

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГОТОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С ОРИГИНАЛЬНОЙ СУБСТАНЦИЕЙ ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗОФЕНОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-1 ИНФЕКЦИИ

В.М. Косман

к.фарм.н.,

ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» (г.п. Кузьмолловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл.)

E-mail: kosmanvm@doclinika.ru

Е.А. Джайн (Корсакова)

аспирант, факультет фундаментальной медицины,

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва)

Д.В. Демченко

к.фарм.н.,

ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» (г.п. Кузьмолловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл.)

В.Г. Макаров

д.м.н., профессор,

АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ» (г.п. Кузьмолловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл.)

E-mail: info@doclinika.ru

В.Ю. Балабаньян

д.фарм.н.,

факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва)

В качестве оригинальной фармацевтической субстанции для получения антиретровирусных препаратов предложено синтетическое пиримидиновое производное бензофенона 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил.

Цель исследования. Разработка и валидация методик качественной и количественной стандартизации готового лекарственного средства (ГЛС) в форме таблеток с оригинальной фармацевтической субстанцией производного бензофенона для лечения ВИЧ-1 инфекции.

Материал и методы. Анализ опытных образцов таблеток, полученных в лабораторных условиях АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Россия) в соответствии с лабораторным регламентом получения ГЛС, выполнен различными фармакопейными методами.

Результаты. Для оценки подлинности и количественного определения действующего вещества в составе ГЛС предложено использовать метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием; установлены пределы нормирования, разработанные методики валидированы согласно современным требованиям и удовлетворяли им по всем показателям. Для оценки качества ГЛС предложены испытания по показателям: описание, средняя масса и однородность по массе, истираемость, распадаемость, вспомогательные вещества (аэросил), характерные для лекарственной формы таблетки.

Выводы. Предложены и валидированы методики стандартизации ГЛС с оригинальной фармацевтической субстанцией на основе производного бензофенона для лечения ВИЧ-1 инфекции с применением метода ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Ключевые слова: таблетки, оригинальная субстанция, производное бензофенона, стандартизация.

Для цитирования: Косман В.М., Джайн (Корсакова) Е.А., Демченко Д.В., Макаров В.Г., Балабаньян В.Ю. Стандартизация готового лекарственного средства с оригинальной субстанцией производного бензофенона для лечения ВИЧ-1 инфекции. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(1):4-10. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-01-01>

Проблема ВИЧ-инфекции является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. По современным оценкам, смертность от ВИЧ/СПИД может достигнуть 6,5 млн человек к 2030 г., при условии, что к этому времени антиретровирусная терапия будет доступной для 80% ВИЧ-положительных пациентов. При усилении

мер профилактики прогнозируемая ежегодная смертность больных ВИЧ/СПИД может составить к 2030 г. около 3,7 млн человек [1].

В настоящее время медицина не располагает лекарственными препаратами, которые позволяли бы полностью вылечить больных ВИЧ-инфекцией, но существуют группы антиретровирусных препа-

ратов (АРВП), позволяющих контролировать течение заболевания, увеличивать продолжительность и качество жизни больных, а также снижать вероятность передачи инфекции другим людям.

ВИЧ относится к подсемейству лентивирусов, семейства ретровирусов, РНК-содержащих и имеющих ферменты – обратную транскриптазу (ревертазу), интегразу, протеазу. При попадании ВИЧ в живую клетку РНК под воздействием обратной транскриптазы превращается в ДНК, которая встраивается в ДНК клетки-хозяина, продуцируя новые вирусные частицы-копии РНК вируса, оставаясь в клетке пожизненно [2]. Современные антиретровирусные препараты воздействуют на различные мишени репликации вируса иммунодефицита человека, они могут быть разделены на шесть групп [3]. Успехи в химиотерапии ВИЧ-инфекции связаны в настоящее время с созданием и применением в клинике ингибиторов обратной транскриптазы (ОТ), а также с использованием ингибиторов интегразы и протеазы ВИЧ. Обратная транскриптаза (ОТ) является одной из наиболее важных мишеней химиотерапевтического воздействия. Используемые в терапии препараты – ингибиторы ОТ ВИЧ, подразделяют на две группы:

1) *нуклеозидные ингибиторы* ОТ ВИЧ-1, которые не нуждаются в предварительном фосфорилировании; они высокоспецифичны в отношении ОТ ВИЧ-1 и не проявляют ингибиторной активности против клеточных полимераз;

2) *ненуклеозидные ингибиторы* ОТ ВИЧ-1, которые имеют низкую токсичность, что делает эти соединения особенно привлекательным и многообещающим классом антиретровирусных препаратов [4].

Наиболее перспективным классом ингибиторов ОТ являются соединения, содержащие в своем составе пиримидиновый цикл. Последние годы ознаменовались открытием новых классов ненуклеозидных ингибиторов ОТ пиримидиновой природы, содержащих сложные по строению двужядерные ароматические заместители – производные дифенилового эфира, дифенилметана и бензофенона. Были синтезированы разнообразные производные пиримидина, имевшие величины ингибиторной концентрации ИК₅₀ в отношении дикого штамма ВИЧ-1 – 0,016 и 0,018 мкМ и индексы селективности свыше 19588 и 15794 соответственно. Соединения также подавляли репродукцию мутантных штаммов ВИЧ-1 и имели профиль резистентности, близкий к таковому эфавиренза

[5]. Одним из таких соединений является 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил (рис. 1) – синтетическое пиримидиновое производное бензофенона, оригинальная технология синтеза которого разработана в Российской Федерации [2, 6]. Показана его высокая активность в отношении обратной транскриптазы ВИЧ-1 как дикого штамма ВИЧ-1, так и большинства исследованных мутантных форм (L100I, K103N, Y181C, Y188L, G190A, K103N/Y181C) [2, 7].

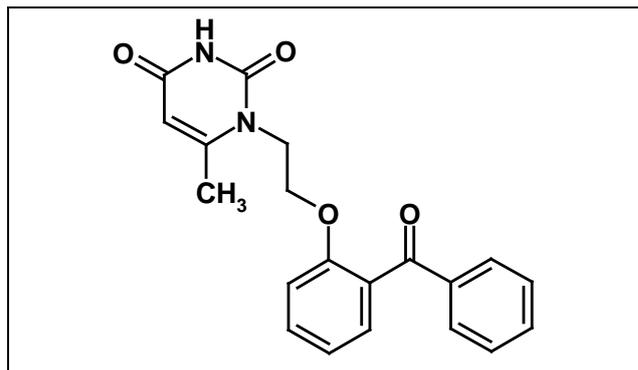


Рис. 1. Структурная формула 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила (Мм = 350,37)

Соединение 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил предложено в качестве оригинальной фармацевтической субстанции, на его основе разработан новый противовирусный препарат в виде таблеток [8].

Цель исследования – разработка и валидация методик качественной и количественной стандартизации готового лекарственного средства (ГЛС) в форме таблеток с оригинальной фармацевтической субстанцией производного бензофенона для лечения ВИЧ-1 инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали опытные образцы фармацевтической субстанции «Пиримидиновое производное бензофенона (1-[2-(2-бензоилфенокси)-этил]-6-метилурацила)» (серии 001, 002 и 003), изготовленные в лабораторных условиях ФГБОУ ВО «ВолГМУ» в соответствии с технологической схемой, установленной лабораторным регламентом получения субстанции, и опытные образцы готовой лекарственной формы (ГЛФ) «1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил, таблетки, 50 мг» (серии 240817, 300817, 070917, полученные в лабораторных условиях АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» в соответствии с технологической схемой, установленной лабораторным регламентом получения ГЛФ.

Таблица 1. Режим градиентного элюирования

Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза Б, %
0	60	40
20	0	100

Анализ по показателям подлинность и количественное определение выполняли методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) детектированием с использованием хроматографа высокого давления («Shimadzu», Япония) с диодно-матричным детектором, колонкой Luna C₁₈ (2) 4,6×150 мм (размер частиц сорбента 5 мкм) и предколонкой (3 мм), заполненной тем же сорбентом («Phenomenex», США) в градиентном режиме элюирования (табл. 1) смесью 0,03%-ного раствора трифторуксусной кислоты (фаза А) и ацетонитрила (фаза Б), скорость подачи элюента 1 мл/мин, дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 254 нм. Хроматограммы регистрировали и обрабатывали с помощью программного обеспечения Lab Solutions LC Solution Version 1.25 («Shimadzu», Япония).

Качество таблеток оценивали по показателям описание, средняя масса и однородность по массе, распадаемость, истираемость, вспомогательные вещества (аэросил) согласно методикам Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания (ГФ XIV) [10].

В работе использовали ацетонитрил (сорт 0, осч, НПК «Криохром», Россия), метанол (хч, ЗАО «Вектон», Россия), кислота трифторуксусная (для УФ, «Appli Chem Panreas», Германия, кат. № UN2699), весы лабораторные электронные AUW-220D («Shimadzu», Япония), лабораторный тестер распадаемости (Россия), тестер истираемости таблеток PTF 20E («PHARMA TEST», Германия), ультразвуковая (УЗ) ванна Сапфир УЗВ-1,3 (АО «Сапфир», Россия), фильтр-насадки типа Phenex PTFE («Phenomenex», США, кат. № AF0-2102-12), иное необходимое вспомогательное лабораторное оборудование.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными показателями качества ГЛС в форме таблеток, согласно рекомендациям ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки», выбраны такие показатели, как: описание, подлинность, средняя масса и однородность по массе, истираемость, распадаемость, вспомогательные вещества (аэросил), количественное определение.

В соответствии с данными, полученными при оценке внешнего вида образцов трех серий препарата, он охарактеризован как таблетки кремового цвета овальные с риской, на изломе кремового цвета.

Для подтверждения подлинности препарата предложено испытание методом ВЭЖХ – время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученного при количественном определении, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила (рис. 2).

Средняя масса таблетки должна находиться в пределах от 380 до 420 мг (400 мг ± 5%). Отклонения от средней массы должны удовлетворять требованиям ГФ XIV ОФС.1.4.2.0009.15 [9].

Для стандартизации лекарственных препаратов в форме таблеток используют тесты «Истираемость» и «Распадаемость». Потеря в массе при проведении испытания по тесту «Истираемость» должна соответствовать требованиями ГФ XIV ОФС.1.4.2.004.15 [9]. Испытание по тесту «Распадаемость» проводят в соответствии с требованиями ГФ XIV ОФС.1.4.2.0013.15 [9], жидкая среда – вода очищенная. Таблетки должны распадаться в течение 15 мин.

Раздел «Вспомогательные вещества» необходим для стандартизации исследуемого ГЛС поскольку в состав препарата входит аэросил (кремния диоксид коллоидный безводный). Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XIV ОФС.1.4.1.0015.15 [9]. Содержание аэросила (кремния диоксида коллоидного) должно быть не более 1,2%.

Образцы трех опытных серий препарата соответствовали всем перечисленным требованиям.

Для определения содержания 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила предложено использование метода ВЭЖХ с УФ-детектированием. Испытание рационально проводить одновременно с тестом «Подлинность». В предварительных экспериментах были подобраны оптимальные

условия хроматографирования (состав элюента, градиентный режим, длина волны детектирования и др.), обеспечивающие элюирование целевого соединения в виде симметричного пика с временем удерживания около 5 мин (рис. 2).

Выбор метода и условий проведения хроматографического анализа для ГЛС аналогичен методологии контроля качества субстанции, что обеспечило соблюдение принципа сквозной стандартизации [9], актуального для лекарственных средств как растительного, так и синтетического происхождения. Также была подобрана оптимальная процедура подготовки проб для дальнейшего анализа, включающая растворение действующего вещества из точной навески порошка растертых таблеток в метаноле при обработке в ультразвуковой (УЗ) ванне при температуре 60 °С в течение 20 мин с последующей фильтрацией (диаметр пор 0,45 мкм) и разбавлением полученного раствора метанолом в 2 раза. Аналогичным образом готовили раствор стандартного образца 1-[2-(2-бен-

зоилфенокси)этил]-6-метилурацила близкой концентрации. Расчет содержания предложено проводить методом внешнего стандарта с использованием стандартного образца предприятия 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила. На основании данных анализа трех серий препарата (табл. 2) предложено установить нормирование по этому показателю от 46,25 до 53,75 мг/табл. (92,5–107,5% от заявленного количества).

Основные данные, полученные при разработке методик оценки качества препарата «1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил, таблетки, 50 мг», представлены в табл. 2.

Таким образом, для стандартизации препарата 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил в виде таблеток, 50 мг в качестве основных параметров, требующих дальнейшей валидации, предложено подтверждение подлинности методом ВЭЖХ и количественное определение содержания действующего вещества (1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила) методом ВЭЖХ.

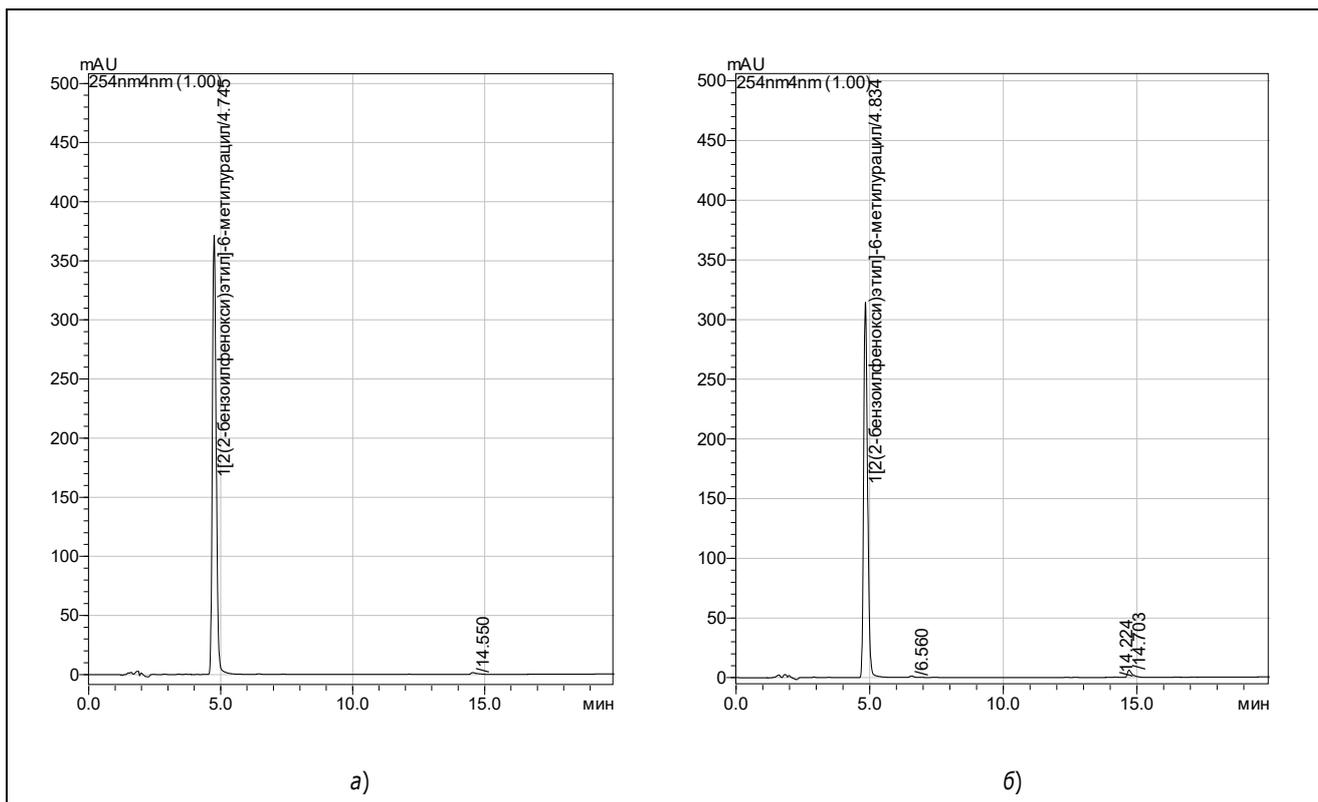


Рис. 2. Типичные ВЭЖХ-хроматограммы: а – раствор стандартного образца 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила; б – испытуемый раствор

Таблица 2. Данные, полученные при разработке методик оценки качества ГЛФ на основе 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацила

Параметр	Серия 240817	Серия 310817	Серия 070917
Описание	Таблетки кремового цвета овальные с риской; на изломе кремового цвета	Таблетки кремового цвета овальные с риской; на изломе кремового цвета	Таблетки кремового цвета овальные с риской; на изломе кремового цвета
Подлинность, ВЭЖХ	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Средняя масса и однородность по массе	403,5 мг 20/20 таблеток – ±3,6%	405,6 мг 20/20 таблеток – ±2,5%	406,1 мг 20/20 таблеток – ±3,3%
Распадаемость, мин	5	5	5
Количественное содержание, ВЭЖХ, мг/табл	47,8	48,8	48,2

Таблица 3. Основные результаты валидации методики

Параметр	Предъявляемые требования	Результат
Специфичность	Способность однозначно оценивать анализируемое вещество в присутствии других компонентов, которые могут присутствовать в образце	Подтверждена
Аналитическая область и линейность	Способность показать, что аналитические сигналы пропорциональны концентрации анализируемого вещества в образце в пределах диапазона применения методики, который должен быть не менее чем от 80 до 120% от номинального содержания нормируемого соединения	Подтверждена. Аналитическая область 0,05–65 мкг/мл, в диапазоне концентраций 0,1–130 % от номинального содержания нормируемого соединения. Получено уравнение линейности для нормализованных координат: $Y = 1,0211X + 0,1411$ ($r=0,9996$)
Правильность	Систематическая погрешность ($ \delta , \%$) $\leq 1,02\%*$	Соответствует, $<0,51\%$
Прецизионность	Повторяемость (сходимость) $\leq 3,2\%*$	Соответствует, $<0,36\%$
	Внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность $\leq 3,2\%*$	Соответствует, $<1,36\%$

П р и м е ч а н и е : * – для готовых лекарственных форм при допустимом уровне отклонений в содержании действующих веществ $\pm 10\%$ согласно рекомендациям [11] значение систематической погрешности ($|\delta|, \%$) не должно превышать 1,02; прецизионность методики не должна превышать максимально допустимую неопределенность результата ($\max \Delta_{AS}$), составляющую в данном случае 3,2%.

Валидация методик контроля качества выполнена в соответствии с рекомендациями ГФ XIV ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [10], Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств [11] и Руководства по валидации методик анализа лекарственных средств [12].

В качестве параметра валидации методики испытания в тесте «Подлинность» выбран параметр специфичность; в тесте «Количественное определе-

ние» – параметры специфичность, аналитическая область и линейность, точность (или правильность) и прецизионность (на уровне повторяемости (сходимости) и промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности). Специфичность методики подтверждена различием хроматограмм раствора плацебо (смеси вспомогательных веществ, входящих в состав препарата), стандартного и испытуемого растворов, содержащих определяемое вещество. Оценка аналитической области и линейности вы-

полнена с использованием раствора стандартного образца. Выбор области концентраций зависит от предполагаемого использования методики; в случае использования для теста «Количественное определение» требуемый диапазон 80–120% от номинальной концентрации (соответствует концентрации 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила от 40 до 50 мкг/мл). Поскольку методика была использована в процессе фармацевтической разработки и создания ГЛС, диапазон концентраций был расширен от минимально детектируемой (0,05 мкг/мл) до 130% от номинальной. В соответствии с рекомендациями [11], первичные данные были переведены в нормализованные координаты (концентрации и значения площадей пиков 1-[2-(2-бензоилфенокс)этил]-6-метилурацила, соответствующие 100% номинальной концентрации, приняты за 100%), получено уравнение регрессии для нормализованных данных (табл. 3). Для оценки прецизионности проводили анализ растворов анализируемого соединения на трех уровнях концентраций (около 80, 100 и 120% от номинальной) в течение трех различных серий экспериментов в трехкратной повторности (параллельно с оценкой правильности). По результатам измерений в одной серии оценивали повторяемость (сходимость), по результатам всех измерений – внутрилабораторную (промежуточную) прецизионность. Одновременно проводили оценку правильности, выражаемой как разность между ожидаемым (истинным) значением и результатом измерений.

Основные результаты валидации приведены в табл. 3. Получены удовлетворительные результаты по всем валидационным показателям.

ВЫВОДЫ

Разработаны и валидированы методики качественной и количественной стандартизации ГЛС, содержащего оригинальную субстанцию для лечения ВИЧ-1 инфекции, включающие применение метода ВЭЖХ с УФ-детектированием, для подтверждения подлинности и определения содержания действующего вещества в препарате; установлены пределы нормирования, согласно действующим требованиям к качеству данного вида ГЛФ.

Данные, полученные при валидации предложенной хроматографической методики, позволили подтвердить специфичность, определить аналитическую область и линейность валидируемой мето-

дики количественного определения, а также установить её правильность и прецизионность.

Работа выполнена при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России (ГК №14.N08.11.0154 от 02 июня 2017 г., Уникальный идентификатор контракта RF----N0817X0148).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Глоризова Т.А. и др. Виртуальный скрининг в библиотеках коммерчески доступных органических соединений потенциальных средств для профилактики ВИЧ-инфекций. ХФЖ. 2013; 47(7): 3–21.
2. Печинский С.В., Курегян А.Г., Озеров А.А., Новиков М.С. Дизайн новых производных урацила, обладающих ингибиторной активностью в отношении обратной транскриптазы мутанта K103N/Y181C ВИЧ-1. ХФЖ. 2015; 49(10): 40–43.
3. Ростова Н.Б., Иванова Э.С., Гудилина Н.А., Киселева О.В. Антиретровирусная терапия: подходы к лечению и реальная практика назначений при лечении вич-инфицированных пациентов. Медицинский альманах. 2016; 1(41): 112–116.
4. Chabria S.B., Gupta S., Kozal M.J. Deep sequencing of HIV: clinical and research applications. Annual review of genomics and human genetics. 2014; 15: 295–325.
5. Ozerov A., Novikov M., Khandazhinskaya A., Solyev P. Selective n¹-alkylation of 1, 3-dibenzoyluracils: one-pot way to n¹-monosubstituted uracil derivatives. Heterocycles: an international journal for reviews and communications in heterocyclic chemistry. 2017; 94(5): 912–922.
6. Novikov M.S., Ivanova O.N., Ivanov A.V., Valuev-Elliston V.T., Temburnikar K., Ozerov A.A., Gurskaya G.V., Kochetkov S.N., Pannecouque C., Balzarini J., Seley-Radtke K.L. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents. Bioorg. Med. Chem. 2011; 19: 5794–5902.
7. Озеров А.А., Новиков М.С., Лугаченко А.И., Хартман Т., Буххайт П.У. Новые N-[2-(Бензоилфенокс)этил]производные нуклеиновых оснований – синтез и анти-ВИЧ-1 активность *in vitro*. Волгоградский научно-медицинский журнал 2012; 4: 15–18.
8. Макаров В.Г., Макарова М.Н., Демченко Д.В., авторы; АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», патентообладатель. Способы повышения растворимости лекарственного средства на основе пиримидинового производного бензофенона. Патент РФ 2729792. 12.08.2020
9. Косман В.М., Облучинская Е.Д., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н. Сквозная стандартизация субстанции фукоидана из фукуса пузырчатого *Fucus vesiculosus* L. и препаратов на ее основе. Фармация. 2017; 66(6): 20–24.
10. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.: МЗ РФ. 2018; Т.1–4: 7019 с.
11. Руководство по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств. Утв. решением коллегии стран ЕЭК от 17.07.2018 № 113. 2018: 26 с.
12. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств. М.: Министерство здравоохранения и социального развития РФ. 2007: 49 с.

Поступила 20 октября 2020 г.

STANDARDIZATION OF MEDICINAL DRUG WITH ORIGINAL SUBSTANCE OF BENZOPHENONE DERIVATIVE FOR HIV-1 INFECTION TREATMENT

© Authors, 2021

V.M. Kosman

Ph.D. (Pharm.),

St.-Petersburg Institute of Pharmacy (Russian Federation, Leningrad region, Vsevolzhski municipal district, Kuzmolovo)

E-mail: kosmanvm@doclinika.ru

E.A. Jain (Korsakova)

Post-graduate Student, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Medicine (Russian Federation, Moscow)

D.V. Demchenko

Ph.D. (Pharm.),

St.-Petersburg Institute of Pharmacy (Russian Federation, Leningrad region, Vsevolzhski municipal district, Kuzmolovo)

V.G. Makarov

Dr.Sc. (Med.), Professor,

RMC "HOME OF PHARMACY" (Russian Federation, Leningrad region, Vsevolzhski municipal district, Kuzmolovo)

E-mail: info@doclinika.ru

V.Y. Balabanyan

Dr.Sc. (Pharm.),

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Medicine (Russian Federation, Moscow)

Synthetic pyrimidine derivative of benzophenone 1-[2-(2-benzoylphenoxy)ethyl]-6-methyluracil was proposed as an original pharmaceutical substance for the development of antiretroviral drugs.

The aim of the study was to develop and validate methods for qualitative and quantitative standardization of the drug dosage form (tablets) with the original pharmaceutical substance of the benzophenone derivative for the treatment of HIV-1 infection.

Material and methods. Experimental tablets were obtained in laboratory conditions of RMC "HOME OF PHARMACY" (Russia) in accordance with laboratory guidelines and analyzed by various pharmacopoeia methods.

Results. In order to evaluate the identification and quantify the active substance in the drug high-performance liquid chromatography with UV detection was proposed, acceptance criteria for quality control were established, methods were validated according to modern requirements and met them in all parameters. To assess the tablets quality tests on the characteristics of appearance, average weight and uniformity in weight, abrasion, disintegration, excipients (aerosil) were proposed.

Conclusion. Methods of standardization based on HPLC with UV-detection for dosage form with original pharmaceutical substance based on benzophenone derivative for treatment of HIV-1 infection were proposed and validated.

Key words: tablets, original substance, benzophenone derivative, standardization.

For citation: Kosman V.M., Jain (Korsakova) E.A., Demchenko D.V., Makarov V.G., Balabanyan V.Y. Standardization of medicinal drug with original substance of benzophenone derivative for HIV-1 infection treatment. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(1):4-10. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-01-01>

REFERENCES

- Lagunin A.A., Filimonov D.A., Glorizova T.A. i dr. Virtual'nyj skринing v bibliotekah kommercheski dostupnyh organicheskikh soedinenij potencial'nyh sredstv dlja profilaktiki VICH-infekcij. HFZh. 2013; 47(7): 3-21.
- Pechinskij S.V., Kureggan A.G., Ozerov A.A., Novikov M.S. Dizajn novyh proizvodnyh uracila, obladajushih ingibitornoj aktivnost'ju v otnoshenii obratnoj transkriptazy mutanta K103N/Y181C VICH-1. HFZh. 2015; 49(10): 40-43.
- Rostova N.B., Ivanova Je.S., Gudilina N.A., Kiseleva O.V. Antiretrovirusnaja terapija: podhody k lecheniju i real'naja praktika naznachijen pri lechenii vich-inficirovannyh pacientov. Medicinskij al'manah. 2016; 1(41): 112-116.
- Chabria S.B., Gupta S., Kozal M.J. Deep sequencing of HIV: clinical and research applications. Annual review of genomics and human genetics. 2014; 15: 295-325.
- Ozerov A., Novikov M., Khandzhinskaya A., Solyev P. Selective n¹-alkylation of 1, 3-dibenzoyluracils: one-pot way to n¹-monosubstituted uracil derivatives. Heterocycles: an international journal for reviews and communications in heterocyclic chemistry. 2017; 94(5): 912-922.
- Novikov M.S., Ivanova O.N., Ivanov A.V., Valuev-Elliston V.T., Temburnikar K., Ozerov A.A., Gurskaya G.V., Kochetkov S.N., Pannecouque C., Balzarini J., Seley-Radtke K.L. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents. Bioorg. Med. Chem. 2011; 19: 5794-5902.
- Ozerov A.A., Novikov M.S., Luganenko A.I., Hartman T., Bukhajt R.U. Novye N-[2-(Benzoilfenoksi)jetil]proizvodnye nukleinovyyh osnovanij – sintez i anti-VICH-1 aktivnost' in vitro. Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal 2012; 4: 15-18.
- Makarov V.G., Makarova M.N., Demchenko D.V., avtory; AO «NPO «DOM FARMACII», patentoobladatel'. Sposoby povyshenija rastvorimosti lekarstvennogo sredstva na osnove pirimidinovogo proizvodnogo benzofenona. Patent RF 2729792. 12.08.2020
- Kosman V.M., Obluchinskaja E.D., Pozharickaja O.N., Shikov A.N. Skvoznoj standartizacija substancii fukoidana iz fukusa puzyrchatogo Fucus vesiculosus L. i preparatov na ee osnove. Farmacija. 2017; 66(6): 20-24.
- Gosudarstvennaja Farmakopeja Rossijskoj Federacii. HIV izd. M.: MZ RF. 2018; T.1-4: 7019 s.
- Rukovodstvo po validacii analiticheskikh metodik provedenija ispytanij lekarstvennyh sredstv. Utv. pesheniem kolegii stran EJeK ot 17.07.2018 № 113. 2018: 26 s.
- Rukovodstvo po validacii metodik analiza lekarstvennyh sredstv. M.: Ministerstvo zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya RF. 2007: 49 s.