






А.В. Бекетова ✉   
О.В. Евдокимова   
М.Н. Лякина 

## Совершенствование методов стандартизации лекарственных средств на основе алоэ древовидного

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация




✉ Бекетова Анастасия Викторовна; [beketova@expmed.ru](mailto:beketova@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

Установление подлинности лекарственных средств на основе алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) по основной группе биологически активных веществ (антраценпроизводные соединения) и количественное определение соединений данной группы с использованием одних и тех же (унифицированных) методик как для лекарственного растительного сырья (ЛРС), так и для лекарственных средств (ЛС) из него, являются актуальной задачей. **Цель работы:** формирование методического подхода и выбор унифицированных условий анализа для идентификации и количественного определения антраценпроизводных соединений в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного в соответствии с принципом «сквозной» стандартизации. **Материалы и методы:** унификация условий анализа ЛРС и ЛС была выполнена на основании данных литературы и сравнительного анализа норм и требований отечественной и зарубежных фармакопей. Последующая апробация выбранных условий анализа была выполнена на трех сериях лекарственного препарата «Сок алоэ» (ЗАО «Вифитех»). Для подтверждения подлинности препарата использовали пластинки для высокоэффективной тонкослойной хроматографии со слоем силикагеля НРТLC Silica Gel 60 (Merck), визуализацию результатов анализа проводили при дневном свете до и после обработки хроматограммы натрия гидроксида раствором спиртовым 2%. Количественное определение проводили на спектрофотометре Cary-100 (Agilent) при длине волны 512 нм относительно магния ацетата раствора 0,5% в метаноле. **Результаты:** предложен унифицированный подход для идентификации и количественного определения антраценпроизводных соединений в ЛРС и ЛС на основе алоэ древовидного. В качестве стандартного образца предложено использовать алоэ-эмодин. Установлены нормы содержания антраценпроизводных соединений в ЛРС и ЛС на основе алоэ древовидного, подготовлены проекты соответствующих фармакопейных статей для Государственной фармакопеи Российской Федерации. **Выводы:** разработанные методики позволяют устанавливать подлинность и оценивать содержание антраценпроизводных соединений в ряду от ЛРС до фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов на основе алоэ древовидного по одной и той же группе биологически активных веществ.

**Ключевые слова:** антраценпроизводные соединения; алоэ-эмодин; тонкослойная хроматография; спектрофотометрия; алоэ древовидное; фармакопейные статьи

**Для цитирования:** Бекетова А.В., Евдокимова О.В., Лякина М.Н. Совершенствование методов стандартизации лекарственных средств на основе алоэ древовидного. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):161–172. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-161-172>

A.V. Beketova   
O.V. Evdokimova   
M.N. Lyakina 

## Improvement of Methods for Standardisation of Medicines Based on *Aloe arborescens*

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Anastasia V. Beketova; [beketova@expmed.ru](mailto:beketova@expmed.ru)

### ABSTRACT

Much interest is taken in identification of *Aloe arborescens* Mill. medicines by a major class of bioactive compounds (anthracene derivatives), as well as in quantitative determination of the compounds belonging to the class, with the same unified method for the entire spectrum from herbal drugs to herbal medicinal products. **The aim of the study** was to develop a methodological approach and select unified conditions for the identification and assay of anthracene-derived compounds in herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products of *Aloe arborescens* Mill., observing the principle of holistic, end-to-end standardisation. **Materials and methods:** analytical conditions were unified using literature data and a comparison of reference values and requirements of the Russian and other pharmacopoeias. The subsequent practical evaluation of the selected conditions used three batches of the herbal medicinal product "Aloe Juice" by Vifitech (batches 131217, 030318 and 070618). The identification was carried out using a silica gel plate for high-performance thin-layer chromatography (HPTLC Silica Gel 60 HX85224933 1056330001 by Merck). The results were examined in daylight before and after spraying with a 2% alcohol solution of sodium hydroxide. The quantification was carried out using a Cary-100 spectrophotometer by Agilent at 512 nm and 0.5% magnesium acetate in methanol as a developing solvent. **Results:** the authors developed a unified approach to identification and quantification of anthracene-derived compounds in herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products of *Aloe arborescens* Mill. and suggested using aloe-emodin as a reference standard. The authors established reference values for anthracene-derived compounds in herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products of *Aloe arborescens* Mill. and drafted the corresponding monographs for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. **Conclusions:** the developed procedures allow for comprehensive identification and quantification of anthracene-derived compounds in herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products of *Aloe arborescens* Mill. by the same class of biologically active compounds.

**Key words:** anthracene-derived compounds; aloe-emodin; TLC; spectrophotometry; *Aloe arborescens* Mill.; pharmacopoeial monographs

**For citation:** Beketova A.V., Evdokimova O.V., Lyakina M.N. Improvement of methods for standardisation of medicines based on *Aloe arborescens*. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):161–172. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-161-172>

### Введение

Алоэ древовидное (*Aloe arborescens* Mill., сем. асфоделовых — *Asphodelaceae*) является ценным источником биологически активных веществ (БАВ), которые представлены следующими основными группами: фенольные соединения, аминокислоты, биополимеры (полисахариды, гликопротеиды, лектины), липиды, каротиноиды, органические кислоты и др. На основании фармакологических исследований установлено, что БАВ алоэ обладают широким спектром

терапевтического действия: возбуждают аппетит и усиливают секрецию пищеварительных желез; обладают слабительным действием, усиливают процессы регенерации слизистых оболочек и кожи; оказывают противомикробное и противовирусное действие; обладают иммуномодулирующими свойствами [1–3]. Лекарственные препараты на основе алоэ древовидного согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации отнесены к разделам A13A «Общетонизирующие препараты и адаптогены» и S01B «Противовоспалительные препараты»<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <https://www.vidal.ru/drugs/atc>

Основной группой БАВ алоэ древовидного являются антраценпроизводные соединения, которые представлены антрахиноном – алоэ-эмодин; антронами – алоин А (барбалоин), алоин В (изобарбалоин), 10-гидроксиалоин; пиронами – алоэнин (алоэнин А), алоэнин В, 6'-О-изобутирилалоэнин; хромонами – алоэзин (алоэрезин В), 2''-О-ферулоилалоэнин и др.; димерными антронами – элгоникадимеры А и В [1, 2].

Установлено, что общим признаком для всех представителей рода *Aloe* является присутствие антрахинона алоэ-эмодина и антронового С-гликозида алоина, который подвергается окислительной деструкции до алоэ-эмодина, особенно в присутствии ионов Fe<sup>3+</sup>. Эти же соединения были одними из первых обнаруженных в *A. arborescens* веществ фенольной природы. Позже было установлено, что алоин не является индивидуальным соединением, а представляет собой смесь диастереоизомеров, обозначаемых как алоины А и В [1, 4].

Использование одних и тех же методов для подтверждения подлинности и количественного определения БАВ как в фармацевтических субстанциях растительного происхождения (ФСРП), так и в лекарственных препаратах (ЛП) из этих субстанций лежит в основе принципа «сквозной стандартизации». Согласно фармакопейным статьям (ФС) на ФСРП «Лист алоэ древовидного свежий»<sup>2</sup> и «Побег алоэ древовидного свежий»<sup>3</sup> подлинность оценивают с помощью общегрупповой химической реакции с раствором натрия гидроксида (производные антрона), количественное определение антраценпроизводных в сырье согласно данным ФС не предусмотрено. В фармакопейную статью «Листья алоэ древовидного сухие»<sup>4</sup> включена методика количественного определения антраценпроизводных в пересчете на истизин методом фотоэлектроколориметрии.

По разделу «Подлинность» согласно всем ФС на ЛП на основе алоэ древовидного предусмотрено использование химической реакции на антраценпроизводные с раствором аммиака или натрия гидроксида. Согласно ФС «Сироп алоэ с железом»<sup>5</sup> и ФС «Сок алоэ»<sup>6</sup> количественное определение антраценпроизводных

не предусмотрено. В ФС «Экстракт алоэ жидкий для инъекций»<sup>7</sup> и «Линимент алоэ»<sup>8</sup> включены методики количественного определения антраценпроизводных в пересчете на истизин методом спектрофотометрии.

Следует указать, что недостатками данных методик количественного определения антраценпроизводных является выбор истизина (не присутствует в алоэ древовидном) для пересчета суммы антраценпроизводных и использование растворов кобальта(II) хлорида гексагидрата в качестве опосредованного стандарта для построения калибровочного графика. Кроме того, если регистрация результатов анализа проводится с использованием фотоэлектроколориметра, то неточность установки конкретной аналитической длины волны может приводить к дополнительным ошибкам [5].

В связи с этим актуальным является совершенствование методов стандартизации лекарственного растительного сырья (ЛРС), субстанции и ЛП на основе алоэ древовидного по показателям «подлинность» и «количественное определение» с учетом особенностей химического состава БАВ.

Цель работы – формирование методического подхода и выбор унифицированных условий анализа для идентификации и количественного определения антраценпроизводных соединений в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного в соответствии с принципом «сквозной» стандартизации.

Для реализации цели исследования были поставлены следующие задачи:

- 1) унифицировать методику подтверждения подлинности ЛРС и лекарственных средств на основе алоэ древовидного по основной группе БАВ – антраценпроизводным соединениям;
- 2) унифицировать методику количественного определения антраценпроизводных соединений в ЛРС и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного.
- 3) на основании результатов апробации унифицированных методик подтверждения подлинности и количественного определения

<sup>2</sup> ФС 42-2191-84 Лист алоэ древовидного свежий.

<sup>3</sup> ФС 42-987-87 Побег алоэ древовидного свежий.

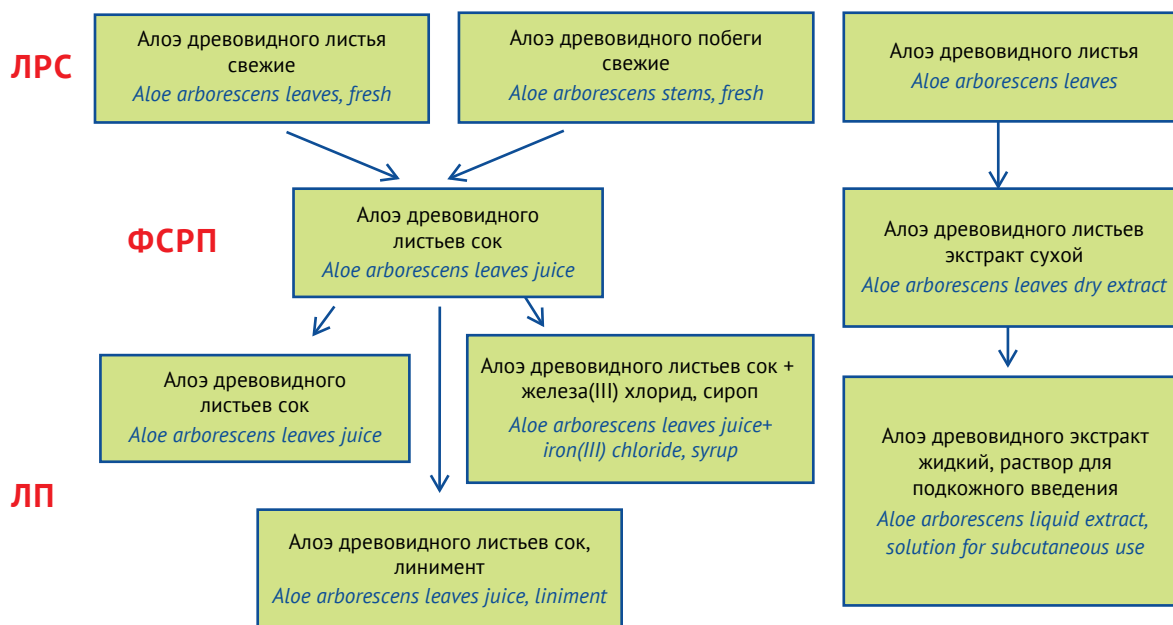
<sup>4</sup> ФС 42-2800-91 Листья алоэ древовидного сухие.

<sup>5</sup> ФС 42-1672-81 Сироп алоэ с железом.

<sup>6</sup> ВФС 42-3027-98 Сок алоэ.

<sup>7</sup> ФС 42-1443-98 Экстракт алоэ жидкий для инъекций.

<sup>8</sup> ФС 42-1654-98 Линимент алоэ.



ЛРС – лекарственное растительное сырье / *herbal drugs*; ФСРП – фармацевтические субстанции растительного происхождения / *herbal drug preparations*; ЛП – лекарственные препараты / *herbal medicinal products*

Рис. 1. Лекарственное растительное сырье и лекарственные средства на основе алоэ древовидного

Fig. 1. *Aloe arborescens* herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products

антраценпроизводных соединений в ЛРС и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного подготовить проекты соответствующих ФС для Государственной фармакопеи Российской Федерации.

### Основная часть

В Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) включены фармацевтическая субстанция «Экстракт алоэ сухой» и четыре ЛП: «Сок алоэ», «Экстракт алоэ жидкий для инъекций», «Сироп алоэ с железом» и «Линимент алоэ»<sup>9</sup> (рис. 1).

Для унификации методик подтверждения подлинности и количественного определения антраценпроизводных соединений в ЛРС и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного был проведен сравнительный анализ требований действующих в Российской Федерации ФС. Результаты представлены в таблице 1.

Анализ требований зарубежных фармакопей показал, что в Европейской фармакопее<sup>10</sup> и фармакопее США<sup>11</sup> монографии на алоэ древовидное отсутствуют, а стандартизация лекарственных

средств из сырья близкородственного вида – *Aloe barbadensis* Mill. (*A. vera* (L.) Burm.f.) осуществляется по барбалоину (алоину А). Так, подтверждение подлинности проводят методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) со стандартными образцами (СО) барбалоина и (или) алоэ-эмодина, в качестве подвижной фазы используют смесь растворителей этилацетат-метанол-вода (100:17:13), зоны адсорбции детектируют при длине волны 365 нм и далее обрабатывают хроматограммы калия гидроксида раствором 10%. В исследовании И.Н. Зилфикарова и соавт. [1] подлинность ЛРС алоэ древовидного предлагается определять методом ТСХ с СО алоэ-эмодина, в качестве подвижной фазы использовать смесь растворителей этилацетат – спирт этиловый 95% – вода (7:2:1); для детектирования – натрия гидроксида спиртовой раствор 2% (табл. 2).

На основе приведенных данных целесообразным представляется для установления подлинности использовать методику ТСХ с СО алоэ-эмодина в качестве основного испытания.

Согласно требованиям фармакопеи США<sup>12</sup> определение количественного содержания барбалоина в ЛРС осуществляют методом

<sup>9</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

<sup>10</sup> European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2019.

<sup>11</sup> United States Pharmacopoeia, 2022.

<sup>12</sup> Aloe. United States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38. Rockville, MD; 2020.

**Таблица 1.** Стандартизация лекарственных средств на основе алоэ древовидного согласно действующим фармакопейным статьям по показателям «Подлинность» и «Количественное определение»**Table 1.** Standardisation of *Aloe arborescens* herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products in terms of identification and assay according to the current Russian pharmacopoeia monographs

Номер и название фармакопейной статьи (ФС) <i>Number and title of the pharmacopoeia monograph</i>	Методы оценки качества лекарственных средств по показателям <i>Methods for evaluating the quality of medicines in terms of</i>	
	подлинность <i>identification</i>	количественное определение <i>assay</i>
ФС 42-2191-84 «Лист алоэ древовидного свежий» <i>Aloe arborescens leaf, fresh</i>	Качественная реакция с раствором натрия гидроксида (антроны) <i>Qualitative reaction with sodium hydroxide solution (anthrones)</i>	Отсутствует <i>Not available</i>
ФС 42-987-87 «Побег алоэ древовидного свежий» <i>Aloe arborescens stem, fresh</i>		Отсутствует <i>Not available</i>
ФС 42-2800-91 «Листья алоэ древовидного сухие» <i>Aloe arborescens leaves, dry</i>		Фотоэлектродиметрия (сумма антраценпроизводных в пересчете на истизин) <i>Photoelectric colorimetry (total anthracene derivatives expressed as istizin)</i>
ФС 42-3468-98 «Экстракт алоэ сухой» <i>Aloe dry extract</i>		Спектрофотометрия (сумма антраценпроизводных в пересчете на истизин) <i>Spectrophotometry (total anthracene derivatives expressed as istizin)</i>
ВФС 42-3027-98 «Сок алоэ» <i>Aloe juice</i>		Отсутствует <i>Not available</i>
ФС 42-1443-98 «Экстракт алоэ жидкий для инъекций» <i>Aloe liquid extract for injection</i>		Спектрофотометрия (сумма антраценпроизводных в пересчете на истизин) <i>Spectrophotometry (total anthracene derivatives expressed as istizin)</i>
ФС 42-1654-98 «Линимент алоэ» <i>Aloe liniment</i>		Спектрофотометрия (сумма антраценпроизводных в пересчете на истизин) <i>Spectrophotometry (total anthracene derivatives expressed as istizin)</i>

**Таблица 2.** Современные подходы к оценке подлинности лекарственных средств на основе сырья алоэ**Table 2.** Modern approaches to identification of *Aloe*-based medicines

Вид растения рода <i>Aloe</i> <i>Species of the Aloe genus</i>	Методика анализа <i>Analytical procedure</i>	Источник <i>Reference</i>
<i>Aloe barbadensis</i> Mill.; Алоэ экстракт стандартизованный <i>Aloes extract, standardised</i>	ТСХ с СО барбалоина и алоэ-эмодина; ПФ этилацетат-метанол-вода (100:17:13); детектирование при 365 нм <i>TLC with barbaloin RS and aloe-emodin RS; MP: ethyl acetate-methanol-water (100:17:13); detection at 365 nm</i>	Европейская фармакопея <sup>13</sup> <i>European Pharmacopoeia</i> <sup>13</sup>
<i>Aloe barbadensis</i> Mill.	<ul style="list-style-type: none"> <li>реакция окисления фенольных соединений с азотной кислотой;</li> <li>ТСХ с СО барбалоина; ПФ этилацетат-метанол-вода (100:17:13), детектирование при дневном свете после обработки калия гидроксида раствором 10% в метаноле</li> <li><i>Qualitative reaction with nitric acid;</i></li> <li><i>TLC with barbaloin RS; MP: ethyl acetate-methanol-water (100:17:13); examination in daylight after spraying with 10% potassium hydroxide solution in methanol</i></li> </ul>	Фармакопея США <sup>14</sup> <i>United States Pharmacopoeia</i> <sup>14</sup>
<i>Aloe arborescens</i> Mill.	ТСХ с СО алоэ-эмодина; ПФ: этилацетат – спирт этиловый 95% – вода (7:2:1); детектирование при дневном свете после обработки натрия гидроксида раствором спиртовым 2% <i>TLC with aloe-emodin RS; MP: ethyl acetate – ethanol 95% – water (7:2:1); examination in daylight after spraying with 2% sodium hydroxide solution in alcohol</i>	И.Н. Зилфикаров и соавт. [1] <i>Zilfkarov I.N., et al. [1]</i>

**Примечание.** ТСХ – тонкослойная хроматография; СО – стандартный образец; ПФ – подвижная фаза.

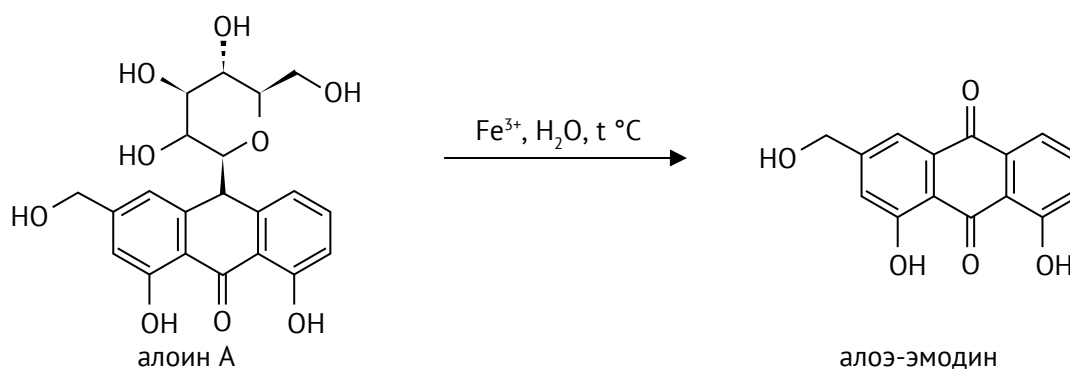
**Note.** TLC – thin-layer chromatography; RS – reference standard; MP – mobile phase.

<sup>13</sup> Monograph 01/2015:0257 Aloes, Barbados. European Pharmacopoeia. 10<sup>th</sup> ed. Strasbourg: EDQM; 2019.

<sup>14</sup> Aloe. Unated States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38. Rockville, MD; 2020.

высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Согласно требованиям Европейской фармакопеи<sup>15</sup> в лекарственных средствах на основе алоэ барбадосского сумму антраценпроизводных в пересчете на барбалоин определяют методом спектрофотометрии в видимой области спектра. В.А. Куркин и соавт. также предлагают использовать данную методику для количественного определения антраценпроизводных соединений в препаратах алоэ древовидного [3] или проводить количественное определение алоэнина методом ВЭЖХ в изократическом режиме [6] (табл. 3).

Авторами работы [1] была предложена методика количественного определения суммы антраценпроизводных, основанная на способности алоинов А и В гидролизоваться и окисляться с образованием алоэ-эмодина, которая апробирована на листьях алоэ древовидного, а также на лекарственных средствах на его основе (экстракты жидкий и сухой, алоэ сок). Кислотный гидролиз алоинов А и В протекает при одновременном их окислении в присутствии катионов железа(III) с образованием алоэ-эмодина, который извлекается в органическую фазу в процессе пробоподготовки:



**Таблица 3.** Современные подходы к количественному определению антраценпроизводных соединений в лекарственных средствах на основе сырья алоэ

**Table 3.** Modern approaches to quantitative determination of anthracene derivatives in Aloe-based medicines

Вид растения рода <i>Aloe</i> <i>Species of the Aloe genus</i>	Методика анализа <i>Analytical procedure</i>	Источник <i>Reference</i>
<i>Aloe barbadensis</i> Mill.; Алоэ экстракт стандартизованный <i>Aloes extract,</i> <i>standardised</i>	Сумма антраценпроизводных в пересчете на барбалоин; метод СФМ по удельному показателю поглощения при 512 нм, равному 255 (магнийевый комплекс алоэ-эмодина) <i>Total anthracene derivatives expressed as barbaloin; spectrophotometry at 512 nm, taking the specific absorbance of barbaloin to be 255 (aloe-emodin-magnesium complex)</i>	Европейская фармакопея <sup>16</sup> <i>European Pharmacopoeia</i> <sup>16</sup>
<i>Aloe barbadensis</i> Mill.	Барбалоин. ВЭЖХ с СО барбалоина <i>Barbaloin; HPLC with barbaloin RS</i>	Фармакопея США <sup>17</sup> <i>United States Pharmacopoeia</i> <sup>17</sup>
<i>Aloe arborescens</i> Mill.	Сумма антраценпроизводных в пересчете на барбалоин; метод СФМ по удельному показателю поглощения при 412 нм, равному 102 (продукты реакции с щелочно-аммиачным раствором) <i>Total anthracene derivatives expressed as barbaloin; spectrophotometry at 412 nm, taking the specific absorbance of barbaloin to be 102 (products of reaction with the alkaline ammonia solution)</i>	В.А. Куркин и соавт. [3] <i>Kurkin V.A., et al. [3]</i>
<i>Aloe arborescens</i> Mill.	Алоэнин. ВЭЖХ в изократическом режиме <i>Aloenin; HPLC, isocratic elution</i>	В.А. Куркин и соавт. [6] <i>Kurkin V.A., et al. [6]</i>
<i>Aloe arborescens</i> Mill.	Сумма антраценпроизводных в пересчете на алоэ-эмодин; метод СФМ по удельному показателю поглощения при 512 нм, равному 255 (магнийевый комплекс алоэ-эмодина) <i>Total anthracene derivatives expressed as barbaloin; spectrophotometry at 512 nm, taking the specific absorbance of barbaloin to be 255 (aloe-emodin-magnesium complex)</i>	И.Н. Зилфикаров и соавт. [1] <i>Zilfikarov I.N., et al. [1]</i>

**Примечание.** СФМ – спектрофотометрия; СО – стандартный образец; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.  
**Note.** RS – reference standard; HPLC – high-performance liquid chromatography.

<sup>15</sup> Monograph 01/2015:0257 Aloes, Barbados. European Pharmacopoeia. 10<sup>th</sup> ed. Strasbourg: EDQM; 2019.

<sup>16</sup> Там же.

<sup>17</sup> Aloe. United States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38. Rockville, MD; 2020.

После отгона органической фазы алоэ-эмодин растворяют в растворе магния ацетата. Оптическую плотность полученного окрашенного комплекса измеряют на спектрофотометре при длине волны 512 нм и проводят расчет содержания суммы антраценпроизводных с использованием удельного показателя поглощения алоэ-эмодина. Пересчет на алоэ-эмодин позволяет суммарно определять антраценпроизводные соединения в форме как гликозидов, так и агликонов. Использование метода спектрофотометрии позволяет осуществлять измерения в узкой области оптимального поглощения света, что увеличивает чувствительность и точность количественного определения по сравнению с методом фотоэлектроколориметрии.

### Материалы и методы

Апробация условий анализа для подтверждения подлинности и количественного определения антраценпроизводных соединений проводилась на трех сериях препарата «Алоэ сок» (серии 131217, 030318 и 070618 производства ЗАО «Вифитех»).

Для идентификации антраценпроизводных использовали пластинку для высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) со слоем силикагеля HPTLC Silica Gel 60 (Merck кат. № 105633); УФ-кабинет для ТСХ с системой документирования данных CAMAG® TLC Visualizer 2.

Количественное определение антраценпроизводных проводили методом спектрофотометрии в видимой области спектра на спектрофотометре Cary-100 (Agilent) при длине волны 512 нм.

Информационно-аналитические исследования были использованы для подбора условий пробоподготовки для методик подлинности и количественного определения антраценпроизводных соединений, а также расчета норм содержания этих БАВ в субстанции и ЛП на основе алоэ древовидного.

### Методика подтверждения подлинности для ЛРС, субстанций и ЛП на основе алоэ древовидного.

На линию старта хроматографической пластинки наносили 30 мкл раствора СО алоэ-эмодина (EP CRS) и 10 мкл испытуемого раствора, приготовленных как указано ниже.

*Раствор стандартного образца (СО) алоэ-эмодина.* Около 0,001 г (точная навеска) СО алоэ-эмодина помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляли 5 мл метанола, встряхивали до полного растворения, затем доводили объем раствора метанолом до метки и перемешивали.

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок».* Около 20,0 г (точная навеска) препарата помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляли 12 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 1,2 г железа(III) хлорида и нагревали на водяной бане в течение 1 ч с обратным холодильником. Раствор охлаждали, количественно переносили с помощью 40 мл воды в делительную воронку и экстрагировали хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещали в делительную воронку, промывали водой 2 раза по 10 мл, затем фильтровали через беззольный фильтр «белая лента» с 2 г натрия сульфата безводного, помещали в круглодонную колбу. Фильтр промывали 25 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат выпаривали на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяли в 25 мл метанола, фильтровали через беззольный фильтр «белая лента» (испытуемый раствор А).

10 мл испытуемого раствора А помещали в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, выпаривали на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяли в 2 мл метанола и при необходимости фильтровали через беззольный фильтр «белая лента».

Расчетно-аналитическим методом было установлено, что испытуемые растворы для ЛРС «Алоэ древовидного листа», «Алоэ древовидного листа свежие», «Алоэ древовидного побеги свежие» и ЛП «Алоэ древовидного листьев сок, линимент» готовятся аналогично испытуемому раствору для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок». Для других лекарственных средств на основе алоэ древовидного может быть рекомендован следующий порядок приготовления испытуемых растворов.

*Испытуемый раствор для субстанции «Алоэ древовидного листьев экстракт сухой».* 0,1 г субстанции растворяют в 3 мл воды и фильтруют через беззольный фильтр «белая лента».

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок + железа (II) хлорид, сироп».* Около 50,0 г препарата помещают в делительную воронку вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают. Смесь экстрагируют хлороформом 4 раза по 15 мл, каждый раз перемешивая в течение 2 мин. Хлороформные извлечения объединяют и фильтруют через беззольный фильтр «белая

лента» с 2 г натрия сульфата безводного, помещают в круглодонную колбу. Колбу и фильтр промывают 5 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат упаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 2 мл метанола.

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев экстракт жидкий, раствор для подкожного введения».* Сухой остаток, полученный как описано для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок», растворяют в 1 мл метанола и фильтруют через беззольный фильтр «белая лента».

Пластинку с нанесенными пробами высушивали на воздухе в течение 5 мин, затем помещали в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 1 ч смесью растворителей этилацетат-метанол-вода (90:5:5), и хроматографировали восходящим способом. Когда фронт растворителей достигал 80–90 % от линии старта, пластинку вынимали, высушивали на воздухе в течение 30 мин и просматривали при дневном свете.

На хроматограмме раствора СО алоэ-эмодин обнаруживалась зона адсорбции от светло-желтого до оранжевого цвета. На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживалась зона адсорбции от светло-желтого до оранжевого цвета на уровне зоны адсорбции СО алоэ-эмодин, допускалось обнаружение других зон адсорбции.

Затем хроматограмму обрабатывали натрия гидроксида спиртовым раствором 2% и просматривали при дневном свете. На хроматограмме раствора СО алоэ-эмодин обнаруживалась зона адсорбции светло-красного или красного цвета. На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживалась зона адсорбции светло-красного или красного цвета на уровне зоны адсорбции СО алоэ-эмодин, допускалось обнаружение других зон адсорбции.

**Методика количественного определения антраценпроизводных соединений в ЛРС, субстанциях и ЛП на основе алоэ древовидного.** 5,0 мл испытуемого раствора А, полученного при растворении сухого остатка после хлороформного экстрагирования ЛП «Алоэ древовидного листьев сок», как было описано в методике подтверждения подлинности для ЛРС, субстанций и ЛП на основе алоэ древовидного, помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляли 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, перемешивали, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и вновь перемешивали (испытуемый раствор Б).

Условия приготовления испытуемых растворов для количественного определения антраценпроизводных в ЛРС и других лекарственных средствах на основе алоэ древовидного были выбраны расчетно-аналитическим методом.

*Испытуемый раствор для ЛРС «Алоэ древовидного листья свежие» и «Алоэ древовидного побеги свежие».* Около 0,5 кг свежих листьев или побегов измельчают до однородной массы, которую отжимают и процеживают до получения около 350 мл сока, фильтруют через беззольный фильтр «красная лента» и перемешивают.

10,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл воды, 12 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 1,2 г железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор охлаждают, количественно переносят с помощью 20 мл воды в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют через беззольный фильтр «белая лента», содержащий 2 г натрия сульфата безводного, в круглодонную колбу и выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 25 мл метанола, фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» (испытуемый раствор А).

1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, перемешивают, доводят тем же раствором до метки и вновь перемешивают (испытуемый раствор Б).

*Испытуемый раствор для ЛРС «Алоэ древовидного листья».* Аналитическую пробу сырья измельчают до величины частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм.

Около 1,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл этанола, закрывают колбу пробкой и оставляют на 1 ч. Затем колбу соединяют с обратным холодильником, нагревают до кипения и кипятят в течение 2 ч.

Колбу с содержимым охлаждают до температуры около 20 °С, раствор фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора этанолом до метки и перемешивают.



25,0 мл фильтрата помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл и выпаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяют в 2 мл метанола, прибавляют 30 мл горячей воды ( $80 \pm 2$ ) °С и взбалтывают в течение 30 мин. Полученный раствор фильтруют через вату, предварительно смоченную водой, в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

20,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 12 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 1,2 г железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор охлаждают, количественно переносят с помощью 20 мл воды в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют через беззольный фильтр «белая лента», содержащий 2 г натрия сульфата безводного, помещают в круглодонную колбу и выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 25 мл метанола, фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» (испытуемый раствор А).

5,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и вновь перемешивают (испытуемый раствор Б).

*Испытуемый раствор для субстанции «Алоэ древовидного листьев экстракт сухой».* Около 1,0 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл воды в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через беззольный фильтр «белая лента».

10,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 0,6 г железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор охлаждают, количественно переносят с помощью 20 мл воды в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют

через беззольный фильтр «белая лента», содержащий 2 г натрия сульфата безводного, помещают в круглодонную колбу. Фильтр промывают 25 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 25 мл метанола, фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» (испытуемый раствор А).

1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл магния ацетата раствора 0,5 % в метаноле, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и вновь перемешивают (испытуемый раствор Б).

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок, линимент».* Около 20,0 г (точная навеска) препарата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, добавляют 50 мл воды и кипятят на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения содержимое колбы количественно переносят в делительную воронку, прибавляют 50 мл петролейного эфира и встряхивают в течение 2 мин.

После разделения слоев нижний (водный) слой сливают в коническую колбу, прибавляют 12 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 1,2 г железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане в течение 1 ч с обратным холодильником. Раствор охлаждают, количественно переносят с помощью 40 мл воды в делительную воронку и экстрагируют хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» с 2 г натрия сульфата безводного в круглодонную колбу. Фильтр промывают 25 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 25 мл метанола, фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» (испытуемый раствор А).

5,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и вновь перемешивают (испытуемый раствор Б).

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок + железа(II) хлорид, сироп».* Около 50,0 г (точная навеска) препарата помещают

в делительную воронку, прибавляют 50 мл воды, 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают. Смесь переносят с помощью 20 мл воды в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 4 раза по 15 мл, каждый раз перемешивая в течение 2 мин.

Хлороформные извлечения объединяют и фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» с 2 г натрия сульфата безводного в круглодонную колбу. Колбу и фильтр промывают 5 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат упаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С до объема около 2–3 мл.

После охлаждения остаток в колбе количественно, с помощью 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (испытываемый раствор Б).

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев экстракт жидкий, раствор для подкожного введения».* 25,0 мл препарата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 0,6 г железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане в течение

2 ч с обратным холодильником. Раствор охлаждают, количественно переносят с помощью 20 мл воды в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» с 2 г натрия сульфата безводного, помещают в круглодонную колбу. Фильтр промывают 25 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С до суха. Сухой остаток растворяют в 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, полученный раствор перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и вновь перемешивают (испытываемый раствор Б).

Оптическую плотность испытуемого раствора Б измеряли на спектрофотометре при длине волны 512 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения. В качестве раствора сравнения использовали магния ацетата раствор 0,5 % в метаноле.

Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на алоэ-эмодин в соке в процентах (X) вычисляли по формуле:

**Таблица 4.** Нормы содержания суммы антраценпроизводных в пересчете на алоэ-эмодин в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного

**Table 4.** Reference values for the anthracene derivatives content (expressed as aloe-emodin) in *Aloe arborescens* herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products

Название проекта фармакопейной статьи <i>Number and title of the pharmacopoeia monograph</i>	Норма содержания суммы антраценпроизводных в пересчете на алоэ-эмодин, % <i>Reference values for total anthracene derivatives in terms of aloe-emodin, %</i>
Алоэ древовидного листа свежие <i>Aloe arborescens leaves, fresh</i>	Не менее 0,02 <i>Not less than 0.02</i>
Алоэ древовидного побеги свежие <i>Aloe arborescens stems, fresh</i>	Не менее 0,02 <i>Not less than 0.02</i>
Алоэ древовидного листа <i>Aloe arborescens leaves</i>	Не менее 0,55 <i>Not less than 0.55</i>
Алоэ древовидного экстракт сухой <i>Aloe arborescens leaves dry extract</i>	Не менее 1,0 <i>Not less than 1.0</i>
Алоэ древовидного листьев сок <i>Aloe arborescens leaves juice</i>	Не менее 0,0025 <i>Not less than 0.0025</i>
Алоэ древовидного листьев сок, линимент <i>Aloe arborescens leaves juice, liniment</i>	Не менее 0,0015 <i>Not less than 0.0015</i>
Алоэ древовидного листьев сок + железа(III) хлорид, сироп <i>Aloe arborescens leaves juice+ iron(III) chloride, syrup</i>	Не менее 0,00065 <i>Not less than 0.00065</i>
Алоэ древовидного листьев экстракт жидкий, раствор для подкожного введения <i>Aloe arborescens leaves, liquid extract, solution for subcutaneous use</i>	Не менее 0,0005 <i>Not less than 0.0005</i>

$$X = \frac{A \times F}{A_{1\text{см}}^{1\%} \times a},$$

где:  $A$  – оптическая плотность испытуемого раствора  $B$ ;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения продуктов реакции алоэ-эмолина с магния ацетатом при 512 нм, равный 255;

$a$  – точное количество ЛРС, субстанции или ЛП, взятое для анализа, г (мл);

$F$  – фактор разведения испытуемого раствора.

### Результаты и обсуждение

На основе проведенных апробационных испытаний были унифицированы методики подтверждения подлинности и количественного определения антраценпроизводных соединений от ЛРС до субстанции и ЛП на основе алоэ древовидного, что соответствует принципу «сквозной стандартизации».

В нормативной части раздела «Подлинность» для ЛРС, субстанций и ЛП на основе алоэ древовидного предложены следующие формулировки: «На хроматограмме испытуемого раствора в верхней трети пластинки должна обнаруживаться зона адсорбции от светло-желтого до оранжевого цвета на уровне зоны адсорбции СО алоэ-эмолина. После обработки раствором натрия гидроксида на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции светло-красного или красного цвета на уровне зоны адсорбции СО алоэ-эмолина».

Разработан унифицированный подход к оценке количественного содержания суммы антраценпроизводных в пересчете на алоэ-эмодин в ЛРС

и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного. Рассчитанные нормы содержания БАВ представлены в таблице 4.

### Выводы

1. Унифицирована ТСХ-методика для идентификации лекарственного растительного сырья, фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов на основе алоэ древовидного с использованием стандартного образца алоэ-эмолина, которая включена в проекты фармакопейных статей «Алоэ древовидного листья свежие», «Алоэ древовидного побеги свежие», «Алоэ древовидного листья», «Алоэ древовидного экстракт сухой», «Алоэ древовидного листьев сок», «Алоэ древовидного листьев сок, линимент», «Алоэ древовидного листьев сок + железа(III) хлорид, сироп» и «Алоэ древовидного листьев экстракт жидкий, раствор для подкожного введения».

2. Унифицирована методика спектрофотометрического количественного определения суммы антраценпроизводных соединений в пересчете на алоэ-эмодин.

3. На основании проведенного анализа рассчитаны нормы содержания антраценпроизводных соединений в лекарственном растительном сырье, фармацевтической субстанции и лекарственных препаратах на основе алоэ древовидного.

4. Разработаны проекты фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье, фармацевтическую субстанцию и лекарственные препараты на основе алоэ древовидного для Государственной фармакопеи Российской Федерации.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зилфикаров ИН, Оленников ДН, Ибрагимов ТА, Челомбитко ВА, Вандышев ВВ. *Современные аспекты фармакогнозического и биохимического изучения суккулентного сырья алоэ древовидного и каллизии душистой*. Щелково: Онтопринт; 2013. [Zilfikarov IN, Olennikov DN, Ibragimov TA, Chelombitko VA, Vandyshev VV. *Modern aspects of pharmacognostic and biochemical study of succulent raw materials of aloe arborescens and fragrant callisia*. Shchelkovo: Ontoprint; 2013 (In Russ.)]
2. Еремина АА, Романенко НА. Химические методы обнаружения и количественного определения антраценпроизводных в растительном сырье. В кн.: *Оренбургские горизонты: прошлое, настоящее, будущее. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции*. Оренбург: Фронтир; 2019. С. 308–11. [Eremina AA, Romanenko NA.

Chemical methods of detection and quantitative determination of anthracene derivatives in plant raw materials. *Orenburg horizons: past, present, future. A collection of materials of the All-Russian scientific and practical conference*. Orenburg: Frontier; 2019. P. 308–11 (In Russ.)]

3. Куркин ВА, Рязанова ТК, Шмыгарева АА, Глущенко СН. Новые подходы к количественному определению антраценпроизводных в сырье и препаратах Алоэ древовидного. *OlymPlus*. 2021;1:107–9. [Kurkin VA, Ryazanova TK, Shmygareva AA, Glushchenko SN. New approaches to the quantitative determination of anthracene derivatives in the plant raw material and preparations of *Aloe arborescens* mill. *OlymPlus*. 2021;(1):107–9 (In Russ.)]
4. Оленников ДН, Зилфикаров ИН, Ибрагимов ТА, Торопова АА, Танхаева ЛМ. Химический состав

- Алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) и его антиоксидантная активность. *Химия растительного сырья*. 2010;(3):83–90. [Olennikov DN, Zilfikarov IN, Ibragimov TA, Toropova AA, Tankhaeva LM. The chemical composition of *Aloe arborescens* and its antioxidant activity. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* = *Chemistry of Plant Raw Material*. 2010;(3):83–90 (In Russ.)]
5. Марахова АИ, Федоровский НН, Скалозубова ТА, Аврач АС, Сорокина АА, Сергунова ЕВ. Методологические подходы к использованию спектрофотометрии в анализе лекарственного растительного сырья. *Медицина и образование в Сибири*. 2011;(5). [Marakhova AI, Fedorovsky NN, Skalozubova TA, Avrach AS, Sorokina AA, Sergunova EV. Methodological approaches to the use of spectrophotometry in the analysis of medicinal plant raw materials. *Medit-sina i obrazovanie v Sibiri* = *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2011;(5) (In Russ.)]
6. Куркин ВА, Рязанова ТК, Шмыгарева АА, Глушченко СН. Определение содержания алоэина в листьях и препаратах Алоэ древовидного методом ВЭЖХ. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(5):13–8. [Kurkin VA, Ryazanova TK, Shmygareva AA, Glushchenko SN. HPLC determination of aloenin in the leaves and preparations of *Aloe arborescens* Mill. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* = *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(5):13–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-5-13-18>

**Вклад авторов.** А.В. Бекетова – сбор и обобщение литературных данных, написание текста рукописи; О.В. Евдокимова – планирование эксперимента и постановка задач исследования; М.Н. Лякина – редактирование и переработка рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Anastasia V. Beketova – collection and compilation of literature data, drafting of the manuscript; Olga V. Evdokimova – planning of the experiment and setting of the research objectives; Marina N. Lyakina – editing and revision of the manuscript, approval of the final version for publication.

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Бекетова Анастасия Викторовна**, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6975-516X>  
[beketova@expmed.ru](mailto:beketova@expmed.ru)

**Евдокимова Ольга Владимировна**, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2191-1033>  
[evdokimovaov@expmed.ru](mailto:evdokimovaov@expmed.ru)

**Лякина Марина Николаевна**, д-р фарм. наук, старший научный сотрудник.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8220-1054>  
[Ljakina@expmed.ru](mailto:Ljakina@expmed.ru)

**Anastasia V. Beketova**, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6975-516X>  
[beketova@expmed.ru](mailto:beketova@expmed.ru)

**Olga V. Evdokimova**, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2191-1033>  
[evdokimovaov@expmed.ru](mailto:evdokimovaov@expmed.ru)

**Marina N. Lyakina**, Dr. Sci. (Pharm.), Senior Research Associate.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8220-1054>  
[Ljakina@expmed.ru](mailto:Ljakina@expmed.ru)

Статья поступила 29.09.2021

После доработки 05.03.2022

Принята к печати 07.06.2022

Article was received 29 September 2021

Revised 5 March 2022

Accepted for publication 7 June 2022