

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ИННОВАЦИОННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ПЛАСТОМИТИН»

О.И. Терёшкина

к.фарм.н., ученый секретарь, НИИ фармации, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: o.i.ter@yandex.ru

Е.А. Петрыкина

к.фарм.н., вед. науч. сотрудник, лаборатория стандартизации и фармацевтической технологии, НИИ фармации, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: epertr07@yandex.ru

О.Н. Федоркин

к.б.н., вед. науч. сотрудник, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова; зам. директора по регистрации ООО «Митотех», ООО «НИИ Митоинженерии МГУ» (Москва)
E-mail: ofedorkin@mitotech.ru

Д.С. Есипов

к.х.н., директор по производству, ООО «НИИ Митоинженерии МГУ» (Москва); доцент, кафедра биорганической химии, биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: prod@mitotech.ru

Т.В. Зиневич

к.х.н., зав. лабораторией, ООО «НИИ Митоинженерии МГУ» (Москва); ст. науч. сотрудник, кафедра биорганической химии, биологический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: zinevich.tatiana@gmail.com

Т.А. Горбачева

нач. производственного отдела, ООО «НИИ Митоинженерии МГУ» (Москва)
E-mail: gorbachevata@gmail.com

Т.С. Невредимова

гл. технолог, ООО «НИИ Митоинженерии МГУ» (Москва)
E-mail: nevredimovats@mitotech.ru

Р.С. Зверев

нач. отдела обеспечения качества, ООО «НИИ Митоинженерии МГУ» (Москва)
E-mail: zverev@mitotech.ru

В.Н. Ташлицкий

к.х.н., нач. отдела контроля качества, ООО «НИИ Митоинженерии МГУ» (Москва)
E-mail: tashlitsky@genebee.msu.ru

Г.В. Раменская

д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: ramenskaia@mail.ru

А.Ю. Савченко

к.м.н, вед. науч. сотрудник, лаборатория фармакомоделирования, ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Москва)
E-mail: alursav@mail.ru

Представлены результаты информационно-аналитических и экспериментальных исследований, выполненных в ходе разработки проекта нормативной документации на лекарственную форму для приема внутрь инновационного лекарственного средства «Пластомитин»; описано его фармакологическое действие, приведена структура, обоснован выбор вспомогательных веществ, перечень показателей качества, методов анализа и значений нормируемых показателей.

Ключевые слова: пластомитин, состав лекарственной формы для приема внутрь, стандартизация, УФ-спектрофотометрия, ультраэффективная жидкостная хроматография с МС-детекцией.

Перечень лекарственных средств антиоксидантного действия пополняется новыми соединениями синтетического происхождения. Одним из них является пластохинонилдецилтрифенилфос-

фония бромид (ПДТФ), синтезированный в НИИ Митоинженерии МГУ им. М.В. Ломоносова. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат «Визомитин» в

лекарственной форме «глазные капли», в состав которых входит ПДТФ как активная фармацевтическая субстанция (АФС). Успешный опыт использования этих глазных капель в лечении таких заболеваний, как дистрофия сетчатки, катаракта, глаукома, синдром сухого глаза [1], а также положительные результаты исследований эффективности ПДТФ при различных патологиях (травмы головного мозга, инфаркт почки и сердца, сердечная аритмия) [2] позволили приступить к разработке пероральной лекарственной формы. Для перорального применения ПДТФ была выбрана лекарственная форма «раствор для приема внутрь». Разработанное лекарственное средство «Пластомитин» предназначено для использования как нейропротекторное и антиоксидантное средство в качестве сопутствующей терапии при травмах мозга.

Исследования показали, что ПДТФ в низких (наномолярных) концентрациях проявляет высокую антиоксидантную активность. Молекула ПДТФ проникает в митохондрии клеток, предотвращая их повреждение, оказывает клинически значимое антиоксидантное действие при воспалительных процессах, предохраняет липиды клеточных мембран от перекисного окисления, уменьшает инфильтрацию лейкоцитов в пораженные ткани почки.

Окислительное повреждение является одной из основных причин гибели нервных клеток при нейродегенеративных заболеваниях и патологических состояниях головного мозга. В патогенезе повреждения головного мозга активные формы кислорода (АФК) играют одну из ключевых ролей. Этот факт определяет насущную необходимость создания терапевтических средств, направленных на предотвращение развития патологических последствий окислительного стресса. Известно, что митохондрии являются основным местом генерации окислительного стресса, производя АФК (и являясь для них мишенью), которые могут окислять митохондриальные белки, липиды и нуклеиновые кислоты.

Таким образом, применение антиоксидантной терапии является обоснованным для лечения ряда нейродегенеративных заболеваний и патологических состояний головного мозга. За счет положительного заряда и высокой липофильности ПДТФ быстро проникает в форменные элементы крови и разносится по всем органам. Максимальная концентрация ПДТФ в органах и тканях выявляется уже в течение первого часа после приема препарата.

Цель исследования – разработка состава и стандартизация готовой лекарственной формы (ГЛФ) ПДТФ для перорального введения.

Подготовка проекта нормативной документации (НД) на лекарственную форму проводилась на основании результатов информационно-аналитических и экспериментальных исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Молекула ПДТФ является производным пластохинона, который связан через линкерную углеродную цепь с остатком трифенилфосфина (рис. 1). Соединение представляет собой четвертичное фосфониевое основание, рациональное химическое наименование по номенклатуре IUPAC: [10-(4,5-Диметил-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1-ил)децил]трифенилфосфония бромид.

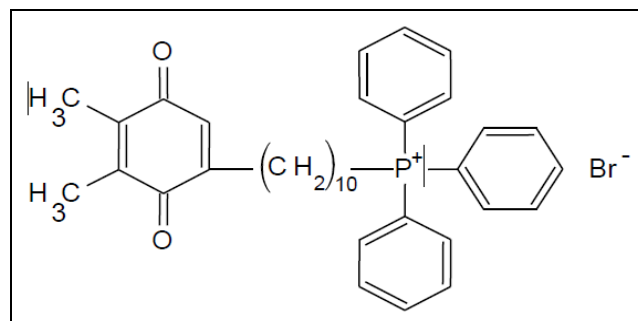


Рис. 1. Структура молекулы ПДТФ

Вещество малорастворимо в воде, но очень легко растворяется в органических растворителях. Как соединение, содержащее хиноидный фрагмент, молекула ПДТФ не стабильна в окружающей среде, что создает трудности при создании лекарственных препаратов на ее основе и требует тщательного подбора вспомогательных веществ.

При разработке состава ГЛФ учитывали физико-химические свойства ПДТФ, в том числе данные о лабильности солей (в частности, галогенидов) фосфония в водной нейтральной, и, особенно, щелочной среде, возможности существования молекулы ПДТФ в двух формах: SkQ1 (окисленная форма) и SkQ1H₂ (восстановленная форма), а также нестабильность SkQ1 и SkQ1H₂ в щелочных средах.

С учетом данных литературы и результатов предварительных доклинических исследований по влиянию состава вспомогательных веществ на стабильность препарата был предложен следующий состав вспомогательных веществ: молочная кислота, пропиленгликоль, вода очищенная.

Молочная кислота – вспомогательное вещество, разрешенное к медицинскому применению в лекарственных формах для приема внутрь как подкислитель и консервант; относится к нетоксичным веществам и имеет ограничения в применении в детских лекарственных формах.

Пропиленгликоль – вспомогательное вещество, обычно используемое в растворах для приема внутрь в качестве растворителя или соразтворителя в концентрации 10–25%, относительно нетоксичное вещество, входит в список GRAS; имеет определенные ограничения в применении у пациентов детского возраста, у женщин в период беременности, у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Дозы допустимого суточного потребления пропиленгликоля у взрослых пациентов не должны превышать 25 мг/кг массы тела [3]. Данные по различным аспектам риска медицинского применения обоих вспомогательных веществ препарата учтены при разработке его состава.

Исследования по разработке НД на лекарственное средство включали в себя выбор показателей качества, их нормирование в соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к растворам для перорального применения, а также разработку методик контроля качества.

Выбор методов анализа был основан на результатах экспериментальных исследований ГЛФ, а также исследований физико-химических свойств входящих в ее состав АФС и вспомогательных веществ. Показатели качества соответствуют требованиям раздела «1.4.1.11 Растворы» ГФ РФ XIII, нормы устанавливались на основании результатов исследований пяти серий опытных образцов изучаемой ГЛФ.

Подлинность активного вещества определяли двумя методами – УФ-спектрофотометрией и ультраэффективной жидкостной хроматографией с МС-детекцией (квадрупольной масс-спектрометрией, UPLC-TQD). Подтверждение подлинности методом УФ-спектрофотометрии проводили одновременно с количественным определением.

В исследовании использован хроматограф Waters Acquity с tandemным квадрупольным МС-детектором TQD (Waters).

Условия хроматографирования следующие:

МС-детекция в режиме позитивных ионов:

напряжение на капилляре – 3 кВ;

напряжение на конусе – 55 В;

температура капилляра – 450 °С;

температура источника – 120 °С;
сканирование – в диапазоне масс от 100 до 1000 ед;

колонка – 0,21×5,0 см Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм);

температура колонки – 35 °С;

подвижная фаза А – 20 мМ муравьиная кислота в воде;

подвижная фаза В – 20 мМ муравьиная кислота в ацетонитриле;

градиент – 40–100% В за 3 мин;

скорость потока – 0,5 мл/мин

Критерием подлинности препарата является соответствие величины m/z пика молекулярного иона, полученной при испытании, теоретически вычисленной моноизотопной массе иона (537,2917). Установлена норма: масса молекулярного иона должна быть $537,3 \pm 0,6$. (рис. 3), которая обусловлена допустимой погрешностью определения массы иона методом квадрупольной масс-спектрометрии.

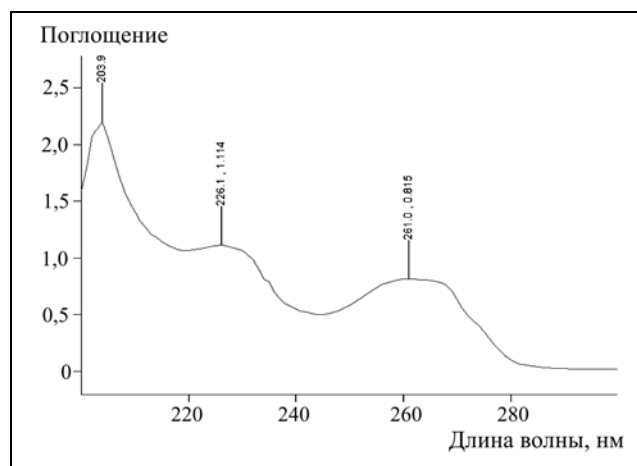


Рис. 2. Спектр поглощения испытуемого раствора пластомитина в области от 230 нм до 300 нм

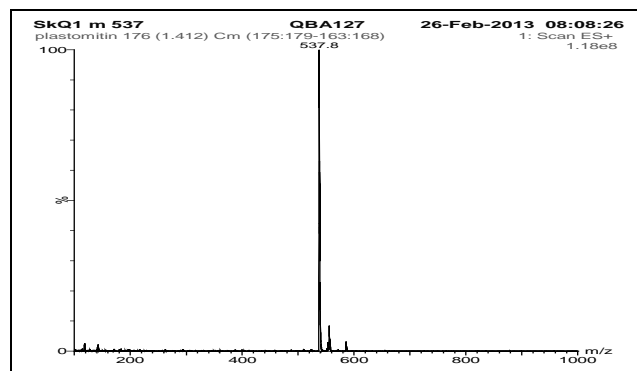


Рис. 3. Определение массы молекулярного иона методом квадрупольной масс-спектрометрии

Спектр поглощения испытуемого раствора в области от 230 нм до 300 нм имеет максимум при длине волны 261 ± 2 нм (см. рис. 2), обусловленный фрагментом хинона в составе молекулы.

Определение рН препарата проводили потенциометрически согласно ОФС 1.2.10003.15 «Ионометрия» (должно быть от 2,5 до 3,5). Норма установлена на основании результатов анализа опытных образцов препарата.

Плотность определяли в соответствии с ОФС 1.2.10014.15 «Плотность», метод 1 (с помощью пикнометра). Норма установлена на основании результатов анализа опытных образцов препарата. Плотность испытуемого образца должна быть от 1,01 до 1,06.

Препарат представляет собой вязкую жидкость, так как растворителем является смесь пропиленгликоля и воды. Поэтому в проект НД включен раздел «Относительная вязкость». Испытание проводили с помощью стеклянного капиллярного вискозиметра в соответствии с ОФС 1.2.10015.15 «Вязкость». Норма установлена на основании результатов анализа опытных образцов препарата. Относительная вязкость препарата должна быть от 5,8 до 7,0.

Для количественного определения посторонних примесей в ГЛФ использовали метод ВЭЖХ с УФ-детекцией. Методика определения аналогична методике, включенной ранее в ФС на субстанцию активного вещества. Для определения содержания примесей хроматографировали препарат (содержание ПДТФ – 1,7 мг/мл) и тестирующий раствор 1, представляющий собой разведение препарата (1:10) смесью вода–этанол 96% (1:1). Содержание ПДТФ в тестирующем растворе – 0,17 мг/мл.

Для идентификации восстановленной формы готовили тестирующий раствор 2, содержащий $SkQ1H_2$ (восстановленная форма), для чего 10 мг натрия цианоборгидрида (Aldrich, Cat. 156159 или аналогичного качества) помещали в мерную колбу светозащитного стекла вместимостью 10 мл, растворяли в 2 мл тестирующего раствора 1, доводили объем раствора до метки тем же раствором и выдерживали при комнатной температуре в течение 20 мин. Полученный раствор годен в течение 1 ч после приготовления. Испытание проводили методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе с УФ-детектором. Хроматографировали препарат и тестирующие растворы 1 и 2. Объем вводимой пробы – 1 мкл. Приготовление тестирующего раствора 1 проводили непосредственно перед проведением

испытания вследствие нестабильности ПДТФ в растворе при комнатной температуре. Время удерживания пика восстановленной формы ПДТФ относительно времени удерживания ПДТФ на хроматограмме тестирующего раствора 2 – примерно 0,3.

Условия хроматографирования следующие:

детектор – 226 нм;

колодка – Luna C18 (2), Phenomenex, 250×4,6 мм, с размером частиц сорбента 5 мкм;

температура колонки – 25 °С;

подвижная фаза – ацетонитрил – вода (54:46), содержащая фосфорную кислоту;

скорость потока – 1 мл/мин.

В соответствии с современными требованиями проект НД предусматривает проведение оценки пригодности хроматографической системы.

Содержание единичных примесей (X_n) в процентах рассчитывали методом внутренней нормализации по формуле:

$$X_n = \frac{S_{X_n}}{S_{\text{ПДТФ}}} \times 100,$$

где S_{X_n} – площадь пика единичной примеси на хроматограмме препарата; $S_{\text{ПДТФ}}$ – площадь пика ПДТФ на хроматограмме тестирующего раствора; 10 – степень разведения тестирующего раствора.

В проекте НД введено количественное определение молочной кислоты и установлена норма содержания молочной кислоты в препарате. Содержание молочной кислоты предложено определять методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе с УФ-детектором (210 нм) по сравнению со стандартным образцом молочной кислоты (USP RS). Раствор стандартного образца: 10 мг молочной кислоты в 10 мл подвижной фазы. Условия хроматографирования: колонка Luna C18 (2), Phenomenex, 250×4,6 мм, с размером частиц сорбента 5 мкм; температура – 25 °С; подвижная фаза: метанол – вода, содержащая фосфорную кислоту (10:90); скорость потока – 1 мл/мин; объем вводимой пробы – 1 мкл. Время удерживания основного пика на хроматограмме стандартного образца молочной кислоты – примерно 4 мин. Проектом НД предусмотрено проведение оценки пригодности хроматографической системы.

Содержание молочной кислоты в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X_M = \frac{a \times S}{V \times 10 \times S_{\text{std}}},$$

где S – площадь пика молочной кислоты на хроматограмме препарата; S_{std} – площадь пика молочной кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца; a – точная навеска стандартного образца молочной кислоты; V – объем раствора стандартного образца молочной кислоты.

Определение микробиологической чистоты препарата проводили методом мембранной фильтрации согласно ОФС 1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота». Так как раствор для приема внутрь является ГЛФ для перорального применения, то препарат должен соответствовать требованиям категории 3А (препараты для приема внутрь или введения ректально). В 1 мл препарата общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^3 КОЕ, общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^2 КОЕ г, отсутствие *Escherichia coli*.

Количественное определение активного вещества ПДТФ проводили с помощью УФ-спектрофотометрии одновременно с подтверждением подлинности на спектрофотометре с шириной щели 1,5 нм при длине волны 260 нм в кювете с длиной оптического пути 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали спирт 96%-ный.

Содержание активного вещества X_a в препарате в миллиграммах на миллилитр рассчитывали по его удельному показателю поглощения по формуле

$$X_a = \frac{A \times 10 \times 1000}{A_{1\text{см}}^{1\%} \times 0,15 \times 100} = \frac{A \times 100}{A_{1\text{см}}^{1\%} \times 0,15}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; 0,15 – объем препарата (мл), использованный для приготовления испытуемого раствора (в мерной колбе объемом 10 мл); $A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения ПДТФ при 260 нм, равный 320.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной работы подготовлен проект НД на препарат «Пластомитин раствор для приема внутрь», в который включены следующие разделы: описание, подлинность, рН, плотность, относительная вязкость, посторонние примеси (родственные соединения), извлекаемый объем, молочная кислота, микробиологическая чистота, количественное определение, упаковка, маркировка, хранение, срок годности.

Требования к внешнему виду ГЛФ (раздел «Описание») установлены на основании визуальной оценки опытных образцов препарата – про-

зрачная бесцветная, желтоватая или желтоватая с зеленоватым оттенком жидкость без запаха.

В результате изучения стабильности при анализе экспериментальных и серийных образцов исследуемой ГЛФ установлено, что содержание посторонних примесей в ГЛФ в течение года хранения практически не изменяется и соответствует содержанию примесей в исходном сырье АФС. Поэтому к ГЛФ по показателю «Посторонние примеси (родственные соединения)» установлены такие же требования, какие предусмотрены ФСП на субстанцию ПДТФ, а именно: содержание восстановленной формы ПДТФ должно быть не более 1,5 %; содержание любой единичной неидентифицируемой примеси – не более 0,5 %; суммарное содержание примесей – не более 4,0%.

Установлено, что одной из идентифицируемых примесей, как и в случае с субстанцией, является восстановленная форма – ПДТФ-Н₂ (родственное соединение) (рис. 4).

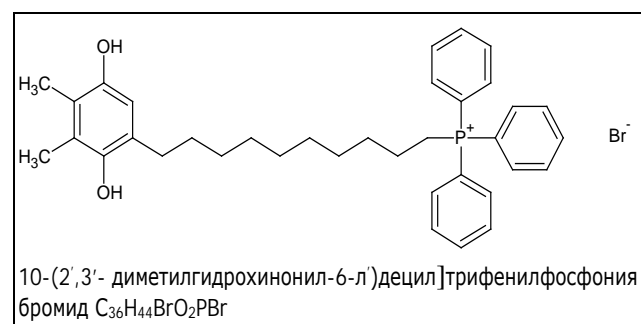


Рис. 4. Восстановленная форма ПДТФ

По показателю «Извлекаемый объем» препарат должен соответствовать требованиям ОСТ 64-492-85 «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование». Готовая лекарственная форма расфасовывается во флаконы по 30 мл. Согласно данному ОСТ, допустимое отклонение на фасование жидких лекарственных форм по объему в диапазоне измеряемого объема свыше 25 мл до 100 мл для одной упаковки – ±3%, для 10 упаковок – ±0,9% [5].

Установлена норма содержания ПДТФ – от 1,5 до 2 мг/мл. Валидацию метода определения концентрации ПДТФ в препарате «Пластомитин, раствор для приема внутрь» проводили на момент исследований согласно: USP 30 <1225>, Руководству по валидации методики анализа лекарственных средств под ред. Н.В. Юргеля и др. и ГОСТ Р ИСО 5725-2002, точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений – по

ГОСТ Р 50779.21-2004. Статистические методы. Правила определения и методы расчета статистических характеристик по выборочным данным.

Результаты валидации соответствуют требованиям ОФС 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» и ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» ГФ XIII.

Учитывая известную чувствительность ПТДФ (как и любых других хинонсодержащих молекул) к солнечному свету, предполагается фасовка ГЛФ во флаконы из светозащитного стекла, которые укупориваются пластмассовыми пробками и пластмассовыми навинчиваемыми крышками и упаковываются в картонные пачки. Каждая потребительская упаковка будет снабжаться аппликатором и инструкцией по применению. Требования к маркировке в проекте НД изложены в соответствии с требованиями Закона «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ. На основании результатов изучения стабильности препарата рекомендуется хранить препарат в сухом защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С, установлен первоначальный срок годности – 1 год.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований разработан оптимальный состав новой готовой лекарственной формы на основе инновационной молекулы ПДФ и проведена стандартизация препарата в соответствии с современным уровнем фармакопейных требований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яни Е.В., Скулачев М.В. Первый опыт использования препарата «Визомитин» в терапии «сухого глаза» // Практическая медицина. 2011. Т. 1. № 59. С. 134–137.
2. Плотников Е.Ю., Бакеева Л.Е. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Терапия некоторых старческих патологий, опосредованных АФК // Биохимия. 2008. Т. 73. № 12. С. 1607–1621.
3. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition. Eds by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn // Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. London. Chicago. 2009.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. // <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey>.
5. ОСТ 64-492-85 «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование».

Поступила 26 июля 2016 г.

THE ANALYSIS OF THE COMPOSITION AND STANDARDIZATION OF THE ORAL DOSAGE FORM OF PLASTOMITIN

© Authors, 2017

O.I. Tereshkina

Ph.D. (Pharm.), Scientific Secretary, Research Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: o.i.ter@yandex.ru

E.A. Petryukina

Ph.D. (Pharm.), Leading Research Scientist, Laboratory Standardization and Pharmaceutical Technology, Research Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: epertr07@yandex.ru

O.N. Fedorkin

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Deputy Director for Registration of «Mitoteh», LLC «Mitoinzhenerii Research Institute of Moscow State University» (Moscow)
E-mail: ofedorkin@mitotech.ru

D.E. Esipov

Ph.D. (Chem.), Production Director, LLC «Mitoinzhenerii Research Institute of Moscow State University» (Moscow); Associate Professor, Department of Bioorganic Chemistry, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University
E-mail: prod@mitotech.ru

T.V. Zinevich

Ph.D. (Chem.), Head of Laboratory, LLC «Mitoinzhenerii Research Institute of Moscow State University» (Moscow); Senior Research Scientist, Department of Bioorganic Chemistry, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University
E-mail: zinevich.tatiana@gmail.com

T.A. Gorbacheva

Head of Production Department, LLC «Mitoinzhenerii Research Institute of Moscow State University» (Moscow)
E-mail: gorbachevata@gmail.com

T.S. Nevredimova

Chief Technologist, LLC «Mitoinzhenerii Research Institute of Moscow State University» (Moscow)

E-mail: nevredimovats@mitotech.ru

R.S. Zverev

Head of Quality Assurance, LLC «Mitoinzhenerii Research Institute of Moscow State University» (Moscow)

E-mail: zverev@mitotech.ru

V.N. Tashlitskii

Ph.D. (Chem.), Head of Quality Control Department, LLC «Mitoinzhenerii Research Institute of Moscow State University» (Moscow)

E-mail: tashlitsky@genebee.msu.ru

G.V. Ramenskaya

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A.P. Arzamastsev,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

E-mail: ramenskaia@mail.ru

A.Yu. Savchenko

Ph.D. (Med.), Leading Research Scientist, Pharmacology Simulation Laboratory, FGBUN NTSBMT FMBA of Russia (Moscow)

E-mail: alursav@mail.ru

The article presents the analytical and experimental results of as well as corresponding regulatory documents for new pharmaceutical Plastomitin, which is an oral pharmaceutical composition containing mitochondrially targeted antioxidant plastoquinonyldecyltriphenylphosphonium bromide (PDTP or SkQ1). Here we describe some aspects of the Plastomitin pharmacological activity, the composition including the selection of excipients, the list of quality control (QC) methods, and tests, and values of key validation parameters. One form of PDTP (Visomitin eye drops) is already approved and marketed in Russia. The positive pre-clinical and clinical results were reported for Visomitin treatment of a number of eye diseases such as retinal degeneration, cataract, glaucoma, dry eye syndrome. There is also a large amount of the positive experimental data on the efficiency of systemic PDTP in animal models of various pathologies (brain injury, ischemia of kidneys and heart, cardiac arrhythmia). Taken together these data make the development of PDTP oral formulation quite promising. The developed formulation is intended for application as neuroprotective antioxidant preparation as a concomitant therapy for brain injuries. Our study was based on physicochemical properties PDTP, some published data, and preliminary results of stability studies of PDTP in different compositions. The study included the selection of QC parameters, their valuation in the accordance with modern requirements for solutions for oral administration, and development of QC methods. The selection of methods of analysis was based on the results of experimental studies of test formulations, as well as studies of physicochemical properties of their components, i.e. the active pharmaceutical substances and excipients. The authenticity PDTP was proved by two methods: UV spectrophotometry and ultra-high performance liquid chromatography with MS detection. Found QC parameters meet the requirements of section 1.4.1.11 "Solutions" of State Pharmacopeia of Russian Federation XIII-ed. The standard values and ranges for the formulation were set on the basis of analysis of 5 series test samples of the formulations. Our studies resulted in the development of the optimal composition of the formulation and preparation of a draft of normative documentation new pharmaceutical formulation: "Plastomitin, oral solution." This draft documentation includes the following sections: description, identification, pH, density, relative viscosity, impurities (related compounds), extractable volume, microbiological purity, assay, packaging, labeling, storage, shelf life.

Key words: *plastomitin, the composition of the dosage form for oral administration, standardization, UV spectrophotometry, ultra-high performance liquid chromatography with MS-detection.*

REFERENCES

1. Jani E.V., Skulachev M.V. Pervyj opyt ispol'zovanija preparata «Vizomitin» v terapii «suhogo glaza» // Prakticheskaja medicina. 2011. T. 1. № 59. S. 134–137.
2. Plotnikov E.Ju., Bakeeva L.E. i dr. Proizvodnoe plastohinona, adresovannoe v mitohondrii, kak sredstvo, preryvajushhee programmu starenija. Terapija nekotoryh starcheskih patologij, oposredovannyh AFK // Biohimija. 2008. T. 73. № 12. S. 1607–1621.
3. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edition. Eds by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn // Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. London. Chicago. 2009.
4. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii XIII izd. // <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statej>.
5. OST 64-492-85 «Sredstva lekarstvennye. Dopustimye otklonenija na promyshlennoe fasovanie».