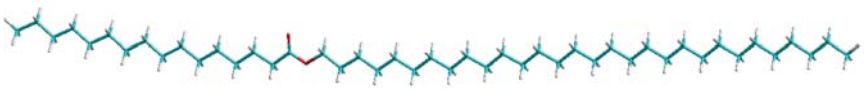


Мелиссиновая кислота

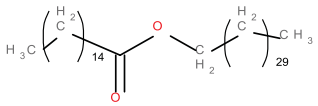


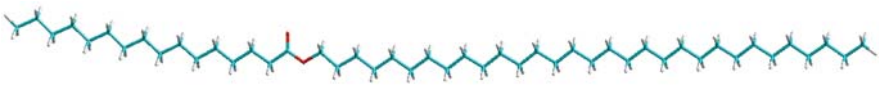
Монтаниновая кислота



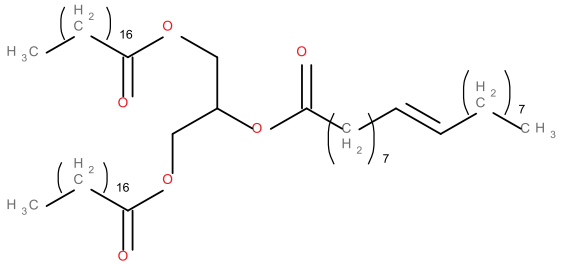


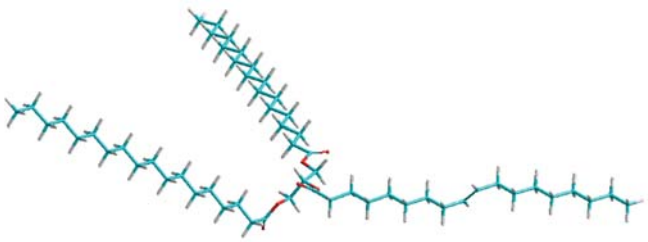
Мелиссилпальмитат



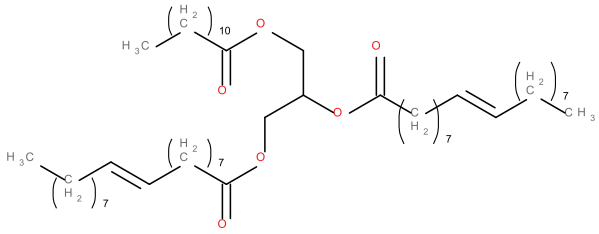


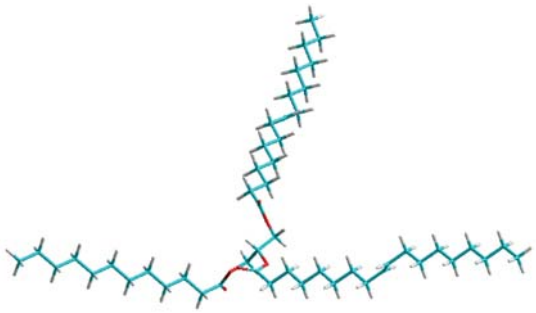
Мирицилпальмитат



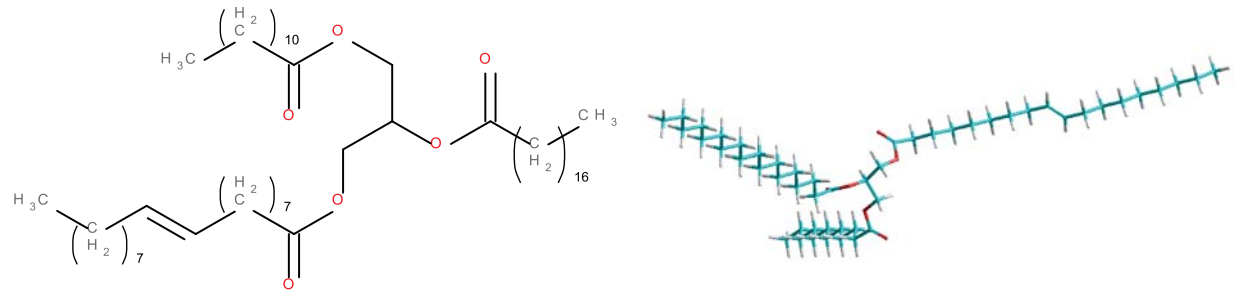


1,3-дистеаро-2-олеин





1-пальмито-2,3-диолеин



Пальмитостеароолеин

Рисунок 3 – Структурные формулы и пространственное строение основных компонентов сплава пчелиного воска и масла какао

Количественный состав сплава воска и масла какао был рассчитан исходя из литературных данных о химическом составе пчелиного воска [23] и масла какао [24]. Далее, исходя из молекулярных масс, были рассчитаны количества молекул основных компонентов моделируемой системы. Учитывая объем моделируемого фрагмента сплава пчелиного воска и масла какао 3:2, равный 125 нм^3, в модель были включены те компоненты, количество молекул которых, исходя из количественного состава не менее 2-х на моделируемый объем. В качестве примера выбора состава многокомпонентной системы можно привести работу, в которой осуществлялось моделирование масла какао методом молекулярной динамики, при этом в состав смеси были включены лишь три типа триглицеридов, не были включены жирные кислоты и другие многочисленные минорные компоненты масла [25]. Еще одним распространенным примером моделирования систем, имеющих сложный состав, является моделирование молекулярной динамики фосфолипидных мембран [26]. При этом, в состав мембраны при моделировании включаются лишь компоненты, содержащиеся в достаточно большом количестве. Моделирование молекулярной динамики в настоящее время доступно в масштабе до десятков нанометров, т.е. в объеме до тысяч кубических нанометров [27]. В то же время, многие минорные компоненты веществ природного происхождения имеют настолько низкие концентрации, что их молекулы представлены в единичном экземпляре в объемах, намного превышающих тысячи кубических нанометров. Учитывая это, в настоящее время не представляется возможным учет многих минорных компонентов смесей природного происхождения при моделировании молекулярной динамики. Однако, данный теоретический метод широко и успешно используется для изучения физико-химических свойств смесей [28–30].

Далее, учитывая молекулярные массы, были рассчитаны количества молекул основных компонентов моделируемой системы (табл. 2).

На основе структур компонентов была построена модель сплава пчелиного воска и масла какао 3:2.

Таблица 2 – Количественный состав моделируемого сплава пчелиного воска и масла какао 3:2

Вещество	Молярная масса, г/моль	Массовая доля в сплаве, %	Число молекул в модели сплава	Число атомов в модели
Церотиновая кислота	396,7	7,2	8	640
Неоцеротиновая кислота	382,673	3	3	231
Мелиссиновая кислота	452,808	2,4	2	184
Монтаниновая кислота	438,781	2,4	2	178
Мелиссил пальмитат	677,24	33	21	2940
Мирицил пальмитат	691,267	12	7	1001
1,3-дистеаро-2-олеин	889,485	7,9	4	684
1-пальмито-2,3-диолеин	803,307	5,3	3	453
Пальмитостеароолеин	805,323	26,8	14	2142
ИТОГО:		100		8453

В масле какао, помимо триглицеридов, содержатся также и свободные жирные кислоты. Об их концентрации можно судить по величине кислотного числа. Государственная фармакопея X [24] допускает кислотное число масла какао не более 2,25 мг KOH на 1 г масла. Из этого следует, что содержание жирных кислот в масле какао, соответствующем требованиям Государственной фармакопеи не превышает $4.01 \cdot 10^{-5}$ моль/г:

$$C(жирных\ кислот) = \frac{m(KOH)}{M(KOH)},$$

где C (жирных кислот) – содержание жирных кислот в 1 г масла какао, моль/г;

m (KOH) – масса KOH, необходимого для нейтрализации кислот, содержащихся в масле какао на 1 г масла (кислотное число), г KOH/г;

M (KOH) – молярная масса KOH, г/моль.

Суммарная масса компонентов масла какао, включаемых в молекулярную модель, составляет $2{,}8 \cdot 10^{-20}$ г (табл. 2). Таким образом, количество жирных кислот масла какао в моделируемом объеме не должно превышать $1{,}12 \cdot 10^{-24}$ моль, что соответствует 0,676 молекул жирных кислот:

$$N = m \cdot C(жирных\ кислот) \cdot N_A$$

где m – масса масла какао в моделируемой системе, г;

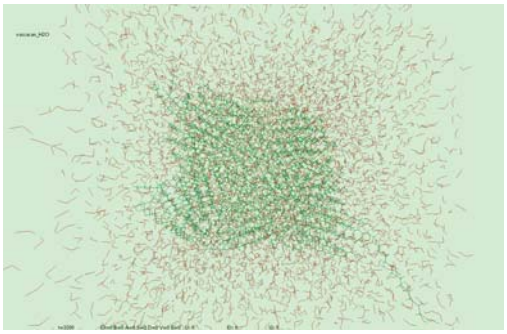
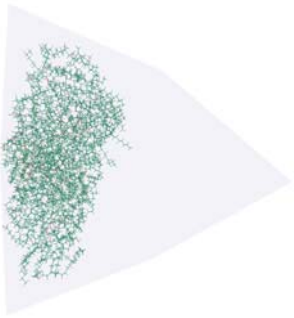
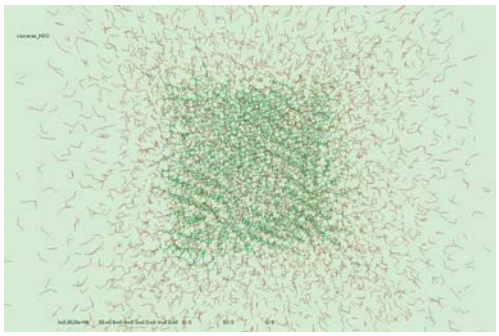
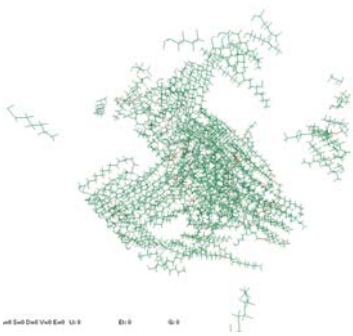
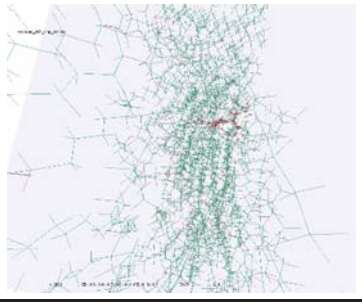
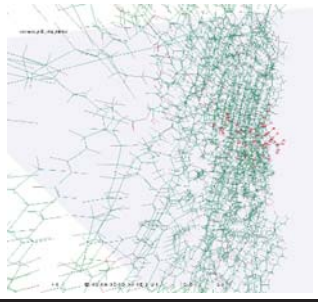
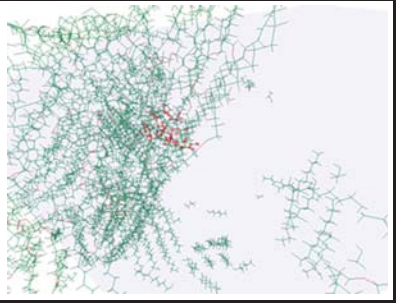
N_A – число Авогадро, $моль^{-1}$;

N – число молекул жирных кислот в моделируемой системе.

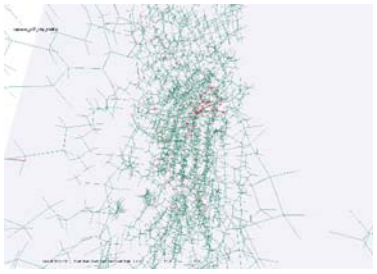
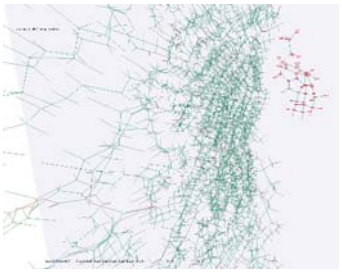
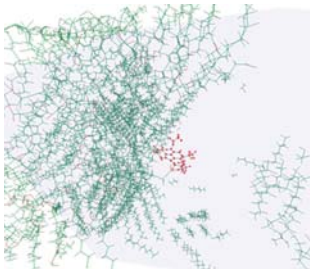
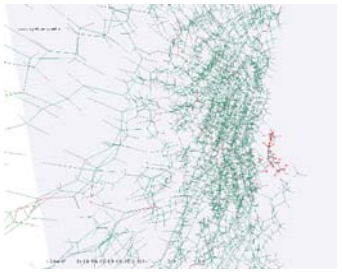
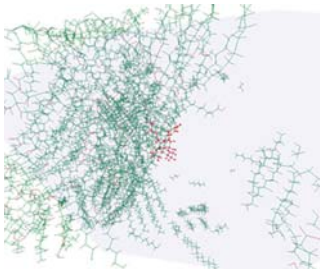
Полученные результаты соответствуют приблизительно 1 молекуле жирной кислоты на 64 различных молекул компонентов сплава (табл. 2), часть из которых сравнима по размерам с жирными кислотами масла какао, а другая часть (триглицериды) занимает значительно больший объем. Исходя из этого, молекулы жирных кислот масла какао не были включены в состав моделируемой системы.

Далее с использованием программы Биоэврика производилось термодинамическое уравновешивание модели сплава методом молекулярной динамики, после чего система встраивалась в растворители – воду и этанол. После термодинамического уравновешивания системы методом молекулярной динамики в течение 5 нс производилось моделирование высвобождения винпоцетина из участка сплава в растворитель в течение 20 нс. В таблице 3 приведены изображения пространственных структур моделируемых систем в различные моменты времени.

Таблица 3 – Состояния моделируемых систем в различные моменты времени

Время, нс	**«сплав – винпоцетин – вода» (pH=7,0)**	**«сплав – винпоцетин-катион – вода» (pH=2,0)**	**«сплав – винпоцетин – этанол»**
Термодинамическое уравновешивание			
0			
5			
Моделирование высвобождения винпоцетина			
0			

Продолжение таблицы 3

10			
20			

В результате термодинамического уравновешивания в водной среде была получена гетерогенная система с четко выраженной межфазной поверхностью и упорядоченными структурами в сплаве. В среде этанола произошло частичное смешивание сплава с растворителем (табл. 3).

По результатам анализа ван-дер-ваальсова взаимодействия между винпоцетином и сплавом были определены длительности высвобождения молекулы винпоцетина в растворитель (рис. 4). Для этого было определено время, в течение которого модуль энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и сплавом становился меньше 0,1 кДж/моль. Временные ряды энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия предварительно подвергались сглаживанию методом скользящего среднего (окно усреднения 1,6 нс).

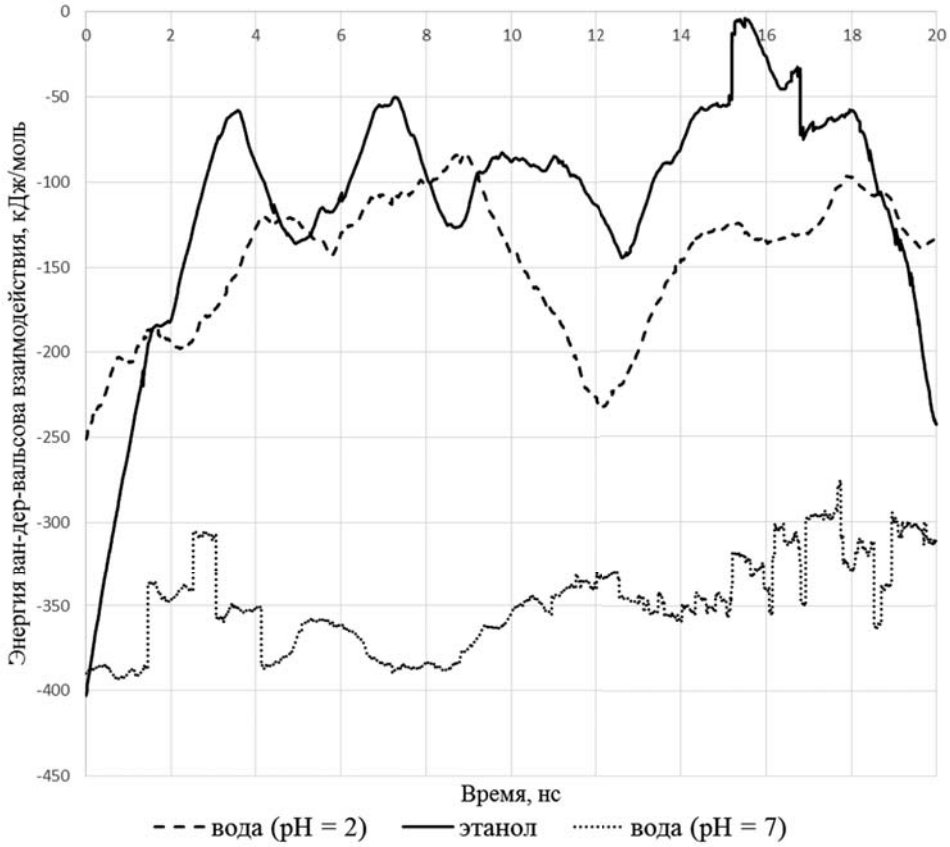


Рисунок 4 – Динамика энергии ван-дер-ваальсова взаимодействия между молекулой (ионом) винпоцетина и сплавом пчелиного воска и масла какао 3:2

Анализ результатов моделирования показывает, что высвобождение катиона винпоцетина из сплава в этанол происходит за 15,5 нс. Высвобождение основания винпоцетина из сплава в воду при pH 7,0 не происходит, ввиду более высокой гидрофобности основания винпоцетина. Высвобождение в воду при pH 2,0 происходит, однако молекула винпоцетина остается длительное время связанной с межфазной поверхностью.

Таблица 4 – Длительность высвобождения винпоцетина в растворитель по результатам моделирования молекулярной динамики

Растворитель	Длительность контакта винпоцетина со сплавом**, нс**
Вода (pH 7,0)	>20
Вода (pH 2,0)	>20
Этанол	15,5

Проведенные исследования показали, что в водной среде при pH 2,0 сплав пчелиного воска и масла какао 3:2 не растворим, что является фактором, замедляющим высвобождение винпоцетина в растворитель. В кислой же среде (pH 2,0) катион винпоцетина высвобождается из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 и переходит в воду. При этом есть тенденция к адсорбции винпоцетина на поверхности сплава.

Винпоцетин высвобождается из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в этанол и полностью переходит в растворитель. При этом происходит частичное растворение сплава в этаноле.

Для квантово-химического расчета термодинамических характеристик из систем, использовавшихся при моделировании молекулярной динамики, были выделены фрагменты начального и конечного состояний (рис. 5 – 7):

винпоцетин – сплав,
растворитель,
сплав,
винпоцетин – растворитель.

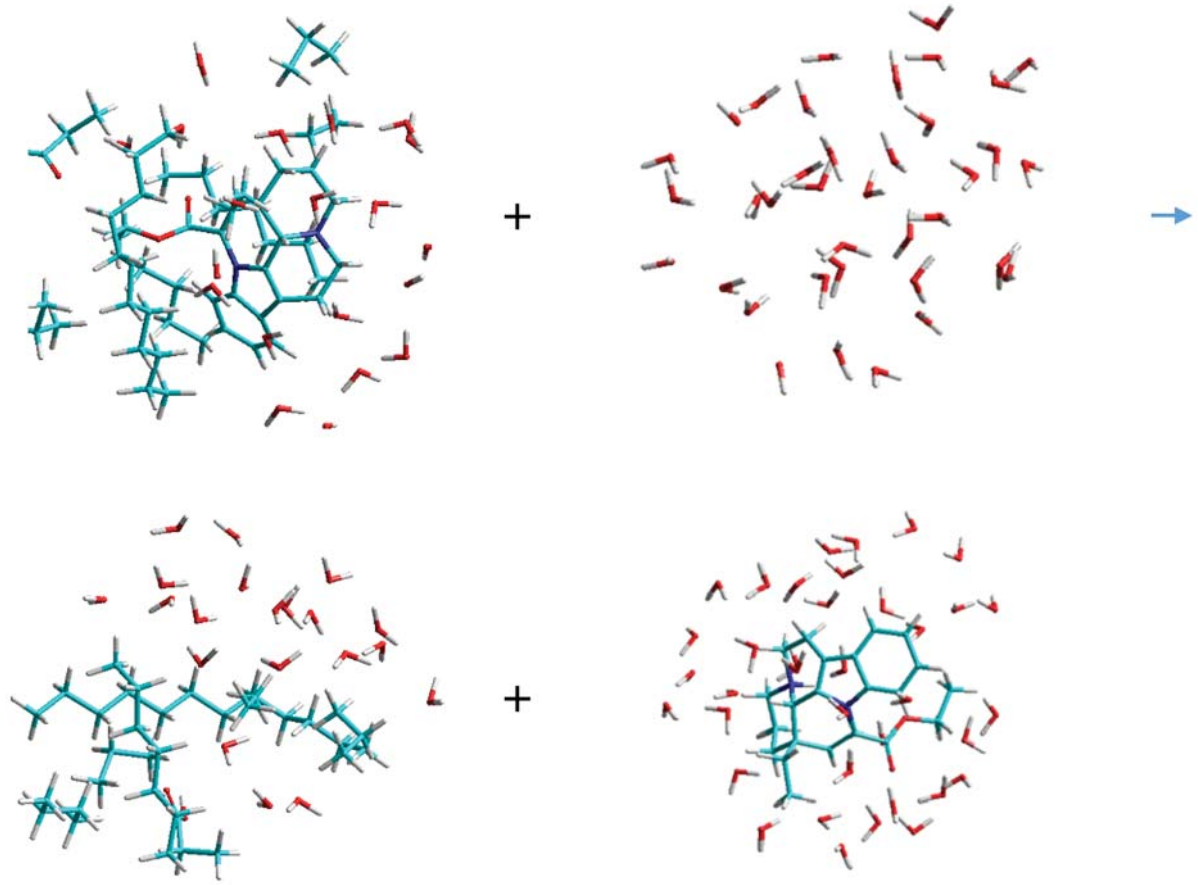


Рисунок 5 – Высвобождение винпоцетина из сплава в воду при pH 2,0

 DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-344-367

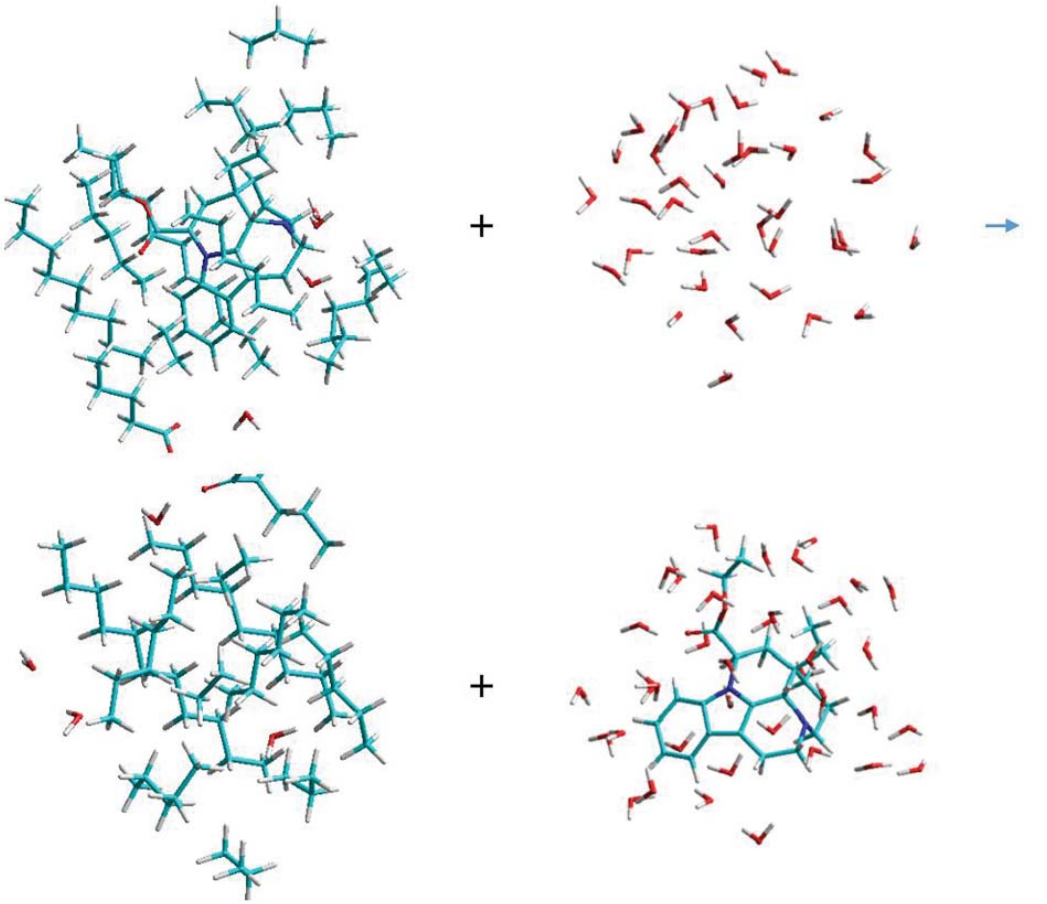


Рисунок 6 – Высвобождение винпоцетина из сплава в воду при pH 7,0

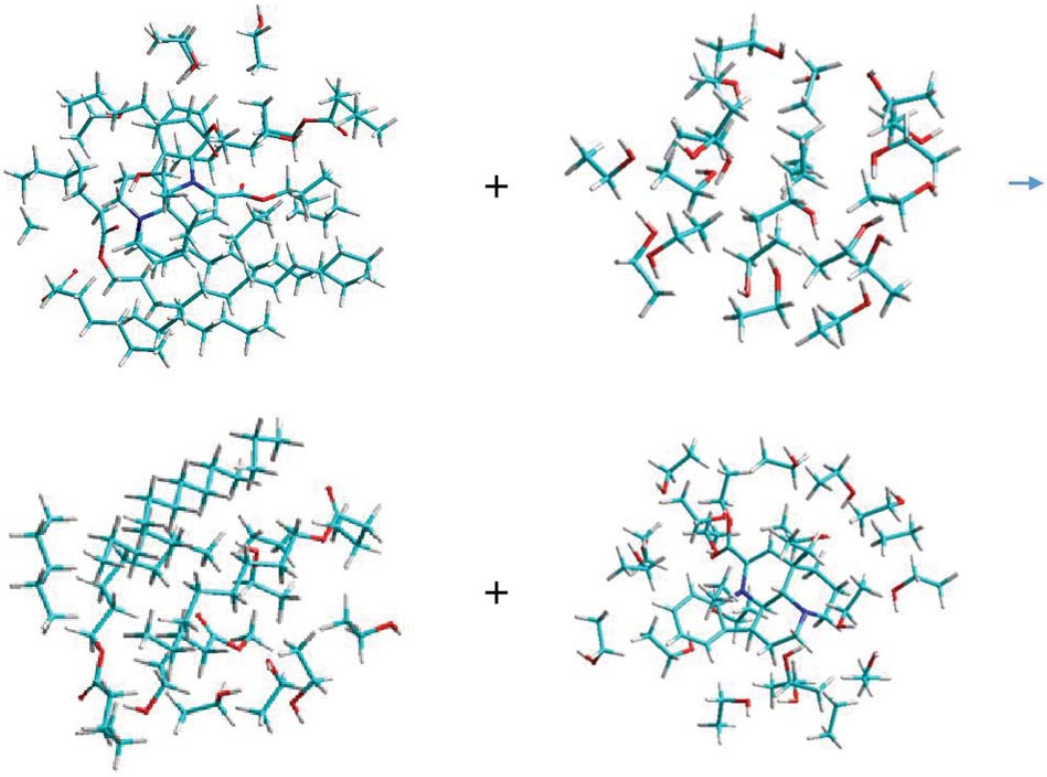


Рисунок 7 – Высвобождение винпоцетина из сплава в этанол

Результаты термодинамических характеристик моделируемых фрагментов систем представлены в табл. 5, 6.

Таблица 5 – Результаты квантово-химического расчета энтальпии и энтропии высвобождения винпоцетина из сплава в растворитель

Система	Энтальпия системы, кДж/моль				Энтальпия высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в сплаве	Растворитель	Сплав без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
pH 2,0	-10658071,42	-9450228,56	-7786164,35	-12322871,38	-735,75
pH 7,0	-9847693,09	-7284608,01	-6976933,10	-10155553,84	-185,85
Этанол	-14228766,63	-8000056,02	-11357749,23	-10870588,77	484,64
	Энтропия системы, кДж/моль				
pH 2,0	2,3391	1,9408	1,9715	2,0721	-0,2363
pH 7,0	2,2291	1,4759	1,8550	1,6409	0,0971
Этанол	2,8314	1,9652	1,9945	1,7424	-1,0597

Таблица 6 – Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса высвобождения винпоцетина из сплава в растворитель

Система	Энергия Гиббса системы, кДж/моль				Энергия Гиббса высвобождения, кДж/моль
	Винпоцетин в сплаве	Растворитель	Сплав без винпоцетина	Винпоцетин в растворителе	
pH 2,0	-10658796,55	-9450830,21	-7786775,523	-12323513,74	-662,50
pH 7,0	-9848384,12	-7285065,55	-6977508,17	-10156062,51	-121,02
Этанол	-14229644,37	-8000665,24	-11358367,54	-10871128,92	813,15

Высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду при различных pH и в этанол зависит от его растворимости в этих средах, а также от растворимости сплава.

Сплав пчелиного воска и масла какао 3:2 частично растворяется в этаноле, что является фактором, ускоряющим высвобождение винпоцетина в растворитель.

Винпоцетин остается в фазе сплава при моделировании системы с водой (pH 7,0), что говорит о том, что высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду при pH 7,0 затруднено.

Заключение. Высвобождение винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 в воду с pH 2,0 является энергетически выгодным процессом, а также сопровождается увеличением энтропии, что говорит о более высокой термодинамической вероятности конечного состояния (винпоцетин в растворе).

Высвобождение винпоцетина из сплава в воду с pH 7,0 энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду с pH 2,0.

Высвобождение винпоцетина в этанол из сплава энергетически менее выгодно по сравнению с высвобождением в воду при условии отсутствия растворения сплава в этаноле. Однако, результаты моделирования молекулярной динамики свидетельствуют о возможности растворения компонентов сплава в этаноле. Это является фактором повышающим эффективность высвобождения винпоцетина.

Проведенные исследования моделирования молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из сплава пчелиного воска и масла какао 3:2 показывает возможность высвобождения винпоцетина в воду с pH 2,0 и в этанол. Полученные результаты позволяют предположить более низкую степень высвобождения винпоцетина из сплава в этанол по сравнению с раствором кислоты хлористоводородной 0,01 М.

Introduction. Encapsulation is a process, while which the smallest particles of fluid, solid or gaseous active ingredients are packed into the second material for preserving them against environment [1,2]. The choice of hydrophobic shell-matrix for microcapsules is based on the needed properties of microcapsules, for example, based on the purpose of microcapsules, the temperature of storage, etc. [3]. Preferable hydrophobic shell-matrix must have the melting temperature higher than 45°C, so that it could be stored at the room temperature. Usually any hydrophobic substance can be used if microcapsules are stored at the temperature lower than the melting temperature of hydrophobic substance[4].

Hydrophobic shell-matrix, or hydrophobic phase, can be selected from the group including fats, oils, waxes, resins, emulsifiers and their mixtures. Preferable hydrophobic shell-matrix, or hydrophobic phase, is selected from the group including animal fats and oils, fully or partially hydrated plant and animal oils / fats, unsaturated partially hydrated or fully hydrated free fatty acids, other emulsifiers, animal waxes, plant waxes, mineral waxes, synthetic waxes, natural and synthetic

resins and their mixtures. Animal waxes are beeswax, lanolin, husk wax or wax of Chinese waxworm.

Vinpocetine is a perspective medicinal substance for development of a microencapsulated form [5,6].

Vinpocetine is poorly soluble in water, and, for preliminary research to substantiate the composition of microcapsules and determine their preparation conditions, ethanol can be used as an environment along with purified water and hydrochloric acid, which makes it possible to determine the influence of auxiliary substances and technological factors [7].

Microcapsules with hydrophobic shell can be prepared by dispersion method [8]. But often the complexity of the instrumental arrangement process and low efficiency make the choice of microencapsulation methods a long and expensive research.

Molecular dynamics simulation of solutions in the study of the process of medicinal substances release from microcapsules allows to select an optimal film former, hydrogen index, the environment for release and other factors, important for successful microencapsulation process. Hereby the necessity of the actual experiment is minimized [9].

The aim of the study is a comparative analysis of thermodynamic characteristics of vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water, solution of hydrochloric acid 0.01 M and ethanol.

Materials and methods. For the vinpocetine release process simulation from the melt into different environments models of components of the studied systems were built preliminary (vinpocetine and the beeswax and cacao butter melt components) and atom charges were calculated by quantum-chemical method.

For the vinpocetine molecule ionization, depending on the pH of the dispersion environment, was taken into account in order to reproduce its behavior in the solvent.

Taking into account the vinpocetine ionization constant index (pK_a)in water 7.1 [10] and using Henderson–Hasselbalch equation [11], it is possible to make a conclusion, that vinpocetine is almost completely ionized in pH 2 and in pH 7 the fraction of the ionized vinpocetine molecules is 0,56:

$$\alpha = \frac{10^{pH-pKa}}{1+10^{pH-pKa}}$$

$$\beta = 1 - \alpha$$

where α and β are a relative content of vinpocetine-base and vinpocetine-cation in the solution respectively.

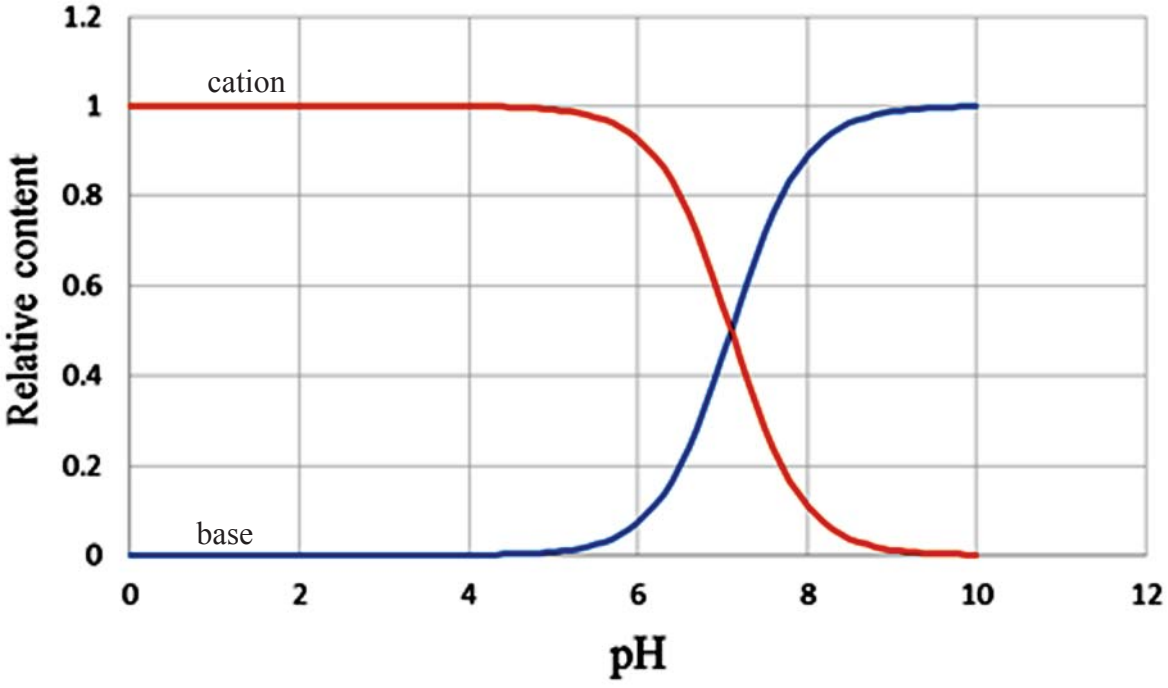


Figure 1 – Relative content of vinpocetine-base and vinpocetine-cation in solution according to Henderson–Hasselbalch equation

Hereby the solubility of vinpocetine in neutral water environment according to the literature data [12] is low ($1.89 \cdot 10^{-3}$mg/ml), that means insignificant concentration of vinpocetine in water environment both in the form of cation and in the form of base. The release simulation of both cation and base into the solvent environment seems to be interesting in this study, since it gives an opportunity to explain the difference between release efficiency of this substance into the solvent in different values of pH from the molecular structure point of view.

Hereby the transition of a molecule from the melt to the solvent can be accompanied by its ionization depending on the value of solvent pH. Moreover, ionization can occur even when a molecule of vinpocetine is situated on the interphase surface in contact with the solvent.

We performed the simulation of exactly this critical stage of the release process, i.e. overcoming the phase boundary of «melt-solvent» by vinpocetine molecule. As an example of a similar study the work by Hui-dong Zheng [13] can be represented.

Spatial models of components were built Hyper Chem 8.01 program (license HC80SA-4-1BBF6).

An important factor that should be taken into account in molecular dynamics simulation of heterogeneous systems is the atom charge distribution.

For this purpose atom charges of the simulated system components were calculated by *ab initio* method, which was dictated by insufficient accuracy of semi-empirical methods. The choice of quantum-chemical methods to detect the atom charges of melt component molecules (unrestricted Hartree-Fock method with basis set 3-21G* for geometry optimization and density functional theory method UB3LYP with 6-31G* basis set) was made according to the results of the study, represented in the work [14]. The validity of *ab initio* methods used for atom charge calculation in molecular dynamics simulation of substances transfer through interphase surface is demonstrated in the work [15].

Geometry of the melt components was optimized by molecular mechanics mm+ method [16] in Hyper Chem 8.09 program. Further geometry optimization of molecules was performed by *ab initio* method (unrestricted Hartree-Fock method, basis set 3-21G* [17]). The charges were calculated by *ab initio* method (density functional theory method UB3LYP [18], basis set 6-31G*).

The obtained system further inserted into the solvents – water and ethanol. After that thermodynamic equilibration was performed by Bioeurica program (the author is A.A. Glushko) [19] (force field Amber94 [20], rectangular periodic boundary conditions, Berendsen thermostat [21] – 310K, bath relaxation time 100 fs, integration step 1 fs).

Thermostating was performed according to the graph in Table 1. The temperature, set by the thermostat, was linearly changed between the graph moments of time.

Table 1 – Graph of thermostat work in molecular dynamics simulation process

Time, fs	**Temperature, K**
0	0
300000	310

Further molecular dynamics simulation of vinpocetine release from the melt spot to the solvent was performed during 20 ns in Bioeurica program.

As an initial state, for calculation of thermodynamic characteristics of vinpocetine release from the melt, the conformation of "melt-vinpocetine" system was used after thermodynamic equilibration by molecular dynamics method in Bioeurica program during 5 ns.

As a final state, a moment of time of molecular dynamics simulation was used, corresponding to full release of vinpocetine molecule from the melt to the solvent.

As a criterion of vinpocetine release into the solvent a module of Van-der-Waals energy interaction between vinpocetine molecule and the melt was used (|E| < 0.1 kDj/mol). For both states geometry optimization in Amber94 force field was performed by Bioeurica program.

For isolated systems vibrational analysis performed [22] by unrestricted Hartree-Fock method in basis set STO-3G in free distributable program Orca 4.0 [17]. As a result thermodynamic characteristics of simulated system fragments (enthalpy and entropy) were obtained. Further the calculation of enthalpy (ΔH) and entropy (ΔS) of vinpocetine release from the melt were made using these equations:

$$\Delta H = (H_{melt} + H_{vinp.-solvent}) - (H_{vinp.-melt} + H_{solvent})$$

$$\Delta S = (S_{melt} + S_{vinp.-solvent}) - (S_{vinp.-melt} + S_{solvent})$$

Using the obtained enthalpies and entropies Gibbs, energies ($\Delta \Pi$) of vinpocetine release into different environments were calculated according to the equation for temperature 310 K:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S,$$

where T istemperature, **K.**

Results and discussion. As the components of the studied systems, the models of vinpocetine molecule in form of base and cation were used (Fig. 2), and also models of beeswax and cacao butter melt components (Fig. 3).

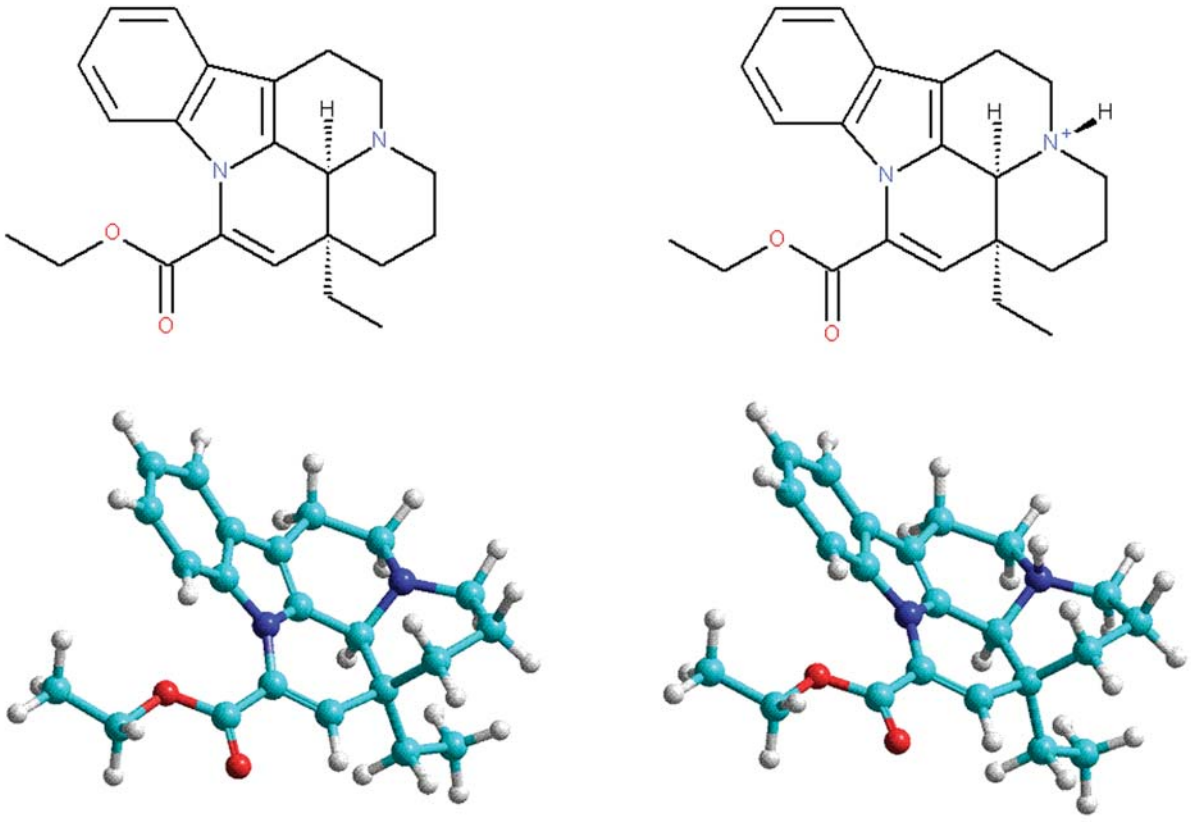
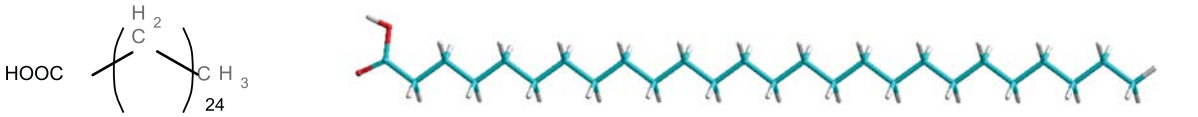
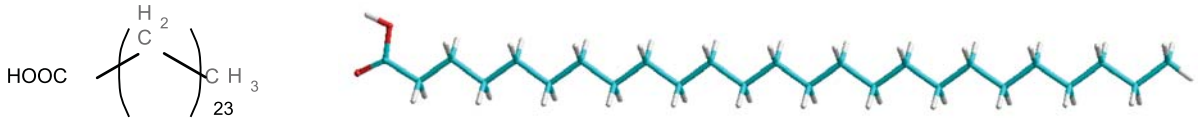


Figure 2 - Chemical and spatial structures of vinpocetine (A – base, B – cation)



Cerotinic acid



Neocerotinic acid

Melissinic acid

Montaninic acid

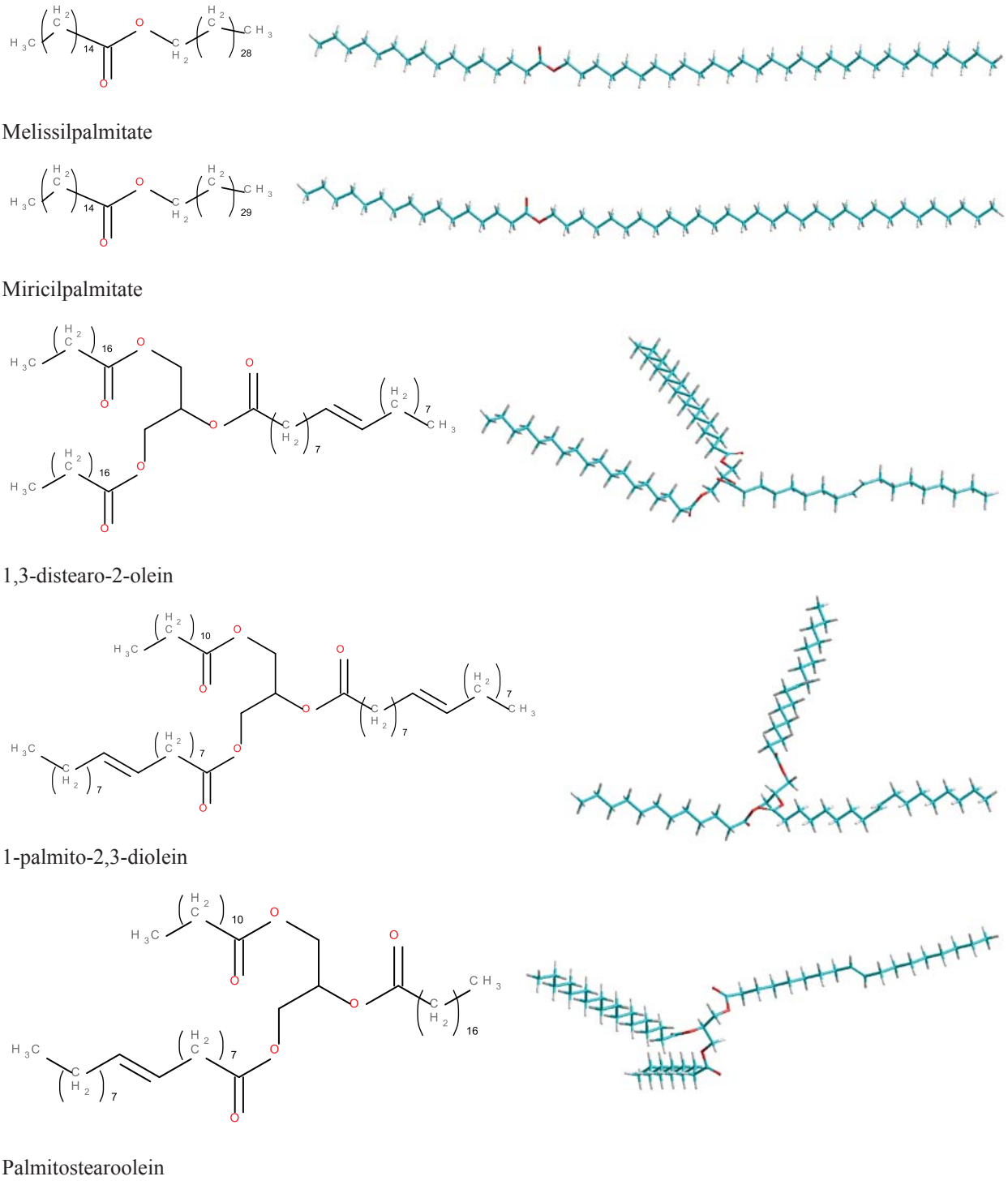


Figure 3 – Structure formulas and spatial structure of basic components of beeswax and cacao butter

Quantitative composition of the beeswax and cacao butter melt was calculated according to the literature data about chemical composition of beeswax [23] and cacao butter [24].

Further, based on molecular masses quantities of molecules of the simulated system basic components were calculated. Accounting the volume of the simulated beeswax and cacao butter melt 3:2 a fragment, equal to 125 nm, the components which molecules' number according to the quantitative composition was more than 2 for the simulated volume, were included into the model.

As an example of selection of multicomponent system composition the work can be represented, in which simulation of cacao butter was performed by molecular dynamics method, hereby only three types of triglycerides were included in the mixture composition, fatty acids and many other minor components of oil were not included [25].

Another one wide-spread example of the simulating

systems, having complex composition is molecular dynamics simulation of phospholipid membranes [26]. Hereby only the components contained in a fairly large number are included into the composition of membrane. Nowadays molecular dynamics simulation is available in the scale of up to dozen nanometers, i.e. in the volume of thousands of cubic nanometers [27].

At the same time many minor components of natural substances have such low concentrations, that their molecules are represented in a single exemplar in volumes far exciding thousands of cubic nanometers.

Taking that into consideration, nowadays it does not seem possible to account many minor components of natural mixtures in molecular dynamics simulation.But this theoretical approach is widely and successfully used for physical-chemical properties of mixtures study [28-30].

Further, taking into consideration molecular masses, quantities of molecules of basic components of the simulated system were calculated (Table 2).

Based on components structures, the model of beeswax and cacao butter melt 3:2 was built.

Table 2 – Quantitative composition of the simulated beeswax and cacao butter melt 3:2

Substance	Molar mass, g/mol	Mass fraction, %	Number of molecules in the melt model	Number of atoms in the model
Cerotinic acid	396.7	7.2	8	640
Neocerotinic acid	382.673	3	3	231
Melissinic acid	452.808	2.4	2	184
Montaninic acid	438.781	2.4	2	178
Melissilpalmitate	677.24	33	21	2940
Miricilpalmitate	691.267	12	7	1001
1,3-distearo-2-olein	889.485	7.9	4	684
1-palmito-2,3-diolein	803.307	5.3	3	453
Palmitostearoolein	805.323	26.8	14	2142
TOTAL:		100		8453

In cacao butter, besides triglycerides, free fatty acids are contained. Their concentration can be learnt by the acidic value. State Pharmacopoeia X [24] allows the acid value of cacao butter to be no more than 2.25 mg of KOH per 1 g of butter. Therefore, the content of fatty acids in cacao butter, meeting the requirements of State Pharmacopoeia is no more than $4.01 \cdot 10^{-5}$ mol/g:

$$C(fatty\ acids) = \frac{m(KOH)}{M(KOH)},$$

where C (fatty acids) is content of fatty acids in 1 g of cacao butter, mol/g;

m (KOH) – mass of KOH, needed for neutralization of acids, contained in cacao butter per 1 g of oil (acid value), g KOH/g;

M (KOH) – molar mass of KOH, g/mol.

Total mass of cacao butter components, included in the molecular model is $2.8 \cdot 10^{-20}$ g (Table 2), therefore the amount of fatty acids of cacao butter in the simulated volume must not exceed $1.12 \cdot 10^{-24}$ mol, which corresponds to 0.676 molecules of fatty acids:

$$N = m \cdot C(fatty\ acids) \cdot N_A$$

where m is cacao butter mass in the simulated system, g;

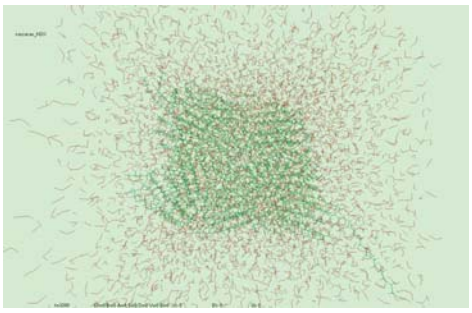
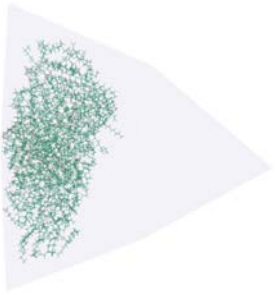
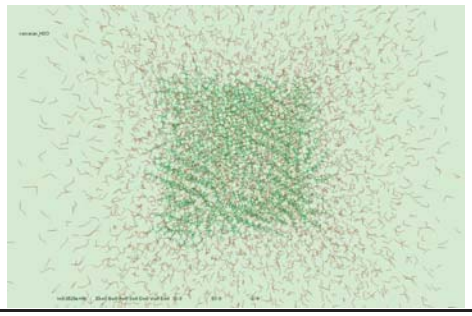
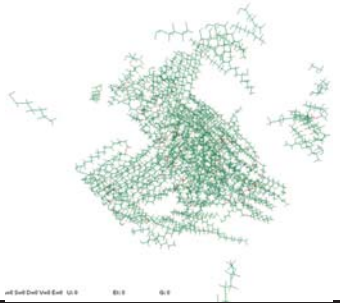
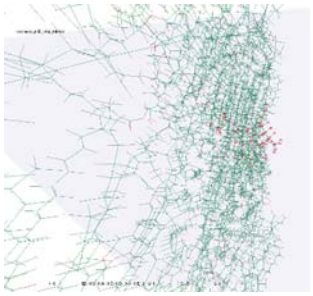
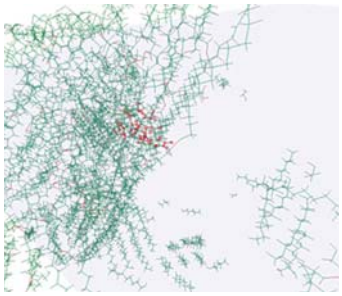
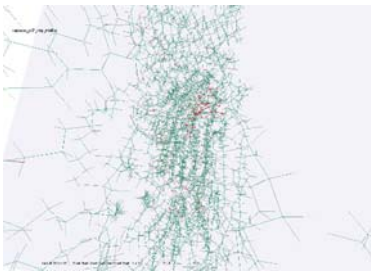
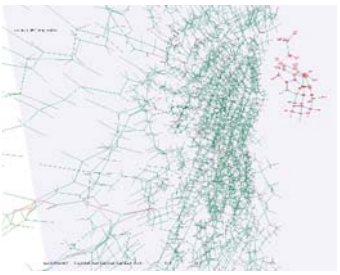
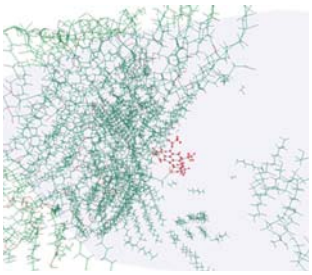
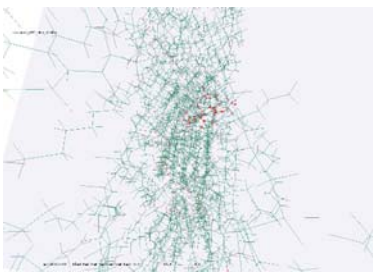
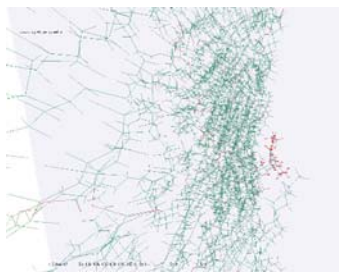
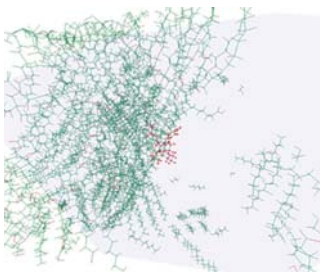
N_A – Avogadro number, mol^{-1};

N – number of fatty acid molecules in the simulated system.

The obtained results correspond to approximately 1 molecule of fatty acid per 64 different molecules of the melt components (table 2), part of which is comparable in volume with fatty acids of cacao butter, and another part (triglycerides) has a significantly larger volume. Therefore, molecules of fatty acids of cacao butter were not included into the composition of the simulated system.

Further on, using Bioeurica program, thermodynamic equilibration of the melt model was performed by molecular dynamics method. After that the system was included into the solvents – water and ethanol. After the thermodynamic equilibration of the system by molecular dynamics method during 5 ns, simulation of vinpocetine release was performed from the melt spot into the solvent during 20 ns. Images of spatial structures of simulated systems for different moments of time are represented in Table 3.

Table 3 – States of simulated systems at different moments of time

Time, ns	Melt – vinpocetine– water (pH=7)	Melt – vinpocetine-cation – water (pH=2)	Melt –vinpocetine – ethanol
Thermodynamic equilibration			
0			
5			
Vinpocetine release simulation			
0			
10			
20			

As a result of thermodynamic equilibration in water environment a heterogeneous system with clear interphase surface was obtained and the ordered structures in the melt. In the ethanol environment partial mixing of the melt with water took place (Table3).

According to the results Van-der-Waals interaction analysis between vinpocetine and the melt, the durations of vinpocetine release into the solvent were determined (Fig. 4).To do it, the time was detected,while the module of Van-der-Waals interaction energy between molecule (ion) of vinpocetine and the melt became less than 0.1 kDj/mol. Time series of Van-der-Waals' interaction energy were preliminary smoothed by moving average method (window of averaging 1.6 ns).

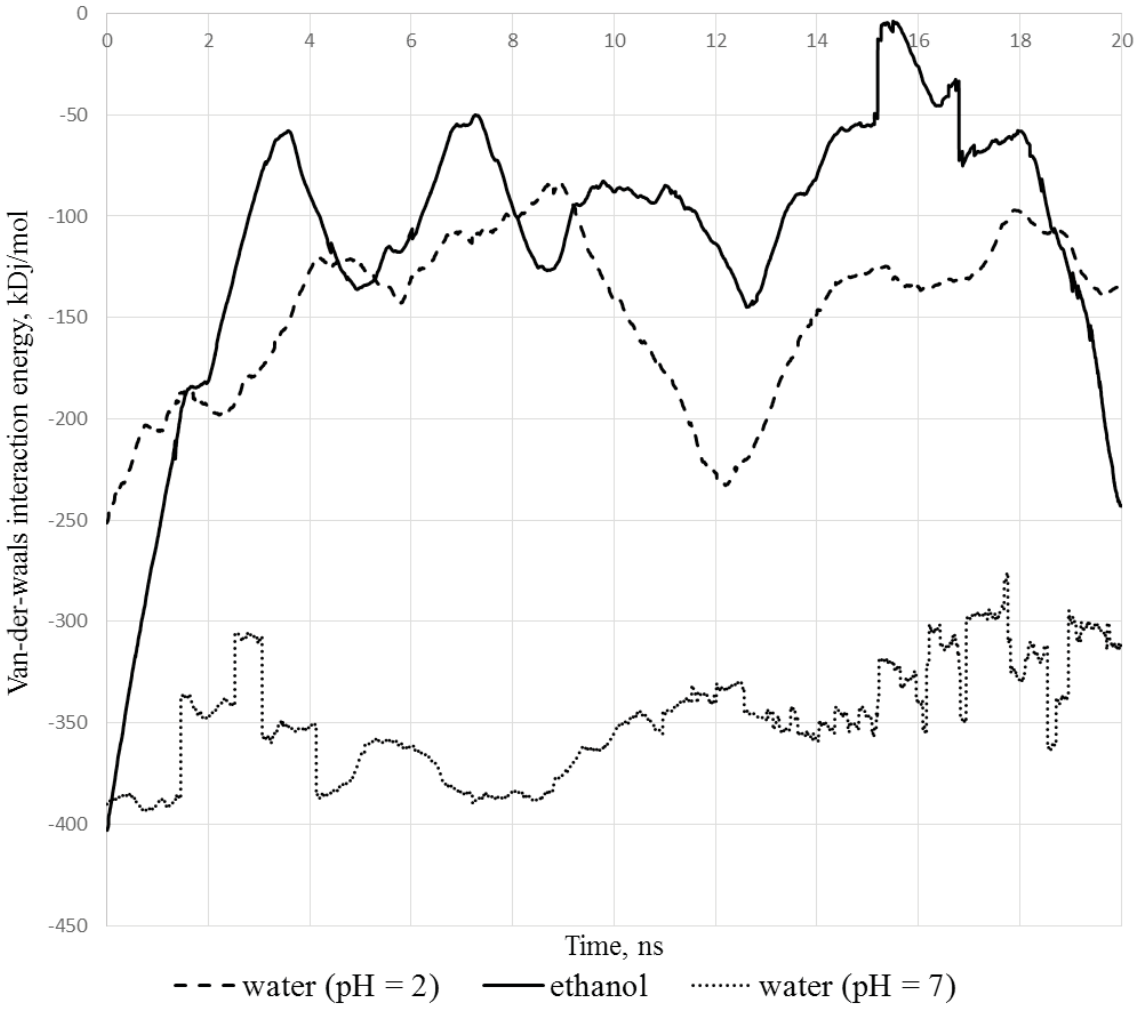


Figure 4 – Dynamics of Van-der-Waals' interaction energy between vinpocetine molecule (ion) and the melt of beeswax and cacao butter 3:2

The analysis of the obtained results shows, that the release of vinpocetine cation from the melt into ethanol goes during 15.5 ns. The release of vinpocetine base from the melt into water with pH = 7.0 doesn't go, due to higher hydrophobicity of vinpocetine base.

The release into water with pH = 2.0 goes, but vinpocetine molecule stays bound with interphase surface for a long time.

Table 4 – Durability of vinpocetine release into solvent according to the results of molecular dynamics simulation

Solvent	Durability of vinpocetine contact with the melt, ns
Water (pH = 7.0)	>20
Water (pH = 2.0)	>20
Ethanol	15,5

The performed study has shown, that the melt of beeswax and cacao butter 3:2 is not soluble in water environment which appears to be the factor, slowing down the release of vinpocetine into solvent. In acidic environment (pH = 2.0) vinpocetine cation releases from the beeswax and cacao butter 3:2 and passes into water. Hereby vinpocetine adsorption tends to exists on the melt surface.

Vinpocetine molecule releases from the beeswax and cacao butter 3:2 into ethanol and completely passes into the solvent. Hereby partial dissolution of the melt in ethanol takes place.

For the quantum chemical calculation of thermodynamic characteristics of vinpocetine release from systems, used in the molecular dynamics simulation, fragments of initial and final states were isolated (Fig. 5–7):

vinpocetine – melt,
solvent,
melt,
vinpocetine – solvent.

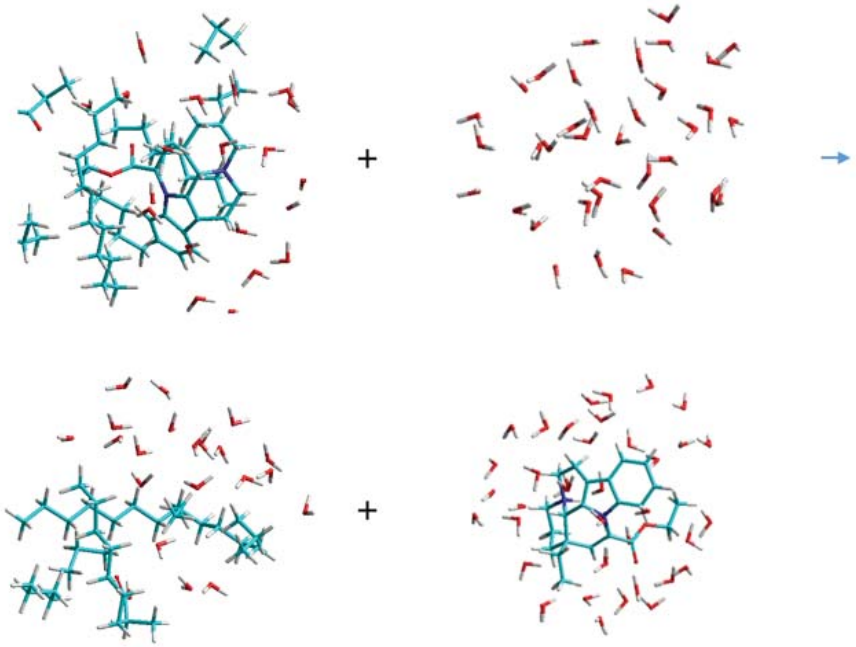


Figure 5 – Vinpocetine release from the melt into water in pH 2

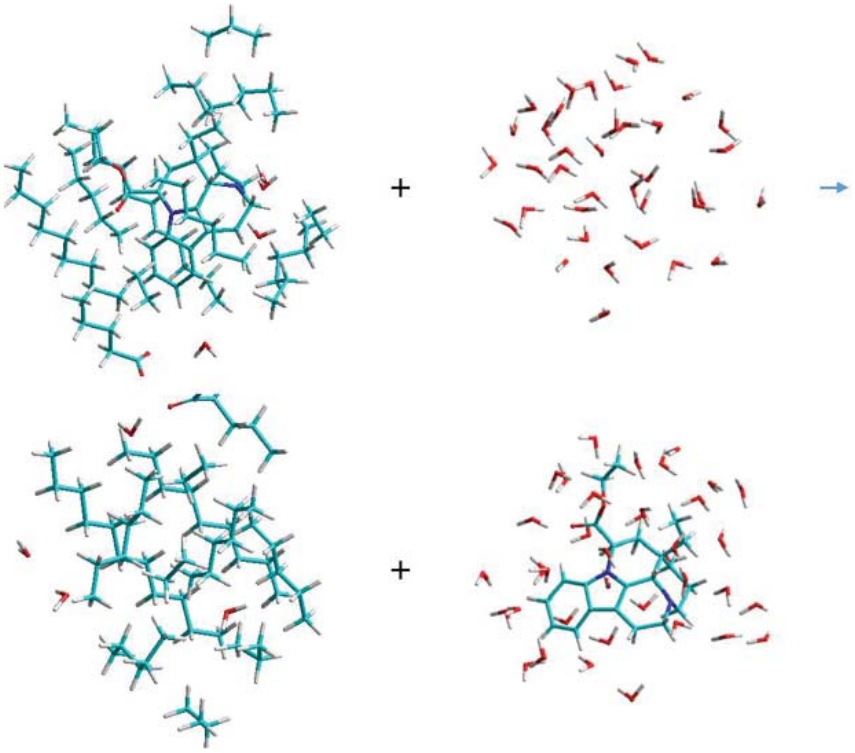


Figure 6 – Vinpocetine release from the melt into water in pH 7

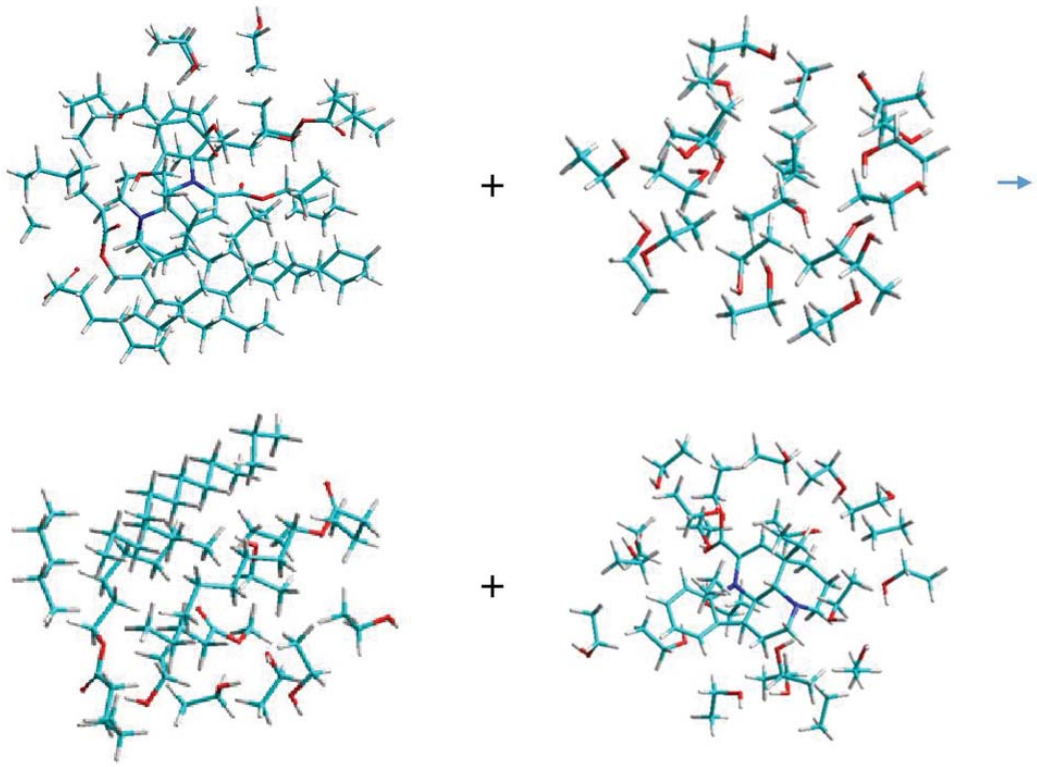


Figure 7 – Vinpocetine release from the melt into ethanol

The results of thermodynamic characteristics calculation of the simulated system fragments are represented in Tables 5 and 6.

Table 5 – Results of quantum-chemical calculation of enthalpy and entropy of vinpocetine release from the melt into solvent

System	System enthalpy, kDj/mol				Enthalpy of release, kDj/mol
	Vinpocetine in melt	Solvent	Melt without vinpocetine	Vinpocetine in solvent	
pH=2	-10658071.42	-9450228.56	-7786164.35	-12322871.38	-735.75
pH=7	-9847693.09	-7284608.01	-6976933.10	-10155553.84	-185.85
Ethanol	-14228766.63	-8000056.02	-11357749.23	-10870588.77	484.64
	System entropy, kDj/mol				
pH=2	2.3391	1.9408	1.9715	2.0721	-0.2363
pH=7	2.2291	1.4759	1.8550	1.6409	0.0971
Ethanol	2.8314	1.9652	1.9945	1.7424	-1.0597

Table 6 – Results of quantum-chemical calculation of the Gibbs energy of vinpocetine release from the melt into solvent

System	System Gibbs energy, kDj/mol				Gibbs energy of release, kDj/mol
	Vinpocetine in melt	Solvent	Melt without vinpocetine	Vinpocetine in solvent	
pH=2	-10658796.55	-9450830.21	-7786775.523	-12323513.74	-662.50
pH=7	-9848384.12	-7285065.55	-6977508.17	-10156062.51	-121.02
Ethanol	-14229644.37	-8000665.24	-11358367.54	-10871128.92	813.15

Vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water with different pH and into ethanol depends on its solubility in this environments, and also on the solubility of the melt.

The melt of beeswax and cacao butter 3:2 is partially dissolves in ethanol, and that is the factor, speeding up vinpocetine release into solvent.

Vinpocetine stays in the melt phase during simulation

of the system with water (pH = 7), which indicates, that vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water with pH=7 is difficult.

Conclusion. Vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 into water with pH = 2.0 is energetically advantageous process, and it is also accompanied by increase of entropy, which indicates higher thermodynamic probability of the final state (vinpocetine in solvent).

Vinpocetine release from the melt into water with pH = 7.0 is energetically less advantageous comparedwith the release into water with pH = 2.0.

Vinpocetine release into ethanol from the melt is energetically less advantageous compared with the release into water in the condition of no melt dissolution in ethanol. Butthe results of molecular dynamics simulation indicate an opportunity of the melt dissolution in ethanol. This is the factor increasing efficiency of vinpocetine release.

The simulation study of molecular dynamics of vinpocetine release from the melt of beeswax and cacao butter 3:2 indicates an opportunity of vinpocetine release into water with pH = 2.0 and into ethanol. The obtained results allow to assume a lower degree of vinpocetine release from the melt into ethanol compared with the solution of hydrochloric acid 0.01 M.

Библиографический список

1. Постраш Я.В., Хишова О.М. МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЕ В ФАРМАЦИИ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ // *Вестник фармации.* 2010. № 2 (48). С. 1–7.
2. Полковникова Ю.А., Степанова Э.Ф. ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АФОБАЗОЛА (ОБЗОР) // *Научные ведомости Белгородского государственного университета.* Серия: Медицина. Фармация. 2011. 4(13). С. 190–193.
3. Автина Н.В., Писарев Д.И., Спичак И.В., Панкрушева Т.А., Воронкова О.С. РАЗРАБОТКА ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ МИКРОКАПСУЛ С МЕТРОНИДАЗОЛОМ // *Научные ведомости Белгородского государственного университета.* Серия: Медицина. Фармация. 2011. Т. 4(13). С. 170–176.
4. Койн Б., Фараэр Д., Гуен С., Хансен К.Б., Инграм Р., Исак Т., Томас Л.В., Тсе К.Л. Микрокапсулы // Пат. 2359662, Россия. МПК A61K9/56. N 2006108860/15; Заявл. 06.08.2004; Опубл. 27.06.2009.
5. Полковникова Ю.А., Ганзюк К.О. Разработка пролонгированной пероральной лекарственной формы для композиции винпоцетина с ретинола ацетатом. Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармобразование-2010». 2010. С. 303-305.
6. Степанова Э.Ф., Полковникова Ю.А., Ганзюк К.О., Арльт А.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАСТВОРА ВИНПОЦЕТИНА И СУСПЕНЗИИ ИЗ МИКРОКАПСУЛ С ВИНПОЦЕТИНОМ НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЯ ОБЪЁМНОЙ СКОРОСТИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В НОРМЕ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ // *Научные ведомости Белгородского государственного университета.* Серия: Медицина. Фармация. 2011. Т. 16. № 22-2. С. 32-34.
7. Полковникова Ю.А., Сливкин А.И. ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ МИКРОКАПСУЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ // *Химико-фармацевтический журнал.* 2016. Т. 50. № 8. С. 56–58.
8. Шевченко А.В., Бирюкова Л.А., Кудрявцев В.Ф. Аппарат для диспергирования и микрокапсулирования гидрофобных жидкостей // Пат. 2161063, Россия. B01F11/02. № 2000100442/12; Заявл. 11.01.2000; Опубл. 27.12.2000. URL: http://www.freepatent.ru.
9. Глушко А.А., Халилова С.В. Новая методика математического моделирования процесса жидкостной экстракции на основе молекулярной динамики // Беликовские чтения. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции: сб. науч. тр. 2015. Пятигорск, Издательство ПМФИ. С. 60–62.
10. Golob S., Perry M., Lusi M., Chierotti M.R., Grabnar I., Lassiani L., Voinovich D., Zaworotko M.J. IMPROVING BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF VINPOCETINE THROUGH COCRYSTALLIZATION // *J. Pharm. Sci*. Vol. 105. N. 12. 2016. P. 3626–3633. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.09.017
11. Hills A.G. PH AND THE HENDERSON-HASSELBALCH EQUATION // *Am. J. Med*. Vol. 55. 1973. P. 131–133.
12. J. Ding, J. Li, Shirui Mao. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF VINPOCETINE INCLUSION COMPLEX FOR BRAIN TARGETING // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. N. 10. 2015. P. 114–120. DOI: 10.1016/j.ajps.2014.08.008
13. Hui-dong Zheng, Wu F., Wang B., Wu Y. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION ON THE INTERFACIAL FEATURES OF PHENOL EXTRACTION BY TBP/DODECANE IN WATER // *Computational and Theoretical Chemistry.* Vol. 970. 2011. P. 66–72. DOI: 10.1016/j.comptc.2011.05.028
14. Clare B.W., Supuran C.T. SEMI-EMPIRICAL ATOMIC CHARGES AND DIPOLE MOMENTS IN HYPERVALENT SULFONAMIDE MOLECULES: DESCRIPTORS IN QSAR STUDIES // *J. Mol. Struct. (Theochem).* Vol. 428. 1998. P. 109–121. DOI: 10.1016/S0166-1280(97)00265-0
15. Халилова С.В. Моделирование процесса жидкостной экстракции биологически активных веществ методом молекулярной динамики в программе Биоэврика // Фармация: Сборник материалов VI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2016 г. СПб.: Изд-во СПХФА, 2016. С. 118–120.
16. Brian J. Teppen. HYPERCHEM, RELEASE 2: MOLECULAR MODELING FOR THE PERSONAL COMPUTER // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* Vol. 32. 1992. P. 757–759.
17. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Строение молекул. 1997. Ростов-на-Дону, Феникс, 560 с.

18. Devlin P.J., Finley J.W., Stephens P.J., Frisch M.J. AB INITIO CALCULATION OF VIBRATIONAL ABSORPTION AND CIRCULAR DICHROISM SPECTRA USING DENSITY FUNCTIONAL FORCE FIELDS: A COMPARISON OF LOCAL, NONLOCAL, AND HYDRID DENSITY FUNCTIONALS // *J. Phys. Chem*. Vol. 98. 1994. P. 11623–11627.
19. Гендугов Т.А., Щербакова Л.И., Глушко А.А., Кодониди И.П., Сочнев. В.С. 2015. ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ОКСОПИРИМИДИНА С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. N 2-2. URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22796 (дата обращения: 22.06.2017).
20. Cornell W. D., Cieplak P., Bayly C.I., Gould I. R., Merz K.M., Ferguson D.M., Spellmeyer D.C., Fox T., Caldwell J.W., Kollman P.A. A SECOND GENERATION FORCE FIELD FOR THE SIMULATION OF PROTEINS, NUCLEIC ACIDS, AND ORGANIC MOLECULES // *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 117. 1995. P. 5179–5197. DOI: 10.1021/ja955032e
21. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R. MOLECULAR DYNAMICS WITH COUPLING TO AN EXTERNAL BATH // *J. Chem. Phys*. Vol. 81. 1984. P. 3684–3690. DOI: 10.1063/1.448118
22. Bykov D., Petrenko T., Izsák R., Kossman S., Becker U., Neese F. EFFICIENT IMPLEMENTATION OF THE ANALYTIC SECOND DERIVATIVES OF HARTREE-FOCK AND HYBRID DFT ENERGIES: A DETAILED ANALYSIS OF DIFFERENT APPROXIMATIONS // *Mol. Phys*. 2015. 113. P. 1961. DOI: 10.1080/00268976.2015.1025114
23. Темнов В.А. Технология продуктов пчеловодства. Москва: «Колос». 1967. 192 с.
24. Государственная фармакопея СССР. X изд. М.: Медицина. 1968. С. 597.
25. M. Greiner, Sonnleitner B., Mailänder M., Briesen H. MODELING COMPLEX AND MULTI-COMPONENT FOOD SYSTEMS IN MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS ON THE EXAMPLE OF CHOCOLATE CONCHING // *Food Funct.* N. 5. 2014. P. 235-242. DOI: 10.1039/c3fo60355e
26. Feller S.E. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF LIPID BILAYERS // *Current Opinion in Colloid & Interface Science.* Vol. 5. 2000. P. 217-223. DOI: 10.1016/S1359-0294(00)00058-3
27. Рапапорт Д. К. Искусство молекулярной динамики. Ижевск: ИКИ, 2012. 632 с.
28. H. Miyamoto, Rein D.M., Kazuyoshi U., Yamane C., Cohen Y. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF CELLULOSE-COATED OIL-IN-WATER EMULSIONS // *Cellulose.* Vol. 24. Is. 7. 2017. P. 2699–2711. DOI: 10.1007/s10570-017-1290-1
29. D. Leo, J. Maranon. CONFINED WATER/OIL INTERFACE. MOLECULAR DYNAMICS STUDY // *J. Mol. Struct. (Theochem)*. Vol. 672. 2004. P. 221–229. DOI: 10.1016/j.theochem.2003.11.032
30. M. Sedghi, M. Piri, L. Goual. ATOMISTIC MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF CRUDE OIL/BRINE DISPLACEMENT IN CALCITE MESOPORES // *Langmuir*. 2016. Vol. 32. P. 3375–3384. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b04713.

References

1. Postrash Y.V., Hishova O.M. MIKROKAPSULIROVANIYE V FARMATSII – SOVREMENNOYE SOSTOYANIYE I PERSPEKTIVY [MICROENCAPSULATION IN PHARMACY – CURRENT STATE AND PROSPECTS]. *Vestnik farmatsii* [*Bulletin of Pharmacy*]. 2010. №2. p. 1–7. (In Russ.)
2. Polkovnikova Yu.A., Stepanova E.F. VOZMOZHNOSTI SOZDANIYA PROLONGIROVANNYKH LEKARSTVENNYKH FORM AFOBAZOLA (OBZOR) [POSSIBILITIES TO CREATE PROLONGED DOSAGE FORMS OF AFOBAZOLE (REVIEW)] *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* [*Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*]. 2011. № 4. P. 190–193. (In Russ.)
3. Avtina et al. RAZRABOTKA DETSKOY LEKARSTVENNOY FORMY NA OSNOVE MIKROKAPSUL S METRONIDAZOLOM [DEVELOPMENT OF A CHILDREN'S DOSAGE FORM BASED ON MICROCAPSULES WITH METRONIDAZOLE] *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* [*Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*] 2011. № 13. p. 170–176. (In Russ.)
4. Kojn B,. Faraer D., Guen S., Hansen K.B., Ingram R., Isak T., Tomas L.V., Tse K. L. Mikrokapsuly [Microcapsules]. Pat. 2359662. Russia. MPK A61K9/56. No. 2006108860/15; Registration date 06.08.2004; Published 27.06.2009.(In Russ.)
5. Polkovnikova Yu.A., Ganzuk K.O. RAZRABOTKA PROLONGIROVANNOY PERORAL'NOY LEKARSTVENNOY FORMY DLYA KOMPOZITSII VINPOTSETINA S RETINOLA ATSETATOM [DEVELOPMENT OF A PROLONGED ORAL DOSAGE FORM FOR THE COMPOSITION OF VINPOCETINEE WITH RETINOL ACETATE] Puti i formy sovershenstvovaniya farmatsevticheskogo obrazovaniya. Poisk novykh fiziologicheski aktivnykh veshchestv Materialy 4-y Vserossiyskoy s mezhdunarodnym uchastiyem nauchno-metodicheskoy konferentsii "Farmobrazovaniye-2010". Pod obshchey redaktsiyey: Boyeva S.A. [Ways and forms of perfection of pharmaceutical education. Search for new physiologically active substances Materials of the 4th All-Russian International Scientific and Methodological Conference "Pharmaceutical Education-2010". Under the general editorship: Boeva S.A.]. 2010. P. 303–305. (In Russ.)
6. Stepanova E.F., Polkovnikova Yu.A., Ganzuk K.O., Arlt A.V. ISSLEDOVANIYE VLIYANIYA RASTVORA VINPOTSETINA I SUSPENZII IZ MIKROKAPSUL S VINPOTSETINOM NA DINAMIKU IZMENENIYA OB"YOMNOY SKOROSTI MOZGOVOGO KROVOTOKA V NORME U LABORATORNYKH ZHIVOT-

NYKH [INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF VINPOCETINEE SOLUTION AND SUSPENSION FROM MICROCAPSULES WITH VINPOCETINEE ON THE DYNAMICS OF THE CHANGE IN THE VOLUMETRIC RATE OF CEREBRAL BLOOD FLOW IS NORMAL IN LABORATORY ANIMALS]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* [*Scientific bulletins of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*]. 2011. № 22-2. p. 32–34. (In Russ.)

7. Polkovnikova Yu.A., Slivkin A.I. VYSVOBOZHDENIYE VINPOTSETINA IZ MIKROKAPSULIROVANNOY FORMY [RELEASE OF VINPOCETINEE FROM THE MICROENCAPSULATED FORM]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Chemical-Pharmaceutical Journal]*. 2016. V. 50. № 8. P. 56–58. (In Russ.)
8. Shevchenko A.V., Biryukova L.A., Kudryavcev V.F. Apparat dlya dispergirovaniya i mikrokapsulirovaniya gidrofobnyh zhidkostej [Apparatus for dispersing and microencapsulating hydrophobic liquids]. Pat. 2161063.Russia. B01F11/02.No. 2000100442/12; Registration date 11.01.2000; Published 27.12.2000. – 9p. URL: http://www.freepatent.ru.(In Russ.)
9. Glushko A.A., Khaliliva S.V. NOVAYA METODIKA MATEMATICHESKOGO MODELIROVANIYA PROTSESSA ZHIDKOSTNOY EKSTRAKTSII NA OSNOVE MOLEKULYARNOY DINAMIKI [A NEW TECHNIQUE FOR MATHEMATICAL MODELING OF THE LIQUID EXTRACTION PROCESS BASED ON MOLECULAR DYNAMICS]. Belikovskiye chteniya materialy IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Belikov Readings materials of the IV All-Russian Scientific and Practical Conference].Pyatigorsk, Izdatel'stvo PMFI [Pyatigorsk, Publishing house PMPI], 2015. P. 60. (In Russ.)
10. Golob S., Perry M., Lusi M., Chierotti M.R., Grabnar I., Lassiani L., Voinovich D., Zaworotko M.J. IMPROVING BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF VINPOCETINEE THROUGH COCRYSTALLIZATION. *J. Pharm. Sci*. Vol. 105. N. 12. 2016. P. 3626–3633.DOI: 10.1016/j.xphs.2016.09.017
11. Hills A.G. PH AND THE HENDERSON-HASSELBALCH EQUATION // *Am. J. Med*. Vol. 55. 1973. P. 131–133.
12. Ding J., Li J., Mao Sh. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF VINPOCETINE INCLUSION COMPLEX FOR BRAIN TARGETING. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. N. 10. 2015. P. 114–120. DOI:10.1016/j.ajps.2014.08.008
13. Hui-dong Zheng, Wu F., Wang B., Wu Y. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION ON THE INTERFACIAL FEATURES OF PHENOL EXTRACTION BY TBP/DODECANE IN WATER. *Computational and Theoretical Chemistry.* Vol. 970. 2011. P. 66–72. DOI: 10.1016/j.comptc.2011.05.028
14. Clare B.W., Supuran C.T. SEMI-EMPIRICAL ATOMIC CHARGES AND DIPOLE MOMENTS IN HYPERVALENT SULFONAMIDE MOLECULES: DESCRIPTORS IN QSAR STUDIES. *J. Mol. Struct. (Theochem)*. Vol. 428. 1998. P. 109–121. DOI:10.1016/S0166-1280(97)00265-0
15. Khalilova S.V. Modelirovaniye protsessa zhidkostnoy ekstraktsii biologicheski aktivnykh veshchestv metodom molekulyarnoy dinamiki v programme Bioeurica [Modeling of the process of liquid extraction of biologically active substances by the molecular dynamics method in the Bioeurica program]. Farmatsiya: Sbornik materialov VI Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiyem «Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego», Sankt-Peterburg, 2016 g. [Pharmacia: Collection of materials of the VI All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation "Young Pharmacy is the Potential of the Future", St. Petersburg, 2016.]. Sankt-Peterburg: Izd-vo SPKHFA [St. Petersburg: Publishing house SPSPA], 2016. p. 118 – 120. (In Russ.)
16. Brian J. Teppen. HYPERCHEM, RELEASE 2: MOLECULAR MODELING FOR THE PERSONAL COMPUTER. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* Vol. 32. 1992. P. 757–759.
17. Minkin V.I., Simkin B.Ya., Minyaev R.M. Stroyeniye molekul [The structure of molecules]. Rostov-na-Donu: Feniks [Rostov-on-Don: Phoenix], 1997. p. 560. (In Russ.)
18. Devlin P.J., Finley J.W., Stephens P.J., Frisch M.J. AB INITIO CALCULATION OF VIBRATIONAL ABSORPTION AND CIRCULAR DICHROISM SPECTRA USING DENSITY FUNCTIONAL FORCE FIELDS: A COMPARISON OF LOCAL, NONLOCAL, AND HYDRID DENSITY FUNCTIONALS.*J. Phys. Chem*. Vol. 98. 1994. P. 11623–11627.
19. Gendugov T.A., Shcherbakova L.I., Glushko A.A., Kodonidi I.P., Sochnev V.S. IZUCHENIYE VZAIMODEYSTVIYA PROIZVODNYKH 4-OKSOPIRIMIDINA S AKTIVNYM TSENTROM TSIKLOOKSIGENAZY-2 METODOM MOLEKULYARNOY DINAMIKI [STUDY OF THE INTERACTION OF 4-OXOPYRIMIDINE DERIVATIVES WITH THE ACTIVE CENTER OF CYCLOOXYGENASE-2 BY THE MOLECULAR DYNAMICS METHOD]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [*Modern problems of science and education*]. 2015. № 2. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=22796 (access data: 22.06.2017). (In Russ.)
20. Cornell W. D., Cieplak P., Bayly C.I., Gould I. R., Merz K.M., Ferguson D.M., Spellmeyer D.C., FoxT., Caldwell J.W., Kollman P.A. A SECOND GENERATION FORCE FIELD FOR THE SIMULATION OF PROTEINS, NUCLEIC ACIDS, AND ORGANIC MOLECULES. *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 117. 1995. P. 5179–5197.DOI:10.1021/ja955032e
21. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R. MOLECULAR DYNAMICS WITH COUPLING TO AN EXTERNAL BATH. *J. Chem. Phys.* Vol. 81. 1984. P. 3684–3690.DOI: 10.1063/1.448118
22. Bykov D., Petrenko T., Izsák R., Kossman S., Becker U., Neese F. EFFICIENT IMPLEMENTATION OF THE ANALYTIC SECOND DERIVATIVES OF HARTREE-FOCK AND HYBRID DFT ENERGIES: A DETAILED ANALYSIS OF DIFFERENT APPROXIMATIONS. *Mol. Phys*. 2015. 113. P. 1961. DOI: 10.1080/00268976.2015.1025114
23. Temnov V.A. Tekhnologiya produktov pchelovodstva [Technology of beekeeping products]. Moskva: «Kolos». [Moscow: «Kolos».], 1967. P. 192. (In Russ.)

24. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR - X izd. [State Pharmacopoeia of the USSR. – X ed.]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine], 1968. p. 597. (In Russ.)
25. Greiner M., Sonnleitner B., Mailänder M., Briesen H. MODELING COMPLEX AND MULTI-COMPONENT FOOD SYSTEMS IN MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS ON THE EXAMPLE OF CHOCOLATE CONCHING. *Food Funct.* N. 5. 2014. P. 235-242.DOI: 10.1039/c3fo60355e
26. Feller S.E. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF LIPID BILAYERS. *Current Opinion in Colloid & Interface Science.* Vol. 5. 2000. P. 217-223. DOI: 10.1016/S1359-0294(00)00058-3
27. Rapaport D.K. ISKUSSTVO MOLEKULYARNOY DINAMIKI [THE ART OF MOLECULAR DYNAMICS]. Izhevsk: IKI [Izhevsk: ICS], 2012. P. 632. (In Russ.)
28. Miyamoto H., Rein D.M., Kazuyoshi U., Yamane C., Cohen Y. MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF CELLULOSE-COATED OIL-IN-WATER EMULSIONS. *Cellulose.* Vol. 24. Is. 7. 2017. P. 2699–2711. DOI: 10.1007/s10570-017-1290-1
29. Leo D., Maranon J. CONFINED WATER/OIL INTERFACE. MOLECULAR DYNAMICS STUDY. *J. Mol. Struct. (Theochem)*. Vol. 672. 2004. P. 221–229. DOI: 10.1016/j.theochem.2003.11.032
30. Sedghi M., Piri M., Goual L. ATOMISTIC MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF CRUDE OIL/BRINE DISPLACEMENT IN CALCITE MESOPORES. *Langmuir*. 2016. Vol. 32. P. 3375–3384.DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b04713.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы:

Полковникова Юлия Александровна *– кандидат фармацевтических наук, доцент ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». Область научных интересов: лекарственные формы, микрокапсулы, пролонгирование, биофармацевтические исследования. E-mail: Juli-polk@mail.ru.*

Глушко Александр Алексеевич *– кандидат фармацевтических наук, преподаватель Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: компьютерная химия, разработка программного обеспечения для молекулярного моделирования, молекулярный докинг, молекулярная динамика, QSAR. E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru*

Михайловская Ирина Юрьевна *– студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». Область научных интересов: лекарственные формы, микрокапсулирование, пролонгирование E-mail: 473435459m@gmail.com*

Кариева Ёқут Саидкаримовна *– доктор фармацевтических наук, доцент, зав. кафедрой технологии лекарственных форм Ташкентского фармацевтического института. Область научных интересов: мягкие лекарственные формы, гели, мази, основы-носители, математическое планирование эксперимента. E-mail: yosk@mail.ru*

Autors:

Polkovnikova Yulia Alexandrovna *– Candidate of Sciences (Pharmacy), docent of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Voronezh State University". Research interests: dosage forms, microcapsules, prolongation, biopharmaceutical research. E-mail: juli-polk@mail.ru*

Glushko Alexander Alexeevich *– Candidate of Sciences (Pharmacy), Lecturer of the Department of Inorganic, Physical and Colloidal Chemistry of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: computer chemistry, software development for molecular modeling, molecular docking, molecular dynamics, QSAR. E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru*

Mikhailovskaya Irina Yurievna *– student of the Faculty of Pharmacy of Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Voronezh State University". Research interests: dosage forms, microencapsulation, prolongation. E-mail: 473435459m@gmail.com*

Kariyeva Yoshut Saidkarimovna *– Doctor of Sciences (Pharmacy), associate professor, head. Department of Technology of Medicinal Forms of Tashkent Pharmaceutical Institute. Research interests: soft dosage forms, gels, ointments, carrier bases, mathematical experiment planning. E-mail: yosk@mail.ru*

Поступила в редакцию: 15.06.17
Отправлена на доработку: 10.07.17
Принята к печати: 08.08.17

Received: 15.06.17
Sent back for revision: 10.07.17
Accepted for publication: 08.08.17

УДК 355.123.6:355.687(985)

ВЛИЯНИЕ ОСОБЫХ МЕДИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ АРКТИКИ НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ И ВОИНСКИХ ЧАСТЕЙ МЕДИЦИНСКИМ ИМУЩЕСТВОМ

Ю.В. Мирошниченко[1], В.Н. Кононов[1], Е.О. Родионов[1], О.З. Мустаев[2], Е.А. Солдатов[1], М.Л. Чувашев[1], И.В. Клочкова[1]

[1] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова,
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
[2] Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации,
119160, Россия, Москва, ул. Знаменка, 19
E-mail: rodionov_eo@mail.ru

Опыт проведения лечебно-эвакуационных мероприятий в вооруженных конфликтах показывает, что особые медико-географические условия Арктики оказывают выраженное, преимущественно неблагоприятное, влияние и на способы ведения боевых действий, и на медицинское обеспечение раненых и больных, в том числе на обеспечение соединений и воинских частей Вооруженных Сил Российской Федерации медицинским имуществом. ***Целью исследования*** *являлось определение путей совершенствования оснащения медицинских подразделений межвидовой группировки войск (сил) в Арктической Зоне Российской Федерации.* ***Материалы и методы.*** *Теоретическую и методологическую основу исследования составили труды отечественных ученых в области совершенствования порядка оказания медицинской помощи и выполнения других медицинских мероприятий в условиях низкой температуры окружающего воздуха. В исследовании использовались такие методы, как ретроспективный; логический; структурно-функциональный анализ и др.* ***Результаты и обсуждение.*** *В ходе исследования выделены особые медико-географические факторы Арктики, установлено их влияние на обеспечение медицинским имуществом соединений и воинских частей. Рассмотрены мероприятия по сохранению качественного состояния лекарственных средств и медицинских изделий в Арктике, определен порядок их использования, а также установлены требования к их транспортированию. Определены перспективные средства развертывания медицинских подразделений в Арктике. Приведены результаты анализа влияния условий Арктической зоны Российской Федерации на потребность соединений и воинских частей Вооруженных Сил в медицинском имуществе.* ***Заключение.*** *По результатам исследования установлены наиболее актуальные направления развития и совершенствования организации обеспечения медицинским имуществом соединений и воинских частей Вооруженных Сил Российской Федерации в Арктической Зоне.*

Ключевые слова: *Арктическая зона, комплекты медицинского имущества, комплектно-табельное оснащение, медицинское обеспечение, полевые условия, средства развертывания*

THE INFLUENCE OF THE ARCTIC SPECIAL MEDICAL AND GEOGRAPHICAL CONDITIONS ON THE OPERATIONAL AND COMBAT UNITS' MEDICAL LOGISTICS

Ju.V. Miroshnichenko[1], V.N. Kononov[1], E.O. Rodionov[1], O.Z. Mustaev[2], E.A. Soldatov[1], M.L. Chuvashev[1], I.V. Klochkova[1]

[1] Russian Military Medical Academy,
6, Akademika Lebedeva Str., Saint-Petersburg, Russia, 194044
[2] Main Military Medical Directorate of the Russian Federation Defense Ministry, 19,
Znamenka Str., Moscow, Russia, 119160
E-mail: rodionov_eo@mail.ru

Для цитирования:
Мирошниченко Ю.В., Кононов В.Н., Родионов Е.О., Мустаев О.З., Солдатов Е.А., Чувашев М.Л., Клочкова И.В. ВЛИЯНИЕ ОСОБЫХ МЕДИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ АРКТИКИ НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ И ВОИНСКИХ ЧАСТЕЙ МЕДИЦИНСКИМ ИМУЩЕСТВОМ.
Фармация и фармакология. 2017;5(4):368-379.
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-368-379
© Мирошниченко Ю.В., Кононов В.Н., Родионов Е.О., Мустаев О.З., Солдатов Е.А., Чувашев М.Л., Клочкова И.В., 2017.

For citation:
Miroshnichenko Ju.V., Kononov V.N., Rodionov E.O., Mustaev O.Z., Soldatov E.A., Chuvashev M.L., Klochkova I.V.
THE INFLUENCE OF THE ARCTIC SPECIAL MEDICAL AND GEOGRAPHICAL CONDITIONS ON THE OPERATIONAL AND COMBAT UNITS' MEDICAL LOGISTICS.
Pharmacy&Pharmacology. 2017;5(4):368-379. (In Russ.)
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-368-379

The experience of the medical evacuation activities in armed conflicts shows that the Arctic special medical and geographical conditions have expressed mainly negative impact on the methods of conducting military operations and medical care of the wounded and sick, including the Russian Federation Military Forces operational and combat units` medical logistics. ***The aim*** *of the study was to identify the ways to improve the equipment of medical units of interspecific group of troops (forces) in the Russian Federation Arctic zone.* ***Materials and methods.*** *The theoretical and methodological basis of the research was the works of Russian scientists in the field of improving the order of rendering medical assistance and performing other medical measures in conditions of low ambient temperature. The study used such methods as retrospective; logical; structural and functional analyses and others.* ***Results and discussion.*** *In the course of the study special medical and geographic factors of the Arctic were identified, and their influence on the operational and combat units' medical logistics was established. The measures to preserve the quality of medicines and medical products in the Arctic are considered, the order of their use is determined, and the requirements for their transportation are established. Prospective means of deploying medical units in the Arctic have been identified. The impact analysis results of the Russian Federation Arctic zone conditions on the need of Military Forces operational and combat units in medical property are given.* ***Conclusion.*** *Based on the results of the study, the most relevant areas for the development and improvement of the organization of Russian Federation Military Forces operational and combat units` medical logistics in the Arctic Zone have been established.*

Keywords: *Arctic zone, medical equipment sets, complete-standard-issue equipment, health service support, field conditions, deployment tools*

Введение. Географически Арктикой считаются те части суши и водных пространств, которые расположены севернее полярного круга (66°33´ северной широты). Иногда границы Арктики связывают с положением на карте изотермы июля, равной +10°С. Общепринятых границ Арктики не существует [1]. Территория Арктической зоны Российской Федерации (АЗ РФ) − 4386,6 тыс. км^2, что составляет 25,7% от общей площади страны [2].

До начала XX в. в северных районах боевые действия практически не велись из-за суровых условий. Но уже в 1918 г. Кольское Заполярье стало ареной ожесточенных боев (иностранная военная интервенция в России (1918−1921 гг.), советско-финская война (1939−1940 гг.), Петсамо-Киркинесская операция 14-й армии Карельского фронта в Великой Отечественной войне (1944 г.), которая входит в число так называемых «десяти сталинских ударов»[1] [3].

Как показал опыт проведения лечебно-эвакуационных мероприятий в перечисленных вооруженных конфликтах, особые медико-географические условия Арктики, в том числе суровый климат северных районов, резкая пересеченность местности, густая сеть водоемов (рек, ручьев, озер, проток, болот), высокая степень заболоченности, стояние грунтовых вод, слабо развитая сеть наземных коммуникаций при почти полной непроходимости местности для автотранспортных средств летом, густой гидрографической сети и тайги и т.д., оказывают выраженное, преимущественно неблагоприятное влияние и на способы ведения боевых действий, и на медицинское обеспечение, в том числе на обеспечение соединений и воинских частей Вооруженных Сил Российской Федерации (ВС РФ) медицинским имуществом (МИ) [4].

Целью исследования являлось определение путей совершенствования оснащения медицинских подразделений межвидовой группировки войск (сил) в Арктической Зоне Российской Федерации.

Материалы и методы. Теоретическую и методологическую основу исследования составили труды отечественных ученых в области совершенствования порядка оказания медицинской помощи и выполнения других медицинских мероприятий в условиях низкой температуры окружающего воздуха. В исследовании использовались такие методы, как: ретроспективный, логический, структурно-функциональный анализ и др.

Результаты и обсуждение. В настоящее время для защиты национальных интересов в АЗ РФ создана межвидовая группировка войск (сил), в задачи которой входит: патрулирование прибрежной зоны, охрана объектов и территорий вдоль берегов Северного Ледовитого океана, обеспечение прохода и сопровождение кораблей по Северному морскому пути, а также демонстрация военного присутствия в Арктике. Основные силы создаваемой группировки войск (сил) в Арктике дислоцируются (базируются) как на материковой части, так и на архипелагах и островах Северного Ледовитого океана. Кроме того, на островах Земли Александра I (Архипелаг Франца-Иосифа), Новой земле, острове Врангеля Шмидта развернуты радиолокационные посты и пункты наведения авиации. При проведении лечебно-эвакуационных мероприятий в указанных районах особые медико-географические условия Арктики будут оказывать выраженное, преимущественно неблагоприятное, влияние и на способы ведения боевых действий, и на медицинское обеспечение раненых и больных, в том числе на обеспечение соединений и воинских частей ВС РФ МИ.

К наиболее важным медико-географическим факторам АЗ РФ следует отнести следующие:

[1] Общее название ряда стратегических наступательных операций в Великой Отечественной войне, проведенных в 1944 г. войсками Рабоче-крестьянской Красной армии. Как идеологема, прославляющая Сталина, термин «десять сталинских ударов» перестал использоваться в советской литературе и публицистике вскоре после смерти Сталина.

Природные факторы:

– низкая отрицательная температура окружающей среды на протяжении большей части года (6…9 месяцев);

– отрицательные температуры воздуха и почвы в летний период (заморозки, температура опускается до –3 …–5°С);

– сильные продолжительные холодные ветра, вызывающие снежные метели, пургу (так, например, на Мурманском берегу каждый третий день (122 дня в году) скорость ветра превышает 15 м/с);

– высокая влажность воздуха, особенно в летний сезон года;

– глубокий снежный покров на протяжении большего времени года;

– обилие водоемов: озер, рек, болот – летом;

– полярная ночь и полярный день, сопровождающиеся контрастами солнечной радиации – от ничтожного светового потока зимой до светового излишества летом;

– отсутствие древесной растительности в природной зоне типичных тундр.

Социально-экономические факторы:

– низкая плотность населения, малое количество населенных пунктов;

– слабо развитая сеть наземных коммуникаций при почти полностью непроходимой местности вне дорог для колесной техники (летом из-за заболоченности, большого количества различных водоемов, на некоторых участках из-за завалуненности, зимой из-за глубокого снежного покрова);

– особенности и порядок обеспечения населения и войск продовольствием (консервы, соления, копчености, сушеные овощи и фрукты) приводят к развитию у военнослужащих гипо- и авитаминозов, снижающих общую резистентность, в том числе иммунитет, и работоспособность личного состава.

Медико-санитарные факторы:

– небольшое количество и рассредоточенность соединений и воинских частей ВС РФ (протяженность береговой черты АЗ РФ около 18 тыс. км);

– неудовлетворительное санитарное состояние большинства сельских населенных пунктов;

– большое количества гнуса в летний период (комары, мокрецы, мошки, слепни, являющиеся переносчиками инфекционных заболеваний и раздражителями человеческого организма) и др.

Особенности использования МИ для устранения угрожающих жизни состояний и проведения лечебно-эвакуационных мероприятий обусловлены подходами к медицинскому обеспечению войск (сил) в условиях АЗ РФ (рис. 1):

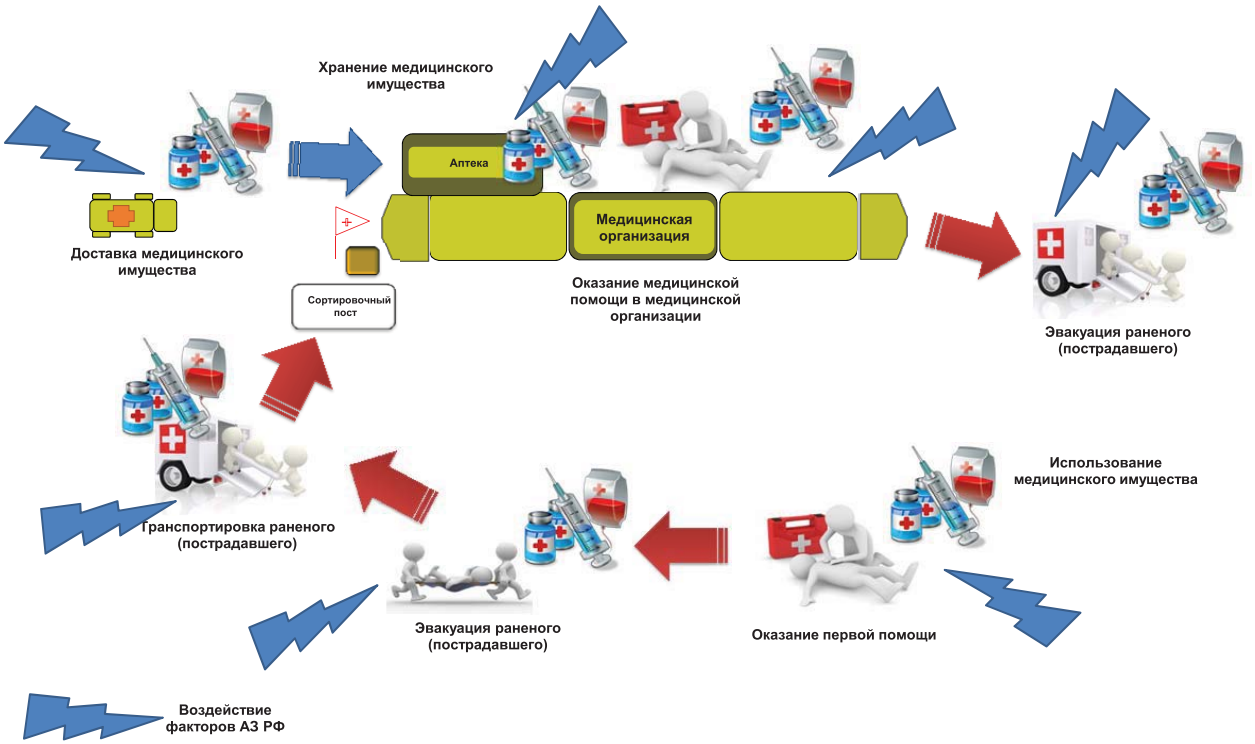


Рисунок 1 – Особенности использования МИ в условиях АЗ РФ

При оказании первой помощи раненым (пострадавшим) используется минимальный набор лекарственных средств и медицинских изделий. Главное на этом этапе – устранить угрожающие жизни состояния и в кратчайшие сроки эвакуировать раненого (пострадавшего). При этом используемое на этом этапе МИ должно быть пригодно к использованию при экстремально низкой температуре воздуха.

Медицинские мероприятия, проводимые при доставке раненых к санитарному транспорту, предусматривают использование МИ для сохранения жизненно-важных функций организма (проведение инфузионной терапии, искусственная вентиляция

легких и др.). На этом этапе также необходимы средства обогрева раненых и больных.

При транспортировке раненых и больных в медицинские подразделения соединений, воинских частей и военно-медицинские организации (далее – медицинские подразделения) помощь, при необходимости, оказывается медицинским персоналом внутри транспорта при положительной отметке температуры воздуха, поэтому специального МИ на этом этапе не требуется.

При выполнении задач медицинскими подразделениями в стационарных условиях увеличивается расход некоторых групп лекарственных средств – для лечения холодовых поражений (отморожений, замерзаний), профилактики и лечения простудных заболеваний и др.

При отсутствии возможности размещения в капитальных строениях важную роль будет играть правильный выбор и использование средств развертывания медицинских подразделений в полевых условиях.

Важную роль в сохранении качественного состояния лекарственных средств и медицинских изделий играет их правильная транспортировка (доставка), которая в условиях Арктики может проводиться на протяжении сотни километров и с использованием различного, не всегда специально-оборудованного транспорта.

Качественное состояние большинства лекарственных средств и медицинских изделий при их нахождении на открытом воздухе может ухудшиться под воздействием низкой температуры, высокой влажности, а также яркого освещения. Некоторые лекарственные препараты разлагаются при низких температурах, которые ускоряют выведение кристаллов вещества из растворов, разрушают коллоидные и эмульсионные системы, иногда способствуют полимеризации и протеканию других химических процессов. В результате замораживания и последующего оттаивания необратимо изменяют свои физико-химические свойства различные препараты в жидкой лекарственной форме. Особую опасность воздействие низких температур представляет для препаратов, при замораживании и оттаивании которых нарушается герметичность потребительской тары.

Большинство из перечисленных требований по сохранению качественного состояния лекарственных средств и медицинских изделий в Арктике достигается за счет использования комплектно-табельного оснащения (КТО) медицинской службы ВС РФ − аптечек, сумок медицинских, комплектов МИ, наборов и укладок медицинских, специально разработанных для полевых условий, принятых на снабжение[1] и включенных в нормы снабжения соответствующих соединений и воинских частей[2] [5]. В настоящее время КТО поставляется в войска в рамках выполнения государственного оборонного заказа и неоднократно использовалось специалистами медицинской службы, в т.ч. при экстремально низкой температуре воздуха (рис. 2) [3, 6].

Рисунок 2 – Оценка устойчивости наборов медицинских к воздействию отрицательной температуры воздуха, Хабаровск, 2016 г.

При оказании медицинской помощи в условиях Арктики для предупреждения холодовых поражений потребуется утепление ран, ожогов и обнаженных участков тела перевязочным материалом (ватно-марлевыми подушечками, толстым слоем компрессионной ваты и др.). Средствами защиты от холода и

[1] Приказы Министра обороны Российской Федерации от 21 мая 2011 г. № 744, Начальника вооружения Вооруженных Сил Российской Федерации − заместителя Министра обороны Российской Федерации от 19 июня 2010 г. № 65 и др.

[2] Приказы Министра обороны Российской Федерации от 18 декабря 2012 г. № 3740; от 12 августа 2013 г. № 590; от 14 августа 2014 г. № 575; от 18 марта 2015 г. № 147; от 18 сентября 2015 г. № 535 и др.

обогрева должны оснащаться и подразделения сбора и эвакуации раненых. Эти обстоятельства приводят к повышенной потребности в перевязочных средствах, грелках, в т.ч. химических, а также накидках медицинских.

Территория АЗ РФ относится к числу слабозаселенных районов страны. В городах и крупных населенных пунктах сельского типа капитальные строения могут быть использованы для размещения медицинских подразделений. Развертывание медицинских подразделений в Арктике вне капитальных строений потребует большой затраты сил и времени на расчистку площадок от снега, валунов, на утепление помещений, создание запасов топлива, добычу воды из замерзших водоемов и т.д. Поэтому при выборе мест развертывания медицинских подразделений в АЗ РФ необходимо учитывать рельеф местности, вид почвы и грунта, удаленность от источников воды, климат, сезон года и метеорологическую обстановку, растительность и животный мир, населенные пункты и транспортную сеть, а также другие, специфические для северных районов, факторы:

– глубокий *снежный покров*, затрудняющий подъезд транспортных средств, установку палаток, подвоз грузов и т.д. Расчистка мест развертывания палаток и путей подвоза от снега требует больших физических и временных затрат. Кроме того, уже расчищенные от снега площадки могут быть в короткие сроки засыпаны снегом и потребовать повторной расчистки;

– частый и сильный, нередко продолжительный и холодный ветер, не только затрудняющий установку палаток, но во время метелей и пурги (двойная – одновременно низовая и верховая метель) заметает снегом только что выполненную работу по очистке территории, наносит сугробы снега, затрудняет видимость и выполнение наружных работ.

Зима – самое продолжительное в Заполярье время года (более полугода). Снежный покров сохраняется в течение 7-9 месяцев, на отдельных горных вершинах и в ущельях – 11 месяцев, а в отдельные годы за короткое и прохладное лето снег местами не тает и остается еще на год. В этой связи снег и лед можно использовать, например, для постройки временных хранилищ для морозоустойчивого МИ.

Для подготовки местности в районах со скальным грунтом (использование взрывчатых веществ, окопных зарядов, инженерной техники) необходимо применять силы и средства инженерных подразделений соединений и воинских частей ВС РФ. Кроме того, в качестве строительного материала в этих районах можно использовать природный камень (для строительства временных укрытий).

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных мобильных средств развертывания медицинских подразделений в Арктике являются быстровозводимые медицинские модули на базе пневмокаркасных сооружений (ПКС) с повышенными термоизолирующими характеристиками [4]. ПКС представляют собой надувное сооружение арочного типа, состоящее из надувного вакуумного каркаса, тканевых обшивок (наружная и внутренняя), надувных дверей и днища. ПКС выполнен из прорезиненной с двух сторон ткани и состоит из арок, соединенных в единую конструкцию. Наружная и внутренняя обшивки ПКС выполнены из ткани СВМ (аналог кевлара), которая не поддерживает горение.

К настоящему времени медицинской службой ВС РФ уже проведен ряд испытаний ПКС, поставленных в рамках государственного оборонного заказа для оснащения медицинских рот бригад, медицинских отрядов соединений Воздушно-десантных войск и медицинских отрядов специального назначения, которые подтвердили актуальность их использования, в т.ч. для развертывания медицинских подразделений в Арктике [7].

Огромные площади Заполярья заняты внутренними водоемами. Глубина отдельных озер достигает 20 м. Большая часть озер зимой может быть использована в качестве посадочных площадок для авиации на ледовые аэродромы. Однако применение авиации ограничивается частыми туманами, метелями и снегопадами. Замерзшие водоемы могут служить хорошими, иногда кратчайшими и ровными автомобильными дорогами «зимниками». В теплые месяцы года реки и озера могут служить путями сообщения водными транспортными средствами и для посадки и взлета гидросамолетов.

В таких условиях МИ должно оберегаться от замерзания и воздействия влаги при транспортировке и доставке в медицинские подразделения, дислоцированные в АЗ РФ. Это во многом обеспечивается созданием «холодовой цепи» − постоянно функционирующей системы организационных и практических мероприятий, обеспечивающих оптимальный температурный режим хранения и транспортировки ЛС на всех этапах пути их следования от предприятия-изготовителя до потребителя [8].

Величина санитарных потерь в северных районах, по опыту Великой Отечественной войны, существенно не отличается от потерь в зоне умеренного климата. Тем не менее, при расчете потребности в МИ необходимо учитывать факторы, влияющие на величину и характер санитарных потерь в Арктическом регионе:

– выраженное неблагоприятное влияние ряда медико-географических факторов АЗ РФ на здоровье военнослужащих, обуславливающее специфику и более высокий уровень заболеваемости личного состава войск. Например, у вновь прибывших в северные районы людей в период острой адаптации к экстремальным факторам Севера отмечается повышенная потребность в сердечно-сосудистых препаратах, в том числе лекарственных средствах, нормализующих артериальное давление, в витаминах, особенно С, А, D, анальгетиках и спазмолитиках;
– повышенная потребность в некоторых группах

лекарственных средств при холодовых поражениях; фотоофтальмии (неспецифический конъюнктивит, вызванный действием на слизистую оболочку глаз ультрафиолетовых лучей весеннего или летнего солнца, особенно на снежной или ледовой поверхности); «простудных» заболеваниях (при тяжелых формах требуется значительное количество антимикробных средств); заболеваниях органов пищеварения; заболеваниях кожи и подкожной клетчатки, часто с трудом поддающихся лечению и т.д.;

– длительный период реконвалесценции при ранениях, нарушении опорно-двигательного аппарата; нарушении обмена веществ (водно-солевого, дефиците микроэлементов и др.); психастеническом состоянии, депрессии и т.д.;
– проблемы качества и доступности водоснабжения. Несмотря на кажущееся обилие и доступность воды в Арктике, чистой питьевой воды там почти нет. Наиболее опасными токсикантами считаются стойкие органические загрязнители и тяжелые металлы, в частности ртуть и ее соединения, например, метилированная ртуть, микропластик, а также радиоактивные вещества, производные азота, серы и ряд др. [9]. Помимо химических и физических контаминантов, талые воды содержат и разнообразные микроорганизмы, такие как грибы, бактерии и вирусы. Длительное употребление такой воды приводит к патологическим нарушениям, связанным с вымыванием солей из организма, нарушению вводно-солевого обмена и замедлению регенерации тканей;
– эпидемиология и инфекционные заболевания. В теплое время года (в Арктике – июль, август) в северных районах появляется массовое количество кровососущих двукрылых – комаров, мошек, мокрецов, слепней, оказывающих на человека отрицательное и психологическое, и патогенное влияние (зуд, бессонница и др.). Слюна мошек ядовита и может привести к общему отравлению. Кроме того, гнус (сборное название летающих кровососов), является переносчиком возбудителей более 150 инфекционных заболеваний, в том числе туляремии. Скученное размещение, упомянутый выше дефицит воды, вынужденное пребывание в большую часть времени в искусственной среде создают условия для размножения патогенных микроорганизмов и, как следствие, появлением таких инфекционных заболеваний, как боррелиоз, бруцеллез, хеликобактерная инфекция, гепатит, бактериальный менингит, туберкулез и прочие [9].

Подводя итоги следует сделать вывод о том, что наиболее актуальными направлениями развития и совершенствования организации обеспечения МИ соединений и воинских частей ВС РФ в АЗ РФ являются:

Разработка средств сохранения качественного состояния лекарственных средств и медицинских изделий, используемых при оказании медицинской помощи вне медицинских подразделений;

Разработка специализированных средств развертывания медицинских подразделений в полевых условиях;

Выбор подходящего транспорта и исследование возможности использования средств утепления при транспортировании и использовании МИ в Арктике;

Разработка норм и определение порядка обеспечения медицинским имуществом соединений, воинских частей и военно-медицинских организаций, дислоцированных в АЗ РФ.

Заключение. Реализация указанных направлений по совершенствованию организации обеспечения МИ соединений и воинских частей ВС РФ в Арктике будет не только способствовать повышению качества проведения лечебно-эвакуационных мероприятий, но и обеспечит готовность медицинских подразделений к выполнению задач по предназначению.

Introduction. Geographically the Arctic is considered to be those parts of land and water spaces that are located north of Arctic Circle (66°33' Northern Latitude). Sometimes the Arctic boundaries are associated with the position on the map of the July isotherm, equal to +10 ° C. There are no universally accepted Arctic boundaries [1]. The territory of the Russian Federation Arctic Zone (RF AZ) is 4386.6 thousand km^2, accounting for 25.7% of the country total area [2].

Until the early 20th century in the northern regions military operations were practically not carried out because of harsh conditions. But already in 1918 the Kola Peninsula Arctic Zone became the scene of fierce battles: foreign military intervention in Russia in 1918-1921, the Soviet-Finnish war of 1939-1940, the Petsamo-Kirkines operation of the 14th Karelian Front Army in the Great Patriotic War in 1944, one of the so-called "ten Stalin`s strokes"[1] [3].

As the experience of medical evacuation activities in these armed conflicts showed, special Arctic medical and geographical conditions, including the harsh climate of northern areas, steep terrain, thick reservoirs network (rivers, streams, lakes, creeks, marshes), a high degree of waterlogging, standing groundwater, poorly developed terrestrial communications network with almost complete obstruction areas for vehicles in summer, a dense hydrographic network and taiga, etc., have a pronounced, principally unfavorable influence on the methods of conducting military operations and on health service support, including the Russian Federation Military Forces

[1] The common name of a number of strategic offensive operations in World War II, held in 1944, the troops of the Workers 'and Peasants' Red Army. As ideologem glorifying Stalin, the term "Stalin's ten strikes" ceased to be used in the Soviet literature and journalism soon after Stalin's death.

(RF MF) operational and combat units` logistics with medical property (MP) [4].

The aim of the study was to identify ways to improve the interspecific group of troops (forces) medical units` equipment in the Russian Federation Arctic zone.

Materials and methods. The theoretical and methodological basis of the research was the works of Russian scientists in the field of improving the order of rendering medical aid and performing other medical activities in conditions of low ambient temperature. The research used such methods as retrospective, logical, structural-functional analysis, etc.

Results and discussion. At present an interspecific group of forces (forces) has been created to protect national interests in the RF AZ, whose tasks include patrolling the coastal zone, protecting objects and territories along the shores of the Arctic Ocean, providing passage and escorting ships along the Northern Sea Route, and demonstrating Russian Federation military presence in the Arctic. The main forces of the created group of troops (forces) in the Arctic are deployed (both based on the mainland, and on the archipelagos and islands of the Arctic Ocean). In addition, on the islands of the Land of Alexander I (Franz Josef Archipelago), the New Earth, Wrangel Island, Schmidt radar posts and points of guidance for aviation were deployed. During the treatment and evacuation activities in these areas, the Arctic special medical and geographical conditions will have a pronounced, principally unfavorable influence on the ways of warfare and health service support of the wounded and sick, including the RF MF operational and combat units` logistics with MP.

The following are the most important medical and geographical factors of the RF AZ:

Natural factors:

– *low negative* ambient *temperature* throughout most of the year (6 ... 9 months);

– *negative air and soil temperature in summer* (freezing temperature is –3 to –5°C ...);

– *strong prolonged cold* and *wind,* causing snowstorms, blizzards (for example, on the Murmansk shore every three days (122 days a year) the wind speed exceeds 15 m / s);

– *high humidity,* especially during the summer season;

– *deep snow* during most time of the year;

– *an abundance of water reservoirs:* lakes, rivers, marshes - in the summer;

– *polar night and polar day,* accompanied by solar radiation contrasts - from a tiny luminous flux in winter to a light excess in summer;

– *lack of woody vegetation* in the natural area of the typical tundra.

Socio-economic factors:

– *low population density,* a small number of settlements;

– *poorly developed network of ground-based communications* at almost impassable terrain off-road for wheeled vehicles (in summer due to waterlogging, a large number of different bodies of water, in some areas due to a large number of stones, in winter because of deep snow);

– *characteristics and procedure for providing the population and troops with food* (canned, salted, smoked, dried vegetables and fruits) lead to the development of hypo- and avitaminosis of military men, lowering the overall resistance, including the immune system, and availability of personnel.

Health factors:

– *small amounts of* the dispersed RF MF operational and combat units (the length of the coastline of RF AZ is about 18 thousand km);

– *poor sanitary conditions* of most rural settlements*;*

– *a large number of midges* in summer (mosquitoes, blackflies, horse flies that transmit infectious diseases and stimuli of a human body) and others.

The particular qualities of using MP for eliminating life-threatening conditions and carrying out medical evacuation activities are conditioned by approaches to troops (forces) medical logistics in the RF AZ conditions (Fig. 1):

In the provision of the first aid to the wounded (injured) a minimum set of medicines and medical products is used. The main thing at this stage is to eliminate life-threatening conditions and to evacuate the wounded (injured) as soon as possible. The MP used at this stage should be suitable for use at extremely low air temperatures.

Medical activities, carried out when delivering the wounded to sanitary transport, provide for the use of MP for the preservation of vital body functions (carrying out infusion therapy, artificial ventilation of the lungs, etc.). At this stage, the means of heating the wounded and sick are also needed.

When transporting the wounded and sick to the operational and combat units` medical units and military medical organizations (hereinafter referred to as medical units), assistance is provided, if necessary, by medical personnel inside the transport with a positive air temperature, so a special MP is not required at this stage.

When performing tasks by medical units under stationary conditions, the consumption of certain groups of medicines increases – for the treatment of cold lesions (frostbites, freezes), prevention and treatment of colds, etc.

If there is no possibility of placement in the capital structures, the correct choice and use of the means for deploying medical units in the field will play an important role.

In the Arctic an important role in maintaining the quality of medicines and medical products is played by their proper transportation (delivery), which can be carried out for hundreds of kilometers and using a different, not always specially equipped transport.

The qualitative state of most drugs and medical products when they are in the open air can deteriorate under the influence of low temperature, high humidity, and bright light [5]. Some drugs are decomposed at low temperatures, which accelerate the removal of substances from solutions, destroy colloid and emulsion systems, sometimes promote polymerization and the flow of other chemical processes. Different drugs in a liquid form ir-

 DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-368-379

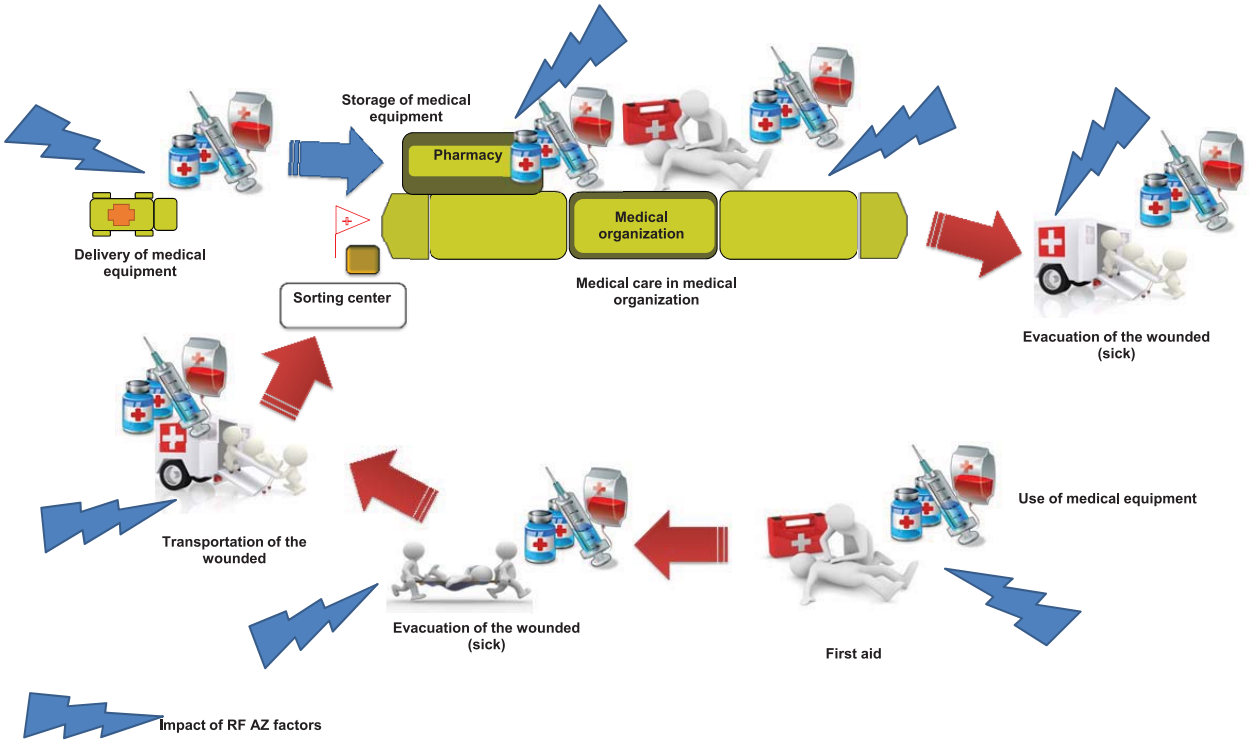


Figure 1 – The particular qualities of using MP in the RF AZ conditions

reversibly alter their physical and chemical properties as a result of freezing and subsequent thawing. The effect of low temperatures with freezing and thawing which breaks the tightness of consumer containers is of particular danger for preparations.

Most of these requirements to preserve the qualitative status of medicines and medical products in the Arctic are achieved by using RF MF Medical Service complete-standard-issue equipment (CSIE): first-aid kits, medical bags, medical kits and the kits specially designed for field conditions accepted for supply[1] and included in the supply norms of the relevant units and military units[2] [5].

At present, CSIE is supplied to the troops within the framework of the state defense order and has been repeatedly used by Medical Service specialists, incl. at an extremely low air temperature (Fig. 2) [3, 6].

Figure 2 – Assessment of the stability of medical kits to the effect of negative air temperature, Khabarovsk, 2016.

[1] orders of the Russian Federation Minister of Defense from May 21, 2011 № 744, the Chief of Armaments of the Armed Forces – Deputy Defense Minister of the Russian Federation on June 19, 2010 № 65 and others.

[2] orders of the Russian Federation Minister of Defense from December 18, 2012 number 3740; on August 12, 2013 № 590; on August 14, 2014 № 575; on March 18, 2015 № 147; on September 18, 2015 № 535, and others.

When providing medical care in the Arctic, to prevent cold lesions, wounds, burns and exposed areas of the body will require warming with dressings (cotton-cushion pads, thick layer of compression cotton wool, etc.). The units for the collection and evacuation of the wounded should be equipped with means of protection from cold and heating. These circumstances lead to an increased need for dressings, warmers, including chemical, as well as medical capes.

The territory of the RF AZ is among the sparsely populated regions of the country. In cities and large rural settlements, capital structures can be used to accommodate medical units. The deployment of medical units in the Arctic outside of the capital structures will require a great deal of effort and time to clear the sites of snow, boulders, insulation of premises, the creation of fuel reserves, the extraction of water from frozen reservoirs, etc. Therefore, when selecting places of deployment of medical units in the RF AZ it is necessary to take into account the terrain, soil and ground type, distance from water sources, climate, season of the year and the meteorological conditions, flora and fauna, human settlements and the transport network, as well as other factors specific for northern regions:

– *deep snow,* hinders access of vehicles, campers, supply of goods, etc. Clearing out the location of the deployment of tents and the way of transportation from snow requires a lot of physical and time costs. In addition, the snowfields already cleared can be quickly covered with snow and require re-clearing;

– *frequent and strong,* often *a long and cold wind,* not only hampering the installation of tents, but during snowstorms and blizzard (double – both grassroot and riding blizzard) sweeping the snow to the just cleaned up territory, causing snow drifts, complicating visibility and execution of outdoor works.

Winteris the longest season in the Arctic (more than six months). The snow cover lasts for 7–9 months, on individual mountain peaks and in the ravines for11 months, and sometimes during a short and cool summer the snow does not melt and remains for another year. That is why snow and ice can be used, for example, to build temporary storage facilities for frost-resistant MP.

To prepare the terrain in areas with rocky ground (use of explosives, trench charges, engineering equipment) it is necessary to use the forces and means of RF MF operational and combat units` engineering units. In addition, in these areas natural stone can be used as building material (for the construction of temporary shelters).

At present, the most promising of mobile medical units deployed in the Arctic are fabricated medical modules based on the pneumatic structures (PS) with improved thermal insulating characteristics. [4] PS is an inflatable structure of an arched type, consisting of an inflatable vacuum frame, fabric covers (external and internal), inflatable doors and the bottom. PS is made of rubberized fabric on both sides and consists of arches, connected in a single structure. The outer and inner plating of the PS are made of fabric (analogous to Kevlar), which does not support combustion.

By now the RF MF Medical Service has already conducted a series of tests of the PS delivered under the state defense order to equip brigade medical support company, Air Force medical support unit and special-purpose medical units, which confirmed the relevance of their use, including the deployment of medical units in the Arctic [7].

Huge areas of the Arctic are occupied by internal reservoirs. The depth of some lakes reaches 20 m. Most lakes in winter can be used as landing strips for aircraft in airports. However, the use of aircraft is limited by frequent fogs, blizzards and snowfalls. Frozen ponds can serve as a good, sometimes the shortest and straight roads, “winter roads”. During the warmer months, the rivers and lakes can serve as a means of communication and water vehicles for landing and take-off of the seaplanes.

In such circumstances, the MP must be protected against frost and moisture during transportation and delivery to the medical units stationed in RF AZ. This is greatly facilitated by the creation of “cold chain”, i.e. constantly functioning system of organizational and practical activities to ensure the optimum pharmaceutical storage and transportation temperature mode at all stages of their way from the manufacturer to the consumer [8].

By the experience of the Great Patriotic War, the value of sanitary losses in the northern regions is not significantly different from the losses in the temperate zone. However, when calculating the MP needs the factors affecting the size and character of sanitary losses in the Arctic region should be taken into account:

– the pronounced adverse effect of a number of medical and geographical factors on the health of servicemen in the Russian Federation’s AZ, which determines the specifics and a higher incidence of personnel. For example, newcomers to the northern regions have an increased need for cardiovascular drugs, including medications normalizing blood pressure, in vitamins, especially A, C, D, analgesics and antispasmodics during acute adaptation to extreme factors of the North;

– increased need for some groups of drugs for cold lesions; photo-ophthalmia (nonspecific conjunctivitis, caused by the action of ultraviolet rays of the spring or summer sun, especially on the snow or ice surface, on the mucous membranes of the eyes,); “Catarrhal” diseases (severe forms require a significant amount of antimicrobial agents); diseases of the digestive system; diseases of the skin and subcutaneous tissue, often difficult to treat, etc;

– a long period of reconvalescence in wounds, disorders of the musculoskeletal system; metabolic disorders (water-salt, micronutrient deficiencies, etc.); psychosthenic state, depression, etc.;

– quality and availability of water supply problems. Despite the apparent abundance and availability of water in the Arctic, there is almost no clean drinking water there. The most dangerous toxicants are persistent organic pollutants and heavy metals, in particular mercury and its compounds, for example, methylated mercury, microplastic, and radioactive substances, derivatives of nitrogen, sulfur and a number of others [9]. In addition to

chemical and physical contaminants, meltwater also contains a variety of microorganisms, such as fungi, bacteria and viruses. Prolonged use of such water leads to pathological disorders associated with leaching salts from the body, disrupting the introduction and salt metabolism and slowing the regeneration of tissues;

– epidemiology and infectious diseases. In the warm season (in the Arctic – July, August), a massive number of blood-sucking diptera appears in the northern regions - mosquitoes, midges, sluts and flies, which have negative psychological effects on the person and pathogenic effects (itching, insomnia, etc.). Saliva of Simuliidae is poisonous and can lead to general poisoning. In addition, the vile (the collective name of flying bloodsuckers), is the carrier of pathogens of more than 150 infectious diseases, including tularemia. Bored accommodation, the aforementioned water shortage, the forced stay in most of the time in an artificial environment create conditions for the multiplication of pathogenic microorganisms and, as a result, the appearance of such infectious diseases as borreliosis, brucellosis, Helicobacter pylori infection, hepatitis, bacterial meningitis, tuberculosis and others [9].

Summing up the results it should be concluded that the most relevant areas of development and perfection of the organization of RF MF operational and combat units` medical logistics in the Arctic Zone are:

Development of means to preserve the quality of medicines and medical products used in the provision of medical care outside medical units;

Development of specialized means of deploying medical units in the field;

Selection of suitable transport and study of the possibility of using thermal insulation during transportation and use of MP in the Arctic;

Developing allowance lists and determining the procedures for medical logistics of operational and combat units and military medical organizations stationed in the RF AZ.

Conclusion. Implementation of these areas to improve the organization providing MI formations and military units of the Armed Forces in the Arctic will not only help improve the quality of medical-evacuation activities, but also ensure the availability of medical units to perform intended tasks.

Библиографический список

1. Гудовских Н.С., Кузнецов В.В. КТО ПОДЕЛИТ АРКТИКУ? // *Вестник акад. воен. наук.* 2012. Т. 41. № 4. С. 4–12.
2. Образцов Л.Н. Медицинская экология Европейского севера России. СПб: ВМА. 1998. 258 с.
3. Мирошниченко Ю.В., Родионов Е.О., Кононов В.Н., Меркулов А.В. ОРГАНИЗАЦИЯ СНАБЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКИМ ИМУЩЕСТВОМ МОБИЛЬНЫХ СПЕЦИАЛЬНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ ВС РФ // *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2014. Т. 2. № 1. С. 57.
4. Юдин А.Б., Шестаков С.В., Артемьев Н.А., Чувашев М.Л. ВОЙСКОВЫЕ ИСПЫТАНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ОБРАЗЦОВ ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ МЕЖВИДОВОЙ ГРУППИРОВКИ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ // *Воен.-мед. журн.* 2016. № 3. С. 64–71.
5. Мирошниченко Ю.В. Бояринцев В.В., Бунин С.А., Кононов В.Н., Родионов Е.О. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКТОВ МЕДИЦИНСКОГО ИМУЩЕСТВА, НАБОРОВ И УКЛАДОК МЕДИЦИНСКИХ ПРИ ЛИКВИДАЦИИ МЕДИКО-САНИТАРНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.* 2014. № 3. С. 39–48.
6. Родионов Е.О. ПОДХОДЫ К ОСНАЩЕНИЮ ВОЕННЫХ АПТЕК В ПОЛЕВЫХ УСЛОВИЯХ // *Современная организация лекарственного обеспечения.* 2015. № 2. С. 66.
7. Мирошниченко Ю.В., Кононов В.Н., Родионов Е.О., Мустаев О.З., Костенко Н.Л., Бокач Н.В. ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ СРЕДСТВ РАЗВЕРТЫВАНИЯ И ОСНАЩЕНИЯ ОТДЕЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО СНАБЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОТРЯДА (СПЕЦИАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ) // *Воен.-мед. журн.* 2017. № 1. С. 58–60.
8. Вязьмина Т.М., Нигматуллин Р.Р. ВАЛИДАЦИЯ «ХОЛОДОВОЙ ЦЕПИ» (ДЛЯ ТЕРМОЛАБИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ) // *Гематология и трансфузиология.* 2012. № 5. С. 14–17.
9. Солдатов Е.А., Голота А.С., Корнилова А.А., Крассий А.Б., Левандо К.К., Чувашев М.Л., Шалахин Р.А. МЕДИЦИНСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ В АРКТИКЕ: 2015 г. // *Воен.-мед. журн.* 2016. № 5. С. 44–51.

References

1. Gudowski N.S., Kuznetsov V.V. KTO PODELIT ARKTIKU? [WHO WILL SHARE THE ARCTIC?] *Vestnik akad. voen. nauk* [*Bulletin Acad. Mil. Sciences*]. 2012. V. 41, N 4. P. 4–12. (In Russ.)
2. Obraztsov L.N. Meditsinskaya ekologiya Evropeyskogo severa Rossii [Environmental health of the European North of Russia]. SPb, VMA [SPb, RMMA]. 1998. 258 p. (In Russ.)
3. Miroshnichenko Yu.V., Rodionov E.O., Kononov V.N., Merkulov A.V. ORGANIZACIYA SNABZHENIYA MEDICINSKIM IMUSHCHESTVOM MOBILNYH SPECIALNYH PODRAZDELENIJ MEDICINSKOJ SLUZHBY VS RF [THE ORGANIZATION SUPPLIES MEDICAL SUPPLIES MOBILE SPECIAL UNITS OF THE ARMED FORCES MEDICAL SERVICE]. *Farmakoekonomika teoriya i praktika* [*Pharmacoeconomics: Theory and Practice*]. 2014. Vol. 2. No. 1. P. 57. (In Russ.)
4. Yudin A.B., Shestakov S.V., Artemev N.A., Chuvashev M.L. VOYSKOVYIE ISPYITANIYA PERSPEKTIVNYIH OBRAZTSOV TEHNICHESKIH SREDSTV DLYA PODRAZDELENIY MEDITSINSKOY SLUZHBYI

MEZHVIDOVOY GRUPPIROVKI ARKTICHESKOY ZONYI [SERVICE TESTING ADVANCED MODELS OF HARDWARE FOR THE UNITS OF THE MEDICAL SERVICE OF INTERSPECIFIC GROUPINGS ARCTIC ZONE]. *Voenno-medicinckii zhurnal* [*Military Medical Magazine*]. 2016. No. 3. P. 64–71. (In Russ.)

5. Miroshnichenko Yu.V., Boyarintsev V.V., Bunin S.A., Kononov V.N., Rodionov E.O. ISPOLZOVANIE KOMPLEKTOV MEDITSINSKOGO IMUSCHESTVA, NABOROV I UKLADOK MEDITSINSKIH PRI LIKVIDATSII MEDIKO-SANITARNYIH POSLEDSTVIY CHREZVYICHAYNYIH SITUATSIY [USING THE SETS OF MEDICAL EQUIPMENT, MEDICAL KITS AND PILINGS IN THE LIQUIDATION OF THE HEALTH CONSEQUENCES OF EMERGENCIES] *Med.-biol. i sots.-psihol. probl. bezopasnosti v chrezv. situatsiyah* [*Medico-biological and the social-psychological problems security exceedingly situations*]. 2014. No. 3. P. 39–48. (In Russ.)
6. Rodionov E.O. PODHODYI K OSNASCHENIYU VOENNYIH APTEK V POLEVYIH USLOVIYAH [Approaches to equipping military pharmacies in the field]. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya* [*Modern organization of drug supply*]. 2015. No. 2. P. 66. (In Russ.)
7. Miroshnichenko Yu.V., Kononov V.N., Rodionov E.O., Mustaev O.Z., Kostenko N.L., Bokach N.V. OPYIT ISPOLZOVANIYA SOVREMENNYIH SREDSTV RAZVERTYIVANIYA I OSNASCHENIYA OTDELENIYA MEDITSINSKOGO SNABZHENIYA MEDITSINSKOGO OTRYADA (SPETSIALNOGO NAZNACHENIYA) [EXPERIENCE IN THE USE OF MODERN MEANS OF DEPLOYMENT AND EQUIPPING OF A MEDICAL SUPPLY MEDICAL UNIT (SPECIAL PURPOSE)]. *Voenno-medicinckii zhurnal* [*Military Medical Magazine*]. 2017. Vol. 338. No. 1. P. 58–60. (In Russ.)
8. Vyaz'mina TM, Nigmatullin R.R. VALIDATSIYA «HOLODOVOY TSEPI» (DLYA TERMOLABILNYIH LEKARSTVENNYIH SREDSTV) [VALIDATION OF THE "COLD CHAIN" (FOR THERMOLABILE DRUGS)]. *Gematologiya i transfuziologiya* [*Hematology and transfusiology*]. 2012. No. 5. P. 14–17. (In Russ.)
9. Soldatov E.A., Golota A.S., Kornilov A.A., Crassiy A.B., Levando K.K., Chuvashev M.L., Shalahin R.A. MEDITSINSKOE OBESPECHENIE V ARKTIKE: 2015 G [MEDICAL SUPPORT IN THE ARCTIC: 2015]. *Voenno-medicinckii zhurnal* [*Military Medical Magazine*]. 2015. No. 5. P. 44–51. (In Russ.)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Мирошниченко Юрий Владимирович *– доктор фармацевтических наук, заместитель начальника по медицинскому снабжению, заслуженный работник здравоохранения РФ, профессор, полковник медицинской службы запаса, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. Область интересов: организация обеспечения медицинским имуществом войск (сил). ORCID: orcid.org/0000-0002-3645-2071. E-mail: miryv61@gmail.com.*

Кононов Владимир Николаевич *– кандидат фармацевтических наук, заместитель начальника кафедры военно-медицинского снабжения и фармации, доцент, полковник медицинской службы, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. Область интересов: организация обеспечения медицинским имуществом войск (сил).*

Родионов Евгений Олегович *– кандидат фармацевтических наук, заместитель начальника отдела хранения (медицинского имущества) – начальник учетно-операционного отделения фармацевтического центра, капитан медицинской службы, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. Область интересов: организация обеспечения медицинским имуществом войск (сил). ORCID: orcid.org/0000-0002-9992-7417. E-mail: rodionov_eo@mail.ru*

Мустаев Олег Зинурович *– кандидат биологических наук, заместитель председателя комитета – начальник отдела (военно-научного) Военно-научного комитета, доцент, полковник медицинской службы, Главное военно-медицинское управление*

Autors

Miroshnichenko Yuriy Vladimirovich *– Doctor of Sciences (Pharmacy), Deputy Chief of Medical Logistics, Honored Worker of Health, Professor, retired Colonel of the Medical Service, Russian Military Medical Academy. Research interests: the organization providing medical supplies of troops (forces). ORCID: orcid.org/0000-0002-3645-2071. E-mail: miryv61@gmail.com.*

Kononov Vladimir Nikolaevich *– Candidate of Sciences (Pharmacy), Deputy Head of the Medical logistics and Pharmacy Department, Associate Professor, Colonel of Medical Service, Russian Military Medical Academy.Research interests: organization providing medical supplies of troops (forces).*

Rodionov Evgeniy Olegovich *– Candidate of Sciences (Pharmacy), Head of the Accounting and Operations Department of the Pharmaceutical Center, Captain of the Medical Service, Russian Military Medical Academy. Research interests: organization providing medical supplies of troops (forces). ORCID: orcid.org/0000-0002-9992-7417. E-mail: rodionov_eo@mail.ru.*

Mustaev Oleg Zinurovich *– Candidate of Sciences (Biology), Deputy Chairman of the Committee – Head of the Department (Military-Scientific) of the Military Scientific Committee, Associate Professor, Colonel of Medical Service, The Main Military Medical Directorate of the Russian Defense Ministry. Research interests: Or-*

Министерства обороны Российской Федерации. Область интересов: организация обеспечения медицинским имуществом войск (сил).

***Солдатов Евгений Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры организации и тактики медицинской службы, профессор, полковник медицинской службы, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. Область интересов: организация медицинского обеспечения войск (сил).*

***Чувашев Максим Леонидович** – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры организации и тактики медицинской службы, подполковник медицинской службы, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. Область интересов: организация медицинского обеспечения войск (сил).*

***Клочкова Ия Владимировна** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры военно-медицинского снабжения и фармации, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. Область интересов: организация обеспечения медицинским имуществом войск (сил).*

ganization providing medical supplies of troops (forces).

***Soldatov Evgeniy Aleksandrovich** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Organization and Tactics of the Medical Service, Professor, Colonel of Medical Service, Russian Military Medical Academy. Research interests: Organization of medical support of troops (forces).*

***Chuvashev Maxim Leonidovich** – Candidate of Sciences (Medicine), leactor of the Department of Organization and Tactics of Medical Service, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Russian Military Medical Academy. Research interests: organization of medical support of troops (forces).*

***Klochkova Iya Vladimirovna** – Candidate of Sciences (Pharmacy), Senior Lecturer, Russian Military Medical Academy. Research interests: organization providing medical supplies of troops (forces). E-mail: klochkova_iya@mail.ru.*

Поступила в редакцию: 04.04.2017
Отправлена на доработку: 25.04.2017
Принята к печати: 05.05.2017

Received: 04.04.17
Sent back for revision: 25.04.2017
Accepted for publication: 05.05.2017

УДК 338.2

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНСТИТУТА ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОГО ПАРТНЕРСТВА В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.Л. Аджиенко[1], Н.Н. Косинова[2]

[1]Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11
[2]ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», 400066, Россия, г. Волгоград, Площадь Павших Борцов, 1
E-mail: nnn_05@mail.ru

Принятие управленческих решений, как на уровне организаций, так и на уровне отрасли в целом, невозможно без проведения стратегического анализа, который рассматривается как выполнение соответствующей функции управления, ориентированной на перспективу и имеющей высокий уровень неопределенности. Стратегический анализ предполагает исследование системы факторов, которые определяют будущее состояние института государственно-частного партнерства (ГЧП) в развитии сферы здравоохранения. В статье рассматривается стратегический анализ ГЧП в сфере здравоохранения как комплексное исследование положительных и отрицательных факторов, которые могут повлиять на эффективность развития института ГЧП в развитии сферы здравоохранения. Предложен ряд новых компонентов, дополняющих систему стратегического анализа ГЧП в сфере здравоохранения, сделаны соответствующие обобщения и выводы. ***Целью исследования*** *является изучение влияния стратегического анализа ГЧП в сфере здравоохранения на формирование стратегических направлений повышения эффективности использования института ГЧП в здравоохранении.* ***Материалы и методы.*** *В процессе достижения цели исследования были использованы методы стратегического и комплексного экономического анализа.* ***Результаты и обсуждение.*** *При проведенном нами стратегическом анализе ГЧП в сфере здравоохранения было выявлено, что в условиях недофинансирования стратегически важных областей народного хозяйства в экономической практике России и зарубежных стран создаются медицинские учреждения на основе ГЧП в целях модернизации и улучшения качества оказания публичных услуг. ГЧП является эффективным механизмом привлечения долгосрочных инвестиций, направленным на развитие сферы здравоохранения. Результаты нашего анализа состояния ГЧП в сфере здравоохранения Российской Федерации позволили выявить, что в настоящее время в этой сфере «на разных стадиях реализации находится более 70 проектов, из них уже на стадии строительства и эксплуатации – 61 проект. В рамках реализуемых ГЧП-проектов в сфере здравоохранения планируется привлечь инвестиции в размере 61 млрд. рублей, при этом общий объем частных инвестиций в ГЧП проектах достигает 57 млрд. рублей». Это является основой системного использования инструментария ГЧП для модернизации сферы здравоохранения и повышения уровня доступности и качества медицинских услуг.* ***Заключение.*** *Преимущества от применения стратегического анализа ГЧП сферы здравоохранения заключаются в росте результативности мероприятий по взаимодействию государства и частного бизнеса как особого вида сотрудничества с целью реализации долгосрочных инвестиционных проектов в сфере здравоохранения. Одной из основных функций стратегического анализа развития ГЧП в здравоохранении является разработка мероприятий по созданию условий для развития механизмов реализации ГЧП в сфере здравоохранения как на федеральном, так и на региональном и муниципальном уровнях.*

Ключевые слова: *стратегический анализ, государственно-частное партнерство, концессии, аутсорсинг в здравоохранении, инвестиционные проекты, объекты инфраструктуры*

Для цитирования:
Аджиенко В.Л., Косинова Н.Н.
СТРАТЕГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНСТИТУТА ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОГО ПАРТНЕРСТВА В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
Фармация и фармакология. 2017;5(4):380-400.
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-380-400
© Аджиенко В.Л., Косинова Н.Н., 2017.

For citation:
Adzhienko V.L., Kosinova N.N.
STRATEGIC ANALYSIS OF THE STATE-PRIVATE PARTNERSHIP INSTITUTE IN THE HEALTHCARE.
Pharmacy & Pharmacology. 2017;5(4):380-400. (In Russ.)
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-380-400

STRATEGIC ANALYSIS OF THE STATE-PRIVATE PARTNERSHIP INSTITUTE IN THE HEALTHCARE

V.L. Adzhienko[1], N.N. Kosinova[2]

[1]Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532
[2]Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066
E-mail: nnn_05@mail.ru

Management decisions, both at the enterprise level and at the industry level as a whole, is impossible without carrying out a strategic analysis, which is regarded as the performance of a corresponding management function that is perspective-oriented and has a high level of uncertainty. Strategic analysis involves researching the system of factors that determine the future state of the public-private partnership (PPP) in the development of health care. The strategic analysis of PPP in the healthcare sector as a complex study of positive and negative factors that may affect the efficiency of the development of the PPP institution in the development of the healthcare is under consideration in the article. A number of new components complementing the system of strategic analysis of PPPs in the healthcare were proposed, and generalizations and conclusions were made. ***The aim*** *of the research is to study the impact of the strategic analysis of PPPs in the sphere of healthcare on the formation of strategic directions for increasing the efficiency of using the PPP institution in healthcare.* ***Materials and methods.*** *In the process of achieving the research goal, methods of strategic and integrated economic analysis were used.* ***Results and discussion.*** *In our strategic analysis of PPP in the healthcare, it was revealed that under the conditions of underfunding national economy, medical institutions based on PPPs are being established in order to modernize and improve the quality of public services. PPP is an effective mechanism for attracting long-term investments aimed at the development of the health sector. The results of our analysis of PPP in the sphere of Russian healthcare made it possible to reveal that at present there are more than 70 projects in the process of implementation, 61 projects are already under construction and operation. Within the framework of the PPP-implemented healthcare projects, it is planned to attract investments of 61 billion rubles, while the total amount of private investments in PPP projects reaches 57 billion rubles. This is the basis for the systematic use of PPP tools for modernizing the healthcare sector and improving the accessibility and quality of medical services.* ***Conclusion.*** *The advantages of the application of the PPP strategic analysis in the sphere of healthcare is the increased effectiveness of interaction between the state and private business as a special type of cooperation with a view to implementing long-term investment projects in the sphere of healthcare. One of the main functions of the PPP strategic analysis in the sphere of healthcare is working out measures to create conditions for the implementation of PPPs in the sphere of healthcare both at the federal and regional levels.*

Keywords: *strategic analysis, public-private partnership, concessions, healthcare outsourcing, investment projects, infrastructure facilities*

Введение. Экономика, как любая сфера, включающая деятельность человека, постоянно развивается, эволюционирует. В процессе развития возникают новые формы финансовых решений для реализации инвестиционных проектов. Особенно тех, которые имеют для государства не только экономическое, но и социальное значение. Экономика России в этом плане не исключение. Внедрение современных форм финансирования социально-экономических проектов крайне актуально для экономики нашей страны, так как отрасли, традиционно находящиеся в государственной собственности, требуют значительных финансовых затрат, что не всегда соответствует состоянию государственного бюджета.

К таким отраслям относятся образование, здравоохранение, жилищно-коммунальное хозяйство, транспорт и дорожное хозяйство. Объекты, относящиеся к этим сферам хозяйственной деятельности, не могут быть приватизированы вследствие их социальной, экономической и стратегической значимости, соответственно не могут приносить прибыль.

Чтобы решить вопрос о недофинансировании стратегически важных объектов народного хозяйства, в мировой экономической практике создаются организационные формы на основе государственно-частного партнерства (ГЧП).

Целью исследования является изучение влияния стратегического анализа ГЧП в сфере здравоохранения на формирование стратегических направлений повышения эффективности использования института ГЧП в развитии сферы здравоохранения.

Для достижения цели необходимо решить следующие задачи:

- Изучить понятие стратегического анализа института ГЧП в сфере здравоохранения;
- Определить этапы и составляющие элементы стратегического анализа института ГЧП в сфере здравоохранения;
- Дать оценку влияния факторов внешней и внутренней среды на развитие ГЧП в здравоохранении;
- Разработать стратегические направления повы-

шения эффективности использования института ГЧП в здравоохранении.

Материалы и методы. Предмет исследования – финансово-экономические взаимоотношения государства и частного бизнеса при реализации проектов ГЧП в сфере здравоохранения. В процессе решения поставленных задач были использованы методы стратегического и комплексного экономического анализа.

При рассмотрении влияния факторов внутренней и внешней среды на развитие института ГЧП в здравоохранении был использован системный подход в анализе нормативно-правовых актов ГЧП в здравоохранении, организационных форм, моделей, отдельных инструментов ГЧП в зарубежных странах и российской практике.

Результаты и обсуждение. На современном этапе системное реформирование российского здравоохранения направлено на повышение качества предоставления медицинских услуг на основе стратегического управления отраслью. Несмотря на проведение модернизации здравоохранения, которое в последнее время осуществлялось по пути введения дополнительных источников финансирования в виде систем социального страхования, привлечения средств потребителей медицинских услуг и др., не были решены проблемы низкой экономической эффективности бюджетной сферы здравоохранения, ограниченности общественных ресурсов и т.д. Для решения этих проблем в мировой практике используется институт ГЧП.

В соответствии с положениями государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» до 2020 года «Основной целью ГЧП в сфере здравоохранения является развитие взаимодействия государственной и частной систем здравоохранения. Необходимо развивать вхождение в систему обязательного медицинского страхования (ОМС) частных медицинских учреждений использование концессионных соглашений, а также привлечение управляющих компаний в целях управления отдельными видами медицинских учреждений по различным аналитическим признакам» [1].

Стратегический анализ позволяет оценить факторы, оказывающие как позитивное, так и негативное влияние на развитие института ГЧП в сфере здравоохранения. Особенности процесса проведения такого анализа представлены на рисунке 1.

В современном понимании ГЧП – это особый вид сотрудничества государственного и частного секторов с целью реализации долгосрочного инвестиционного проекта в локальном, региональном, национальном и международном масштабах.

Бурное развитие многообразных форм ГЧП в экономике развитых стран, а в последнее время и развивающихся стран, широкое распространение этих форм в самых разных отраслях экономики позволяют практиковать форму взаимодействия государства и бизнеса как характерную черту современной рыночной экономики.

Рисунок 1 – Этапы проведения стратегического анализа ГЧП в сфере здравоохранения

Государство несет ответственность перед обществом за бесперебойное обеспечение публичными благами, чем и объясняется тенденция к сохранению ряда отраслей и производств в государственной собственности. В то же время, частному предпринимательству присущи мобильность, высокая эффективность использования ресурсов, склонность к инновациям.

Накопленный к настоящему времени арсенал форм и методов ГЧП позволяет при сохранении важнейших национальных объектов в государственной собственности передавать часть полномочий частному сектору. Имеются в виду такие функции, как сооружение, эксплуатация и содержание объектов производственной и социальной инфраструктуры, а также управление ими.

Таким образом, в традиционно государственную сферу экономики привносятся своего рода частные товары и услуги, что создает условия для эффективного функционирования указанных объектов оптимального управления, рационального использования ресурсов. Государство получает выгоду от увеличения связанных с проектом бюджетных доходов, а также от косвенных эффектов: оживления конъюнктуры и роста инвестиционной привлекательности регионов.

По нашему мнению, ГЧП в сфере здравоохранения – это взаимовыгодное сотрудничество органов государственной власти, органов местного самоуправления, частных и некоммерческих организаций, позволяющее обеспечить эффективное выполнение задач публично-правовых образований в сфере здравоохранения путем привлечения частных ресурсов для создания, реконструкции, управления содержания инфраструктуры здравоохранения или предоставления услуг [2].

Перед государственно-частным партнерством в здравоохранении стоит задача – сделать медицинскую помощь более доступной, а использование ресурсов здравоохранения более эффективным.

В концепции развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года модернизация здравоохранения названа одной из приоритетных задач государства. Но, значительная часть лечебно-профилактических учреждений у нас построена 30–40 лет назад.

По данным Минздрава России 32% больниц и 30% поликлиник требуют капитального ремонта, в них отсутствуют горячее водоснабжение, водопровод, автономное энергообеспечение, а 57% оборудования физически и морально устарело. По программе модернизации всего в ближайшие годы в стране необходимо построить около 500 больниц [3]. Для решения стратегических задач отрасли нужны инвестиции на сумму 0,8–1,0 трлн. рублей. В системе здравоохранения до 20% учреждений оказывают услуги в сферах, потенциально востребованных у частных инвесторов, а возможная сумма инвестиций составляет 250–270 млрд. рублей.

Помимо этого «в ряде субъектов РФ частные инвестиции привлекаются на строительство и эксплуатацию новых учреждений здравоохранения: онкологических диспансеров центров реабилитации, диализных и перинатальных центров. На эти объекты инфраструктуры существует платежеспособный спрос со стороны потребителей, что может гарантировать возврат инвестиций. Потенциал данного сегмента инвестиций оценивается экспертами в 50–70 млрд. рублей. В федеральных государственных учреждениях здравоохранения, по предварительным оценкам, текущая потребность в частных инвестициях составляет более 20 млрд. рублей» [4]. Решить эти проблемы можно с использованием механизма ГЧП.

Одним из важнейших факторов внешней среды, оказывающим влияние на развитие института ГЧП в здравоохранении является нормативно-правовое регулирование. Так, принятие Федерального закона от 13 июля 2015 года № 224-ФЗ «О государственно-частном партнерстве, муниципально-частном партнерстве в Российской Федерации и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» [5] предусматривает создание и/или модернизацию объектов медицинской инфраструктуры частными инвесторами для повышения качества предоставляемых населению услуг, допускает статус частной собственности на создаваемые или реконструируемые объекты инфраструктуры, инвестор обязан обеспечить их использование строго по целевому назначению.

По закону публичная сторона может принимать участие в проекте ГЧП через прямое софинансирование, предоставляя субсидию на реализацию проекта или государственную гарантию, а также принимать имущественное участие, в том числе предоставляя земельные, водные, лесные участки для создаваемого объекта. Кроме этого, предусмотрен механизм гарантии сохранения условий заключаемого контракта.

Вместе с подготовкой закона проводилась доработка концессионного законодательства. В июле 2014 года принят Федеральный закон № 265-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О концессионных соглашениях» и отдельные законодательные акты Российской Федерации» [6]. В результате внедрен механизм частной инициативы, позволяющий сократить сроки заключения концессионного соглашения с 12 до 10 месяцев в случае проведения конкурса и с 150 до 50 дней, если конкурс не проводится. Закон гарантирует окупаемость инвестиций концессионера и получение выручки, предусмотренной концессионным соглашением, предоставляет преимущественное право выкупа концессионером объекта концессионного соглашения.

Фактором внутренней среды, оказывающим непосредственное влияние на развитие института ГЧП в здравоохранении, является использование форм и моделей ГЧП.

В общепринятой всемирной практике выделены две формы сотрудничества: контрактная и институциональная. Институциональная форма предполагает создание совместных предприятий с участием государства и бизнеса. Контрактная форма стратегического партнерства – это заключение контракта на выполнение определенных функций относительно объекта здравоохранения.

Таблица 1 – Формы сотрудничества в сфере здравоохранения

Институциональная	Контрактная
Создание новой медицинской организации с совместным участием государства и бизнеса (государственные корпорации)	Концессия различные типы концессий), в т.ч. с правом передачи и без права передачи – медицинской организации частному партнеру
Создание некоммерческой организации в сфере здравоохранения (совместные предприятия, холдинги и трасты с государственной долей участия)	Контрактные формы включая аренду имущества (лизинг) и государственный заказ (заказ на поставку продукции для государственных нужд)
Создание управляющей компании для реализации и управления проектами в сфере здравоохранения	Контракты по государственным услугам и работам финансируемые частным сектором
Передача частной компании доли государственной медицинской организации (в том числе частичная приватизация акционирование)	Контрактные формы квази-государственно-частного партнерства (договор на оказание медицинских услуг частными организациями; договор о сотрудничестве; договор на выполнение вспомогательных функций медицинской организации (аутсорсинг)

По результатам анализа моделей государственно-частного партнерства в соответствии с международной классификацией (табл. 1) для здравоохранения в Российской Федерации рекомендуется использовать приведенные модели ГЧП контрактной формы.

Из существующих контрактных форм сотрудничества наибольшее распространение в инфраструктурных отраслях и социальной сфере (в том числе в здравоохранении), где необходимы приток частных инвестиций и высококвалифицированное управление, получили концессии.

Концессия (концессионное соглашение) – специфическая форма отношений между государством и частным партнером, особенность которой состоит в том, что государство (субъект РФ, муниципальное образование) в рамках партнерских отношений, оставаясь полноправным собственником имущества, составляющего предмет соглашения, уполномочивает частного партнера выполнять оговариваемые в соглашении функции и наделяет его соответствующими полномочиями. За пользование государственной или муниципальной собственностью концессионер вносит плату на условиях, оговоренных в концессионном соглашении. Право же собственности на оказанные по концессии услуги передается концессионеру.

В рамках концессии государство, прежде всего, является органом публичной власти. В этом качестве оно не просто предоставляет партнерам по соглашениям часть своих полномочий как собственника, но и делегирует им часть своих властных функций (исключительных суверенных прав). Исключительность (суверенность) характеристик прав, предоставляемых государством концессионеру (частному партнеру), заключается в том, что в рамках вида деятельности, на который он получает исключительное право, не допускается аналогичная деятельность любых третьих лиц, а также самого государства.

Источники финансирования концессии можно изобразить в виде следующей схемы (рис. 2).

Анализ нормативно-правовых актов позволяет выделить в сфере здравоохранения три вида концессий: на уже существующие объекты здравоохранения; на строительство или модернизацию объектов здравоохранения; на передачу объектов государственной собственности в управление частной управляющей компании. Так как в России действует закон «О концессионных соглашениях» принятие которого стало основой для использования механизмов ГЧП, целесообразно систематизировать финансовые обязательства каждой из сторон – концедента и концессионера (рис. 3).

Анализ зарубежного опыта использования механизма ГЧП является неотъемлемой составляющей для оценки влияния факторов на развитие ГЧП в здравоохранении.

В разных странах развитие ГЧП происходит различными темпами: если в Великобритании, Франции, Германии и Испании данный рынок уже достаточно сформирован, то другие страны еще только начали развивать такого рода партнерства.

Сравнительный анализ международных практик государственно-частного партнерства в здравоохранении свидетельствует о росте эффективности, снижении стоимости лечения и увеличении объема экономии государственных ресурсов в среднем на 10%.

Лидером в ГЧП в медицине выступает Великобритания. С 1992 года по 2014 год доля Великобритании в общеевропейском количестве проектов ГЧП составила 67%, а по их стоимости – 53%. В общем объеме сделок ГЧП в здравоохранении занимает 20%.

Государственно-частное партнерство в здравоохранении Великобритании развивается в двух направлениях – строительство и реконструкция основных фондов в отрасли и предоставление медицинских услуг. В 1992 году Правительство Великобритании представило частную финансовую инициативу как наиболее эффективную форму партнерства при приобретении публичных услуг. Суть такой британской формы ГЧП состояла в привлечении частных инвестиций для строительства крупных государственных объектов в здравоохранении, когда частный бизнес осуществляет строительство государственного объекта за счет собственных средств.

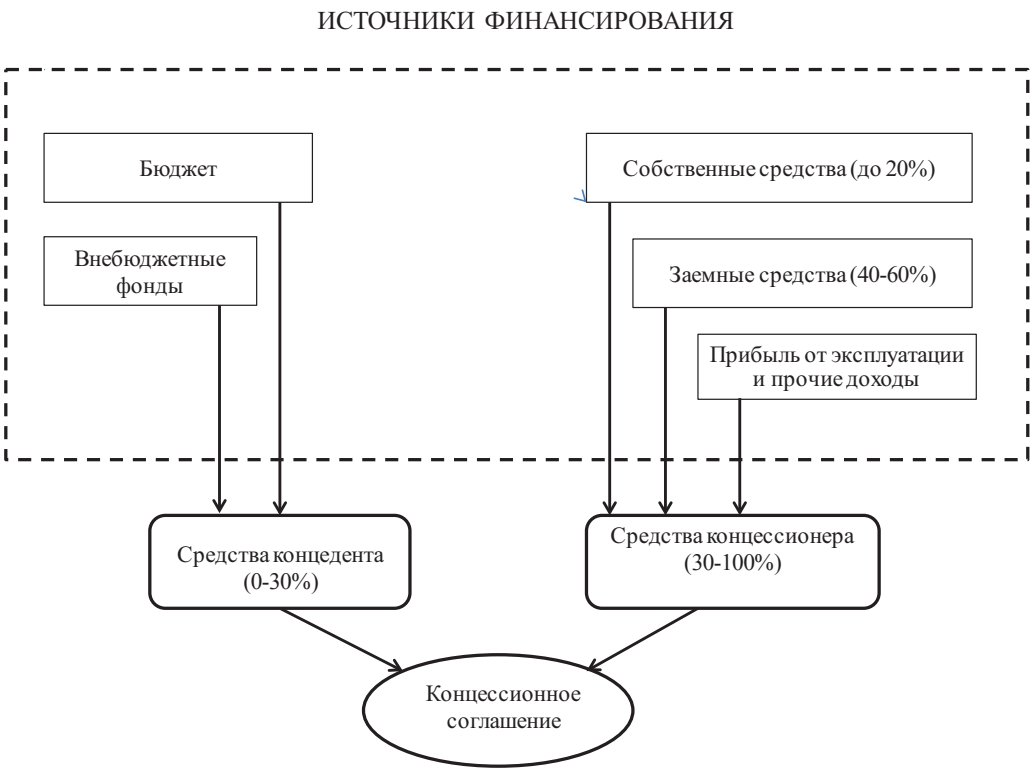


Рисунок 2 – Финансирования концессионного соглашения

Рисунок 3 – Финансовые обязательства участников концессионного соглашения

Государственно-частное партнерство в здравоохранении Великобритании развивается в двух направлениях – строительство и реконструкция основных фондов в отрасли и предоставление медицинских услуг. В 1992 году Правительство Великобритании представило частную финансовую инициативу как наиболее эффективную форму партнерства при приобретении публичных услуг. Суть такой британской формы ГЧП состояла в привлечении частных инвестиций для строительства крупных государственных объектов в здравоохранении, когда частный бизнес осуществляет строительство государственного объекта за счет собственных средств.

Компенсация расходов частного инвестора осуществляется впоследствии либо за счет доходов от эксплуатации, либо за счет платежей из бюджета. Во многих случаях частной финансовой инициативы инвестор привлекается к дальнейшей эксплуатации объекта вплоть до найма персонала. В Великобритании стоимость объектов частной финансовой инициативы, которая там является основной формой ГЧП в здравоохранении, составляет более 30 млрд. фунтов стерлингов. По данным британского Правительства, такие проекты обеспечивают 17% экономии бюджета страны.

В Германии в сфере ГЧП имеет распространение продажа государственных ЛПУ инвесторам за символическую сумму в обмен на обеспечение фиксированной суммы инвестиций и обязательства по выполнению государственного заказа. Это обусловило увеличение доли частных ЛПУ за последние 10 лет с 4% до 22%.

В Швеции заключаются соглашения с частными инвесторами на управление государственными госпиталями, осуществление скорой медицинской помощи предоставление услуг клинических лабораторий и прочих медуслуг. С момента внедрения практики ГЧП продолжительность ожидания диагностики и лечения сократилась на 30%, а стоимость ряда медуслуг значительно снизилась: по рентген-диагностике на 50%, по клиническим лабораторным услугам на 40%, по оказанию скорой помощи на 10% [7].

В Австралии, где в частную собственность передано около 50 госпиталей, распространены соглашения с частными инвесторами на оказание услуг по дизайну, строительству, владению и управлению новыми учреждениями. Основные условия контракта сроком на 15 лет включают обязательства обслуживать всех граждан по фиксированным расценкам и осуществлять контроль над качеством оказания медицинской помощи. В результате внедрения института ГЧП затраты на строительство новых ЛПУ упали на 20%, количество обслуживаемых пациентов выросло на 30%, продолжительность ожидания лечения сократилась на 30% [6].

Эти примеры отражают общую тенденцию – медицина становится привлекательной сферой приложения частного капитала, что облегчает задачи государства и идет на пользу потребителям медицинских услуг.

При формировании отечественной системы государственно-частного партнерства следует принимать во внимание опыт мировых лидеров по реализации проектов на основе ГЧП. Но при этом стоит учитывать, что каждая из рассматриваемых стран обладает собственной структурой публичного управления, а также собственным опытом развития системы государственно-частного партнерства, поэтому копирование отдельных элементов ГЧП-системы недопустимо. При оптимизации отечественной системы государственно-частного партнерства в целом, и отдельных ее элементов в частности, необходимо учитывать особенности развития партнерских отношений на федеральном уровне и на уровне отдельных субъектов Российской Федерации.

В российской экономике есть возможности заключать контракты жизненного цикла в строительстве и реконструкции объектов здравоохранения, привлекать частные российские и зарубежные компании к управлению объектами здравоохранения в рамках концессии.

Кроме того, есть инвесторы, которые готовы участвовать в проектах с доходностью 8-9%. За рубежом многие объекты здравоохранения строят и затем управляют ими крупные международные компании. При этом основные средства вкладывают в эти проекты частные инвесторы, государство выступает гарантом соблюдения всех договоренностей, включая возврат кредитов или доходность построенных и вошедших в эксплуатацию объектов. Это позволяет обеспечить население медицинской помощью там, где не хватает средств государства. С экономической точки зрения выгода несомненна: государство строит в 2, а то и более раз дороже, чем частный сектор. Существенна разница и для потребителя медицинских услуг – он сможет получить их быстрее и с более высоким качеством. На конец 2016 года в здравоохранении на разных стадиях в формате государственно-частного партнерства реализовывалось более 70 проектов, из них уже на стадии строительства и эксплуатации – 61 проект. В рамках реализуемых ГЧП-проектов в здравоохранении планируется привлечь инвестиций на сумму 61 млрд. рублей, общий объем частных инвестиций в ГЧП-проектах достигает – 57 млрд. рублей, что составляет около 10% от общего объема инвестиций в ГЧП-проектах во всех отраслях [4]. В настоящее время у подведомственных Минздраву России федеральных государственных учреждений на различных этапах подготовки находятся еще 15 инвестиционных проектов, в том числе:

– создание многопрофильного центра по оказанию амбулаторно-поликлинической помощи с использованием механизма концессии – в Москве;

– строительство консультативно-диагностической поликлиники и центра нефрологии и диализа путем заключения инвестиционного договора – в Самаре;

– организация офисного комплекса с размещением в нем учебных и клинических подразделений путем заключения инвестиционного договора – в Ростове-на-Дону;

– реконструкция аварийных зданий путем заключения инвестиционного договора – в Перми;

– создание медицинского центра с учебной базой с использованием механизма концессии – в Перми.

Среди субъектов, в которых эффективно используется механизм ГЧП можно выделить Республику Татарстан. Например, с ООО «АВА-Петер» заключено концессионное соглашение о реконструкции центра планирования семьи и репродукции сроком на 10 лет, что позволило республике обрести современное медицинское учреждение, которое будет заниматься проблемами сохранения и восстановления репродуктивного здоровья. С ООО «Клиника современной медицины HD» заключено 5 концессионных соглашений о создании и эксплуатации центров амбулаторного гемодиализа в Казани Набережных Челнах, Нижнекамске и Бугульме, что позволило обеспечить доступность данного вида помощи для населения республики. Кроме того, центр амбулаторного гемодиализа в Казани признан лучшим в России инфраструктурным проектом в социальной сфере в рамках Национальной премии в сфере инфраструктуры ROSINFRA.

За последние годы медучреждения страны получили много современного оборудования, но только 20% этого оборудования работают в полную силу. Причина в том, что не хватает подготовленных кадров, из-за чего многие центры не успевают использовать даже выделенные государством средства на высокотехнологичную медицинскую помощь. Так появился проект – образовательный центр высоких медицинских технологий в Казани, учрежденный в 2008 году. Это был первый образовательный центр ГЧП в мире. Региональные власти предоставили здание, обеспечили его капитальный ремонт и административную поддержку. Бизнес вложил свой опыт, в том числе и опыт проектного управления, и взял на себя операционные расходы. Бюджет центра в 15 млн. долл. был рассчитан на пять лет. Здесь проходят обучение врачи, медсестры, администраторы клиник. За время работы Центра уже подготовлено более 4000 врачей из 73 городов, для большинства из них обучение – бесплатное.

Положительные примеры использования ГЧП есть и в других регионах. В Самарской области на условиях концессии строится корпус центра экстракорпоральной гемокоррекции и клинической трансфузиологии. Объем частных инвестиций по завершении проекта должен составить не менее 350 млн. рублей.

В Москве заключена концессия с ЗАО «Юропиан Медикал Сентер» на реконструкцию, эксплуатацию и организацию четырех медицинских центров: позиционно-эмиссионной томографии; эндоваскулярной хирургии; перинатального и реабилитационного сопровождения – сроком на 49 лет.

В Новосибирской области на условиях концессии проводится реконструкция родильного дома и стоматологической поликлиники. Роддом будет оказывать высокотехнологичную специализированную медицинскую помощь по лечению бесплодия, и ежегодно 48 жительниц региона смогут получать ее бесплатно. Бесплатной стоматологической помощью воспользуются до 300 человек в год.

В качестве примеров соглашений о ГЧП на базе регионального законодательства можно привести создание в Хабаровском крае нефрологического центра Комсомольск-на-Амуре и строительство в Орловской области многопрофильного медицинского центра. По информации субъектов Российской Федерации реализация еще 29 проектов вынужденно сдерживалась ввиду отсутствия законодательства в сфере ГЧП.

Минздравом России в 2015 году подготовлен первый на федеральном уровне пилотный проект с использованием механизма концессии в сфере здравоохранения. Это создание на базе одного из объектов имущества Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна конкурентоспособных производств, чья продукция будет востребована в травматологии ортопедии и нейрохирургии [8].

В Волгоградской области реализация мероприятий по развитию государственно-частного партнерства в отрасли здравоохранения осуществляется в рамках региональной государственной программы «Развитие здравоохранения Волгоградской области до 2020 года», утвержденной Постановлением Правительства Волгоградской области от 30.04.2013 № 216-п «Об утверждении Программы развития здравоохранения Волгоградской области до 2020 года» [9]. В 2014 году 24 частные компании работали в системе обязательного медицинского страхования. Оказана медицинская помощь на сумму 42577,1 тыс. руб. В 2015 году в системе обязательного медицинского страхования работали 22 частные компании, за 8 месяцев ими оказана медицинская помощь на сумму 121954 тыс. руб. [10].

На территории Волгоградской области существуют частные медицинские организации, которые официально перешли на оказание бесплатной медицинской помощи за счет средств: федерального бюджета; бюджетов субъектов РФ и муниципального бюджета а также бюджетов Федерального фонда ОМС и территориальных фондов ОМС.

На сегодняшний день в Территориальной программе ОМС в г. Волгограде и Волгоградской области наиболее крупными частными организациями, оказывающими медицинскую помощь, являются общество с ограниченной ответственностью «Многопрофильный медицинский центр «Диалайн», ООО Научно-производственное объединение «Волгоградский центр профилактики болезней «ЮгМед» . Эти клиники имеют значительно больше преимуществ перед конкурентами, которые предоставляют аналогичный спектр услуг. Клиенты вышеназванных клиник могут получить по полису ОМС услуги, которые включены в базовую программу обязательного медицинского страхования.

Кроме того, оказание медицинской помощи полностью покрывается тарифом ОМС. В рамках территориальной программы ОМС гражданам на бесплатной основе предоставляется первичная медико-санитарная помощь, включая профилактическую скорая медицинская помощь специализированная медицинская помощь. Кроме того, развитие государственно-частного партнерства реализуется и в форме концессии. В частности, механизм государственно-частного партнерства позволил открыть гемодиализный центр. При этом объем негосударственных инвестиций для реализации этого проекта составил более 350 млн. рублей.

В июне 2016 года в Палласовском муниципальном районе в рамках реализации государственно-частного партнерства передан в концессию санаторий «Эльтон». Инвестор, выигравший конкурс на право заключения концессионного соглашения осуществит строительство спального корпуса на 270 мест, бани, плавательного бассейна. Объем инвестиций в проект составит 850 млн. рублей. Объект позволит оказывать качественные услуги доступные для всего населения.

Широкое распространение получила практика использования контрактных форм квази-государственно-частного партнерства в виде заключения договоров на выполнение вспомогательных функций медицинской организации с частным бизнесом (аутсорсинга).

В Волгоградской области две трети из имеющихся в распоряжении учреждений здравоохранения автотранспортных средств полностью изношены. Основу автопарка машин «Скорой помощи» в Волгоградской области составляют автомобили «Газель», которые при работе в сложных дорожных условиях Волгограда выходят из строя за два года. Приобрести новые кареты «Скорой помощи» за счет средств бюджета или Фонда обязательного медицинского страхования нет возможности. Покупка транспортной услуги у специализированных компаний позволила в рамках заключенных договоров обновить автопарк.

Новые микроавтобусы ориентированы на врачебные и фельдшерские бригады общего профиля и оснащены всем необходимым медицинским оборудованием (его стоимость составляет около 70% от стоимости автомобиля). Система климат-контроля создает комфортные условия для перевозимых врачей и пациентов в любое время года. Инвестор приобрел 95 специализированных микроавтобусов, общая стоимость инвестпроекта – 1,5 млрд рублей. Новые автомобили по договору Волгоград получил во втором квартале 2016 года, а расплачиваться за оказываемую ими услугу государство будет в последующие пять лет.

В медучреждениях региона активно развивается аутсорсинг питания и клининговых услуг. «Пилотным» проектом стала областная клиническая больница №1. Аутсорсинг организации питания позволил областной больнице существенно экономить средства, которые тратились на обеспечение работы пищеблока и прачечной. При этом качество питания заметно выросло, что положительно оценили пациенты. В 2016 году 39 из 68 круглосуточных лечебных стационаров региона перешли на организацию питания по аутсорсингу [11].

Выгоды от передачи непрофильных задач для медицинского учреждения заключаются в существенном снижении как нагрузки на персонал, так и в более эффективном управлении затратами на закупку, поддержку обслуживание и замену собственного оборудования и программного обеспечения. В конечном итоге заказчик избавляется от целого ряда нерешаемых в нынешних бюджетных условиях проблем. При этом самой важной на текущем этапе перехода к новой схеме отношений задачей станет выстраивание доверительных и ответственных отношений с подрядчиком, оказывающим услуги по аутсорсингу.

Концентрируясь на оказании непосредственно медицинских услуг, здравоохранение использует схему аутсорсинга во всех непрофильных процессах, например: техническое обслуживание медицинского оборудования; проведение лабораторных исследований; вывоз мусора и анатомических отходов; организация пропускного режима охрана и обеспечение общественного порядка на территории больниц; техническое обслуживание технологического оборудования пищеблока, лифтов, водоснабжения, канализации, стирка белья; обеспечение готовым питанием и др. Вместе с тем необходимо отметить, что во многих случаях избраны традиционные, шаблонные направления деятельности в сфере здравоохранения, в которых слабо задействован потенциал ГЧП. Например, мало внимания уделяется проблеме обучения кадров для работы с новой техникой в условиях новых стандартов и порядков, техническому сопровождению функционированию различной медицинской техники и информационных систем и т.п.

Поиск новых форм и возможностей взаимодействия власти и бизнеса продолжается. Создаются правовые условия для заключения контракта жизненного цикла на выполнение работ по проектированию и строительству объектов в сфере здравоохранения, а также инвестиционных договоров в отношении федеральной инфраструктуры здравоохранения.

Однако в России ГЧП развивается не такими быстрыми темпами, как в зарубежных странах, это можно объяснить субъективными факторами: низким уровнем правовой и хозяйственной компетентности органов власти, лоббизмом отдельных групп, слабостью институтов гражданского общества. Но есть и объективные причины, такие как отсутствие в России модели управления государственной собственностью.

Государство должно, как это сделано в других странах, посредством законодательства и иных правовых норм четко выделить границы своей ответственности перед обществом за имеющуюся у него собственность и определить на уровне федерального закона круг объектов, не подлежащих приватизации. Правовая неясность в этом вопросе способствует коррупции и приводит к появлению частной монополии на месте государственной монополии со всеми негативными последствиями для государства и общества.

Еще одним сдерживающим фактором развития ГЧП является наличие рисков при реализации проектов. Разделение рисков между государством и частным инвестором должно включаться в общие условия концессионного контракта и составлять его экономическую основу. Распределение рисков должно проводиться по принципу передачи их тем, кто умеет наиболее эффективно управлять рисками. Смысл ГЧП в основном заключается в достижении синергетического эффекта от партнерства.

Имеющийся на практике потенциал государственно-частного партнерства в сфере здравоохранения используется не в полной мере. Одной из главных причин этого является отсутствие сформированной системы управления развитием данного института

как на федеральном, так и на региональном уровне. В Стратегию субъектов РФ и муниципальных образований в настоящее время не включен практический опыт функционирующих проектов на основе государственно-частного партнерства, а именно принципы и механизмы взаимодействия органов власти и бизнеса, программно-целевого управления, финансирования и управления реализацией проектов государственно-частного партнерства. Зарубежный, а также опыт других регионов, необходимо формализовать в виде стратегических документов, которые должны включать совокупность форм, методов, инструментов управления проектами партнерства в сфере здравоохранения. Разработка и реализация такого механизма создаст объективные предпосылки для минимизации рисков и будет способствовать притоку в отрасль частных инвестиционных ресурсов.

Следует отметить, что бизнес, вступая в проекты партнерства в здравоохранении, заинтересован в долгосрочном и стабильном сотрудничестве, т.е. когда заранее известны и понятны «правила игры», гарантирующие возврат вложенных финансовых средств и необходимый уровень доходности. Органам власти необходимо улучшать открытый диалог с бизнесом, а именно:

- находить механизмы стимулирования и поощрения социальной ответственности;
- четко определить полномочия органов власти, которые несут ответственность на всех этапах подготовки и реализации совместных проектов на региональном и местном уровнях;
- сформировать базы проектов, которые могут быть реализованы на основе ГЧП;
- проводить мониторинг эффективности реализации совместных проектов;
- обеспечить освещение в средствах массовой информации позитивного опыта ГЧП (это в свою очередь может заинтересовать инвесторов);
- организовать системный подход к обучению специалистов в целях формирования команды для эффективной реализации проектов ГЧП.

Кроме того в связи с острой социальной направленностью данной сферы экономики, неразвитостью рыночных механизмов хозяйствования, огромным масштабом накопившихся в отрасли проблем, а также недостатком бюджетных средств и собственных ресурсов хозяйствующих субъектов, для их решения возникает необходимость активной государственной поддержки партнерских отношений органов власти и бизнеса в отрасли.

Реализация соглашений государственно-частного партнерства, осложненная длительностью процедур согласования долгосрочным характером таких проектов, высоким уровнем рисков и нередко их непредвиденным характером, требует определенного профессионального уровня навыков проектного финансирования которыми большинство работников органов власти не обладают.

В связи с этим актуальна задача организации квалифицированного сопровождения ГЧП-проектов на всех стадиях их жизненного цикла. При этом функции по информационному консультационному, организационно-методическому сопровождению проектов партнерства целесообразно возложить на созданные на уровне субъекта Российской Федерации Корпорации развития, действующие в качестве некоммерческой организации [12].

Основными целями Корпорации развития являются:

- организация постоянного взаимодействия с крупнейшими институтами ГЧП;
- получение организационной и методической поддержки от институтов ГЧП федерального уровня;
- осуществление взаимодействия с хозяйствующими субъектами, органами исполнительной власти в процессе сбора информации, подготовки и сопровождения проектов ГЧП;
- оказание организационной и методической поддержки хозяйствующим субъектам в процессе реализации проектов ГЧП;
- организация финансирования инфраструктурных проектов, образование групп инвесторов, согласование их интересов и создание благоприятной среды для коллективных инвестиций;
- интеграция федеральных региональных и муниципальных инструментов ГЧП в процессе реализации крупных инвестиционных проектов.

Таким образом, важнейшим стратегическим направлением развития института ГЧП в здравоохранении является адаптация успешного зарубежного и отечественного опыта ГЧП к российской действительности, что предполагает необходимость создания для этого благоприятных правовых, организационных и институциональных условий.

Для этого требуется:

- развитие нормативно-правовой базы, принятие целого ряда подзаконных актов, регламентирующих партнерские отношения власти и бизнеса;
- создание программ развития института партнерства, комплексных инструментов поддержки частного инвестора, условий для привлечения финансовых ресурсов к реализации совместных проектов;
- разработка практических документов, открытых баз данных проектов, что позволит тиражировать успешный опыт;
- создание структур, институтов развития, основной задачей которых является всесторонняя поддержка проектов партнерства;
- повышение роли институтов гражданского общества в проектах партнерства, привлечение к их реализации всех заинтересованных сторон.

Только в этом случае государственно-частное партнерство станет эффективным инструментом модернизации здравоохранения.

Реализация комплекса вышеперечисленных мероприятий позволит повысить эффективность управления сферой здравоохранения, устранить «инвестиционный голод», решить накопившиеся проблемы путем развития механизмов партнерства органов власти и бизнеса. После чего будет достигнута главная цель проектов на основе ГЧП – повышение качества жизни населения при объединении усилий и ресурсов сторон, наилучшим образом распределив

их ответственность и риск, сохраняя за государством контрольные функции в партнерстве.

Заключение. На основе проведенного анализа можно сделать следующие выводы :

1. Эффективная реализация проектов ГЧП в сфере здравоохранения не возможна без учета факторов внешней и внутренней среды, представленных на рисунке 1.

Объективная оценка влияния данных факторов служит необходимым условием для разработки действенного организационно-экономического механизма управления реализацией ГЧП-проектов в сфере здравоохранения. Актуальность разработки системы стратегического управления ими обусловлена высокой социальной значимостью данной сферы экономики.

2. Опыт применения международных практик государственно-частного партнерства в здравоохранении свидетельствует о росте эффективности, снижении стоимости лечения и увеличении объема экономии государственных ресурсов в среднем на 10%. Адаптация международного опыта требует учета особенностей развития партнерских отношений на федеральном уровне и на уровне отдельных субъектов Российской Федерации.

В настоящее время в здравоохранении Российской Федерации используются основные фонды на сумму 2,0–2,2 трлн. рублей, при этом степень износа фондов составляет 40–45%. Для решения стратегических задач по модернизации отрасли необходимы инвестиции на сумму около 1,0 трлн. рублей. Решить эту проблему возможно с использованием механизма ГЧП. Но, существующая нормативно-правовая база значительно сокращает возможности использования инструментов поддержки частного сектора при реализации проектов партнерства. Так, согласно ст. 100 п. 4 Бюджетного кодекса РФ, местные органы власти не могут предоставлять муниципальные гарантии на срок превышающий 10 лет, в то время как, например, концессионные соглашения заключаются на 15–20 лет. Практика применения других инструментов финансовой поддержки (субсидирование ставок по привлеченным займам инвестиционные налоговые кредиты льготы по налогам не получила широкого распространения и не стимулирует приток частных инвестиций.

Предлагаемые нами в статье стратегические направления совершенствования организационно-экономического механизма ГЧП позволят создать благоприятные правовые и институциональные условия для эффективного управления реализацией проектов ГЧП и способствовать модернизации инфраструктуры здравоохранения, а в конечном итоге повысить уровень доступности и качества медицинских услуг.

Introduction. Economy, like any other sphere, including human activity, is constantly developing and evolving. In the process of development, new forms of financial solutions arise for the implementation of investment projects. These are especially the ones that have not only economic but also social significance for the country. Russian economy is not an exception in this regard. The introduction of modern financing forms of social and economic projects is extremely important for the economy of our country, since the industries which are traditionally in state ownership require significant financial costs, which does not always correspond to the government budget. These sectors comprise education, healthcare, housing and communal services, transport and road infrastructure. The objects referring to these spheres of economic activity can't be privatized due to their social, economic and strategic importance, and therefore they cannot make any profit. To solve the problem of the national economy underfunding, organizational forms based on public-private partnership are being created in the world economic practice. The **aim** of the research is studying the impact of the strategic analysis of PPPs in the healthcare sector in the formation of strategic directions concerning increasing the efficiency of the PPP institution in the development of healthcare.

To achieve the goal it is necessary to solve the following problems:

- to study the concept of strategic analysis of the PPP institution in healthcare;
- to determine the stages and components of the strategic analysis of the PPP institution in healthcare;
- to assess the impact of external and internal factors on the PPP development in healthcare;
- to develop strategic directions for increasing the efficiency of using the PPP institution in health care.

Materials and methods. The subject of the study is financial and economic relations between the state and private kinds of business in the implementation of PPP projects in the sphere of healthcare. In the process of solving the set problems the methods of strategic and integrated economic analysis were used.

Results and discussion. At the present stage the systemic reformation of the Russian public health system is aimed at improving the quality of provided medical services based on the strategic management of the industry. Despite modernization of healthcare, which has been recently carried out by introducing additional sources of financing in the form of social insurance systems, attracting the funds of consumers of medical services, the problems of low economic efficiency of the public health sector and limited public resources have not been solved. To solve these problems, the world practice uses the PPP institution.

In accordance with the provisions of the state program of the Russian Federation «Development of Healthcare» till 2020 «The main goal of PPP in healthcare is the development of interaction between public and private health systems. It is necessary to integrate into private health insurance system of private medical institutions, to use concession agreements, as well as the involvement of managing companies to manage certain types of medical facilities on various analytical grounds» [1].

The strategic analysis enables us to assess the factors

that have both a positive and negative impact on the development of the PPP institution in healthcare. The features of the process of carrying out such an analysis are shown in Figure 1.

In modern conception, PPP is a special type of cooperation between the public and private sectors with a view to realizing a long-term investment project at the local, regional, national and international levels.

The rapid development of the diverse forms of PPP in economies of developed countries and, recently, of developing countries, the widespread use of these forms in various sectors of economics make it possible to practise the form of interaction between the state and business as a characteristic feature of modern market economy.

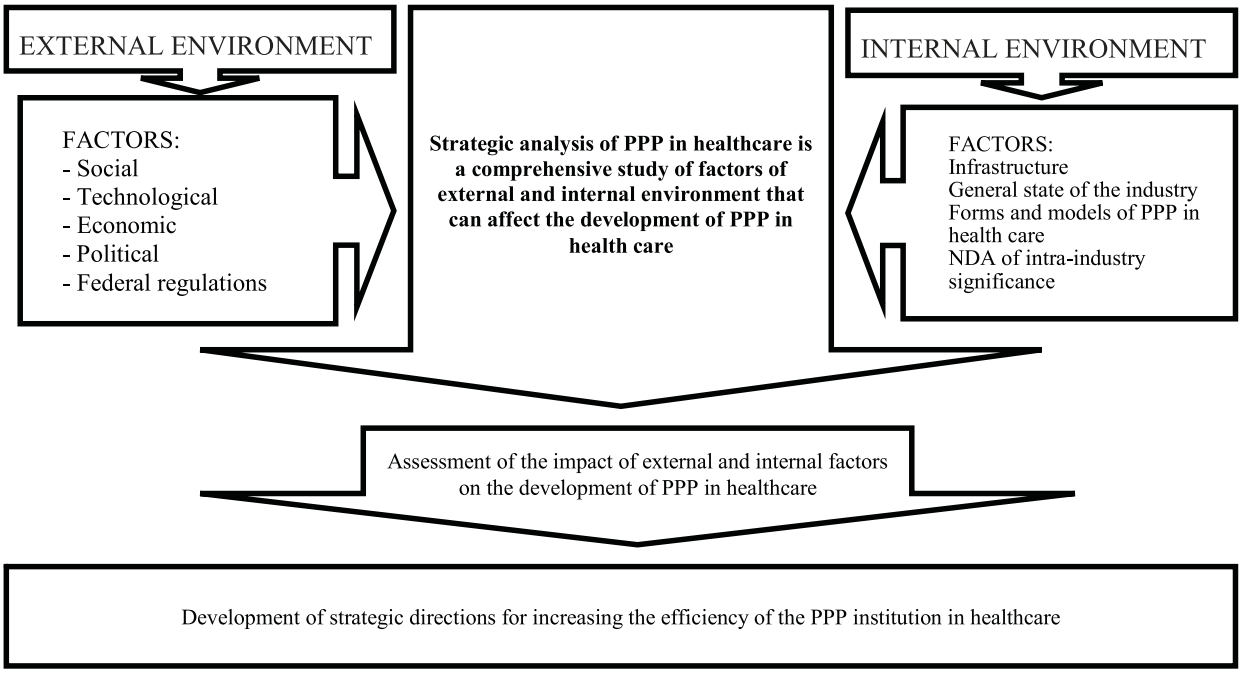


Figure 1 – Stages of a strategic analysis of PPP in healthcare

The government is responsible to society for the uninterrupted provision of public goods, which explains the tendency to preserve a number of industries and branches belonging to the state. At the same time, private entrepreneurship is characterized by mobility, high efficiency of resource use and propensity to innovations.

The accumulated complex of forms and methods enables PPP to transfer some functions to the private sector with the preservation of the most important state national objects. These functions comprise construction, operation and maintenance of industrial and social infrastructure facilities, as well as their management. Thus, some kinds of private goods and services are brought into the traditionally state economy, and it creates conditions for effective functioning of these facilities, optimal management and rational use of resources. The government benefits from increase in the budget revenues associated with the project, as well as from indirect effects, i.e. the revival of the conjuncture and the growth of investment attractiveness of the regions.

In our opinion, PPP in healthcare is a mutually beneficial cooperation between state authorities, local government, private and non-profit organizations, which enables them to ensure effective implementation of the problems of public health entities by attracting private resources for the creation, reconstruction, management, maintenance of infrastructure healthcare or the provision of services [2].

Public-private partnership in healthcare has the problem of making healthcare more accessible and using health resources more efficiently. In the concept of the healthcare development of the Russian Federation till 2020, modernization of healthcare is called one of the state's priorities. But, a significant part of the treatment and prophylactic institutions were-built 30–40 years ago.

According to the Russian Ministry of Health, 32% of hospitals and 30% of polyclinics require capital repair, they lack hot water, running water, autonomous energy supply, and 57% of equipment is physically and morally obsolete.

In accordance with the modernization program, it is necessary to build about 500 hospitals in the country next years [3]. To solve the strategic problems of the industry, investments amounting to 0.8-1.0 trillion rubles are needed. In the healthcare system, up to 20% of institutions provide services in the areas which are potentially popular with private investors, and the possible amount of investments is 250–270 billion rubles. Besides, in a number of Russian constituent entities, private investments are attracted to the construction and operation of new health facilities: oncological dispensaries, rehabilitation, dialysis and perinatal centers.

These infrastructure objects have an effective demand from consumers, which can guarantee a return on investment. The potential of this investment segment is estimated by experts at 50-70 billion rubles. In federal public health institutions, according to preliminary esti-

mates, the current need for private investment is more than 20 billion rubles [4]. These problems can be solved when using the PPP mechanism. One of the most important factors of the external environment, which has an impact on the development of the PPP institution in health care, is legal regulation.

Thus, the adoption of 13 July 2015 Federal Law № 224-FZ «About Public-Private Partnership, Municipal-Private Partnership in the Russian Federation and Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation» [5] means creation and / or modernization of medical infrastructure facilities by private investors to improve the quality of services provided to the population; it enables private ownership of newly created or reconstructed infrastructure facilities; the investor must ensure that they are used with the intended purpose.

Juridically, a public party can participate in a PPP project through direct co-financing, providing some aid for the implementation of the project or a state guarantee, as well as taking part in property, including providing land, water, forest areas for the facility being created. Besides, a mechanism is provided to ensure the preservation of the contract terms. In tandem with the preparation of the law, the concession legislation was finalized. In July 2014, Federal Law № 265-FZ «Amendments to the Federal Law «About Concession Agreements» and specific legislative acts of the Russian Federation» was adopted [6].

As a result, the mechanism of private initiative was introduced, making it possible to shorten the time for concluding a concession agreement from 12 to 10 months in case of a tender and from 150 to 50 days if the tender is not held. The law guarantees the recoupment of the concessionaire's investments and the receipt of the proceeds provided for by the concession agreement; it provides the pre-emptive right to redeem the concession agreement object by the concessionaire.

The factor of the internal environment that directly influences the development of the PPP institution in healthcare is using PPP forms and models.

In the generally accepted world practice, two forms of cooperation are distinguished, they are contract and institutional ones. The institutional form presupposes the creation of joint ventures with the participation of the state and business. The contract form of a strategic partnership is the conclusion of a contract for the performance of certain functions with respect to a healthcare facility.

Table 1 – Forms of PPP cooperation in health care [7]

Institutional Form	Contract Form
Creation of a new medical organization with the joint participation of the state and business (state corporations)	Concession (various types of concessions), incl. concessions with the right to transfer and without the right to transfer a medical organization to a private partner
Establishment of a non-profit health organization (joint ventures, holdings and trusts with state participation)	Contract forms, including rental of property (leasing) and a state order (an order to supply products for state needs)
Establishment of a management company for the implementation and management of projects in the field of health	Contracts on public services and works funded by the private sector
The transfer of the share of the state medical organization (including partial privatization, corporatization) to a private company.	Contractual forms of quasi-public-private partnerships (a contract for the provision of medical services by private organizations; a cooperation agreement; an agreement on performing auxiliary functions of a medical organization (outsourcing)

On the basis on the results of the analysis of the public-private partnership models in accordance with the international classification (Table 1), it is recommended to use the specified PPP models of the contract form for the Russian healthcare system.

Concessions have received the most widespread expansion in the infrastructure sectors and the social sphere (including healthcare), where private investment flows and highly qualified management are needed.

Concession (concession agreement), is a specific form of relations between the state and a private partner, the peculiarity of which is that the state (a territorial entity of the Russian Federation, a municipal entity) within the partnership, while remaining the full owner of the property constituting the subject of the agreement, authorizes the private partner to fulfill the functions specified in the agreement provides the partner with the appropriate authority. For the use of state or municipal property, the concessionaire shall pay a fee on the terms and conditions stipulated in the concession agreement. The right of ownership rendered under the concession is transferred to the concessionaire.

In the concession, the state, first of all, is a public authority. In this capacity, it does not only provides a part of its powers as an owner to partners under agreements, but also delegates some of its power functions (exclusive sovereign rights) to them. Exclusivity (sovereignty) of the nature of the rights conferred by the state to the concessionaire (a private partner) is that within the scope of the type of activity for which it receives an exclusive right, similar activities of any third parties, as well as the state itself, are not allowed.

The sources of concession financing can be represented in the form of the following scheme (Fig. 2).

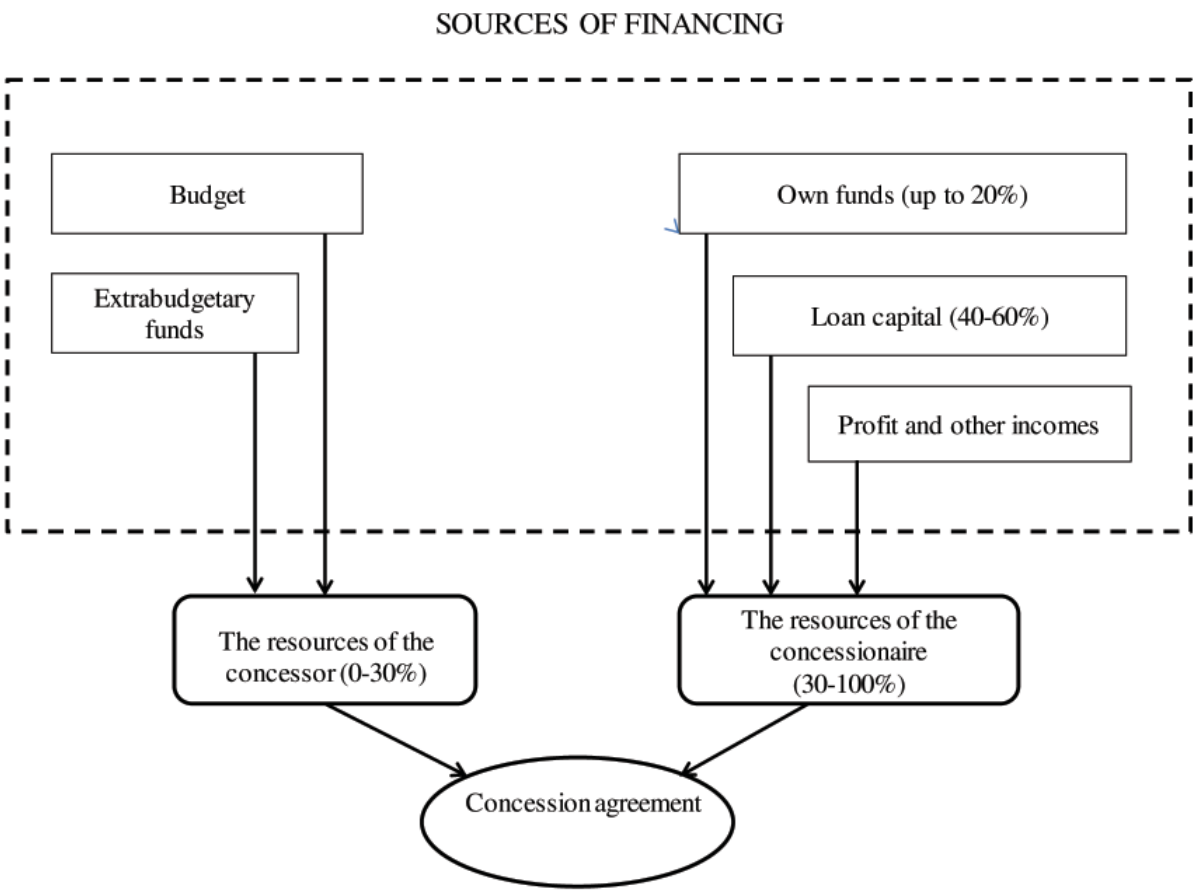


Figure 2 – Sources of concession agreement financing

The analysis of regulatory legal acts makes it possible to identify three types of concessions in the health sector: existing health facilities; the construction or modernization of health facilities; the transfer of state property to the private management company. Since the Law «About Concession Agreements» operates in Russia, the adoption of which has become the basis for the use of PPP mechanisms, it is advisable to systematize the financial obligations of each part – the concessor and the concessionaire (Fig. 3).

The analysis of foreign experience in using the PPP mechanism is an integral part of the factors of impact assessment of the development of PPPs in health care.

In different countries the development of PPPs takes place at different rates: in the UK, France, Germany and Spain this market is already sufficiently formed, other countries have just started developing such partnerships.

A comparative analysis of international practices of public-private partnership in healthcare indicates an increase in efficiency, a reduction in the cost of treatment and an increase in the volume of savings in public resources by an average of 10%.

The leader in the field of PPP in medicine is the United Kingdom. From 1992 to 2014, the UK share in the pan-European number of PPP projects was 67%, and as for their cost, it was 53%. In the total volume of transactions, PPP in healthcare occupies 20%. Public-private partnership in the UK healthcare is developing in two directions – the construction and reconstruction of fixed assets in the industry and the provision of medical services.

In 1992 the government of Great Britain presented a private financial initiative as the most effective form of partnership in acquiring public services. The essence of this British form of PPP was to attract private investments for the construction of big public facilities in health care, when private business is building a public facility at its own expense.

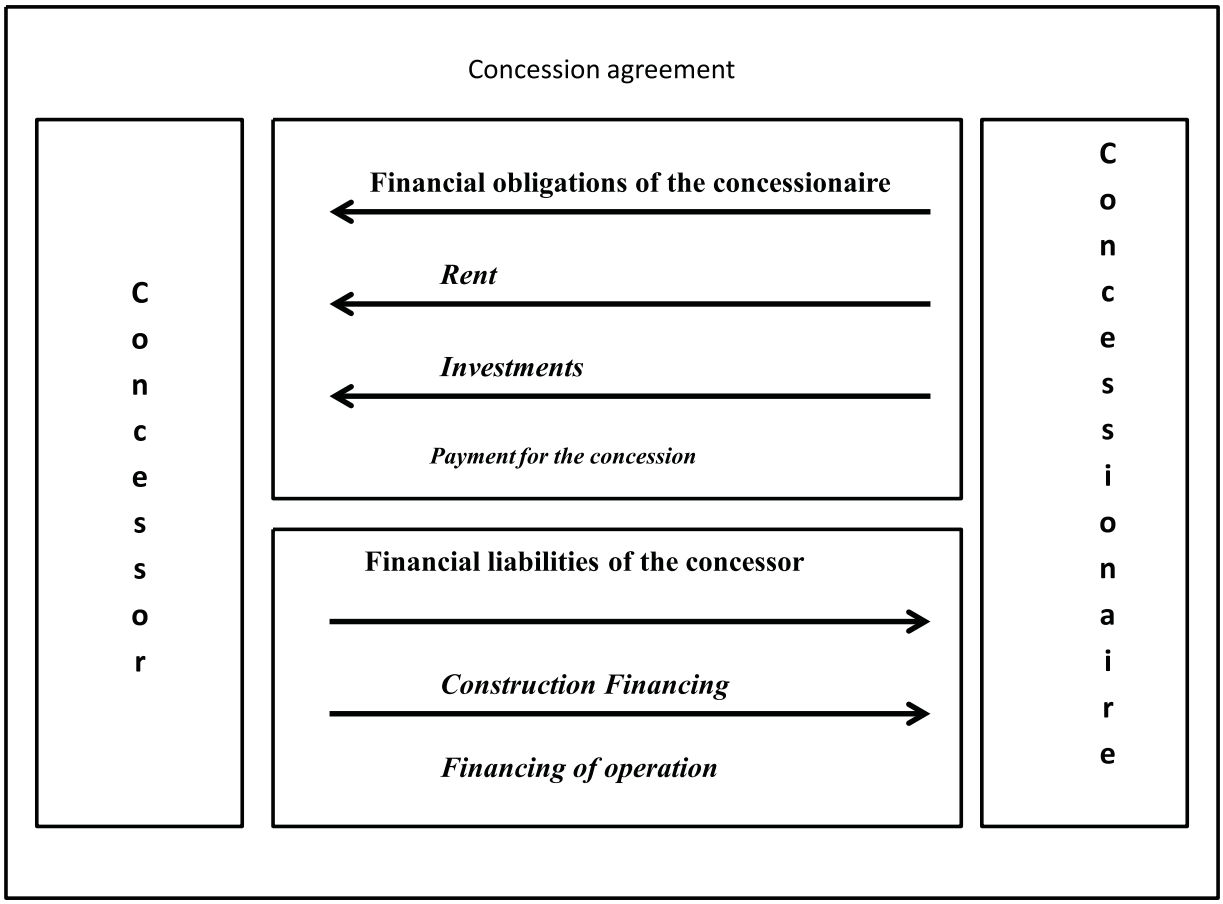


Figure 3 – Financial obligations of participants in the concession agreement

Public-private partnership in the UK healthcare is developing in two directions – the construction and reconstruction of fixed assets in the industry and the provision of medical services. In 1992, the government of Great Britain presented a private financial initiative as the most effective form of partnership in acquiring public services. The essence of this British form of PPP was to attract private investments to the construction of large public facilities in health care, when private business is building a public facility at its own expense.

The compensation of private investor's expenses is carried out subsequently either at the expense of income from exploitation, or through the payments from the budget. In many cases of private financial initiative, the investor is involved in the further operation of the facility up to hiring personnel. In Great Britain, the value of private financial initiative, which is the main form of PPP in healthcare, is more than 30 billion pounds sterling. According to the British Government, such projects provide 17% of the country's budget savings.

In Germany, in the sphere of PPP, the sale of state health facilities to investors for a symbolic amount in exchange for the provision of a fixed amount of investments and the obligation to fulfill the state order is widely spread. This has led to the increase from 4% to 22% in the share of private health facilities for the last 10 years.

In Sweden, agreements with private investors for the management of public hospitals, the provision of emergency medical care, the provision of clinical laboratory services and other medical services are concluded. Since the introduction of PPP practice, the waiting time for diagnosis and treatment has decreased by 30%, and the cost of a number of medical services has dropped significantly: x-ray diagnostics by 50%, clinical laboratory services by 40%, and emergency services by 10% [7].

In Australia, where about 50 hospitals have been transferred to private ownership, agreements with private investors to provide services for the design, construction, ownership and management of new institutions are extended. The main terms of the contract for a period of 15 years include the obligation to serve all citizens at fixed rates and to exercise control over the quality of medical care. As a result of the introduction of the institution of PPP, the cost of building new health facilities dropped by 20%, the number of patients served increased by 30%, the waiting time for treatment was reduced by 30% [6].

These examples reflect the general trend – medicine is becoming an attractive sphere of private capital application, which facilitates the tasks of the state and is beneficial for consumers of medical services.

When forming a national system of public-private partnership, one should take into account the experience of world leaders in implementing projects based on PPP. But it should be born in mind that each of the countries

in question has its own structure of public administration, as well as its own experience in the development of the public-private partnership system, therefore copying individual elements of the PPP system is unacceptable. When optimizing the domestic system of public-private partnership as a whole, and its individual elements in particular, it is necessary to take into account the specifics of the relations of partnership development at both levels, federal and regional.

In Russian economy, there are opportunities to conclude lifecycle contracts in the construction and reconstruction of health facilities, to attract private foreign and national companies to manage health facilities within the concession. Besides, there are investors who are ready to participate in projects with a yield of 8–9%. Abroad many health facilities are built and then run by big international companies. Thereby, the main funds are invested in these projects by private investors, the state acts as a guarantor of compliance with all agreements, including the repayment of loans or the profitability of facilities built and put into operation. This makes it possible to provide the population with medical assistance where there is not enough state funding. From an economic point of view, the benefit is beyond doubt: the state is building twice, or even more times, as expensive as the private sector. There is also a significant difference for the consumers of medical services: they can get services faster and with a higher quality. At the end of 2016, in the format of public-private partnership, more than 70 projects were implemented in public healthcare at various stages, and 61 projects were already under construction and operation.

Within the framework of PPP projects in healthcare, it is planned to attract investments amounting to 61 billion rubles, the total amount of private investments in PPP projects amounts to 57 billion rubles, which is about 10% of total investments in PPP projects in all sectors [4]. At present, under the Russian Ministry of Health government agencies, there are 15 investment projects in different stages of preparation, including:

– establishment of a multidisciplinary center for outpatient care using the concession mechanism (in Moscow);

– construction of an advisory-diagnostic clinic and a center for nephrology and dialysis by concluding an investment contract (in Samara);

– organizing an office complex with the placement of educational and clinical units in it by concluding an investment contract (in Rostov-on-Don);

– reconstruction of emergency buildings by concluding an investment contract (in Perm);

– establishing a medical center with a training base using the concession mechanism in Perm.

Among the subjects in which the PPP mechanism is effectively used, it is possible to distinguish the Republic of Tatarstan. For example, AVA-Peter LLC concluded a concession agreement on the reconstruction of the family planning and reproduction center for a period of 10 years, which enabled the republic to acquire a modern medical institution dealing with the problems of reproductive health preservation and rehabilitation.

With «Clinic of Modern Medicine HD» LLC, five 5 concession agreements have been concluded on the establishment and operation of outpatient hemodialysis centers in Kazan, Naberezhnye Chelny, Nizhnekamsk and Bugulma, which made it possible to ensure the availability of this type of assistance for the population of the republic. Besides, the ambulatory hemodialysis center in Kazan is recognized as the best social infrastructure project in Russia as a part of the National Infrastructure Award ROSINFRA.

The country's medical facilities have received a lot of modern equipment recently, but only 20% of this equipment works in full force and effect. The reason is that there are not enough trained personnel, and this is why many centers do not have time to use even the funds allocated by the state for high-tech medical care.

In such a way a project appeared, that was an educational center of high medical technologies in Kazan, established in 2008. It was the first educational center of PPP in the world. Regional authorities provided the building, provided its overhaul and administrative support. The business had invested its experience, including the experience of project management, and had taken over operational costs. The budget of the center in 15 million dollars was calculated for five years. Here doctors, nurses, administrators of clinics are trained. Over 4,000 physicians from 73 cities have been trained for the Center's work, for most of them training is free of charge.

Positive examples of the use of PPPs exist in other regions, too. In Samara Region, a corpus of the center for extracorporeal hemocorrection and clinical transfusiology is being built on concession terms. The volume of private investments at the end of the project should be at least 350 million rubles.

In Moscow, a concession was concluded with «European Medical Center» CJSC for the reconstruction, operation and organization of four medical centers: position-emission tomography; endovascular surgery; perinatal and rehabilitation support for a period of 49 years.

In Novosibirsk Region, under the conditions of concession, the maternity hospital and the dental clinic are being reconstructed. The hospital will provide high-tech specialized medical care for the treatment of infertility, and annually 48 residents of the region will be able to receive it free of charge. Free dental care will be used by up to 300 people a year.

The examples of PPP agreements based on regional legislation include the establishment of a nephrological center in Khabarovsk region (Komsomolsk-on-Amur) and the construction of a multidisciplinary medical center in Orel region. According to the information of the constituent entities of the Russian Federation, the implementation of 29 more projects was constrained due to the lack of legislation in the sphere of PPP.

In 2015 the Russian Ministry of Health prepared the first federal-level pilot project using the concession

mechanism in the health sector. That was the establiahment of competitive production operations on the basis of one of the property objects of Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan, whose products will be in demand in traumatology, orthopedics and neurosurgery [8].

In Volgograd region, the implementation of measures to develop public-private partnerships in the healthcare sector is carried out within the framework of the regional state program «Health Development of Volgograd Region till 2020», approved 30 April 2013 by the Government of Volgograd Region Decree № 216-p «On Approval of the Health Development Program of Volgograd Region till 2020» [9]. In 2014, twenty-four private companies worked in the compulsory medical insurance system, and medical assistance in the amount of 42577.1 thousand rubles was provided by them. In 2015, twenty-two private companies worked in the compulsory medical insurance system, for 8 months they provided medical assistance in the amount of 12195.4 thousand rubles [10].

On the territory of Volgograd region there are private medical organizations that have officially switched to providing free medical care at the expense of the federal, regional, municipal budgets, as well as the budgets of the Federal Fund of MMI and territorial funds of the MMI. Nowadays in the Territorial Program of MMI in Volgograd region the largest private medical organizations providing medical assistance are "Multiple Medical Center Dialine" LLC, Scientific Production Association Volgograd Center for Disease Prevention «YugMed» LLC. These clinics have significantly more advantages over competitors that provide a similar range of services. Clients of the above-mentioned clinics can receive services under the MMI policy, which are included in the basic program of compulsory medical insurance.

Besides, the provision of medical care is fully covered by the MMI rate. Within the territorial program of MMI, citizens are provided with free primary health care, including preventive, emergency medical care, and specialized medical care.

Besides, the development of public-private partnership is also realized in the form of a concession. Among other factors, the mechanism of public-private partnership allowed opening a hemodialysis center. At the same time, the volume of non-state investments for the implementation of this project amounted to more than 350 million rubles.

In Pallasovsky municipal district, in June 2016, in the framework of the implementation of public-private partnership, the sanatorium «Elton» was transferred to the concession.

The investor, who has won the tender for concluding a concession agreement, will build a bedroom building for 270 beds, a sauna and swimming pool. The volume of investments in the project will be 850 million rubles. The facility will provide quality services accessible to the entire population.

The practice of using contract forms of quasi-public-private partnership in the form of concluding contracts for performing auxiliary functions of a medical organization with private business (outsourcing) has become widespread.

In Volgograd region, two-thirds of vehicles available to health facilities are completely worn out. The basis of the fleet of ambulances in Volgograd region is made up of Gazel vehicles, which, working in difficult road conditions in Volgograd, fail for two years. It is not possible to buy new ambulances from the budget or from the Mandatory Medical Insurance Fund. The purchase of transport services from specialized companies allowed us to update the fleet in the framework of the concluded contracts.

New minibuses are oriented to medical and paramedical brigades of general profile and equipped with all necessary medical equipment (its cost is about 70% of the car cost). The climate control system creates comfortable conditions for transported doctors and patients in any season. The investor purchased 95 specialized minibuses, the total cost of the investment project is 1.5 billion rubles. Volgograd received new cars under the contract in the second quarter of 2016, and the government will pay for the service they provide next five years.

The outsourcing of food and cleaning services is actively developing in the medical institutions of the region. Regional clinical hospital No.1 became the pilot project. Outsourcing of the catering organization allowed the regional hospital to significantly save the money that was spent on providing the work of kitchen and laundry. At the same time, the quality of nutrition has significantly increased, which is positively assessed by patients. In 2016, 39 out of 68 round-the-clock hospitals in the region switched to outsourcing supply. [11].

The benefits of transferring non-core tasks to a medical institution consist in a significant reduction in both the burden on personnel and in more efficient management of the costs of procurement, support, maintenance and replacement the equipment of their own and software.

In the long run, the customer gets rid of a number of problems that are not solved in the current budgetary conditions. Hereby, at the current stage of transition to a new relationship scheme the most important task will be to build trustful and responsible relations with a contractor that provides outsourcing services.

Focusing on the provision of direct medical services, healthcare uses the outsourcing scheme in all non-core processes, for example: maintenance of medical equipment; conducting laboratory studies; removal of garbage and anatomical waste; the organization of an access regime; protection and maintenance of public order in the territory of hospitals; maintenance of technological equipment of the kitchen, lifts, water supply, sewerage, laundry; provision of ready meals, etc. At the same time, it is necessary to notify that in many cases traditional, template directions of activity in the field of public health have been chosen, in which the potential of PPP is poorly involved. For example, little

attention is paid to the problem of training personnel to work with new equipment in conditions of new standards and procedures, technical support for the operation of various medical equipment and information systems, etc.

The search for new forms and opportunities for interaction between government and business continues. Legal conditions are created for concluding a life cycle contract for works on the design and construction of health facilities, as well as investment contracts for the federal health infrastructure.

However, in Russia PPP is not developing at such a rapid pace as in foreign countries, this can be explained by subjective factors: a low level of legal and economic competence of government, lobbying certain groups, weakness of civil society institutions. But there are also objective reasons, such as the absence of a model for managing state property in Russia.

The state should, as it is done in other countries, clearly outline the boundaries of its responsibility to the society for its existing property through legislation and other legal norms and determine the range of objects not subject to privatization at the level of the federal law. Legal ambiguity in this matter promotes corruption and leads to the appearance of a private monopoly in the place of a state monopoly with all the negative consequences for the government and society.

Another deterrent to the development of PPP is the presence of risks in the implementation of projects. The division of risks between the state and the private investor should be included in the general conditions of the concession contract and form its economic basis. The distribution of risks should be carried out according to the principle of transferring them to those who can most effectively manage risks. The meaning of PPP is mainly to achieve synergies from partnership.

The existing potential of public-private partnership in the health sector is not fully utilized. One of the main reasons for this is the lack of a developed management system for the development of this institution both at the federal and regional levels. The strategy of the Russian regions and municipalities does not currently include practical experience of functioning projects on the basis of public-private partnership, i.e., the principles and mechanisms of interaction between government and business, program-target management, financing and management of public-private partnership projects.

Foreign experience, as well as that of other regions, should be formalized in the form of strategic documents, which should include a set of forms, methods, tools for managing partnership projects in the health sector. The development and implementation of such a mechanism will create objective prerequisites for minimizing risks and will facilitate the inflow of private investment resources into the industry.

It should be notified that business, entering partnership projects in public healthcare, is interested in long-term and stable cooperation, i.e. when "the rules of the game" are known and understood in advance guaranteeing the return of the invested financial resources and the necessary level of profitability. The authorities need to improve the open dialogue with the business, namely:

- to find mechanisms to stimulate and promote social responsibility;
- to define the powers of the authorities that are responsible for preparation and implementation of joint projects at the regional and local levels at all stages ;
- to form the basis of projects that can be implemented on the basis of PPP;
- to monitor the effectiveness of joint projects;
- to ensure the coverage of the positive experience of PPP in the media (this in turn may be of interest to investors);
- to organize a systematic approach to training specialists in order to form a team for effective implementation of PPP projects.

Besides, due to the acute social orientation of this sector of the economy, the underdevelopment of market-based management mechanisms, a huge scale of the problems accumulated in the industry, and the lack of budgetary funds and own resources of economic entities, they need to actively support the partnership of government and business in industry.

The implementation of public-private partnership agreements, complicated by the length of the approval procedures, a long-term nature of such projects, a high level of risks and often their unforeseen nature, requires a certain professional level, project finance skills that most government employees do not possess.

In this regard, the task of organizing qualified support for PPP projects at all stages of their life cycle is urgent. At the same time, it is advisable to assign functions on information, consulting, organizational and methodological support of partnership projects to the Development Corporation, established at the level of the territorial entity of the Russian Federation acting as a non-profit organization [12].

The main goals of the Development Corporation are:

- organization of constant interaction with the largest PPP institutions;
- obtaining organizational and methodological support from the federal level PPP institutes;
- interaction with business entities, executive authorities in the process of information gathering, preparation and support of PPP projects;
- provision of organizational and methodological support to business entities in the process of implementing PPP projects;
- organization of financing of infrastructure projects, formation of investor groups, harmonization of their interests and creation of an enabling environment for collective investments;
- integration of federal, regional and municipal PPP tools in the process of implementing major investment projects.

Thus, the most important strategic direction of the development of the PPP institution in healthcare is the adaptation of successful foreign and domestic experience

of PPP to Russian reality, which requires the creation of favorable legal, organizational and institutional conditions for this.

This requires:

- development of the regulatory and legal framework, adoption of a number of by-laws regulating partnerships between government and business;
- creating programs for the development of the institution of partnership, integrated tools for supporting the private investor, the conditions for attracting financial resources for the implementation of joint projects;
- development of practical documents, open project databases, which will allow replicating successful experience;
- creation of structures, development institutions, the main task of which is comprehensive support of partnership projects;
- increasing the role of civil society institutions in partnership projects, involving all stakeholders in their implementation.

Only in this case, public-private partnership will become an effective tool for modernizing healthcare.

The implementation of the complex of the above-mentioned measures will make it possible to improve the management of the healthcare sphere, eliminate "the investment hunger", solve the accumulated problems through the development of mechanisms for partnership between government and business. After that, the main goal of projects based on PPP will be achieved: improving the quality of life of the population, combining the efforts and resources of the parties, distributing their responsibility and risk best, while retaining control functions in partnership with the state.

Conclusion. Based on the analysis, the following conclusions can be drawn:

1. Effective implementation of PPP projects in the health sector is not possible without taking into account the external and internal environment factors presented in Figure 1.

An objective assessment of the impact of these factors is a prerequisite for developing an effective organizational and economic mechanism for managing the implementation of PPP projects in the health sector. The urgency of developing a system of strategic management is due to the high social importance of this sector of the economy.

2. The experience of applying international practices of public-private partnership in healthcare indicates the increase in efficiency, the cost of treatment and the increase in the volume of savings in public resources by the average of 10%. Adaptation of international experience requires taking into account the specifics of the development of partnerships at the federal and regional levels.

Currently in the healthcare of the Russian Federation, fixed assets amounting to 2.0–2.2 trillion rubles are used while the degree of funds depreciation is 40-45%. To solve the strategic tasks for modernization of the industry, investments amounting to about 1.0 trillion rubles are needed. This problem can be solved by using the PPP mechanism. But the existing legal and regulatory framework significantly reduces the opportunities for using tools to support the private sector in the implementation of partnership projects. Thus, according Russian Budget Code, local authorities cannot provide municipal guarantees for a period exceeding 10 years, while, for example, concession agreements are concluded for 15-20 years. The practice of applying other financial support instruments (subsidizing interest rates on borrowed loans, investment tax credits, tax benefits) has not been widespread and does not stimulate the flow of private investment.

The strategic directions for improving the organizational and economic mechanism of PPPs offered in the article will allow creating favorable legal and institutional conditions for effective management of the PPP projects implementation, contribute to the modernization of the health infrastructure and to improve the accessibility and quality of medical services in the long run.

Библиографический список

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.04.2014 № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». СПС «Консультант Плюс». (дата обращения: 07.06.2017)
2. Косинова Н.Н. Институциональные аспекты государственно-частного партнерства в реализации стратегии регионов // Актуальные проблемы и достижения региональных экономических систем: сборник научных работ II Международной научно-практической конференции (г. Ставрополь, 20–21 апреля 2016 г.) / Ставрополь: Секвойя. С. 64–71.
3. Батенева Т. ЧАСТНЫЕ ИНВЕСТИЦИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИЕ УЛУЧШАТ ЕГО КАЧЕСТВО И ДОСТУПНОСТЬ // *Российская Бизнес-газета: государственно-частное партнерство*. 2012. №2. URL: https://rg.ru/2012/01/17/sled.html (дата обращения: 07.06.2017)
4. Краевой С.А. Перспективы развития государственно-частного партнерства в здравоохранении. Портал информационной поддержки медицинских руководителей. URL: https://www.zdrav.ru (дата обращения: 07.06.2017)
5. Федеральный закон от 13.07.2015 № 224-ФЗ (ред. от 29.12.2015 «О государственно-частном партнерстве муниципально-частном партнерстве в Российской Федерации и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». СПС «Консультант Плюс». (дата обращения: 08.06.2017)
6. Федеральный закон от 21 июля 2005 г. № 115-ФЗ «О концессионных соглашениях». Справочно-право-

вая система «Гарант»: НПП «Гарант-Сервис». URL: http://base.garant.ru/12141176/ (дата обращения: 08.06.2017)
7. Беленко Е.И. Садовникова Ю.Ю. ГОСУДАРСТВЕННО-ЧАСТНОЕ ПАРТНЕРСТВО КАК ИНСТРУМЕНТ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ УПРАВЛЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ РЕГИОНА // *Экономика и социум*. 2016. №12(31). URL: http://iupr.ru/domains_data/files/zurnal_31/Belenko%20E.I.(socialno-ekonomicheskie%20aspekty).pdf (дата обращения: 09.06.2017)
8. Реализация проекта ГЧП в здравоохранении Томской области – ОАО «Евроклиника». URL: http://medevent.info/upload/iblock/0db/0db04faabad05389d6b6819d528053c4.pdf (дата обращения: 08.06.2017)
9. Постановление Правительства Волгоградской области от 30.04.2013 № 216-п «Об утверждении Программы развития здравоохранения Волгоградской области до 2020 года». СПС «Консультант Плюс». (дата обращения: 08.06.2017)
10. Информация Министерства здравоохранения РФ о результатах реализации программных и концептуальных документов, утвержденных органами государственной власти субъектов Российской Федерации по вопросам развития государственно-частного взаимодействия государственно-частного партнерства) в здравоохранении. URL: http s://static-1.rosminzdrav.ru (дата обращения: 09.06.2017)
11. В здравоохранении Волгоградской области внедряются механизмы ГЧП. URL: http://riac34.ru/news/62771/ (дата обращения: 09.06.2017)
12. Kosinova N.N., Tolstel M.S., Chekealkina A.A. COMPREHENSIVE EVALUTION OF INVESTMENT POTENTION (THE CASE OF THE SOUTHERN FEDERAL DISTRICT) // *Asian Social Science*. 2014. Vol. 10. No. 23. P. 231–243. DOI: 10.5539/ass.v10n23p231

References

1. Postanovlenie pravitelstva rossijskoj federacii ot 15.04.2014 294 ob utverzhdenii gosudarstvennoj programmy rossijskoj federacii razvitie zdravoohraneniya [Decree of the Russian Government of April 15. 2014 N 294 «On the approval of the state program of the Russian Federation «Health Development»]. Konsultant Plyus [Consultant Plus]. (access data: 07.06.2017) (In Russ.)
2. Kosinova N.N. Institucionalnye aspekty gosudarstvenno-chastnogo partnerstva v realizacii strategii regionov [Institutional aspects of public-private partnership in the implementation of the regional strategy]. Aktualnye problemy i dostizheniya regionalnyh ekonomicheskih sistem sbornik nauchnyh rabot II Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii [Actual problems and achievements of regional economic systems: a collection of scientific papers of the II International Scientific and Practical Conference] (Stavropol, April 20–21, 2016). Stavropol: Sequoia. P. 64–71. (In Russ.)
3. Bateneva T. CHASTNYE INVESTICII V ZDRAVOOHRANENIE ULUCHSHAT EGO KACHESTVO I DOSTUPNOST [PRIVATE INVESTMENT IN HEALTH WILL IMPROVE ITS QUALITY AND ACCESSIBILITY]. *Rossijskaya Biznes-gazeta: gosudarstvenno-chastnoe partnerstvo* [*Russian Business Newspaper: public-private partnership*]. 2012. No. 2. URL: https://rg.ru/2012/01/17/sled.html (access data: 07.06.2017). (In Russ.)
4. Kraevoy S.A. Perspektivy razvitiya gosudarstvenno-chastnogo partnerstva v zdravoohranenii Portal informacionnoj podderzhki medicinskih rukovoditelej [Prospects for the development of public-private partnership in healthcare. Portal of information support of medical leaders]. URL: https://www.zdrav.ru (access data: 07.06.2017). (In Russ.)
5. Federalnyj zakon ot 13 07 2015 224-FZ red ot 29 12 2015 «O gosudarstvenno-chastnom partnerstve municipalno-chastnom partnerstve v Rossijskoj Federacii i vnesenii izmenenij v otdelnye zakonodatelnye akty Rossijskoj Federacii» [Federal Law № 224-FZ of 13.07.2015 «About Public-Private Partnership, Municipal-Private Partnership in the Russian Federation and Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation»]. Konsultant Plyus [Consultant Plus]. (access data: 08.06.2017). (In Russ.)
6. Federalnyj zakon ot 21 iyulya 2005 g 115-FZ «O koncessionnyh soglasheniyah» [Federal Law of July 21, 2005 N 115-FZ «About Concession Agreements»]. Spravochno-pravovaya sistema Garant NPP Garant-Servis [Reference and Legal System Garant]. URL: http://base.garant.ru/12141176/ (In Russ.)
7. Belenko E.I., Sadovnikova Y.Y. GOSUDARSTVENNO-CHASTNOE PARTNERSTVO KAK INSTRUMENT SOVERSHENSTVOVANIYA UPRAVLENIYA ZDRAVOOHRANENIEM REGIONA [STATE-PRIVATE PARTNERSHIP AS A TOOL FOR IMPROVING HEALTH MANAGEMENT IN THE REGION]. *Ekonomika i socium [Economy and society]*. 2016. 12 (31). URL: http://iupr.ru/domains_data/files/zurnal_31/Belenko%20E.I.(socialno-ekonomicheskie%20aspekty).pdf (access data: 09.06.2017). (In Russ.)
8. Realizaciya proekta GCHP v zdravoohranenii Tomskoj oblasti – OAO «Evroklinika». [The implementation of the PPP project in the healthcare of the Tomsk region – JSC "Evroclinica"]. URL: http://medevent.info/upload/iblock/0db/0db04faabad05389d6b6819d528053c4.pdf (access data: 08.06.2017). (In Russ.)
9. Postanovlenie pravitelstva volgogradskoj oblasti ot 30.04.2013 N 216-p «Ob utverzhdenii programmy razvitiya zdravoohraneniya volgogradskoj oblasti do 2020 goda» [Decree of the Volgograd region Government of 30.04.2013 N 216-p «On the approval of the Health Development Program of the Volgograd region until 2020»]. Konsultant Plyus [Consultant Plus]. (access data: 08.06.2017). (In Russ.)

10. Informaciya Ministerstva zdravoohraneniya RF o rezultatah realizacii programmnyh i konceptualnyh dokumentov utverzhdennyh organami gosudarstvennoj vlasti subektov Rossijskoj Federacii po voprosam razvitiya gosudarstvenno-chastnogo vzaimodejstviya gosudarstvenno-chastnogo partnerstva v zdravoohranenii [Information of the Russian Ministry of Health on the results of the program and concept documents implementation approved by the Russian regions on the development of public-private partnership (public-private partnership) in health care]. URL: http://static-1.rosminzdrav.ru. (access data: 09.06.2017). (In Russ.)
11. V zdravoohranenii Volgogradskoj oblasti vnedryayutsya mekhanizmy GCHP [PPP mechanisms are being introduced in the healthcare of the Volgograd Region]. URL: http://riac34.ru/news/62771/ (access data: 09.06.2017). (In Russ.)
12. Kosinova N.N., Tolstel M.S., Chekealkina A.A. COMPREHENSIVE EVALUTION OF INVESTMENT POTENTION (THE CASE OF THE SOUTHERN FEDERAL DISTRICT). *Asian Social Science.* 2014. Vol. 10. No.23. P. 231–243. DOI: 10.5539/ass.v10n23p231

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Авторы:

Аджиенко Всеволод Леонидович **–** доктор медицинских наук, заведующий кафедрой экономики и организации здравоохранения и медицины, директор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: экономика здравоохранения, фармакоэкономика, социология медицины, менеджмент в здравоохранении.

Косинова Наталья Николаевна – доктор экономических наук, профессор кафедры экономики и менеджмента ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. Область научных интересов: экономика здравоохранения, стратегический менеджмент в здравоохранении, финансирование здравоохранения с использованием механизмов партнерства государства и бизнеса. ORCID 0000-0003-4298-6018. E-mail: nnn_05@mail.ru

Autors:

Adzhienko Vsevolod Leonidovich **–** *Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Chair of Economy and Organization of Health and Medicine, Director of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: health economics, pharmacoeconomics, medical sociology, medicine management.*

Kosinova Natal'ya Nikolaevna *– Doctor of Sciences (Economy), Professor of the Chair of Economy and Management of Volgograd State Medical University. Research interests: health economics, strategic management, health financing using state and business partnership mechanisms. ORCID 0000-0003-4298-6018. E-mail: nnn_05@mail.ru*

Поступила в редакцию: 13.07.17
Принята к печати: 15.08.17

Received: 13.07.17
Accepted for publication: 15.08.17

1943
MENTE ET ANIMO
ПМФИ
Филиал ВолгГМУ