

Т. В. Трухачева<sup>1</sup>, С. Л. Федорук<sup>1</sup>, К. А. Фроленков<sup>1</sup>, С. Н. Соколов<sup>1</sup>, В. П. Хейдоров<sup>2</sup>

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМО- И ФОТОДЕСТРУКЦИИ ХЛОРИНА Е6 И ЕГО ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА

<sup>1</sup>РУП «Белмедпрепараты», г. Минск

<sup>2</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

*Изучены процессы деструкции фармацевтических субстанций хлорина е6 и диметилового эфира хлорина е6 под воздействием излучения ультрафиолетового и красного оптических диапазонов, под воздействием повышенной температуры. Установлено, что фармацевтическая субстанция диметилового эфира хлорина е6 (ДМЭ Хеб) в условиях эксперимента проявляет высокую стабильность, роста сопутствующих примесей не наблюдали. При воздействии излучений различных оптических диапазонов на субстанцию хлорина е6 образуется ряд примесей, рост содержания большинства из которых не удалось описать математической зависимостью.*

*Ключевые слова: хлорин е6, ДМЭ Хеб, фотодеструкция, термодеструкция, высокоэффективная жидкостная хроматография.*

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из эффективных методов лечения онкологических заболеваний является фотодинамическая терапия, в основе которой лежит усиление цитотоксичности веществ, известных как фотосенсибилизаторы (ФС), под действием излучения оптического диапазона. К числу перспективных фотосенсибилизаторов относятся хлорины [1], соединения порфириновой природы. Например, на основе хлорина е6 работниками РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь) был разработан препарат Фотолон, который представляет собой молекулярный комплекс хлорина е6 и поливинилпирролидона (ПВП) [2–4]. Однако существует проблема поиска новых ФС, лишенных недостатков Фотолон и превосходящих его по эффективности и безопасности. К одному из таких соединений относится диметиловый эфир хлорина е6, который также был синтезирован на РУП «Белмедпрепараты». Известно, что хлорин е6 является лабильным соединением, влияние на его устойчивость различных факторов было изучено ранее [5–6]. Стабильность диметилового эфира хлорина е6 на данный момент в литературных источниках описана мало. Поэтому задача изучения процессов термо- и фотодеструкции этого соединения является достаточно актуальной. Результаты данных исследований будут полезны при установке приемлемых сроков годности для лекарственных форм на основе ДМЭ Хеб. Кроме того, полученная информация

об условиях хранения и применения лекарственных средств на основе ДМЭ Хеб, наряду с использованием лекарственного средства Фотолон на основе хлорина е6, позволяет разнообразить варианты решения терапевтических задач при лечении онкологических заболеваний.

Целью данной работы является сравнение устойчивости фармацевтических субстанций хлорина е6 и его диметилового эфира при различных стрессовых воздействиях.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали фармацевтическую субстанцию ДМЭ Хеб опытной партии 010914, полученную на РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь). В качестве объекта сравнения использовали стандартный образец хлорина е6 (Frontier, США, кат. номер – MFCD08669566).

При изучении фото- и термодеструкции фармацевтических субстанций хлорина е6 и ДМЭ Хеб использовали растворы данных соединений с концентрацией 50 мкг/мл в метаноле. Для их приготовления брали навески субстанций по 5,0 мг, помещали в колбы вместимостью 100 мл, растворяли в метаноле, доводили до метки и затем растворы фильтровали. Таким образом получали исходные растворы. Растворы использовали свежеприготовленными.

Для изучения термодеструкции из исходных растворов отбирали по 10 мл во флаконы вместимостью 20 мл, которые

укупоривали резиновыми пробками. Флаконы помещали в водяную баню с температурой 80°C. Через 10, 20, 40 и 60 минут отбирали по флакону и сразу анализировали. Аналогично анализировали исходный раствор.

При изучении УФ-деструкции использовали универсальный прибор для УФ-Вид. 254/366 облучения (Desaga, Германия). Из приготовленных, как описано выше, исходных растворов отбирали пробы по 10 мл и помещали их в кварцевые стаканы вместимостью 50 мл. Четыре кварцевых стакана помещали в камеру прибора для облучения, включали УФ-излучение при длине волны 254 нм, камеру закрывали и оставляли включенной в течение заданного интервала времени. Через интервалы времени в 10, 20, 40 и 60 минут отбирали пробы, которые сразу анализировали. Параллельно анализировали исходный раствор.

При изучении фотодеструкции под воздействием красного света использовали полупроводниковый лазер PLM-660-0.5 с мощностью 130 мВт. Из исходных растворов отбирали пробы по 5 мл, помещали их во флаконы вместимостью 20 мл. Сфокусированное лазерное пятно, которое имело диаметр 1 см, направляли прямо перпендикулярно на флакон с исходным раствором. Через заданный интервал времени отбирали пробу, которую сразу анализировали. Затем устанавливали и подвергали облучению лазерным светом следующий флакон. Облучение проводили на протяжении 5, 10 и 20 минут. Из облученных растворов отбирали пробы для анализа. Аналогично анализировали исходный раствор.

Используемые в анализе реактивы: метанол (Merck, Германия), ацетонитрил (Merck, Германия) и трифторуксусная кислота (AppliChem, Германия) были хроматографической степени чистоты.

В работе использовали кварцевые стаканы вместимостью 50 мл компании Duran (Германия), стеклянные флаконы производства Stolzle-Oberglas GmbH (Австрия) 20 Н по СТБ ISO 8362-4-2009, резиновые пробки V 9154 компании Helvoet Pharma Belgium N.V (Бельгия).

Исследуемые образцы подвергали спектральному и хроматографическому анализу методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В работе использовали спектрофото-

метр UV-2401 фирмы Shimadzu (Япония). Спектр регистрировали при длине волны от 190 до 800 нм. В качестве раствора сравнения использовали метанол.

При проведении анализа растворов хлорина еб методом ВЭЖХ в работе использовали жидкостный хроматограф фирмы Waters (США), включающий насос Waters 600 и фотодиодную матрицу Waters 2996. Детектирование осуществляли при длине волны 407 нм. Для разделения использовали хроматографическую колонку XTerra RP-18 150x4.0 mm с размером частиц 3 мкм (Waters, США). В качестве элюентов использовали 0,1% раствор трифторуксусной кислоты – подвижная фаза А (ПФ А) и ацетонитрил – подвижная фаза В (ПФ В). Элюирование осуществляли в градиентном режиме, условия приведены в таблице 1. Хроматографирование осуществляли при температуре 25±1°C. Объем петли ручного инжектора 20 мкл.

Таблица 1 – Условия градиентного элюирования анализируемых образцов

Время, мин	ПФ А, %	ПФ В, %
0–20	45→100	55→0
20–23	100	0
23–24	100→45	0→55
24–28	45	55

При проведении анализа ДМЭ Хеб в работе, помимо хроматографа Waters, использовался также жидкостный хроматограф с фотодиодной матрицей фирмы Shimadzu (Япония). Длина волны детектирования – 402 нм. Для разделения использовали хроматографическую колонку размерами 100x4.0 мм с монолитной неподвижной фазой Chromolith RP-18 эндкепированной (Merck, Германия). В качестве элюентов использовали 0,08% раствор трифторуксусной кислоты – подвижная фаза А (ПФ А) и ацетонитрил для градиентной хроматографии – подвижная фаза В (ПФ В). Элюирование проводили аналогичным с анализом хлорина еб способом, указанным в таблице 1. Хроматографирование осуществляли при температуре 25±1°C. Объем петли ручного и автоматического инжектора – 20 мкл.

Расчет содержания примесей проводили методом внутренней нормализации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунках 1 и 2 приведены спектры метанольных растворов хлорина еб и ДМЭ Хеб до и после воздействия ультрафиолетового излучения. В результате данного воздействия спектры исследуемых соединений практически не изменились и имели характерные для этих соединений (рисунок 3) спектры поглощения с максимумами при  $\lambda=401\pm 2\text{нм}$  и  $\lambda=661\pm 2\text{нм}$  [4] – хлорин еб и при  $\lambda=398\pm 2\text{нм}$  и  $\lambda=662\pm 2\text{нм}$  – ДМЭ хлорина еб. Имеются характерные для хлорина еб максимумы. Аналогично спектры ДМЭ Хеб имеют характерные для него максимумы. Только после 10-минутного воздействия УФ-облучения на спектре поглощения хлорина еб обнаруживается дополнительный «горб» на пике с максимумом в дальней видимой области спектра. Однако в целом существенных

смещений максимумов поглощения для обоих образцов не выявлено. Это может быть истолковано как следствие отсутствия деструкции или результатом образования в процессе разложения продуктов с аналогичными предшественнику спектральными характеристиками.

При оценке реального процесса деструкции более информативным является метод ВЭЖХ. На рисунках 4 и 5 приведены хроматограммы исследуемых соединений до и после воздействия УФ-излучения. Образцы обеих субстанций были достаточно чистыми. На хроматограмме хлорина еб обнаружены примеси с временами удерживания 8,3 мин, 9,4 мин, 12,4 мин, 16,0 мин, 18,3 мин, 19,2 мин, содержание основного вещества, хлорина еб, составляет 94,89%. Субстанция ДМЭ хлорина еб содержит 99,62% основного вещества и на ее хроматограмме примеси практически не регистрируются.

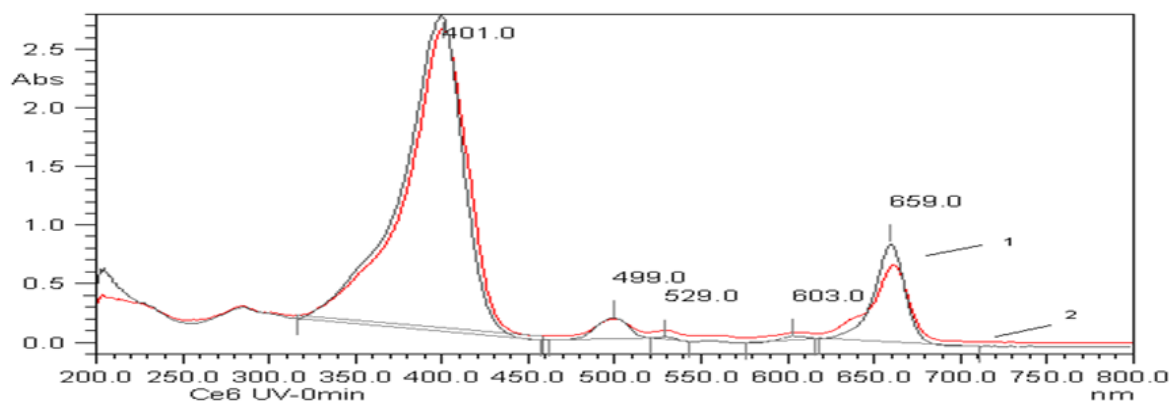


Рисунок 1 – Спектры поглощения хлорина еб до (1) и после 10 минут воздействия УФ-облучения (2)

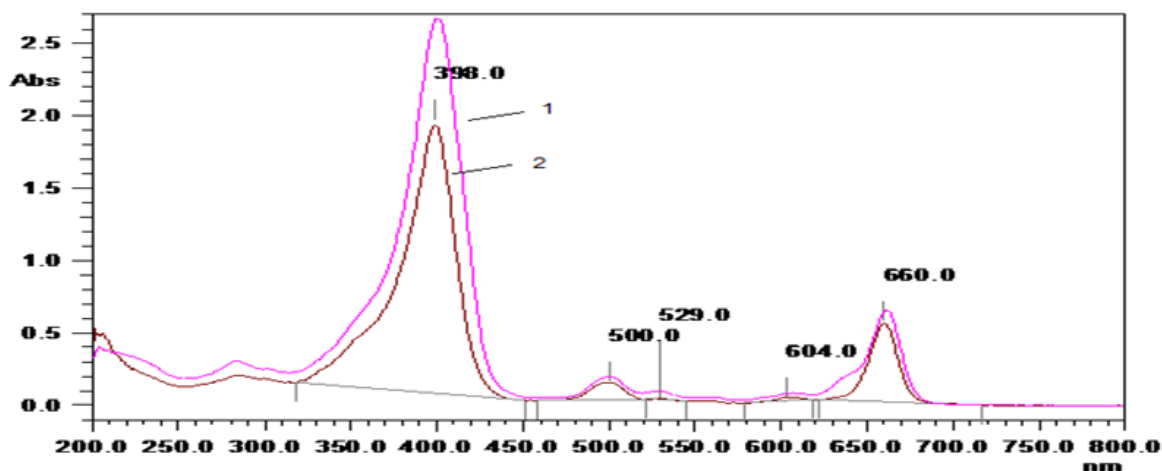


Рисунок 2 – Спектры поглощения ДМЭ Хеб до (1) и после 10 минут воздействия УФ-облучения

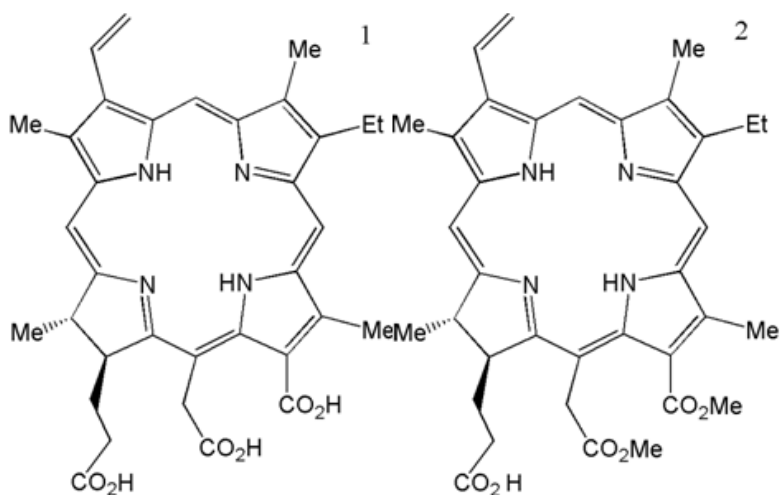
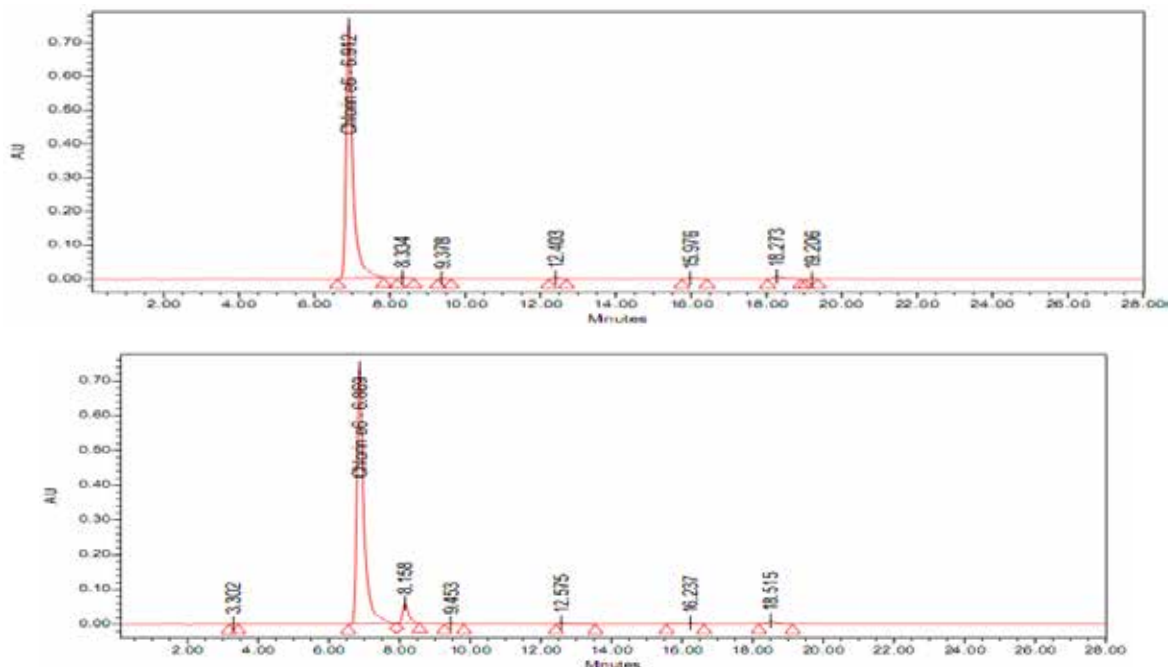


Рисунок 3 – Формулы хлорина еб (1) и его диметилового эфира (2)



По оси абсцисс – время t, мин, по оси ординат – отклик прибора в относительных единицах интегрирования, который прямо пропорционален концентрации хлорина еб и родственных соединений в анализируемом растворе.

Рисунок 4 – Хроматограмма фармацевтической субстанции хлорина еб до (верхняя) и после 10 минут (нижняя) стрессового воздействия УФ-излучения

Деструкция хлорина еб в условиях стрессового тестирования ранее была описана в работе [6]. Основные вещества, образующиеся в результате разложения, идентифицированы методом хромато-масс-спектрометрии и предложена предполагаемая схема образования продуктов разложения (рисунок 6). Эти полученные ранее данные мы использовали для идентификации веществ, образовавшихся в результате воздействия ультрафиолетового

излучения на фармацевтическую субстанцию хлорина еб.

Зарегистрированное нами на хроматограмме вещество, названное как примесь 4 с относительным временем удерживания около 9,4 мин и характерными максимумами поглощения при длинах волн 644 и 409 нм, совпадает по этим характеристикам с веществом, которое авторами [6] было идентифицировано как хлорин е4. Это соединение обладает очень близкими хлорину

еб спектральными характеристиками в видимой области и согласно данным обращенно-фазовой ВЭЖХ несколько более гидрофобно.

Вещество, названное как примесь 6 с относительным временем удерживания около 15,8 мин и характерными максимумами поглощения при длинах волн 665 и

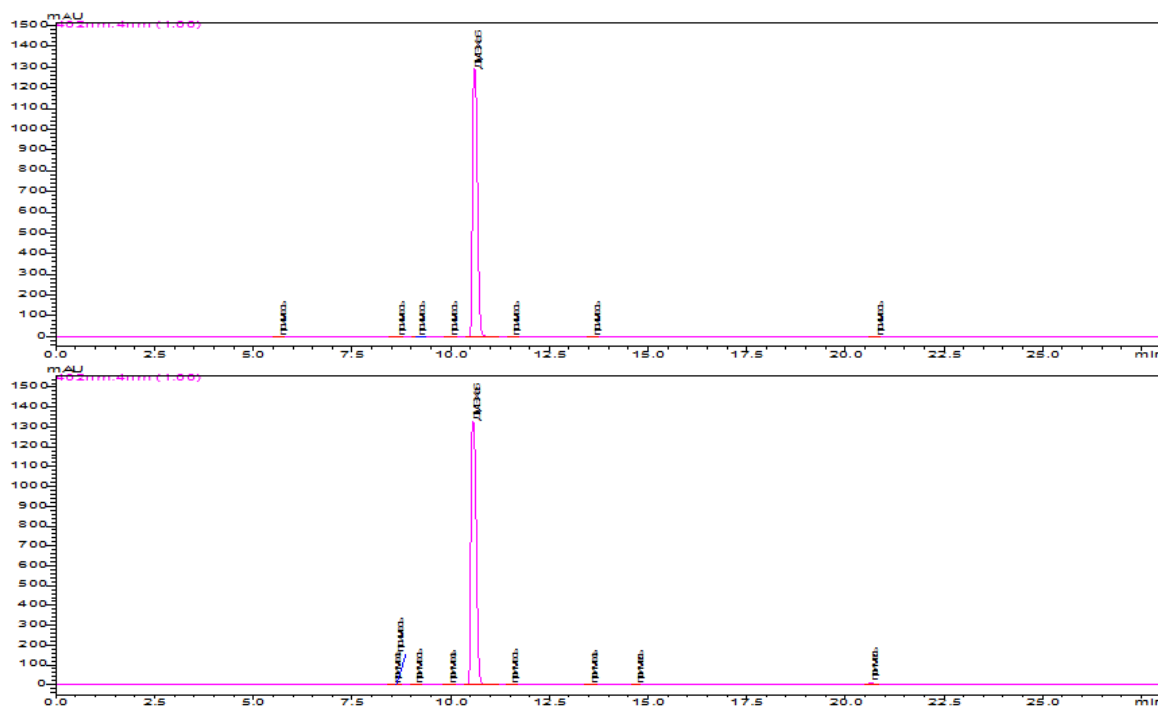


Рисунок 5 – Хроматограмма фармацевтической субстанции ДМЭ Хеб до (верхняя) и после 10 минут (нижняя) стрессового воздействия УФ-излучения

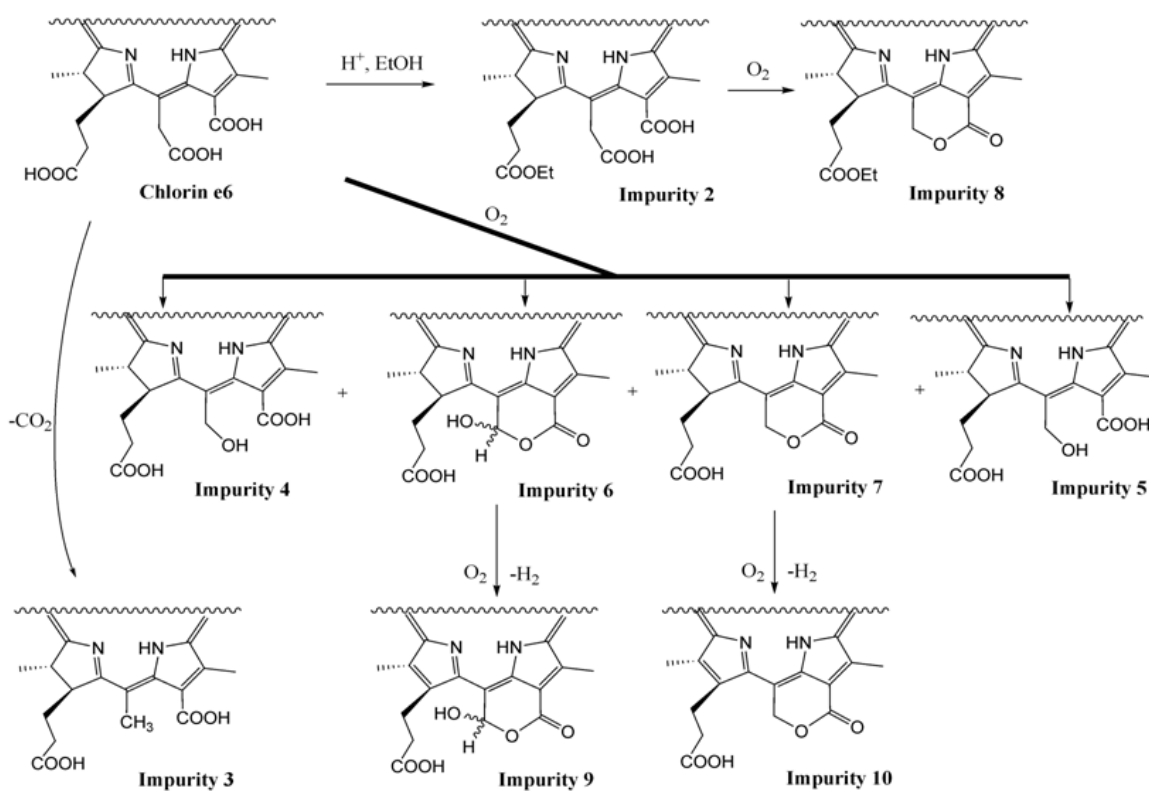


Рисунок 6 – Схема образования примесей хлорина еб

405 нм, совпадает по этим характеристикам с веществом, которое авторами [6] было идентифицировано как 15-гидроксиметилродохлорин  $\delta$ -лактон в виде смеси стереоизомеров.

Аналогично, примесь 7 с относительным временем удерживания 18,1 мин и максимумами поглощения при 661 и 404 нм соответствует соединениям 7 и 8 (рисунок 7): родохлорин-15-оксиметил  $\delta$ -лактон (соединение 7), родохлорин-15-оксиметил  $\delta$ -лактон 17-этиловый эфир (соединение 8) [6].

Из зарегистрированных на хроматограммах УФ-деструкции хлорина еб можно выделить несколько групп соединений (таблица 2). Первая из них – примеси, которые присутствовали в исходном образце и которые не образовывались в процессе

фотодеструкции. Это вещества с временами удерживания 9,3 минуты и 12,3 минуты. Вторая группа веществ – вещества, которые образовались только на последних стадиях, при наиболее длительном воздействии облучения. Это вещества с временами удерживания 10,0 минут; 13,9 минут; 21,1 минута. Эти три соединения обнаружены после воздействия на протяжении 40, 60 и 120 минут соответственно, и их содержание если и выросло, то только на заключительном промежутке – в интервале 60-120 минут. Возможно, они являются продуктом более глубокой деструкции.

Основными продуктами прямого разложения хлорина еб можно считать следующие вещества: родохлорин-15-оксиметил  $\delta$ -лактон 17-этиловый эфир –

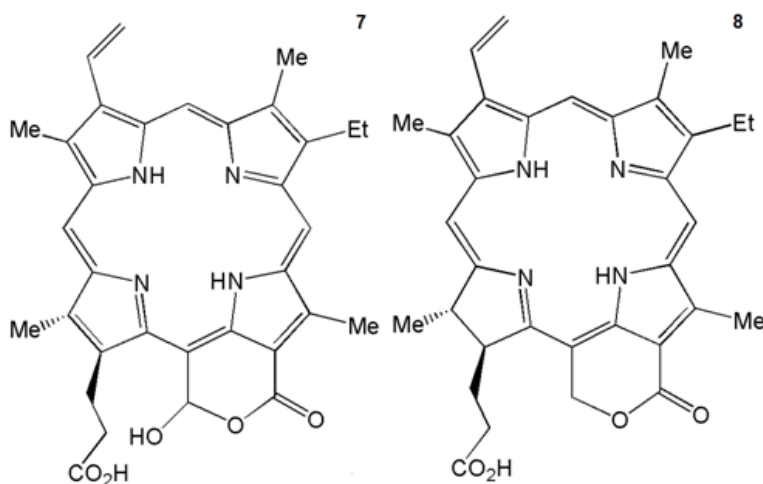


Рисунок 7 – Формулы соединения 7 и соединения 8

Таблица 2 – Содержание примесей в фармацевтической субстанции хлорина еб в зависимости от продолжительности воздействия УФ-излучением

Соединение	Содержание, %					
	продолжительность облучения, мин					
	0	10	20	40	60	120
Хлорин еб	98,03	91,22	84,61	73,44	60,53	15,80
Неидентифицированная примесь ( $T_R=8,3$ мин)	0,27	6,22	12,48	22,75	29,62	40,83
Примесь 4 ( $T_R=9,3$ мин)	0,15	0,18	0,08	0,11	-	-
Неидентифицированная примесь ( $T_R=10,0$ мин)	-	-	-	0,1	0,42	4,72
Неидентифицированная примесь ( $T_R=12,3$ мин)	0,34	0,41	0,33	0,47	0,38	0,55
Неидентифицированная примесь ( $T_R=13,9$ мин)	-	-	-	-	-	0,15
Примесь 6 ( $T_R=15,9$ мин) 15-гидроксиметилродохлорин $\delta$ -лактон	0,19	0,44	0,55	0,82	2,00	10,11
Примесь 7 ( $T_R=18,2$ мин) родохлорин-15-оксиметил $\delta$ -лактон 17-этиловый	0,96	1,44	1,95	2,24	6,74	26,12
Неидентифицированная примесь ( $T_R=21,1$ мин)	-	-	-	-	0,3	1,78

составляет примерно 26%; 15-гидроксиметилпродохлорин  $\delta$ -лактон – составляет около 10%; неидентифицированное соединение с временем удерживания 8,3 минуты, содержание составляет 41%. Рост какой-либо конкретной примеси, равно как и разложение хлорина еб, не удалось описать какой-либо математической зависимостью. Поэтому определение порядка реакции УФ-деструкции хлорина еб и образования продуктов УФ-деструкции на данный момент не осуществимо. Это может объясняться сложными механизмами реакций образования примесей – продуктов УФ-деструкции хлорина еб.

Под воздействием ультрафиолетового излучения ДМЭ Хеб остается стабильным на протяжении изученного интервала времени (120 минут), образования примесей и других признаков деструкции не выявлено. На основании полученных данных можно сделать вывод об устойчивости фармацевтической субстанции ДМЭ Хеб при воз-

действии УФ-излучения по сравнению с хлорином еб (рисунки 1–5, таблицы 3–4). Содержание основного вещества в образце ДМЭ Хеб практически остается неизменным. В то же время хлорин еб в данных условиях разложился, его содержание снизилось с 94,89% до 3,09% (ориентировочный рост содержания примесей составил 241%). Такие различия в стабильности исследуемых фармацевтических субстанций можно объяснить различиями молекулы ДМЭ Хеб, которая имеет две дополнительные сложноэфирные группы (рисунок 7).

На рисунках 8 и 9 приведены спектры поглощения фармацевтических субстанций хлорина еб и ДМЭ Хеб до и после стрессового воздействия излучения красного оптического диапазона. Спектральные характеристики и хлорина еб, и ДМЭ Хеб, подвергнутых воздействию излучения красного оптического диапазона, также не претерпели изменений.

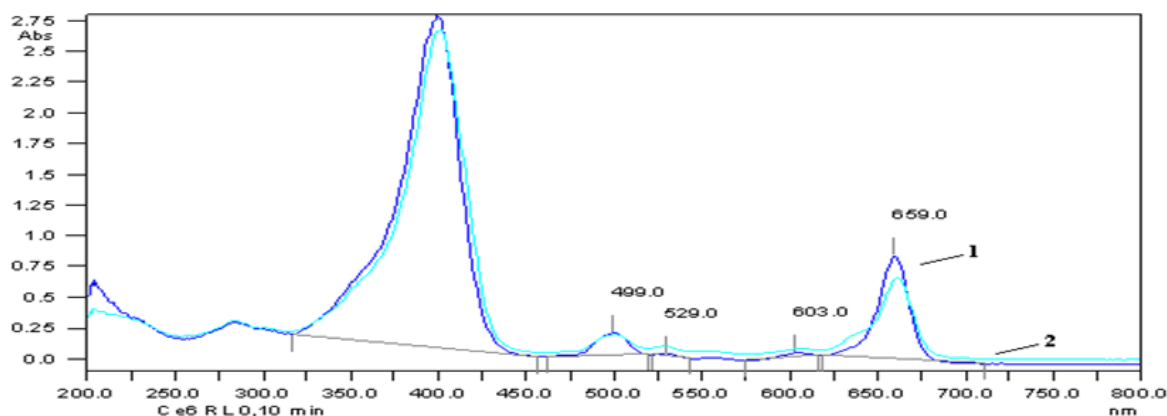


Рисунок 8 – Спектры поглощения фармацевтической субстанции хлорина еб до (1) и после 10 минут стрессового воздействия излучения красного оптического диапазона мощностью 130 мВт (2)

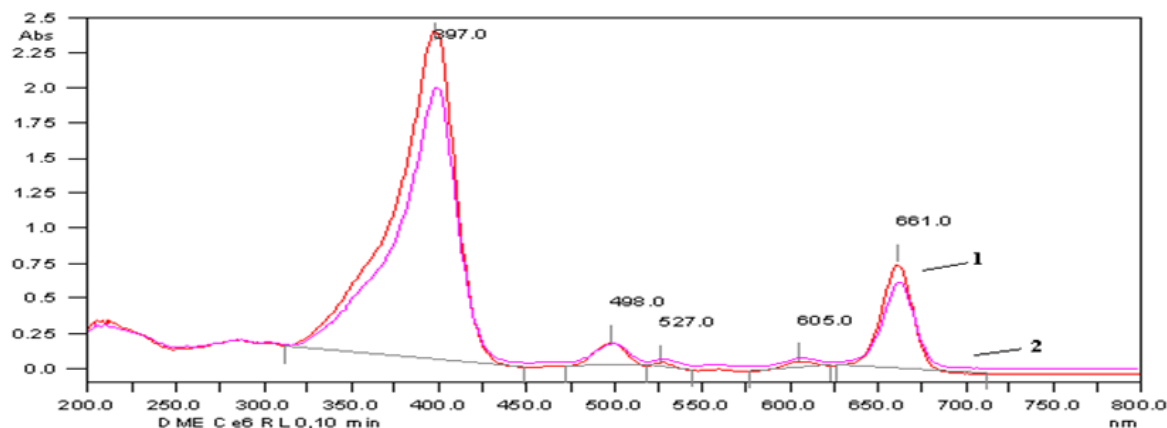


Рисунок 9 – Спектры поглощения фармацевтической субстанции ДМЭ Хеб до (1) и после 10 минут стрессового воздействия излучения красного оптического диапазона мощностью 130 мВт (2)

Более детальный анализ процесса де-струкции или отсутствия таковой можно сделать на основании результатов хроматографического анализа. На рисунках 10 и 11 приведены хроматограммы фармацевтических субстанций хлорина еб и его диметилового эфира, подвергнутых облучению красным светом лазера мощностью 130 мВт на протяжении 10 минут. По сравнению с исходной, фармацевтическая субстанция хлорина еб после облучения содержит значительно меньше самого хлорина еб – только 74,34%, и значительно большее количество примесных соединений. Хроматограмма раствора ДМЭ Хеб после 10

минут данного воздействия практически не претерпела изменений.

В таблице 3 приведены данные об изменении содержания основного вещества в исследуемых фармацевтических субстанциях хлорина еб и ДМЭ Хеб под воздействием излучения красного оптического диапазона. Приведенные в таблице данные являются подтверждением некоторого разложения хлорина еб в условиях исследований – его содержание снизилось с 97,77 % до 79,34%; и подтверждением высокой стабильности ДМЭ Хеб – количественное содержание которого осталось на уровне не ниже 99,6%.

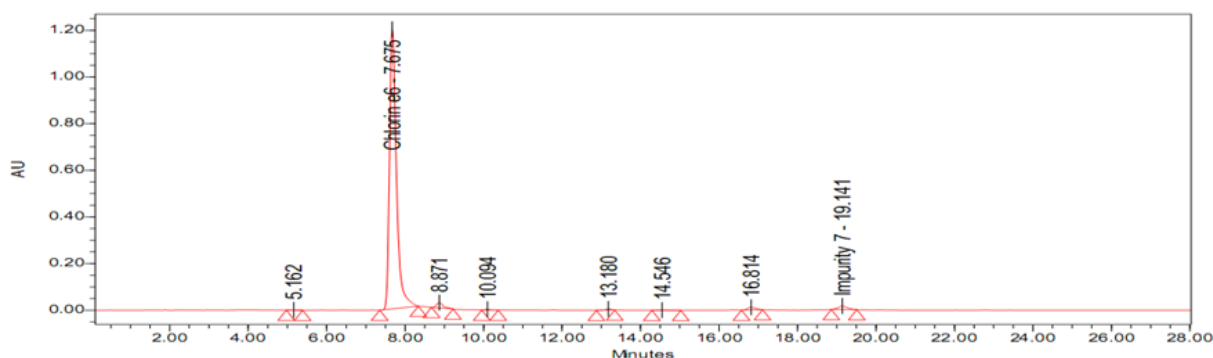


Рисунок 10 – Хроматограмма фармацевтической субстанции хлорина еб после 10 минут стрессового воздействия излучения красного оптического диапазона мощностью 130 мВт

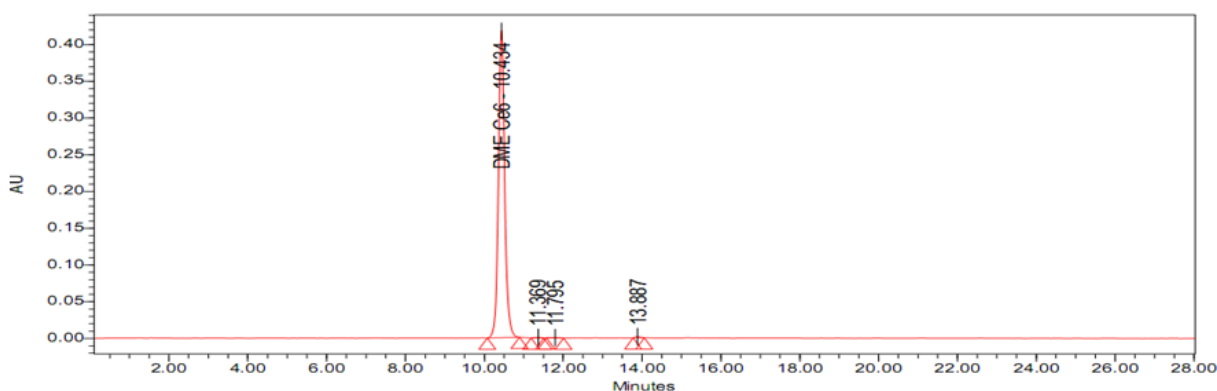


Рисунок 11 – Хроматограмма фармацевтической субстанции ДМЭ Хеб после 10 минут стрессового воздействия излучения красного оптического диапазона мощностью 130 мВт

Таблица 3 – Влияние продолжительности воздействия излучения красного оптического диапазона мощностью 130 мВт на де-струкцию хлорина еб и его диметилового эфира

Время воздействия излучения красного диапазона, мин	Содержание основного вещества, %	
	Хлорин еб	ДМЭ Хеб
0	97,77	99,65
5	96,06	99,67
10	89,51	99,65
20	79,34	99,64



При деструкции хлорина еб отмечен рост содержания примесей с временами удерживания 13,1 мин, примесей 6 и 7, рост с дальнейшим уменьшением содержания примеси с временем удерживания 9,0 мин, а также постоянство содержания примеси 3, различия значений содержания которой незначительны (таблица 4).

Рост содержания примеси 6 удалось описать логарифмической зависимостью

(рисунок 12). Это может свидетельствовать о первом порядке реакции образования данной примеси. Рост содержания любой другой примеси, равно как и разложение хлорина еб, также не удалось описать какой-либо математической зависимостью, что опять же затрудняет определение порядка реакций деструкции под воздействием излучения красного оптического диапазона.

Таблица 4 – Содержание примесей в фармацевтической субстанции хлорина еб в зависимости от продолжительности облучения красным светом мощностью 130 мВт

Соединение	Содержание, %			
	продолжительность облучения, мин			
	0	5	10	20
Хлорин еб ( $T_R=7,7$ мин)	97,77	96,06	89,51	79,34
Неидентифицированная примесь ( $T_R=9,0$ мин)	0,26	1,12	3,70	0,85
Примесь 3 ( $T_R=10,1$ мин) хлорин е4	0,25	0,18	0,22	0,31
Неидентифицированная примесь ( $T_R=13,1$ мин)	0,31	0,41	0,55	0,67
Примесь 6 ( $T_R=16,8$ мин) 15- гидроксиметилродохлорин $\delta$ -лактон	0,26	0,71	2,54	14,69
Примесь 7 ( $T_R=19,1$ мин) родохлорин-15-оксиметил $\delta$ -лактон	1,08	1,20	3,14	7,58

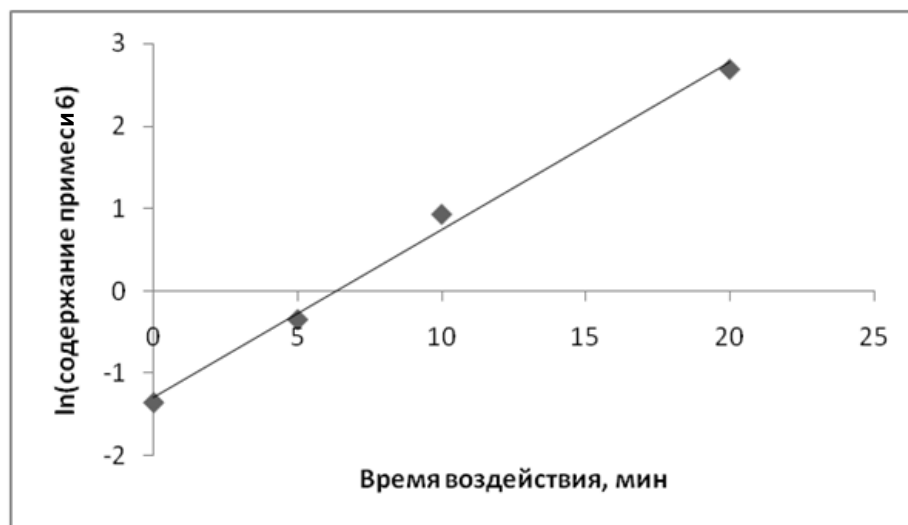


Рисунок 12 – Зависимость  $\ln$  (содержание примеси 6) от времени воздействия света красного оптического диапазона мощностью 130 мВт

Результаты изучения термодеструкции при температуре 80°C исследуемых фармацевтических субстанций, а также лекарственных форм на их основе, позволяют сделать вывод о более высокой стабильности ДМЭ Хеб (рисунки 13–16, таблица 5). Как и ожидалось, ДМЭ Хеб проявил устойчивость при воздействии высокой температуры, также как и при других воз-

действиях на данное соединение. В то же время термодеструкция хлорина еб протекала не так активно, как в случае других воздействий, и рост содержания примесей составил всего 72,8% от их начального содержания.

Кроме того, при изучении термостабильности хлорина еб в фармацевтической субстанции была установлена зависимость

роста содержания примеси 3 (хлорина е4) с 0 до 1,48%, что подтверждает образование данной примеси через реакцию декарбоксилирования при повышении температуры [6].

Данные спектрофотометрии ожидаемо не выявили каких-либо существенных

смещений максимумов поглощения.

Таким образом, воздействие повышенной температуры на хлорин е6 является не таким критичным, как воздействие различных оптических излучений. ДМЭ Хе6 показал себя устойчивым соединением при различных стрессовых воздействиях.

Таблица 5 – Влияние продолжительности воздействия температуры 80°C на деградацию хлорина е6 и его диметилового эфира. Данные ВЭЖХ-анализа

Время воздействия температуры 80°C, мин	Содержание основного вещества, %	
	Хлорин е6	ДМЭ Хе6
0	97,64	99,62
10	96,96	99,54
20	96,24	99,47
40	94,62	99,55
60	92,90	99,33

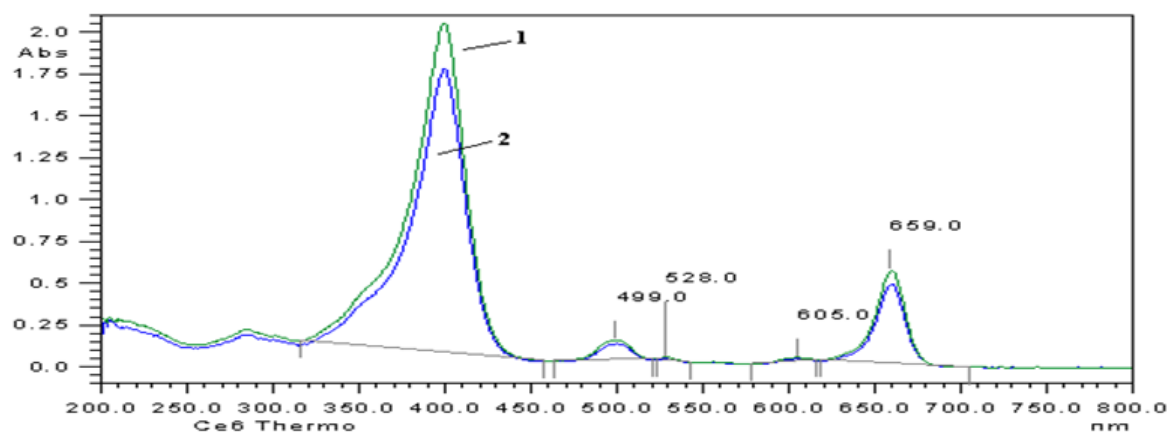


Рисунок 13 – Спектры поглощения фармацевтической субстанции ДМЭ Хе6 до (1) и после 10 минут воздействия температуры 80°C (2)

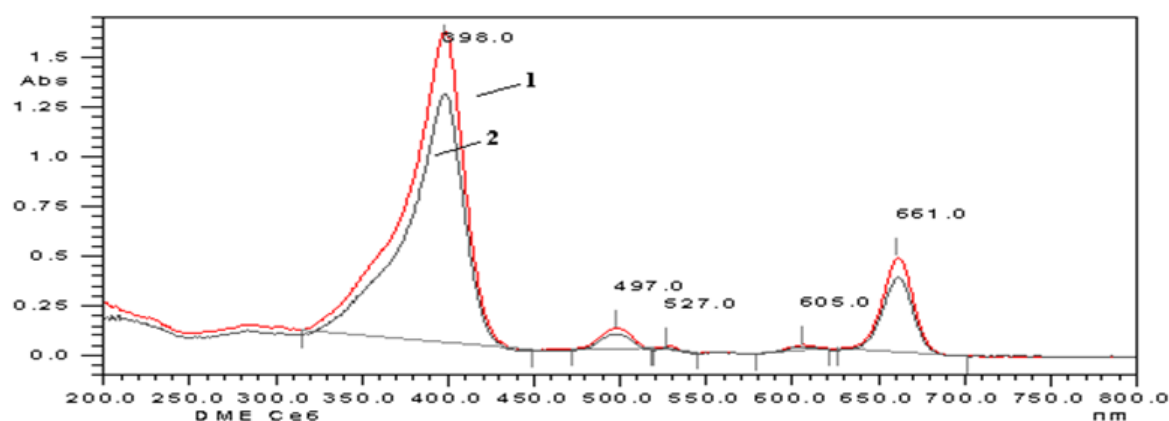


Рисунок 14 – Спектры поглощения фармацевтической субстанции ДМЭ Хе6 до (1) и после 10 минут воздействия температуры 80°C (2)

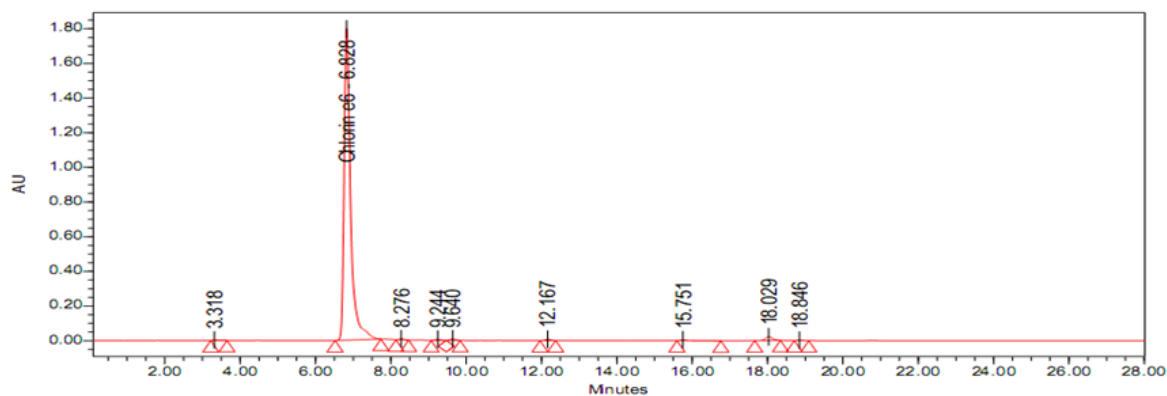


Рисунок 15 – Хроматограмма фармацевтической субстанции хлорина е6 после 10 минут стрессового воздействия температуры 80°C

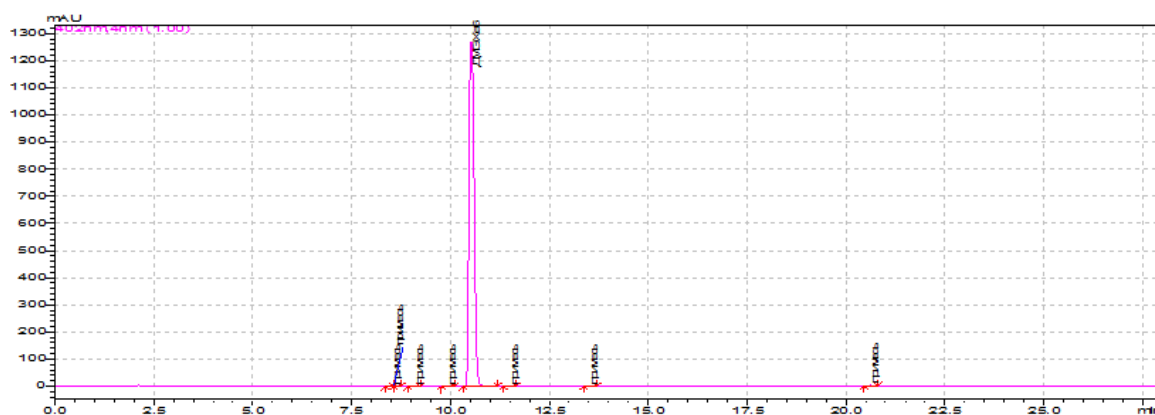


Рисунок 16 – Хроматограмма фармацевтической субстанции ДМЭ Хе6 после 10 минут стрессового воздействия температуры 80°C

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субстанции хлорина е6 и его диметилового эфира реагируют на стрессовые воздействия повышенной температуры и излучений оптических диапазонов образованием различных профилей примесей (быстрорастущих примесей для хлорина е6 и отсутствии образования таких для ДМЭ Хе6), что объясняется особенностями строения молекул данных соединений.

Установлены примеси, которые образуются при световых воздействиях различных оптических диапазонов на субстанцию хлорина е6. Это родохлорин-15-оксиметил δ-лактон 17-этиловый эфир (содержание которого составляет около 26%); 15-гидроксиметилродохлорин δ-лактон (около 10%); неидентифицированное соединение с временем удерживания 8,3 минуты (41%). Рост содержания большинства образовавшихся примесей в субстанции хлорина е6 не удалось описать математической зависимо-

стью, что указывает на сложные механизмы деструкции под воздействием излучений различных оптических диапазонов.

Воздействие повышенной температуры слабо инициировало образование примесей не только в субстанции ДМЭ Хе6, но и хлорина е6. Рост содержания примесей хлорина е6 составил всего 72,8% от их начального содержания. Удалось проследить образование основного продукта деструкции–декарбоксилирования хлорина е6 – хлорина е4.

### SUMMARY

T. V. Trukhacheva, S. L. Fiedaruk,  
K. A. Fralenkou, S. N. Sakalou,  
V. P. Kheidorov

COMPARATIVE STUDY OF THERMO-  
AND PHOTODESTRUCTION OF  
CHLORIN E6 AND ITS DIMETHYL ESTER  
The processes of thermodestruction and

photodestruction at UV- and red optical range of pharmaceutical substances of chlorin e6 and its dimethyl ester were studied in the article.

It was established, that DME Ce6 substance shows high stability in the conditions of the investigation, it wasn't observed the growth of impurities content. The influence of irradiation of different optical diapasons causes the formation of the range of impurities, the growth of which wasn't possible to describe.

Keywords: chlorin e6, DME Ce6, photodestruction, thermodestruction, high-performance liquid chromatography.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Spikes, J. D. New trends in photobiology (Invited review) chlorines as photosensitizers in biology and medicine / J. D. Spikes // J. of Photochemistry and Photobiology, B: Biology. – 1990. – Т.6. – Р. 259–274.

2. Фотолон® – новое средство для фотодинамической терапии. Обзор результатов фармацевтических, фармакологических и клинических исследований / Т. В. Трухачева [и др.] // РУП «Белмедпрепараты». – 2009. – Т.10. – С. 15–29.

3. Immediate and long-term efficacy and safety of photodynamic therapy with

Photolon® (Fotolon®) – a seven-year clinical experience / Y. P. Istomin [et al.] // Photodynamic Therapy: Back to the Future; editor D.H. Kessel // Proceedings of SPIE. – 2009. – V.2. – P.7380–7386.

4. Влияние растворителей и полимерных компонентов на фотосенсибилизирующие свойства фотолона / Г. А. Исаков, П. Т. Петров, А. И. Жебентяев // Материалы Седьмого съезда фармацевтов Республики Беларусь «Фармация XXI века». – Витебск, 2004. – С. 160–162.

5. Исследование термо- и фотодеструкции хлорина е6 и препарата Фотолон / Т. В. Трухачева [и др.] // Вестник фармации. – 2014. – № 64. – С. 70–77.

6. Isakau, H. A. Isolation and identification of impurities in chlorin e6 / H. A. Isakau, T. V. Trukhacheva, P. T. Petrov // J. of Ph. and Biomed. Analysis. – 2007. – V. 45. – P. 20–29.

#### Адрес для корреспонденции:

220007, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,  
РУП «Белмедпрепараты»  
тел./факс 8 (017) 380 00 36,  
e-mail: lab659@yandex.ru,  
nfc@belmedpreparaty.com,  
Федорук С.Л.

Поступила 02.12.2015 г.

Д. В. Моисеев

## ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ РУДБЕКЦИИ ШЕРШАВОЙ ЦВЕТКОВ МЕТОДАМИ СТРЕССОВЫХ, УСКОРЕННЫХ И ДОЛГОСРОЧНЫХ ИСПЫТАНИЙ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

*В статье представлены данные о влиянии деструктирующих агентов (кислотный и щелочной гидролиз, окисление, действие катионов металлов) на сохранность биологически активных веществ (БАВ) в экстрактах из рудбекии шершавой цветков. Изучена стабильность трех основных флавоноидов (аналитических маркеров) в рудбекии шершавой цветках при хранении в различных условиях. Представлены данные об изменении качественного и количественного состава активных веществ в измельченном (2000 мкм) и цельном сырье рудбекии шершавой цветков, хранившихся при температуре от 20 до 60°C и влажности сырья от 9 до 25%. Образцы анализировались методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) через промежутки времени, эквивалентные 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 месяцам хранения в естественных условиях. Результаты исследования доказывают стабильность растительного сырья по показателю «количественное содержание» при хранении в естественных условиях в течение 24 месяцев.*

**Ключевые слова:** рудбекия шершавая, ВЭЖХ, стресс-тест, ускоренные испытания.