

УДК 577.161.1: 615

Технология и анализ стандартных образцов витаминов, применяемых в фармацевтической практике, на модели витамина А

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ

² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Е. Б. Сысуев¹, Э. Ф. Степанова², А. Г. Курегян², В. Д. Носкова¹

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Сысуев Евгений Борисович
Адрес: 620014, г. Екатеринбург,
ул. Репина 3,
E-mail: bes555@yandex.ru

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ:

данные текущего исследования
доступны по запросу
у корреспондирующего автора.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Сысуев Е. Б., Степанова Э. Ф.,
Курегян А. Г., & Носкова В. Д. (2022).
Фармацевтическая разработка:
технология и анализ стандартных
образцов витаминов на модели
витамина А. *Хранение и переработка
сельхозсырья*, (2), 96-106.
<https://doi.org/10.36107/spfp.2022.289>

ПОСТУПИЛА: 06.03.2022

ПРИНЯТА: 25.05.2022

ОПУБЛИКОВАНА: 30.06.2022

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:

авторы сообщают об отсутствии
конфликта интересов.



АННОТАЦИЯ

Введение. Выбор темы настоящей статьи обусловлен общей значимостью витаминов, их серьёзной биологической ролью для организма человека и животных. В настоящее время производству витаминов, особенно их жирорастворимой группе, свойственны определенные сложности, связанные с технологическими решениями на производстве и вопросами стандартизации.

Цель. Современный уровень состояния анализа органических соединений категорично предполагает использование современных и перспективных физико-химических методов с высокой точностью и чувствительностью анализа. А это в свою очередь требует создания стандартов – чистых веществ в качестве эталона. Однако сегодня отечественных стандартных образцов практически нет: доминируют стандартные образцы зарубежных фармакопей, и это несомненно пробел в нормативном регулировании, в то время как витамин А особенно значим в настоящее время в связи с эпидсостоянием в мире и для медицины, и для фармации и продолжает использоваться в пищевых производствах и косметологии. Цель исследования – определение основных направлений технологии витамина А, изучение стабильности его стандартного образца в условиях естественного хранения и методом «ускоренного старения» и «стресс-исследований».

Материалы и методы. В эксперименте были использованы три серии ретинола пальмитата. Стабильность изучали с помощью естественного хранения 12 месяцев при температуре 25 °С, влажности до 45 %, защищенном от света месте. Первичная упаковка соответствовала требованиям нормативного документа. В случае «ускоренного старения» температура хранения материала СО – 40 ± 2 °С, при влажности 75 ± 5 °С. Стресс-исследования проводили при температуре –18 °С. Периодичность контроля в обоих вариантах – 12 месяцев. Эксперимент выполнялся при постоянном контроле параметров микроклимата лаборатории. Анализ образцов проводили методом ВЭЖХ.

Результаты. В результате в настоящей статье теоретически обоснована принципиальная возможность получения стандартного образца витамина А из природного сырьевого материала. Экспериментально установлен срок годности образца в естественных условиях – 1 год и при «ускоренном старении» – 2 года.

Выводы. Выполненные исследования способны обеспечить валидацию производства витамина А и единство измерений, связанных с производством витаминов в различных областях отечественной промышленности и сельском хозяйстве.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

стандартный образец, витамин А, ретинола пальмитат, производственная технология, сроки годности, стабильность, стресс-исследования

Pharmaceutical Development: Technology and Analysis of Standard Samples of Vitamins on the Model of Vitamin A

¹ Ural State Medical University,
Ministry of Health of the Russian
Federation

² Pyatigorsk Medical Pharmaceutical
Institute – Branch of Volgograd
State Medical University

Evgeny B. Sysuev¹, Anna G. Kuregyan², Eleanora F. Stepanova²,
Vladislava D. Noskova¹

CORRESPONDENCE:

Evgeny B. Sysuev

3, Repina Str., Yekaterinburg,
620014, Russian Federation
E-mail: bes555@yandex.ru

FOR CITATIONS:

Sysuev E. B., Kuregyan A. G.,
Stepanova E. F., Noskova V. D. (2022).
Pharmaceutical development:
Technology and analysis of standard
samples of vitamins on the model
of vitamin A. *Storage and Processing
of Farm Products*, (2), 92-106.
<https://doi.org/10.36107/spfp.2022.289>

RECEIVED: 06.03.2022

ACCEPTED: 25.05.2022

PUBLISHED: 30.06.2022

DECLARATION OF COMPETING

INTEREST: none declared.



ABSTRACT

Background. The choice of the topic of this article is due to the general importance of vitamins, their serious biological role for the human and animal body, since the normal functioning of any organism is continuously associated with the receipt of a whole powerful complex of various BAS, including, above all, vitamins. Currently, the production of vitamins, especially their fat-soluble group, is characterized by certain difficulties associated with technological solutions in production and standardization issues.

Purpose. The current state of the state of analysis of organic compounds categorically assumes the use of modern and promising physico-chemical methods with high accuracy and sensitivity of analysis. And this, in turn, requires the creation of standards – pure substances as a reference. However, today there are practically no domestic standard samples: standard samples of foreign pharmacopoeias dominate, and this is undoubtedly a gap in regulatory regulation, while vitamin A is especially significant at present due to the epidemic situation in the world both for medicine and pharmacy and continues to be used in food production and cosmetology. The purpose of the study is to determine the main directions of vitamin A technology, to study the stability of its standard sample under conditions of natural storage and by the method of "accelerated aging" and "stress studies".

Materials and Methods. Three series of retinol palmitate were used in the experiment. Actually, stability was studied using natural storage for 12 months at a temperature of 25 °C, humidity up to 45 %, in a place protected from light. The primary packaging met the requirements of the regulatory document. In the case of "accelerated aging", the storage temperature of the material is 40 ± 2 °C, at a humidity of 75 ± 5 °C. Stress studies were conducted at a temperature of –18 °C. The frequency of control in both variants is 12 months. The experiment was carried out with constant monitoring of the parameters of the microclimate of the laboratory. The samples were analyzed by HPLC.

Results. As a result, this article theoretically substantiates the fundamental possibility of obtaining a standard sample of vitamin A from a natural raw material. The shelf life of the sample was experimentally established in vivo – 1 year and with "accelerated aging" – 2 years.

Conclusions. The performed studies are able to provide validation of vitamin A production and the unity of measurements related to the production of vitamins in various fields of domestic industry and agriculture.

KEYWORDS

standard sample, vitamin A, retinol palmitate, production technology, shelf life, stability, stress research

ВВЕДЕНИЕ

Одной из доминирующих по важности групп БАВ, имеющих широкий диапазон использования являются витамины. Существует даже официальная наука — витаминология, созданная на стыке биохимии, фармакологии и ряда других наук и убедительно подтверждающих всестороннюю значимость витаминов. Особенно интересны и перспективны витамины жирорастворимой группы, среди которых по своей важности и востребованности выделяется витамин А. При его дефиците поражаются кожные покровы и слизистые. Поэтому основная его значимость связана с заболеваниями, вызванными нарушением эпителизации ЖКТ и глазными болезнями. Необходим витамин А и для предотвращения болезни Альцгеймера, то есть платформа его использования и объёмна, и значима (Долматова и др., 2020).

Основным поставщиком витамина А является фирма BASF (Германия)¹. Однако возможности его получения не мало (Мировнов и др., 2012). В основном, источником получения витамина А — продукты животного происхождения. В России его получают из печени рыб (Шульгина и др., 2019; Venkatesan et al., 2015). Существует ряд технологических разработок, связанных с совершенствованием способа получения жирорастворимых витаминов: использование высокого вакуума в методе молекулярной дистилляции, некоторая аппаратная модернизация этого метода за счёт аппарата «падающая плёнка», но все эти варианты усовершенствования касались конкретно технологической части исследований производства, и никак не входили в вопросы стандартизации многочисленных продуктов с использованием стандартного образца витамина А (Mehdi, 2021; Анчутина, 2014; Медведевских & Сергеева, 2020).

В настоящее время в федеральном реестре отсутствуют стандартные образцы витамина А, хотя именно наличие СО способно обеспечить единство измерений и позволит получить достоверные результаты, необходимые для различных моделей, используемых в промышленности и сельском хозяйстве, обеспечивающих чистоту соответствующих целевых продуктов. Пока же в государственном реестре имеется один стандартный об-

разец — аскорбиновая кислота, который никак не покрывает необходимость в СО, отечественный стандартный образец витамина А в государственном реестре отсутствует, что обуславливает проблемы разработки и стандартизации лекарственных средств, содержащих этот витамин, особенно в условиях санкционных мер в отношении РФ. В этой связи вопросы совершенствования технологии получения отечественных витаминов, в том числе витамина А, и особенно вопросы его стандартизации, связанные с получением и исследованием стандартного образца являются актуальными (Волкова и др., 2016; Леонтьев и др., 2016).

Цель исследования — определение основных направлений получения витамина А, изучение стабильности СО ретинола пальмитата в условиях естественного хранения, методом «ускоренного старения» и стресс-исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Материал СО ретинола пальмитата собственного производства: 011119, 021119, 031119.

Ретинол пальмитат, номер партии МКСМ3866, производитель Sigma-Aldrich, США.

Изопропиловый спирт (хч, Россия, ООО «Хром-Лаб»).

Подвижная фаза — ацетонитрил : метанол (20 : 80). Ацетонитрил, хч, Россия, АО «ЭКОС-1»; метанол, хч, Россия, АО «ВЕКТОН».

Оборудование

Хроматограф жидкостный «Agilent 1200», США, «Agilent Technologies Inc.», со спектрофотометрическим детектором.

Комбинированное средство для контроля параметров окружающей среды.

Промышленная морозильная камера INDESIT SFR, Россия.

Климатическая камера постоянных условий с расширенным диапазоном температур / влажности «BINDER», производитель: Германия, BINDER GmbH, Tuttlingen Germany.

¹ BASF. <https://www.basf.com/ru>

Методы и процедура исследования

Изучение стабильности и определение экспериментальных сроков годности СО ретинола пальмитата осуществляли в соответствии с существующими требованиями. Определение стабильности проводили в естественных условиях в течение 12 месяцев: температура хранения 25 °С, влажность не более 45 %, защищенное от света место, первичная упаковка соответствовала требованию НД. Периодичность контроля — каждые три месяца. Условия проведения испытаний методом «Ускоренное старение»: температура хранения материала СО — 40 ± 2 °С, при влажности 75 ± 5 °С, защищенное от света место. Периодичность контроля — 14 суток, в течение 12 месяцев. Стресс-исследования были проведены в течение 12 месяцев при температуре –18 °С в защищенном от света месте. Общий эксперимент проведен в условиях постоянного контроля параметров микроклимата лаборатории. Контроль параметров окружающей среды осуществлялся комбинированным средством измерений, предназначенным для измерений температуры, относительной влажности воздуха и абсолютного давления круглосуточно в автоматическом режиме в течение всего эксперимента. Лаборатория по контролю стабильности оснащена приточно-вытяжной вентиляцией, системой кондиционирования, устройствами увлажнения воздуха. Контроль параметров проводился в соответствии с требованиями ГФ XIV, ОФС 1.2.3.0017.15 «Методы количественного определения витаминов». При определении контролируемых показателей качества ретинола пальмитата нами был использован метод ВЭЖХ со следующими условиями: колонка Luna C18(2) 250 мм × 4,6 мм; подвижная фаза: метанол — ацетонитрил (80 : 20), детектирование при длине волны — 326 нм. (Востоков & Карташев, 2006; Кульнева, 2018)

Анализ данных

Полученные экспериментальные результаты анализировались с применением методов сравнения, систематизации и обобщения. Аналитические данные статистически обработаны в соответствии с требованиями РМГ 61-2010 «Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ источников по теме

Необходимость в СО — вопрос не новый, относится к началу XX века и сопровождается созданием многочисленных документов, где СО регистрируются или просто упоминаются, хотя убедительной их классификации по отраслевым характеристикам использования пока нет. Довольно часто, при описании типа СО, производитель указывает несколько отраслевых принадлежностей применения, например, такие как пищевая или ветеринарная отрасль (Дворкин, 2020). В государственном реестре СО фармацевтическая отраслевая характеристика^{2,3}.

Другим стратегическим направлением, связанным с применением СО, является то, что в настоящее время в России, доминирование в фармацевтическом анализе образцов сравнения (Reference Material, RM) зарубежных производителей. Хотя должны преобладать отечественные: и это пробел в нормативном регулировании (Грядицкая, 2020). Следующий несомненный пробел, пожалуй, еще более значимый — это производство СО, которое у нас в стране для ряда объектов нельзя назвать завершенным и соответственно эффективным. Одним из таких объектов является витамин А. Под этим общим наименованием объединяют три природных соединения: А₁ — ретинол, А₂ — ретиналь и А₃ — ретиноевую кислоту. Для повышения стабильности ретинола, а именно предотвращения его окисления, производство осуществляют в виде сложных эфиров, в частности, ретинола пальмитата и ретинола ацетата (Арзамасцев & Сенов, 1978; Дорофеев, 2002).

Каждому из витаминов А присуща своя биологическая роль в организме. А₁ принимает участие в процессах роста и дифференциации эпителиальных и костных тканей, увеличении проницаемости мембран для углеводов, стимуляции образования спермы. Витамин А₂ входит в протетическую группу светочувствительного белка родопсина. Ре-

² ФГИС АРШИН. <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry>

³ Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. <https://www.rst.gov.ru/portal/gost>

тиновая кислота (A_3) в 10 раз активнее ретинола (A_1) и участвует в дифференциации клеток женской репродуктивной системы, оказывает влияние на эмбриональное развитие. Витамин А, в частности ретинола пальмитат и ацетат, входят в стандарты лечения неспецифических и специфических иммунных заболеваний, а также для профилактики болезни Альцгеймера (Петров и др., 2020).

Дискуссионным до настоящего времени является вопрос о выборе исходного сырья. В достаточных количествах витамин А содержится в печени акулы, минтая, палтуса, трески и лососевых, например, в печени нерки.

На наш взгляд, преимущество лососевых очевидно, т. к. в настоящее время они успешно культивируются. Привлекает внимание и содержание витамина А в 1 г жира, составляющее 106.000 н. е., а также удельный расход рыбы, обещающий положительный результат выхода целевого продукта (Гегечкори, 2017).

Что касается возможности выбора технологии, то на наш взгляд наиболее технологичным и надёжным вариант — молекулярная дистилляция. Молекулярная дистилляция — технологический принцип, который содержит определенный резерв к совершенствованию (Вострикова и др., 2018). Это очень ценно для любой технологической схемы, и делает ее современной и перспективной, а главное позволяет предполагать создание малоотходных комплексных технологий получения витамина А из природного сырья (Гегечкори, 2017).

Одним из этапов создания СО является изучение его стабильности и оценка срока годности (Сысуюев и др., 2020). Способ оценки стабильности заключается в периодических измерениях основных показателей качества СО, хранящегося в естественных для него условиях, а также в условиях в которых данный стандартный образец может находиться во время транспортировки. Кроме того, допустимым для синтетического СО является определение стабильности в условия эксперимента по «ускоренному старению» (Петров и др., 2016; Петров и др., 2019; Сысуюев & Петров, 2019). Дополнительные стресс-исследования позволяют расширить географический спектр применения стандартного образца, а также определить в полном объеме логистические характеристики объекта.

При определении стабильности стандартного образца в стандартных условиях путем периодических измерений основной характеристики необходимо обратить внимание на продолжительность и периодичность исследования. Время, затраченное на исследование, не должно быть меньше половины предполагаемого срока годности. Исследования проводят, как правило, через равные промежутки времени или, в соответствии с утвержденным графиком отбора проб. В процессе эксперимента производили измерение концентрации определяемого вещества в образце в соответствии с определенными моментами времени и обрабатывали результаты, используя регрессионную модель (Андреев & Козлович, 2019; Леонтьев, 2012; Леонтьев, 2016).

В ходе эксперимента использовалась схема параллельного анализа. Контроль качества образцов производился в соответствии с графиком отбора проб⁴. В таблице 1 представлены Результаты изучения стабильности СО ретинола пальмитата в условиях естественного хранения. Наблюдение за образцами СО ретинола пальмитата в течение 12 месяцев показало, что его показатели качества «Описание» и «Подлинность» остались неизменными. Количественное содержание ретинола пальмитата во всех трех образцах СО, которое соответствует аттестуемой характеристике СО «Содержание основного вещества», оставалось в пределах нормы содержания от 98,00 % до 99,99 % и достоверно не изменялось, находясь в интервале от 99,91 до 99,92 %. Полученный результат позволяет нам говорить о стабильности стандартного образца в течение года, поэтому эксперимент продолжается.

На Рисунке 1 представлена типичная хроматограмма СО ретинола пальмитата.

Из рисунка видно, что прототип СО витамина А стабилен, площадь пика и время удерживания не изменились, что говорит об отсутствии отклонений в концентрации основного вещества в исследуемый период.

В целях подтверждения результатов, полученных при определении срока годности стандартного образца в естественных условиях, а также для опре-

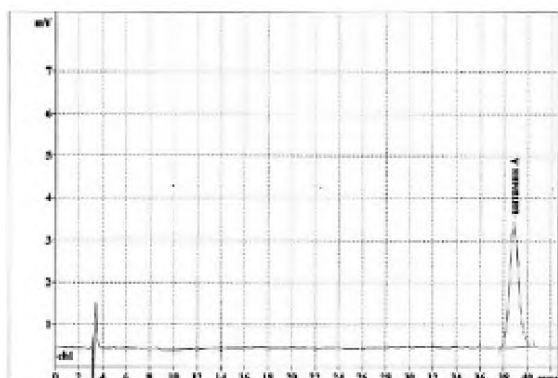
⁴ Государственная Фармакопея РФ. <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>

Таблица 1

Результаты изучения стабильности СО ретинола пальмитата в условиях естественного хранения на примере лабораторной серии № 1 «Нормальные условия»

Срок экспериментального хранения, мес.	Контролируемые показатели, нормы, результаты эксперимента		
	Описание	Подлинность	Содержание основного вещества, %
	Прозрачный, вязкий раствор светло-желтого цвета	ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ретинола пальмитата на хроматограмме раствора стандартного образца.	98,00–99,99
0	Соответствует	Соответствует	99,91
3	Соответствует	Соответствует	99,91
6	Соответствует	Соответствует	99,92
9	Соответствует	Соответствует	99,91
12	Соответствует	Соответствует	99,91

SAMPLE: Образец витамина А-пальмитата У 3805-2020 "Нормальные условия"
C18 (2) 250mm 314 мм 5μm, метанол/ацетонитрил 60:40 1,0 мл/мин
Vial number: 1
Volume: 20.0 μl
Dilution: 1.00
Amount: 1.00



RESULTS
Quantitation method: Коррекция отклика
Standard component: No
No Retention Area Area Name
1 38.27 100.95 100.00 витамин А
This report has been created by Мультискан для Windows

Рисунок 1

Типичная хроматограмма раствора СО ретинола пальмитата, контроль через 12 месяцев хранения при естественном хранении

деления стабильности объекта при повышенной температуре нами были параллельно проведены исследования с использованием метода «Ускоренное старение».

Контроль стабильности методом «Ускоренное старение» осуществлялся в соответствии с существующей

методикой⁵. В связи с тем, что испытанию подвергали материал СО, полученный путем химического синтеза, представляющий собой индивидуальное соединения и с учетом отсутствия каких-либо определенных требований с СО, нами выбрана экспериментальная схема, применяемая к ЛС в общих случаях, но при этом имеющая достаточно жесткие характеристики: температура хранения $40 \pm 2^\circ\text{C}$, влажность не более $75 \pm 5\%$. При проведении эксперимента следовало определить стабильность трех серий СО ретинола пальмитата и по результатам этого эксперимента установить первичный срок годности СО. Наблюдение за образцами проводили в течение 12 месяцев, что соответствовало 2 годам хранения в естественных условиях при температуре не более 25°C . Периодичность отбора проб на анализ составила 14 суток.

Результаты эксперимента на примере серии №2 «Ускоренное старение» представлены в Таблице 2.

Как следует из представленных данных показатели качества СО «Описание» и «Подлинность» соответствовали требованию нормативного документа на СО ретинола пальмитата. Количественное содержание ретинола пальмитата в образцах на протяжении всего испытания находилось в пределах нормы, т.е. в интервале от 99,90% до 99,96%, что соответствовало требованию нормативного документа.

⁵ Государственная Фармакопея РФ. <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>

Таблица 2

Результаты изучения стабильности СО ретинола пальмитата в условиях метода «Ускоренное старение» на примере лабораторной серии №2 «Ускоренное старение»

Срок экспериментального хранения, мес.	Контролируемые показатели, нормы, результаты эксперимента		
	Описание	Подлинность	Содержание основного вещества, %
	Прозрачный, вязкий раствор светло-желтого цвета	ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ретинола пальмитата на хроматограмме раствора стандартного образца.	98,00–99,99
0	Соответствует	Соответствует	99,92
3	Соответствует	Соответствует	99,90
6	Соответствует	Соответствует	99,96
9	Соответствует	Соответствует	99,94
12	Соответствует	Соответствует	99,94

Типичная хроматограмма раствора СО ретинола пальмитат показана на Рисунке 2.

Проанализировав хроматограммы испытуемых образцов и сравнив их с данными, полученными при анализе чистых веществ импортного производства, можно предполагать, что существующая модель СО витамина А-пальмитата является стабильной на протяжении всего эксперимента.

В связи с тем, что было необходимо разработать конкурентно способный СО с точки зрения его логистических характеристик, что непосредственно связано с условиями его транспортировки, было изучено его поведение в условиях стресс-испытаний, в частности при минус 18°C. Для обеспечения стабильности проведения эксперимента нами была выбрана промышленная морозильная камера INDESIT SFR, аттестованные характеристики которой лежат в интервале контролируемых температур эксперимента. Согласно протокола аттестации морозильная камера признана пригодной для использования при испытаниях с целью воспроизведения условий хранения образцов в соответствии с руководством по эксплуатации в интервалах температур от минус 20°C до минус 11°C. На хранение было заложено три серии экспериментальных образцов СО ретинола пальмитата, контроль осуществлялся в течение 12 месяцев с периодичностью 1 раз в 3 месяца.

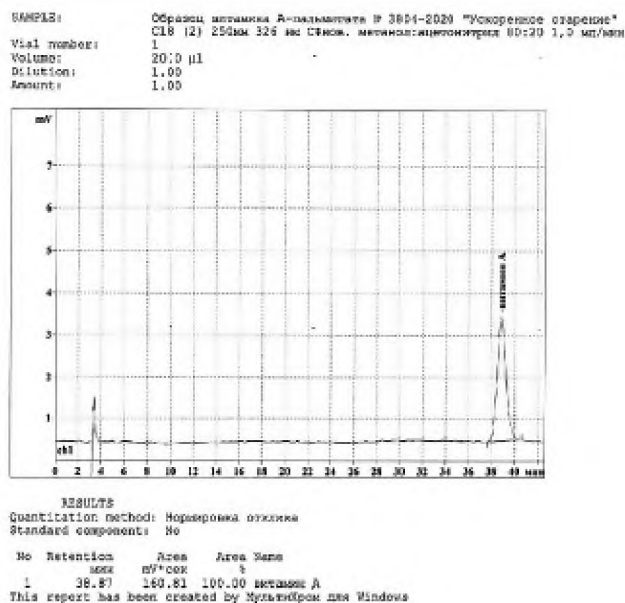


Рисунок 2

Типичная хроматограмма раствора СО ретинола пальмитата, контроль хранения методом «Ускоренного старения»

Экспериментальные данные по проведению стресс-исследований на примере серии №3 «Условия заморозки» представлены в таблице 3. Установлено, что на протяжении всего периода испытания образцы всех трех серий СО ретинола пальмитата оставались стабильными, аттестуемая характеристика «Содержание основного вещества» достоверно не изменялась.

Таблица 3

Результаты изучения стабильности СО ретинола пальмитата в условиях стресс-исследований на примере лабораторной серии №3 «Условия заморозки»

Срок экспе- римен- тального хране- ния, мес.	Контролируемые показатели, нормы, результаты эксперимента		
	Описание	Подлинность	Содержание основного вещества, %
	Прозрачный, вязкий раствор светло-желтого цвета	ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ретинола пальмитата на хроматограмме раствора стандартного образца.	98,00–99,99
0	Соответствует	Соответствует	99,91
3	Соответствует	Соответствует	99,91
6	Соответствует	Соответствует	99,92
9	Соответствует	Соответствует	99,92
12	Соответствует	Соответствует	99,87

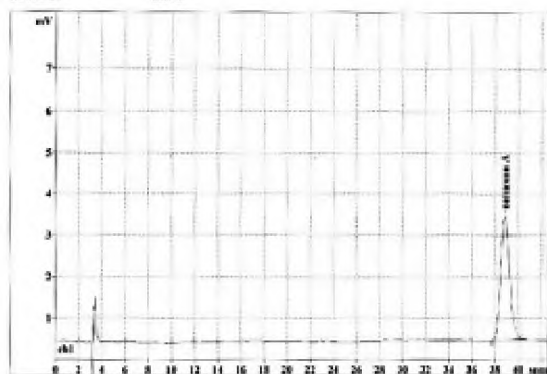
Хроматограмма раствора СО ретинола пальмитата (серия №3 «Условия заморозки») представлена на Рисунке 3.

Исходя из полученных данных: площадь пика и времени удерживания основного компонента, видно, что разрабатываемый СО витамина А стабилен. Резких отклонений в концентрации в исследуемый период не выявлено. Таким образом, можно утверждать

о том, что для транспортировки СО ретинола пальмитата не будут требоваться особые условия, что, вероятней всего, сделает его конкурентоспособным.

Полученные нами экспериментальные данные показали, что СО ретинола пальмитата в процессе хранения находится в стабильном состоянии. Основная аттестуемая характеристика стандартного образца витаминов «Содержание основного вещества, %» достоверно неизменна.

SAMPLE: Образец витамина А-пальмитата В 3806-2325 "Условия заморозки"
C18 (2) 250mm 326 nm 05min. метанола/ацетонитрил 80:20 1,0 мл/мл
Vial number: 1
Volume: 20.0 µl
Dilution: 1.00
Amount: 1.00



RESULTS
Quantitation method: Методика отечественного стандарта
Standard component: No
No. Retention Area Area Ratio
1 29.87 140.76 100.00 витамин А
This report has been created by OpenLab для Windows

Рисунок 3

Типичная хроматограмма раствора СО ретинола пальмитата в условиях стресс-испытаний, контроль через 12 месяцев

ВЫВОДЫ

Теоретически обоснована принципиальная возможность получения отечественного природного СО витамина А методом молекулярной дистилляции и его перспективность. Впервые изучена стабильность методом хранения в естественных условиях и в условиях стресс-исследования, которые показали стабильность синтетического СО ретинола пальмитата в течение 12 месяцев хранения при температуре 25 °С и при минус 18 °С. Экспериментально методом «Ускоренного старения» установлен предварительный срок годности СО, который составил 2 года, что позволяет предполагать широкие возможности использования исследуемого стандартного образца витамина А для стандартизации отечественных витаминсодержащих препаратов, косметических средств, пищевых продуктов и других целевых объектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Андреев, Д. П., & Козлович, А. В. (2019). Формирование концепции информационно-аналитической базы стандартных образцов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*, 9(1), 49–53. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-49-53>
- Анчутина, Е. А. (2014). Современные разработки в области стандартных образцов: обзор международных публикаций. *Стандартные образцы*, 1, 27–41.
- Арзамасцев, А. П., & Сенов, П. Л. (1978). *Стандартные образцы лекарственных веществ*. М.: Медицина.
- Волкова, Р. А., Фадейкина, О. В., Климов, В. И., Саканян, Е. И., Олефир, Ю. В., Меркулов, В. А., Мовсисянц, А. А., Бондарев, В. П., Борисевич, И. В., & Шведов, Д. В. (2016). Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*, 16(4), 229–236.
- Востоков, В. М., & Карташев, В. Р. (2006). Хроматографический контроль биохимической активности жирорастворимых витаминов (А, D, Е) в пищевой и кормовой продукции. *Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология*, 49(4), 115–118.
- Вострикова, Н. Л., Кузнецова, О. А., & Куликовский, А. В. (2018). Методические аспекты извлечения липидов из биологических матриц. *Теория и практика переработки мяса*, 2, 4–22. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2018-3-2-4-21>
- Гегечкори, В. И. (2017). *Разработка фармакопейных стандартных образцов для лекарственных средств пептидной структуры* [Кандидатская диссертация, Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова]. М., Россия.
- Грядицкая, Л. В. (2020). Переваримость питательных веществ и обмен веществ у кроликов при скормливании белмин. В *Перспективы развития отрасли и предприятий АПК: Отечественный и международный опыт: Сборник материалов Международной научно-практической конференции* (с. 80–85). Омск: Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина.
- Дворкин, В. И. (2020). *Метрология и обеспечение качества химического анализа. Издание второе, исправленное и дополненное*. М.: ТЕХНОСФЕРА.
- Долматова, И. А., Зайцева, Т. Н., Рябова, В. Ф., & Горелик, О. В. (2020). Биологическая роль витаминов. Актуальные проблемы современной науки, техники и образования, 11(1), 116–119.
- Дорофеев, В. Л. (2002). Государственные стандартные образцы. *Фармацевтическое обозрение*, 9, 1–9.
- Кульнева, Ю. Ю. (2018). Оптимизация определения жирорастворимых витаминов. В *Биоразнообразие, биоресурсы, вопросы биотехнологии и здоровье населения Северо-Кавказского региона: Материалы VI ежегодной научно-практической конференции* (с. 383–387). Ставрополь: Северо-Кавказский федеральный университет.
- Леонтьев, Д. А. (2012). *Фармацевтические стандартные образцы. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств* (т. 3). Харьков: НТМТ.
- Леонтьев, Д. А. (2016). Система вторичных стандартных образцов в лабораториях контроля качества лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*, 1, 50–55.
- Леонтьев, Д. А., Подпужников, Ю. В., & Воловик, Н. В. (2016). Роль стандартных образцов в обеспечении качества, лекарственных средств: Регуляторные и метрологические аспекты. *Разработка и регистрация лекарственных средств*, 3, 180–188.
- Медведевских, М. Ю., & Сергеева, А. С. (2020). Вопросы обеспечения метрологической прослеживаемости результатов измерений показателей качества пищевых продуктов и продовольственного сырья. *Измерительная техника*, 3, 64–70. <https://doi.org/10.32446/0132-4713.2020-3-64-70>
- Миронов, А. Н., Сакаева, И. В., Саканян, Е. И., Бунятян, Н. Д., Ковалева, Е. Л., Митькина, Л. И., Шемерянкина, Т. Б., & Яшкир, В. А. (2012). Стандартные образцы в практике зарубежного и отечественного фармацевтического анализа. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*, 3, 56–60.
- Петров, А. Ю., Сысуев, Е. Б., & Новикова, Н. А. (2020). Особенности применения стандартных образцов в фармации (обзор литературы). *Уралтест-инфо*, 43, 68–81.
- Петров, А. Ю., Сысуев, Е. Б., & Словеснова, Н. (2019). Использование внутреннего стандарта для количественного определения флавоноидов. *Уралтест-инфо*, 42, 70–73.
- Петров, А. Ю., Сысуев, Е. Б., Новикова, Н. А., & Макарова, И. С. (2016). Перспективы создания и использования государственных стандартных образцов для проведения анализа лекарственных препаратов на примере триазаверина. *Уралтест-инфо*, 38, 60–66.
- Сысуев, Е. Б., & Петров, А. Ю. (2019). Сравнительный анализ технологии производства и требований к фармакопейному стандартному образцу триазаверина и ГСО состава триазаверина. В *Метрология и медицинское дело в медико-биологической практике: Материалы IX Межрегиональной научно-практической конференции* (с. 235). Оренбург: Государственный региональный центр стандартизации, метрологии, и испытаний в Оренбургской области.

Сысуев, Е. Б., Петров, А. Ю., & Тхай, В. Д. (2020). Разработка стандартных образцов витамина Е и оценка возможности использования различных методов анализа. В *XX Юбилейная международная конференция по науке и технологиям Россия-Корея-СНГ* (с. 53-58). Новосибирск: НГТУ.

Шульгина, Л. В., Давлетшина, Т. А., Павловский, А. М., Солодова, Е. А., & Павел, К. Г. (2019). Состав липидов и жирных кислот в мышечной ткани японской скумбрии *Scomber japonicus*. *Известия ТИПРО (Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного*

центра), 196, 193–203. <https://doi.org/10.26428/1606-9919-2019-196-193-203>

Venkatesan, J., Lowe, B., Manivasagan, P., Kang, K. H., Chalisserry, E. P., Anil, S., Kim, D. G., & Kim, S. K. (2015). Isolation and characterization of nano-hydroxyapatite from salmon fish bone. *Materials*, 8(8), 5426–5439. <https://doi.org/10.3390/ma8085253>

Mehdi, A., Haizhou, W., & Undeland, I. (2021). Impact of processing technology on macro- and micronutrient profile of protein-enriched products from fish backbones. *Foods*, 10(5), 30–49. <https://doi.org/10.3390/foods10050950>

REFERENCES

Anchutina, E. A. (2014). Sovremennye razrabotki v oblasti standartnykh obraztsov: obzor mezhdunarodnykh publikatsii [Modern developments in the field of reference materials: a review of international publications]. *Standartnye obraztsy [Standard Samples]*, 1, 27–41.

Andreev, D. P., & Kozlovich, A. V. (2019). Formirovanie kontseptsii informatsionno-analiticheskoi bazy standartnykh obraztsov [Formation of the concept of information and analytical base of reference materials]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv [Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and examination of medicines]*, 9(1), 49–53. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-49-53>

Arzamastsev, A. P., & Senov, P. L. (1978). *Standartnye obraztsy lekarstvennykh veshchestv [Standard samples of medicinal substances]*. Moscow: Meditsina.

Dolmatova, I. A., Zaitseva, T. N., Ryabova, V. F., & Gorelik, O. V. (2020). Biologicheskaya rol' vitaminov [The biological role of vitamins]. *Aktual'nye problemy sovremennoi nauki, tekhniki i obrazovaniya [Actual problems of modern science, technology and education]*, 11(1), 116–119.

Dorofeev, V. L. (2002). Gosudarstvennye standartnye obraztsy [State standard samples]. *Farmatsevticheskoe obozrenie [Pharmaceutical Review]*, 9, 1–9.

Dvorkin, V. I. (2020). *Metrologiya i obespechenie kachestva khimicheskogo analiza. Izdanie vtroe, ispravlennoe i dopolnennoe [Metrology and quality assurance of chemical analysis. Triple edition, revised and enlarged]*. Moscow: TEKhNOSFERA.

Gegechkori, V. I. (2017). *Razrabotka farmakopeinykh standartnykh obraztsov dlya lekarstvennykh sredstv peptidnoi struktury [Development of pharmacopoeial reference materials for drugs with a peptide structure]* [Candidate Dissertation, Moskovskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet im. I. M. Sechenova]. Moscow, Russia.

Gryaditskaya, L. V. (2020). Perevarimost' pitatel'nykh veshchestv i obmen veshchestv u krolikov pri skarmlivanii belmin [Nutrient digestibility and metabolism in rabbits fed Belmin]. In *Perspektivy razvitiya otrasli i predpriyatii APK: Otechestvennyi i mezhdunarodnyi opyt: Sbornik ma-*

terialov Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii [Prospects for the development of the industry and enterprises of the agro-industrial complex: Domestic and international experience: Collection of materials of the International scientific and practical conference] (pp. 80–85). Omsk: Omskii gosudarstvennyi agrarnyi universitet ime-ni P. A. Stolypina.

Kul'neva, Yu. Yu. (2018). Optimizatsiya opredeleniya zhiro-rastvorimyykh vitaminov [Optimizing the determination of fat soluble vitamins]. In *Bioraznoobrazie, bioresursy, voprosy biotekhnologii i zdorov'e naseleniya Severo-Kavkazskogo regiona: Materialy VI ezhegodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii [Biodiversity, bioresources, biotechnology issues and health of the population of the north caucasus region: Proceedings of the 6th annual scientific and practical conference]* (pp. 383–387). Stavropol': Severo-Kavkazskii federal'nyi universitet.

Leont'ev, D. A. (2012). *Farmatsevticheskie standartnye obraztsy. Analiticheskaya khimiya v sozdanii, standartizatsii i kontrole kachestva lekarstvennykh sredstv [Pharmaceutical reference materials. Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of medicines]* (vol. 3). Khar'kov: NTMT.

Leont'ev, D. A. (2016). Sistema vtorichnykh standartnykh obraztsov v laboratoriyakh kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv [System of secondary standard samples in laboratories for quality control of medicines]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv [Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and examination of medicines]*, 1, 50–55.

Leont'ev, D. A., Podpruzhnikov, Yu. V., & Volovik, N. V. (2016). Rol' standartnykh obraztsov v obespechenii kachestva, lekarstvennykh sredstv: Regulyatornye i metrologicheskie aspekty [The role of reference materials in quality assurance of medicines: Regulatory and metrological aspects]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv [Development and registration of medicines]*, 3, 180–188.

Medvedevskikh, M. Yu., & Sergeeva, A. S. (2020). Voprosy obespecheniya metrologicheskoi proslezhivaemosti rezultatov izmerenii pokazatelei kachestva pishchevykh produktov i prodovol'stvennogo syr'ya [Issues of ensur-

- ing metrological traceability of the results of measurements of indicators of the quality of food products and food raw materials]. *Izmeritel'naya tekhnika [Measuring Technology]*, 3, 64–70. <https://doi.org/10.32446/0132-4713.2020-3-64-70>
- Mironov, A. N., Sakaeva, I. V., Sakanyan, E. I., Bunyatyan, N. D., Kovaleva, E. L., Mit'kina, L. I., Shemeryankina, T. B., & Yashkir, V. A. (2012). Standartnye obraztsy v praktike zarubezhnogo i otechestvennogo farmatsevticheskogo analiza [Standard samples in the practice of foreign and domestic pharmaceutical analysis]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regul'yatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv [Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and examination of medicines]*, 3, 56–60.
- Petrov, A. Yu., Sysuev, E. B., & Novikova, N. A. (2020). Oso-bennosti primeneniya standartnykh obraztsov v farmatsii (obzor literatury) [Features of the use of reference materials in pharmacy (literature review)]. *Uraltest-info [Uraltest-info]*, 43, 68–81.
- Petrov, A. Yu., Sysuev, E. B., & Slovesnova, N. (2019). Is-pol'zovanie vnutrennego standarta dlya kolichestvenno-go opredeleniya flavonoidov [Using an internal standard for quantifying flavonoids]. *Uraltest-info [Uraltest-info]*, 42, 70–73.
- Petrov, A. Yu., Sysuev, E. B., Novikova, N. A., & Makarova, I. S. (2016). Perspektivy sozdaniya i ispol'zovaniya gosudarstvennykh standartnykh obraztsov dlya provedeniya analiza lekarstvennykh preparatov na primere triazaverina [Prospects for the creation and use of state standard samples for the analysis of drugs on the example of triazaverine]. *Uraltest-info [Uraltest-info]*, 38, 60–66.
- Shul'gina, L. V., Davletshina, T. A., Pavlovskii, A. M., Solodova, E. A., & Pavel', K. G. (2019). Sostav lipidov i zhirnykh kislot v myshechnoi tkani yaponskoi skumbrii *Scomber japonicus* [The composition of lipids and fatty acids in the muscle tissue of the Japanese mackerel *Scomber japonicus*]. *Izvestiya TINRO (Tikhookeanskogo nauchno-issledovatel'skogo rybokhozyaistvennogo tsentra) [Izvestiya TINRO (Pacific Research Fisheries Center)]*, 196, 193–203. <https://doi.org/10.26428/1606-9919-2019-196-193-203>
- Sysuev, E. B., & Petrov, A. Yu. (2019). Sravnitel'nyi analiz tekhnologii proizvodstva i trebovaniy k farmakopeinomu standartnomu obraztsu triazaverina i GSO sostava triazaverina [Comparative analysis of the production technology and requirements for the pharmacopoeial standard sample of triazaverin and GRM of the composition of triazaverin]. In *Metrologiya i meditsinskoe delo v mediko-biologicheskoi praktike: Materialy IX Mezhhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii [Metrology and medicine in biomedical practice: Proceedings of the 9th Interregional Scientific and Practical Conference]* (p. 235). Orenburg: Gosudarstvennyi regional'nyi tsentr standartizatsii, metrologii, i ispytaniy v Orenburgskoi oblasti.
- Sysuev, E. B., Petrov, A. Yu., & Tkhai, V. D. (2020). Razrabotka standartnykh obraztsov vitamina E i otsenka vozmozhnosti ispol'zovaniya razlichnykh metodov analiza [Development of standard samples of vitamin E and evaluation of the possibility of using various methods of analysis]. In *XX Yubileinaya mezhdunarodnaya konferentsiya po nauke i tekhnologiyam Rossiya-Koreya-SNG [20th Anniversary International Conference on Science and Technology Russia-Korea-CIS]* (pp. 53–58). Novosibirsk: NGTU.
- Volkova, R. A., Fadeikina, O. V., Klimov, V. I., Sakanyan, E. I., Olefir, Yu. V., Merkulov, V. A., Movsesyants, A. A., Bondarev, V. P., Borisevich, I. V., & Shvedov, D. V. (2016). Aktual'nye voprosy standartnykh obraztsov v sfere obrashcheniya biologicheskikh lekarstvennykh sredstv [Topical issues of reference materials in the field of circulation of biological medicines]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie [Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment]*, 16(4), 229–236.
- Vostokov, V. M., & Kartashev, V. R. (2006). Khromatograficheskii kontrol' biokhimicheskoi aktivnosti zhiro-rastvorimyykh vitaminov (A, D, E) v pishchevoi i kormovoi produktsii [Chromatographic control of biochemical activity of fat-soluble vitamins (A, D, E) in food and feed products]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Seriya: Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya [News of higher educational institutions. Series: Chemistry and chemical technology]*, 49(4), 115–118.
- Vostrikova, N. L., Kuznetsova, O. A., & Kulikovskii, A. V. (2018). Metodicheskie aspekty izvlecheniya lipidov iz biologicheskikh matrits [Methodological aspects of lipid extraction from biological matrices]. *Teoriya i praktika pererabotki myasa [Theory and practice of meat processing]*, 2, 4–22. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2018-3-2-4-21>
- Venkatesan, J., Lowe, B., Manivasagan, P., Kang, K. H., Chaliserry, E. P., Anil, S., Kim, D. G., & Kim, S. K. (2015). Isolation and characterization of nano-hydroxyapatite from salmon fish bone. *Materials*, 8(8), 5426–5439. <https://doi.org/10.3390/ma8085253>
- Mehdi, A., Haizhou, W., & Undeland, I. (2021). Impact of processing technology on macro- and micronutrient profile of protein-enriched products from fish backbones. *Foods*, 10(5), 30–49. <https://doi.org/10.3390/foods10050950>