

РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СИРОПА С АЗОКСИМЕРА БРОМИДОМ

М-Э.Х. Хамидов¹, М.А. Огай¹, Ю.А. Морозов², М.С. Макиева², А.А. Маркарян³

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова»

³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Поступила в редакцию 25.10.2023 г.

Аннотация. Разработан сироп с азоксимера бромидом. В технологическом плане из нескольких составов был выбран сироп на 50% глюкозе. Азоксимера бромид (полиоксидоний) – назначается при лечении и профилактике острых и хронических респираторных заболеваний в стадии обострения и ремиссии, рецидивирующей герпетической инфекции назальной и лабиальной области. Действующее вещество представляет собой сополимер N-оксида 1.4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1.4-этиленпиперазиния бромида. Азоксимера бромид является высокомолекулярным химически чистым иммуномодулятором, полученным с помощью направленного химического синтеза. Азоксимера бромид входит в перечень ЖНВЛП (жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения) Минздрава РФ.

Полученный сироп имел следующие параметры: описание - прозрачная вязкая жидкость желтого цвета без осадка и посторонних включений; подлинность - спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 245 до 330 нм имеет максимум поглощения при 264 нм; плотность – 1,20 г/см³; рН – 7,0; количественное содержание – 0,129±0,004.

Проведена валидация методики количественного определения азоксимера бромида в сиропе.

Спектр поглощения испытуемого образца имел максимум светопоглощения при длине волны 267±3нм (азоксимера бромид), спектр раствора – плацебо такого максимума не имел, что свидетельствовало о специфичности методики.

Прецизионность методики доказывали по повторяемости (сходимости). Также оценивали внутрिलाбораторную воспроизводимость методики с применением критерия Фишера. Коэффициент Фишера, рассчитанный для методики определения суммы действующих веществ в субстанции (25,951) и сиропе с азоксимера бромидом (13,192) превысил табличное значение (7,71) для Р = 0,99. Это свидетельствует о хорошей воспроизводимости методики.

При оценке линейности методики было установлено, что зависимость имеет линейный характер в исследуемом диапазоне концентраций и описывается уравнением $y = 0,0384x$, коэффициент корреляции составил 0,9981.

При оценке правильности методики рассчитывали процент открываемости, который лежал в диапазоне от 99,35 до 100,51%, что подтверждает ее правильность.

Ключевые слова: азоксимера бромид, сироп, запах, цвет, вкус, микробиологическая стабильность, стандартизация.

Современная патология характеризуется наличием двух взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов: ростом числа хронических инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными или оппортунистическими микроорганизмами, и снижением иммунологической резистентности населения, наблюдаемых прак-

тически во всех развитых странах [1, 2]. Сегодня известно, что развитие и течение многих патологических процессов, в том числе инфекционно-воспалительного, сопровождается нарушениями функционирования иммунной системы организма. В то же время все чаще традиционное этиотропное лечение инфекционных болезней усложняется развитием устойчивости патогенов к противомикробным терапевтическим средствам [3]. В связи

© Хамидов М-Э.Х., Огай М.А., Морозов Ю.А., Макиева М.С., Маркарян А.А., 2024

с этим все более широкое применение в клинической практике получают методы терапии, основанные на модуляции иммунного ответа [4].

Современная стратегия иммуномодулирующей терапии базируется на огромном фактическом материале и подробном исследовании различных способов, с помощью которых иммунная система уничтожает постоянно проникающие в организм чужеродные антигены (патогены и аллергены) или возникающие в нем опухолевые клетки — для этого она обладает сложнейшим набором постоянно взаимодействующих неспецифических (врожденных) и специфических (приобретенных) механизмов [5, 6]. Главные компоненты неспецифического иммунитета — фагоциты: нейтрофилы, моноциты (в крови) и макрофаги (в тканях), альвеолярные макрофаги (в легких), купферовы клетки (в синусах печени), синовиальные клетки (в суставных полостях), мезангиальные фагоциты (в почках) и т. д., основная функция которых — захватывать и переваривать проникающие извне микроорганизмы. К факторам врожденного иммунитета относятся также белки комплемента, белки острой фазы и цитокины. Специфический иммунитет приобретается в результате контакта организма с антигеном — «диким» (возбудителем заболевания) или «ослабленным» (входящим в состав вакцин) — и характеризуется формированием иммунологической памяти. Его клеточными носителями являются лимфоциты, а гуморальными — иммуноглобулины [7]. Существует мнение, что терапевтическая стратегия, основанная на модуляции иммунного ответа, обладает рядом преимуществ перед традиционным антимикробным лечением [8]. Иммуномодулирующая терапия, не оказывая непосредственного воздействия на патоген, не вызывает развития множественной лекарственной устойчивости среди микробов. Благодаря этому применение иммуномодуляторов в клинической практике может стать возможным решением стремительного распространения антимикробной резистентности. Кроме того, иммуномодулирующая терапия позволяет значительно расширить подходы к терапии пациентов с иммунными расстройствами, у которых проведение антибактериальной терапии и вакцинации часто оказываются недостаточно эффективными [9]. Наконец, иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической неотложной терапии и профилактики при появлении нового возбудителя или биологической атаке [10].

В настоящее время в клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и химически чистые (синтетические). К экзогенной группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др. К эндогенным препаратам относятся цитокины и иммунорегуляторные пептиды. В группу иммуномодуляторов цитокиновой природы входят, например, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующий фактор. К иммунорегуляторным пептидам принадлежат препараты тимического и костномозгового происхождения. Одним из наиболее эффективных и безопасных направлений клинического применения считается использование химически чистых (синтетических) иммуномодуляторов, среди которых выделяют низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения [11-18].

Азоксимера бромид относится к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов. Данный класс соединений не имеет аналогов в мире как по структуре, так и по свойствам. Наличие в основной цепи макромолекулы третичного атома азота открывает практически неограниченные возможности получения модификатов с широким спектром физико-химических, физиологических и фармакологических свойств. Варьирование химического строения гетероцепного полиамина, а также химического строения модифицирующих агентов и степени модификации полиамина позволяет регулировать в широких пределах указанные выше свойства [19, 20]. Азоксимера бромид обладает многоцелевым терапевтическим действием: иммуномодулирующим, дезинтоксикационным, антиоксидантным и мембранопротекторным эффектами. При этом молекула препарата не имеет чужеродной антигенной нагрузки, что особенно важно в лечении пациентов с аллергией [14].

В настоящее время доступны три лекарственных формы препарата: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, суппозитории и таблетки. Наличие скорректированной жидкой лекарственной формы, в том числе в виде сиропа — не выявлено.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Навеску определяемого образца, эквивалентную 50 мг вещества, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида, доводили до метки тем же растворителем и фильтровали (раствор А).

1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объём раствора до метки 0,005 М раствором меди (II) сульфата и выдерживали в течение 15 минут, периодически перемешивая (раствор Б).

Для изготовления раствора сравнения в мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 1 мл воды очищенной, доводили объём раствора до метки 0,005 М раствором меди (II) сульфата и выдерживали в течение 15 минут. Измеряли оптическую плотность растворов Б в области длин волн от 245 до 330 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Спектры поглощения испытуемых растворов имели максимумы поглощения при 264 нм (рисунки 1 и 2), что свидетельствует о *подлинности* определяемого вещества (растворы должны иметь максимум поглощения при 267 ± 3 нм).

Содержание азоксимера бромида в испытуемых образцах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \times 25 \times 25}{110 \times a \times l \times P},$$

где А – оптическая плотность раствора Б, 110 – удельный показатель поглощения продукта взаимодействия азоксимера бромида с 0,005 М раствором меди (II) сульфата; а – навеска образца, г; Р – заявленное количество азоксимера бромида в образце.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение количественного содержания азоксимера бромида в образцах

Содержание азоксимера бромида в образцах, а также метрологические характеристики методики приведены в таблице 1.

Валидация методики количественного определения

Проводилась в соответствии с требованиями нормативной документации. Для подтверждения **специфичности** методики снимали спектр поглощения испытуемого раствора параллельно со спектром раствора – плацебо. Спектр поглощения испытуемого образца имеет максимум светопоглощения при длине волны 267 ± 3 нм (азоксимера бромида), спектр раствора – плацебо такого максимума не имеет (рисунки 1, 2, 3), что свидетельствует о специфичности методики.

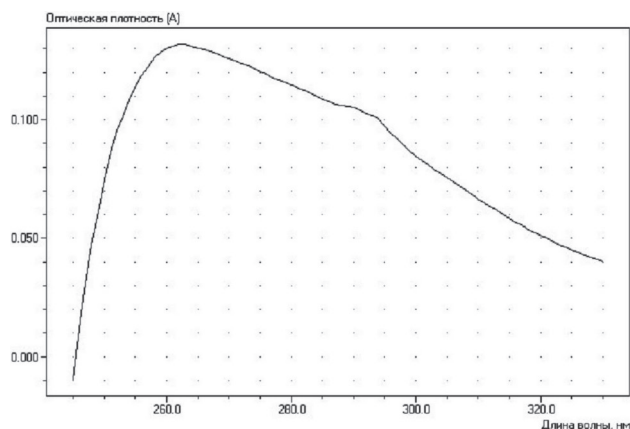


Рис. 1. Спектр поглощения субстанции азоксимера бромида

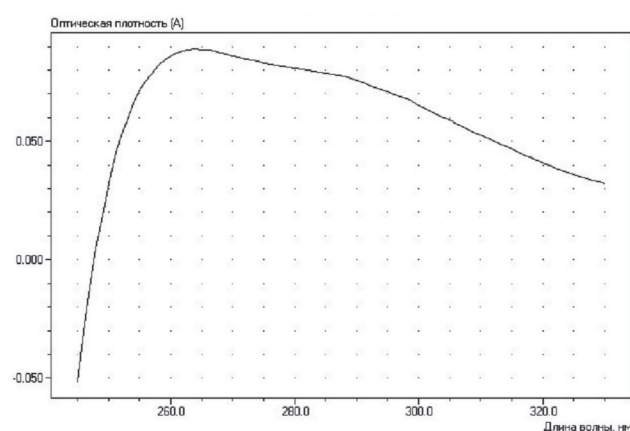


Рис. 2. Спектр поглощения сиропа с азоксимером бромидом

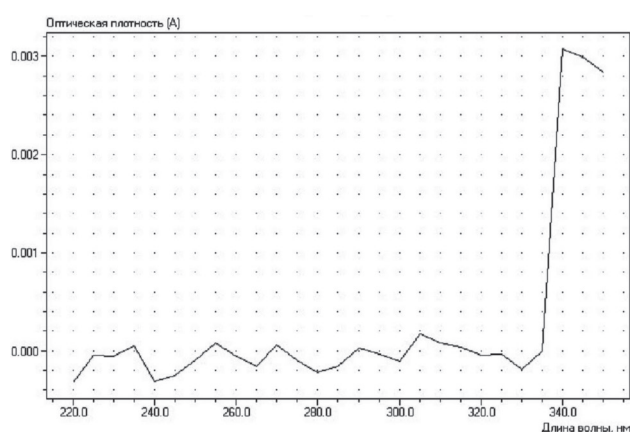


Рис. 3. Спектр поглощения раствора – плацебо

Прецизионность методики доказывали по *вторяемости (сходимости)*: растворы 6 анализируемых проб готовил один аналитик, в одних и

Таблица 1

Метрологические характеристики методики определения азоксимера бромида в образцах

Образец	n	$X_{cp}, \%$	$\Delta X, \%$	S	S^2	S_x	$t_{(p,f)}$	P, %	$\varepsilon, \%$
Субстанция азоксимера бромида	6	100,13	2,31	2,202069	4,849107	0,89899	2,57	95	2,31
Сироп азоксимера бромида	6	0,129	0,004	0,003601	0,000013	0,00147	2,57	95	2,78

тех же условиях и снимал по 3 спектра поглощения каждого образца. При проведении расчетов оценивали стандартное отклонение, относительное стандартное отклонение, относительную погрешность и доверительный интервал. Результаты отражены в таблице 2.

Также оценивали внутрилабораторную воспроизводимость методики – измерения проводили разные аналитики, но в одной и той же лаборатории

и в течение одного дня. Для оценки результатов использовали стандартное отклонение, относительное стандартное отклонение, относительную погрешность и доверительный интервал методики.

Воспроизводимость методики оценивали с применением критерия Фишера. Результаты вычислений отражены в таблице 3.

Коэффициент Фишера, рассчитанный для методики определения суммы действующих ве-

Таблица 2

Сходимость методики							
Субстанция азоксимера бромид	№ пробы	Содержание, %	Хср, %	ΔX, %	SD	RSD, %	ε, %
	1	100,15	100,74	2,41	2,295	2,273	2,39
	2	104,28					
	3	99,75					
	4	100,12					
	5	97,71					
	6	102,45					
Сироп азоксимера бромид	№ пробы	Содержание, %	Хср, %	ΔX, %	SD	RSD, %	ε, %
	1	0,128	0,128	0,003	0,0028	2,24	2,36
	2	0,131					
	3	0,127					
	4	0,133					
	5	0,125					
	6	0,130					

Таблица 3

Внутрилабораторная воспроизводимость методики									
Субстанцияазоксимера бромид	№ пробы	Содержание (X), %	Хср, %	X, %	SD	RSD, %	ε,%	F _{расч}	F _{табл}
	Аналитик №1							25,951	7,71
	1	100,15	100,74	2,41	2,295	2,273	2,39		
	2	104,28							
	3	99,75							
	4	100,12							
	5	97,71							
	6	102,45							
	Аналитик №2							25,951	7,71
	1	100,22	100,57	2,40	2,294	2,280	2,40		
	2	103,25							
	3	98,87							
	4	101,32							
	5	98,15							
	6	101,78							
Сиропазоксимера бромид	№ пробы	Содержание (X), %	Хср, %	X, %	SD	RSD, %	ε,%	F _{расч}	F _{табл}
	Аналитик №1							13,192	7,71
	1	0,128	0,129	0,007	0,0029	2,24	2,36		
	2	0,131							
	3	0,127							
	4	0,133							
	5	0,125							
	6	0,130							
	Аналитик №2							13,192	7,71
	1	0,127	0,129	0,004	0,0035	2,71	2,88		
	2	0,132							
	3	0,126							
	4	0,135							
	5	0,127							
	6	0,128							

ществ в субстанции (25,951) и сиропе с азокси-
мера бромидом (13,192) превысил табличное зна-
чение (7,71) для $P = 0,99$. Это свидетельствует о
хорошей воспроизводимости методики.

Линейность методики определяли, измеряя
оптическую плотность растворов в диапазоне
концентраций от 25 до 150% от номинального в
образце.

По результатам исследования была построена
градуировочная кривая (рисунок 4).

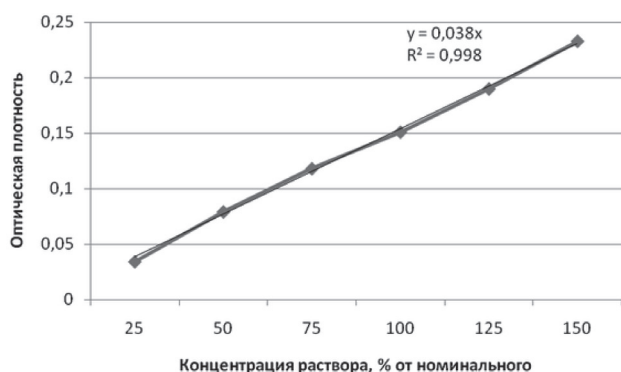


Рис. 4. Градуировочная кривая

Установлено, что зависимость имеет линей-
ный характер в исследуемом диапазоне концен-
траций и описывается уравнением $y = 0,0384x$,
коэффициент корреляции составил 0,9981.

Правильность методики подтверждали пу-
тем разбавления раствора субстанции азокси-
мера бромида (диапазон концентрации вещества лежал
в пределах 80-120% от номинальной в лекар-
ственной форме, было изготовлено по 3 образца
каждой концентрации). Проводили анализ изго-
товленных образцов и рассчитывали процент от-
крываемости. Результаты отражены в таблице 4.

Таким образом, процент открываемости мето-
дики лежит в диапазоне от 99,35 до 100,51%, что
подтверждает ее правильность.

Разработана прозрачная вязкая жидкость жел-
того цвета без осадка и посторонних включений.

Подлинность: Спектр поглощения испытуемого
раствора в области длин волн от 245 до 330 нм
имеет максимум поглощения при 264 нм. Плот-
ность – 1,20 г/см³. pH – 7,0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученный сироп имел следующие параме-
тры: описание - прозрачная вязкая жидкость жел-
того цвета без осадка и посторонних включений;
подлинность - спектр поглощения испытуемого
раствора в области длин волн от 245 до 330 нм
имеет максимум поглощения при 264 нм; плот-
ность – 1,20 г/см³; pH – 7,0; количественное со-
держание – 0,129±0,004.

Провели *валидацию* методики количественно-
го определения.

Спектр поглощения испытуемого образца
имеет максимум светопоглощения при длине вол-
ны 267±3 нм (азокси-мера бромид), спектр раство-
ра – плацебо такого максимума не имеет, что сви-
детельствует о *специфичности* методики.

Прецизионность методики доказывали по *по-
вторяемости (сходимости)*: растворы 6 анали-
зируемых проб готовил один аналитик, в одних и
тех же условиях и снимал по 3 спектра поглоще-
ния каждого образца. При проведении расчетов
оценивали стандартное отклонение, относитель-
ное стандартное отклонение, относительную по-
грешность и доверительный интервал.

Также оценивали внутрилабораторную *вос-
производимость* методики – измерения проводили
разные аналитики, но в одной и той же лаборатории
и в течение одного дня. Для оценки результатов ис-
пользовали стандартное отклонение, относительное
стандартное отклонение, относительную погреш-
ность и доверительный интервал методики. Воспро-
изводимость методики оценивали с применением
критерия Фишера. Коэффициент Фишера, рассчи-
танный для методики определения суммы дейст-
вующих веществ в субстанции (25,951) и сиропе с

Таблица 4

Правильность методики

Уровень концентрации	Номинальная концентрация, %	Найдено	Среднее значение	Процент открываемости	RSD, %
80	0,1032	0,1038	0,1036	100,33	0,91
80	0,1032	0,1041			
80	0,1032	0,1029			
100	0,129	0,128	0,130	100,51	
100	0,129	0,131			
100	0,129	0,130			
120	0,155	0,152	0,154	99,35	
120	0,155	0,154			
120	0,155	0,158			

азоксимера бромидом (13.192) превысил табличное значение (7,71) для $P = 0,99$. Это свидетельствует о хорошей воспроизводимости методики.

Линейность методики определяли, измеряя оптическую плотность растворов в диапазоне концентраций от 25 до 150% от номинального в образце. Установлено, что зависимость имеет линейный характер в исследуемом диапазоне концентраций и описывается уравнением $y = 0,0384x$, коэффициент корреляции составил 0,9981.

Правильность методики подтверждали путем разбавления раствора субстанции азоксимера бромида (диапазон концентрации вещества лежал в пределах 80-120% от номинальной в лекарственной форме, было изготовлено по 3 образца каждой концентрации). Проводили анализ изготовленных образцов и рассчитывали процент открываемости. Таким образом, процент открываемости методики лежит в диапазоне от 99,35 до 100,51%, что подтверждает ее правильность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брико Н. И. Глобализация и эпидемический процесс / Н. И. Брико, В. И. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №. 4. – С. 4-10.
2. Атауллаханов Р. И. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем / Р. И. Атауллаханов, А. Л. Гинцбург // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4. – №. 1. – С. 11-21.
3. Beceiro A. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? / A. Beceiro, M. Tomás, G. Bou // Clinical microbiology reviews. – 2013. – Т. 26. – №. 2. – С. 185-230.
4. Караулов А. В., Калюжин О. В. Иммуноотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы / А. В. Караулов, О. В. Калюжин // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – №. 11. – С. 100-108.
5. Козлов И. Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний / И. Г. Козлов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – №. 1. – С. 42-50.
6. Пашенков М. В. Физиология клеток врожденной иммунной системы: дендритные клетки / М. В. Пашенков, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2006. – Т. 27. – №. 6. – С. 368-378.
7. Алексеев Л. П. Регуляторная роль иммунной системы в организме / Л. П. Алексеев, Р. М. Хаитов // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2010. – Т. 96. – №. 8. – С. 787-805.
8. Караулов А. В. Иммуномодуляторы: от прошлого к будущему / А. В. Караулов // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №. 27. – С. 4-5.
9. Лусс Л. В. Место иммуномодулирующей терапии в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей / Л. В. Лусс // Медицинский совет. – 2013. – №. 2-3. – С. 14-18.
10. Семенов Б. Ф. Гипотеза о связи так называемых неинфекционных заболеваний с инфекционными возбудителями / Б. Ф. Семенов, В. В. Зверев, С. М. Клименко // Вакцинация. – 2004. – Т. 4. – №. 34. – С. 3-4.
11. Иммуноотерапия: руководство / Под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 672 с.
12. Юшков В. В. Качественная информация рациональному использованию иммунокорректоров / В. В. Юшков // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – №. 2-2. – С. 76-77.
13. Иммуномодуляторы и вакцинация / Под ред. М. П. Костинова, И. Л. Соловьевой. М.: 4 Мпресс, 2013. – 272 с.
14. Булгакова В. А. Иммунофармакотерпия детей с аллергическими болезнями / В. А. Булгакова, И. И. Балаболкин // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3. – №. 5. – С. 22-29.
15. Костинов М. П. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией / М. П. Костинов, А. Г. Чучалин, А. В. Чебыкина // Иммунология. – 2011. – Т. 32. – №. 6. – С. 306-310.
16. Пинегин Б. В. Иммуномодулятор полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения / Б. В. Пинегин, А. В. Некрасов, Р. М. Хаитов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. – №. 3. – С. 41-47.
17. Полиоксидоний в клинической практике / Под ред. А. В. Караулова. Сер. «Актуальные вопросы медицины». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.135.
18. Стаханов В. А. Применение Полиоксидония и Лонгидазы в комплексной терапии больных туберкулезом органов дыхания / В. А. Стаханов, Б.В. Пинегин, С.С. Аршинова, Н.Е. Галыгина, Е.В. Костенко, А.В. Голомедова // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11. – №. 3. – С. 21-23.
19. Латышева Т. В. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных ХНЗЛ / Т. В. Латышева, Н. Х. Сетдикова // Лечащий врач. – 2000. – №. 3. – С. 19-22.
20. Шувалова Ю. В. Клинико-лабораторная эффективность полиоксидония в комплексной терапии синдрома рецидивирующей бронхиальной

обструкции у детей / Ю. В. Шувалова, Т. Б. Ахвердиева, Н. Г. Герасимова, Е. Н. Коваленко, Т. Е. Чашина, Л. В. Зотова, В. А. Горбатов // Современные

проблемы науки и образования. – 2013. – №. 2. – С. 90-90.

ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России

Хамидов Магомед-Эми Хусейнович, Соискатель 2 года обучения кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии
E-mail: magomedemik@bk.ru

Огай Марина Алексеевна, д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии
E-mail: marinfarm@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова»
Морозов Юрий Алексеевич, к.ф.н., доцент кафедры фармации
E-mail: moroz52@yandex.ru

Макиева Марина Сергеевна, к.ф.н., доцент кафедры фармации
E-mail: makieva-marina@yandex.ru

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Маркарян Артём Александрович профессор, помощник ректора
E-mail: markaryanaa@msmsu

PMFI - branch of the VolgSMU of the Ministry of Health of Russia

Khamidov Magomed-Emi H., Applicant 2 years of study, Department of Pharmaceutical Technology with a course in medical biotechnology
E-mail: magomedemik@bk.ru

Ogay Marina A., Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical Biotechnology
E-mail: marinfarm@yandex.ru

North Ossetian State University named after K.L. Khetagurova
Morozov Yuri A., PhD., Associate Professor of the Department of Pharmacy
E-mail: moroz52@yandex.ru

Makieva Marina S., PhD., Associate Professor of the Department of Pharmacy
E-mail: makieva-arina@yandex.ru

MGMSU named after A.I. Evdokimov
Markaryan Artyom A., Full Professor, Assistant Rector
E-mail: markaryanaa@msmsu

RAZRABOTKA I STANDARTIZATSIYA SIROPA S AZOKSIMERA BROMIDOM

М.-Е.Н. Khamidov¹, М.А. Ogay¹, Y.A. Morozov², M.S.Makieva², A.A. Markaryan³

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the VolgGMU of the Ministry of Health of Russia

²FGBOU VO "North Ossetian State University" named after K. L. Khetagurov

³FSBEI HE MGMSU named after A.I. Evdokimova, Moscow,

Abstract. A syrup with azoximer bromide has been developed. In process terms, 50% glucose syrup was selected from several formulations. Azoximer bromide (polyoxidonium) - is prescribed in the treatment and prevention of acute and chronic respiratory diseases in the stage of exacerbation and remission, recurrent herpes infection of the nasal and labial region. It is a copolymer of 1.4-ethylene piperazine N-oxide and (N-carboxyethyl) -1.4-ethylene piperazinium bromide. Azoximer bromide is a high molecular weight chemically pure immunomodulator obtained by directed chemical synthesis. Azoximer bromide is included in the list of vital and essential drugs for human use of the Ministry of Health of the Russian Federation.

The resulting syrup had the following parameters: description - clear viscous liquid of yellow color without precipitate and foreign impurities; identity - the absorption spectrum of the test solution in the wavelength range from 245 to 330 nm has a maximum absorption at 264 nm; density - 1.20 g/cm³; pH - 7.0;

quantitative content - 0.129 ± 0.004 .

Validation of the method for the assay of azoximer bromide in syrup was performed.

The absorption spectrum of the test sample had a maximum light absorption at the wavelength of $267 \pm 3 \text{ nm}$ (azoximer bromide), the spectrum of the placebo solution did not have such a maximum, which indicated the specificity of the method.

Method precision was demonstrated by repeatability (convergence). The intermediate reproducibility of the method was also evaluated using the Fisher test. The Fischer coefficient calculated for the procedure for determining the sum of active ingredients in substance (25.951) and syrup with azoximer bromide (13.192) exceeded the table value (7.71) for $P = 0.99$. This indicates good reproducibility of the method.

The linearity of the method was determined to be linear in the concentration range studied and described by the equation $y = 0.0384x$, the correlation coefficient was 0.9981.

When evaluating the accuracy of the procedure, the recovery percentage was calculated, which ranged from 99.35 to 100.51%, which confirms its correctness.

Keywords: azoximer bromide, syrup, smell, color, taste, microbiological stability, standardization.

REFERENCES

1. Briko N.I. Globalization and the epidemic process / N.I. Briko, V.I. Pokrovsky // Epidemiology and infectious diseases. – 2010. – №. 4. – P. 4-10.
2. Ataullakhanov R. I. Immunity and infection: dynamic confrontation of living systems / R. I. Ataullakhanov, A. L. Gintsburg // Children's infections. – 2005. – T. 4. – №. 1. – P. 11-21.
3. Beceiro A. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? / A. Beceiro, M. Tomás, G. Bou // Clinical microbiology reviews. – 2013. – T. 26. – №. 2. – P. 185-230.
4. Karaulov A.V. Immunotherapy of infectious diseases: problems and prospects / A.V. Karaulov, O.V. Kalyuzhin // Therapeutic archive. – 2013. – T. 85. – №. 11. – P. 100-108.
5. Kozlov I.G. Signal receptors of innate immunity: a new molecular target for the diagnosis and therapy of inflammatory diseases / I.G. Kozlov // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2011. – №. 1. – PP. 42-50.
6. Pashchenkov M.V. Physiology of cells of the innate immune system: dendritic cells / M.V. Pashchenkov, B.V. Pinegin // Immunology. – 2006. – T. 27. – №. 6. – P. 368-378.
7. Alekseev L.P. Regulatory role of the immune system in the body / L.P. Alekseev, R.M. Khaitov // Sechenov Russian Physiological Journal. – 2010. – T. 96. – №. 8. – P. 787-805.
8. Karaulov A.V. Immunomodulators: from the past to the future / A.V. Karaulov // Effective pharmacotherapy. – 2013. – №. 27. – P. 4-5.
9. Luss L.V. Place of immunomodulatory therapy in complex therapy of infectious-inflammatory diseases in children / L.V. Luss // Medical Council. – 2013. – №. 2-3. – P. 14-18.
10. Semenov B.F. Hypothesis on the connection of so-called non-communicable diseases with infectious pathogens / B.F. Semenov, V.V. Zverev, S.M. Klimenko // Vaccination. – 2004. – T. 4. – №. 34. – P. 3-4.
11. Immunotherapy: manual / Ed. R. M. Khaitova, R. I. Ataullakhanova. M.: GEOTAR-Media, 2011. – 672 p.
12. Yushkov V.V. Qualitative information on the rational use of immunocorrectors / V.V. Yushkov // Bulletin of Ural Medical Academic Science. – 2011. – №. 2-2. – P. 76-77.
13. Immunomodulators and vaccination / Ed. M.P. Kostinova, I.L. Solovieva. M.: 4 Mpress, 2013. – 272 s.
14. Bulgakova V. A. Immunopharmacotherapy of children with allergic diseases / V. A. Bulgakova, I. I. Balabolkin // Pediatric pharmacology. – 2006. – T. 3. – №. 5. – P. 22-29.
15. Kostinov M.P. Postvaccinal immunity to influenza in first-time and re-vaccinated patients with bronchopulmonary pathology / M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin, A.V. Chebykina // Immunology. – 2011. – T. 32. – №. 6. – P. 306-310.
16. Pinegin B. V. Immunomodulator of polyoxidonium: mechanisms of action and aspects of clinical use / B. V. Pinegin, A. V. Nekrasov, R. M. Khaitov // Cytokines and inflammation. – 2004. – T. 3. – №. 3. – PP. 41-47.
17. Polyoxidonium in clinical practice / Ed. A.V. Karaulov. Ser. "Topical issues of medicine." M.: GEOTAR-Media, 2008. – PP.135.
18. Stakhanov V.A. Use of Polyoxidonium and Longidase in the complex therapy of patients with respiratory tuberculosis / V.A. Stakhanov, B.V. Pinegin, S.S. Arshinova, N.E. Galygina, E.V. Kostenko, A.V. Golomedova // Consilium medicum.

– 2009. - Т. 11. – №. 3. - PP. 21-23.

19. Latysheva T. V. Efficacy of immunomodulatory therapy in patients with CNDL / T. V. Latysheva, N. Kh. Setdikova // Attending physician. – 2000. – №. 3. - PP. 19-22.

20. Shuvalova Yu. V. Clinical and laboratory efficacy of polyoxidonium in complex therapy

of recurrent bronchial obstruction syndrome in children / Yu. V. Shuvalova, T. B. Akhverdiev, N. G. Gerasimova, E. N. Kovalenko, T. E. Chashina, L. V. Zotova, V. A. Gorbatov // Modern problems of science and education. – 2013. – №. 2. - PP. 90-90.