

**ПРОМЫШЛЕННАЯ ФАРМАЦИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ/INDUSTRIAL PHARMACY AND DRUG PRODUCTION TECHNOLOGY**DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55> EDN: INGTUU**НОВАЯ МАЛОТОКСИЧНАЯ ФОРМА МОНОЭТАНОЛАМИННОЙ СОЛИ ЭЛТРОМБОПАГА КАК АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОПОЭТИНА**

Научная статья

Воронов А.В.^{1,*}¹ ORCID : 0009-0005-3235-7666;¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация¹ ООО «29 февраля», Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (vav[at]29-february.com)

Предложена: 01.05.2026; Принята: 26.08.2026; Опубликовано: 17.09.2026

Аннотация

Актуальность. Элтромбопаг — агонист рецептора тромбопоэтина, применяемый длительно. В коммерческих препаратах он используется в виде бис-(моноэтаноламиновой) соли. Моноэтаноламин малотоксичен, но при постоянном приёме накапливается и создаёт дополнительную лекарственную нагрузку.

Цель: оценка снижения токсичности фармацевтической композиции на основе новой кристаллической формы моноэтаноламин элтромбопага (МЭАЭ, форма В) по сравнению с известной бис-(моноэтаноламин) солью (ДЭАЭ).

Методы: получение формы В, рентгенофазный анализ, ЯМР-спектроскопия, определение острой токсичности (LD₅₀) на животных, исследование биоэквивалентности, сравнительная стабильность кристаллических форм (В, Н, Е) при 40°C/75% влажности.

Результаты: LD₅₀ для препарата на основе МЭАЭ (форма В) составила 4242 мг/кг, для ДЭАЭ — 3340 мг/кг (снижение токсичности на ~27%). Препараты биоэквивалентны (90% ДИ для AUC_{0-t}: 85,05–105,62%). Стабильность формы при 40°C/75% влажности сохраняется до 137 суток (форма Е — 68 сут, Н — 46 сут).

Вывод: применение новой формы МЭАЭ позволяет снизить лекарственную нагрузку на организм за счёт уменьшения содержания моноэтанолamina в молекуле активного вещества без потери эффективности.

Ключевые слова: элтромбопаг, моноэтаноламин, снижение токсичности, биоэквивалентность.

A NEW LOW-TOXIC FORM OF THE MONOETHANOLAMINE SALT OF ELTROMBOPAG AS A THROMBOPOIETIN RECEPTOR AGONIST

Research article

Voronov A.V.^{1,*}¹ ORCID : 0009-0005-3235-7666;¹ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation¹ 29 February LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (vav[at]29-february.com)

Suggested: 01.05.2026; Accepted: 26.08.2026; Published: 17.09.2026

Abstract

Relevance. Eltrombopag is a thrompoietin receptor agonist intended for long-term use. In commercial drugs, it is supplied as a bis-(monoethanolamine) salt. Monoethanolamine is low in toxicity, but with long-term use it accumulates in the body and creates an additional drug load.

Objective: to evaluate the reduction in toxicity of a pharmaceutical composition based on a new crystalline form of monoethanolamine eltrombopag (MEAE, Form B) compared with the known bis-(monoethanolamine) salt (DEAE).

Methods: obtaining form B, X-ray diffraction analysis, NMR spectroscopy, determination of acute toxicity (LD₅₀) in animals, bioequivalence study, comparative stability of crystalline forms (B, H, E) at 40°C and 75% humidity.

Results: The LD₅₀ for the MEAE-based drug (form B) was 4,242 mg/kg, and for the DEAE-based drug it was 3,340 mg/kg (a reduction in toxicity of ~27 %). The drugs are bioequivalent (90% CI for AUC_{0-t}: 85.05–105.62%). The stability of the formulation at 40°C and 75% relative humidity is maintained for up to 137 days (form E — 68 days, form H — 46 days).

Conclusion: The use of the new form of MEAE reduces the drug load on the body by lowering the monoethanolamine content in the active substance molecule without compromising efficacy.

Keywords: eltrombopag, monoethanolamine, reduced toxicity, bioequivalence.

Введение

Безопасность лекарственных препаратов (ЛП) является приоритетом здравоохранения. Безопасность ЛП — это характеристика ЛП, основанная на сравнительном анализе эффективности применения и риске вреда здоровью, т.е. риска развития у него нежелательных, в том числе токсических, эффектов [1].

Особое значение это приобретает для препаратов длительного применения, к которым относится элтромбопаг (агонист рецептора тромбопоэтина).

3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота (элтромбопаг основание, ЭО) (рис. 1) обладает свойствами агониста рецептора тромбопоэтина и может применяться, в частности, для усиления продуцирования тромбоцитов и лечения тромбоцитопении.

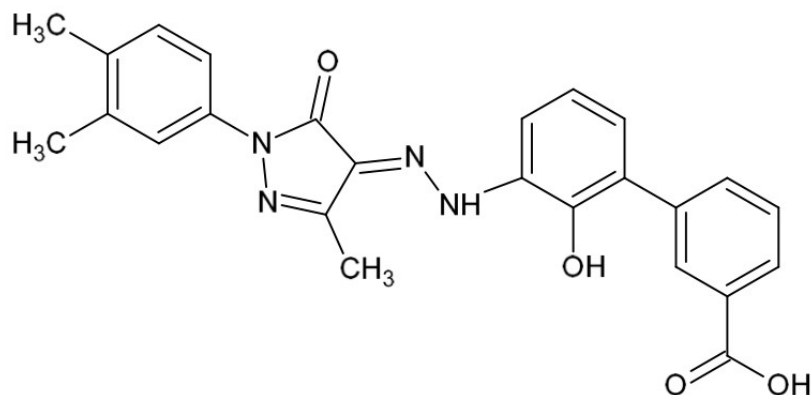


Рисунок 1 - Структурная формула 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.1>

Указанная тромбоцитопения может быть обусловлена угнетением спинного мозга, вызванным химиотерапией или лучевой терапией, трансплантацией органа, трансплантантом костного мозга, стволовых клеток или печени, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, миелодиспластическими синдромами, апластической анемией или лейкемией, вирусной, грибковой, микробной или паразитарной инфекцией, дисфункцией печени, хирургическими операциями, а также лечением противовирусными средствами или антибиотиками.

ЭО является веществом, мало растворимым в воде в соответствии с ОФС.1.2.1.0005.15 Растворимость. Малая растворимость оказывает негативное влияние на возможность разработки и внедрения лекарственных препаратов на основе ЭО и снижает биологическую доступность [2].

Известно применение фармацевтической композиции (ФК) на основе бис-(моноэтаноламин) 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (ДЭАЭ) [3] (рис. 2) в готовом лекарственном препарате. ДЭАЭ имеет лучшую растворимость, чем ЭО, что делает ее более биологически доступной.

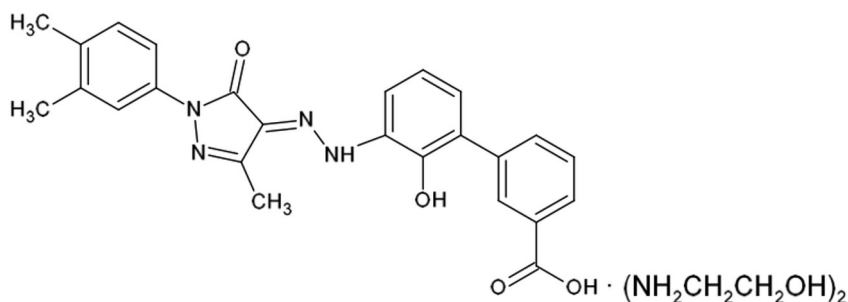


Рисунок 2 - Структурная формула бис-(моноэтаноламин) 3'-[(2Z)-1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.2>

Содержание в ДЭАЭ двух молекулы моноэтаноламина (МЭА) на одну молекулу активного основания может приводить к побочным реакциям организма пациента при приеме препарата. МЭА, хотя и малотоксичен, способен накапливаться в организме при длительном введении [4]. Снижение его содержания в лекарственной форме может уменьшать суммарную токсическую нагрузку.

Известны методы, которые используются для снижения такой нагрузки, например, введением углеводных остатков в структуру биологически активных соединений [5]. Однако это значительно усложняет и технологию производства, и контроль качества ГЛФ.

Другое решение — это поиск новых фармацевтически приемлемых форм биологически активного вещества с новыми физико-химическими свойствами.

Учитывая, что элтромбопаг относится к препаратам, применение которых жизненно необходимо постоянно, концентрация МЭА в организме будет величиной постоянной. Снижение его концентрации в ГЛФ будет способствовать уменьшению данной концентрации, и, следовательно, уменьшению токсической нагрузки.

В настоящем исследовании в качестве активного вещества для фармацевтической композиции предложено использование 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота в виде моноэтаноламиновой соли (рис. 3) (МЭАЭ).

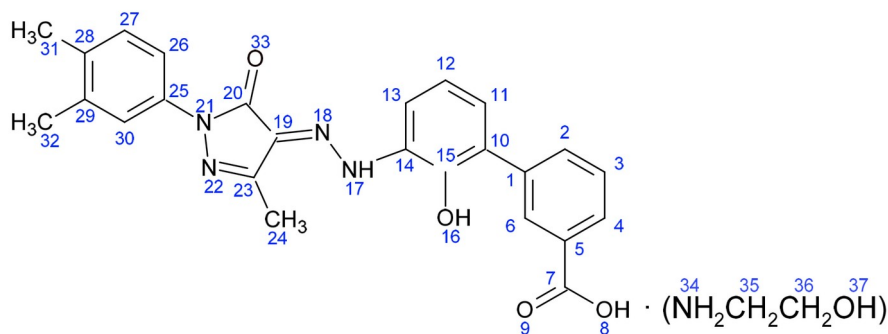


Рисунок 3 - Структурная формула моноэтаноламин 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.3>

В литературе описаны кристаллические формы МЭАЭ: форма Н, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при 4,9, 6,9, 15,1 и 23,0 +(-) 0,2° 2θ, а также 9,9, 12,7, 24,0 и 27,1+(-) 0,2° 2θ и форма Е, характеризующаяся дифрактограммой, содержащей пики при 10,5, 13,4, 19,5 и 21,7 +(-) 0,2° 2θ, а также 8,3, 14,1, 18,3, 25,5 и 26,4+(-) 0,2° 2θ [6].

Цель настоящего исследования — экспериментально доказать, что новая, ранее неизвестная кристаллическая форма моноэтаноламин 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (МЭАЭ, форма В) обеспечивает меньшую токсичность по сравнению с ДЭАЭ при сохранении биоэквивалентности и приемлемой стабильности.

Материалы и методы

МЭАЭ был получен по методу, описанному в [7] кристаллизацией из смеси ДМФА-этилацетат в виде неизвестной ранее кристаллической формы В. Выход 92%. Структура подтверждена ¹Н-ЯМР- и ¹³С-ЯМР-спектрами (соотношение МЭА:эльтромбопаг = 1:1). Кристаллическая форма В идентифицирована по характерным пикам: 6,5; 10,9; 11,1; 11,4; 14,2; 14,6; 15,4; 16,7; 21,7; 24,5; 25,8; 26,1; 26,3; 29,1°2θ (±0,2) (табл. 1).

Таблица 1 - Положения и интенсивности основных пиков МЭАЭ, форма В

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.4>

2θ, °	d, Å	Относительная интенсивность, %	2θ, °	d, Å	Относительная интенсивность, %
6,508	13,57154	18,80	20,961	4,23471	4,40
8,248	10,71058	4,80	21,241	4,17957	3,30
9,565	9,23871	5,50	21,735	4,08569	34,50
10,933	8,08606	28,90	22,39	3,96763	6,60
11,126	7,94615	68,00	22,625	3,92694	11,00
11,422	7,74058	13,40	23,875	3,72399	3,90
12,786	6,91813	6,20	24,236	3,66944	3,70
13,060	6,77343	4,00	24,460	3,63628	14,70
14,172	6,24442	76,80	25,119	3,54233	10,70
14,629	6,05023	15,30	25,335	3,51264	10,20
15,394	5,75142	36,10	25,767	3,45469	100,00
16,552	5,35139	7,80	26,081	3,41382	12,80
16,692	5,30679	14,60	26,332	3,38186	33,80

20, °	d, Å	Относительная интенсивность, %	20, °	d, Å	Относительная интенсивность, %
17,264	5,1324	3,80	27,069	3,29142	4,00
18,706	4,7398	3,90	27,423	3,24976	6,90
19,204	4,61805	2,00	29,090	3,0672	20,80
19,656	4,5128	3,50	31,036	2,87916	7,10
19,916	4,45442	5,10			

Характеристика кристаллического состава полученного соединения определялась с помощью рентгенофазного анализа. Съемка образца проводилась на порошковом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance Vario (медное излучение $\text{Cu-K}\alpha 1 = 1.54060 \text{ \AA}$) с Ge(111) монохроматором и позиционно-чувствительным детектором LynxEye, $\theta/2\theta$ геометрия, интервал съемки 2.0° – 60° , шаг 0.02° с вращением.

Структура полученного соединения была доказана с помощью ЯМР-спектроскопии. ^1H -ЯМР-спектр и ^{13}C -ЯМР-спектр были записаны на ЯМР-спектрометре Avance 400 МГц. Образец был приготовлен путем растворения 10 мг вещества в ДМСО- d_6 (99,8% атомов D, «Мерк»), высота столба жидкости в пробирке 4 см.

Кристаллическая форма Н и кристаллическая форма Е были получены по методу [6].

Стабильность форм МЭАЭ (форма В и форм Н и Е) была изучена при температуре 40°C и влажности 75% на протяжении продолжительного времени в климатической камере Memmert HP260 до появления изменений на дифрактограмме.

ДЭАЭ был получен по методу [3].

Сравнительное исследование острой токсичности выполнено на двух группах животных ($n=18$, перекрестный дизайн) с определением LD50 по методу [8]. Исследуемый препарат — таблетки с МЭАЭ (56,9 мг, экв. 50 мг элтромбопага). Препарат сравнения – таблетки с ДЭАЭ (63,8 мг, экв. 50 мг элтромбопага).

Биоэквивалентность определяли концентрацию элтромбопага в плазме крови собак (отбор до и через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72 ч) методом ВЭЖХ-МС [9]. Параметры AUC0-t, C_{max}, C_{max}/AUC0-t оценивали с 90% доверительными интервалами (допустимый диапазон 80–125%).

Результаты

МЭАЭ был получен в форме В с чистотой 99,7%, $T_{\text{пл}} = 237^\circ\text{C}$.

Структура полученной МЭАЭ доказана ^1H -ЯМР-спектром (рис. 4, табл. 2) и ^{13}C -ЯМР-спектром (рис. 5, табл. 3).

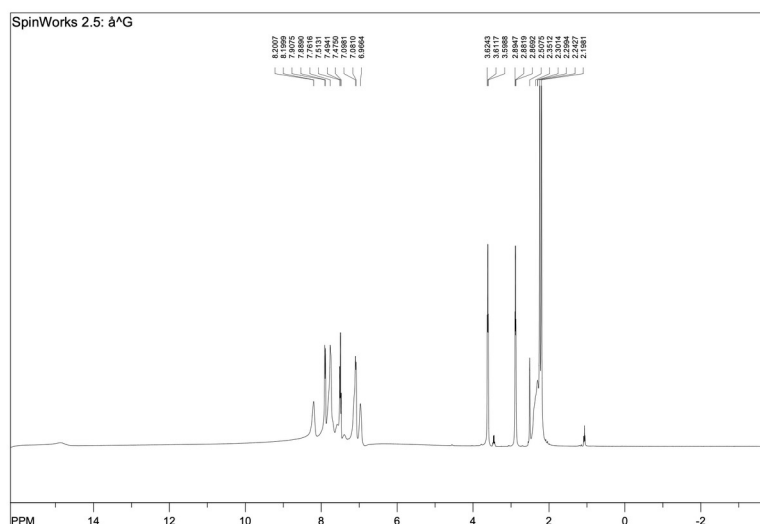


Рисунок 4 - ^1H -ЯМР-спектр
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.5>

Таблица 3 - ^{13}C -ЯМР-анализDOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.8>

δ , ppm.	№ атома
20,2	27, 28
58,1	16
119,2	15
126,8	24
128,4	2, 11
129,9	4, 9
130,0	6, 13
130,3	1, 10
130,4	3, 12
132,5	5
132,6	21
169,5	23, 25
169,2	17

Соотношения протонов этаноламина к протонам ЭО показало, что на 1 моль ЭО приходится 1 моль этаноламина.

Полученная кристаллическая форма В МЭАЭ ранее не описана в литературе. На рис. 6 представлены данные рентгенофазного анализа.

Сравнение спектров дифрактограммы образца МЭАЭ формы В с данными, представленными в [3], показало наличие характеристических пиков 6,5; 10,9; 11,1; 11,4; 14,2; 14,6; 15,4; 16,7; 21,7; 24,5; 25,8; 26,1; 26,3; 29,1 +(-)0,2° 2 θ , которые отсутствуют для кристаллических форм Н и Е.

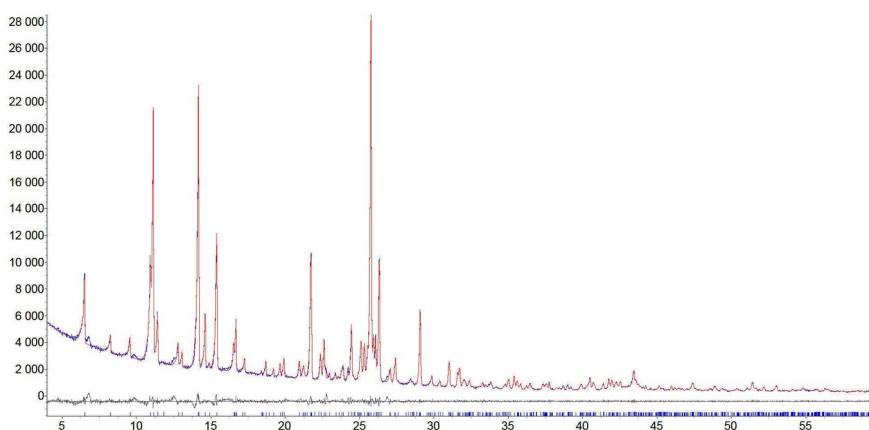


Рисунок 6 - Дифрактограмма образца кристаллической формы В

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.9>

Токсичность

Результаты определения острой токсичности приведены в таблице 4.

LD₅₀ для препарата на основе новой формы В МЭАЭ оказалась на 27% выше, чем для ДЭАЭ (p<0,05). Это означает, что для достижения летального эффекта требуется существенно большая доза, т.е. новый препарат объективно безопаснее.

Таблица 4 - Острая токсичность препаратов на основе МЭАЭ и ДЭАЭ

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.10>

Действующее вещество	LD ₅₀ , мг/кг	95% ДИ, мг/кг
МЭАЭ (форма В)	4242	3980 – 4520
ДЭАЭ	3340	3110 – 3580

Биоэквивалентность

Таблица 5 - Описание биоаналитического метода и его основные метрологические характеристики

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.11>

Аналитический метод	ВЭЖХ-МС/МС
Тип калибровочной зависимости	Линейная зависимость
Диапазон калибровочной кривой	От 8,8 нг/мл до 14644,7 нг в 1 мл плазмы
Метод определения концентрации	Метод внутреннего стандарта по калибровочному графику
Предел обнаружения	2,9 нг в 1 мл плазмы
Нижний предел количественного определения	8,8 нг в 1 мл плазмы
Биологическая матрица	Плазма крови собаки
Количество животных	18

Описательная статистика для рассчитанных фармакокинетических параметров проведена с использованием следующих показателей: среднее арифметическое, среднее геометрическое, стандартное отклонение, медиана, межквартильный размах, минимум, максимум, коэффициент вариации.

Все 90% доверительные интервалы для отношений AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} укладывались в диапазон 80–125% (табл. 6, рис. 7). Это полностью соответствует критериям биоэквивалентности.

Таблица 6 - Результаты анализа биоэквивалентности

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.12>

Параметр	90% доверительный интервал	Допустимый диапазон
AUC_{0-t}	85,05% – 105,62%	80% – 125%
C_{max}	84,70% – 97,08%	80% – 125%
C_{max}/AUC_{0-t}	85,74% – 106,76%	80% – 125%

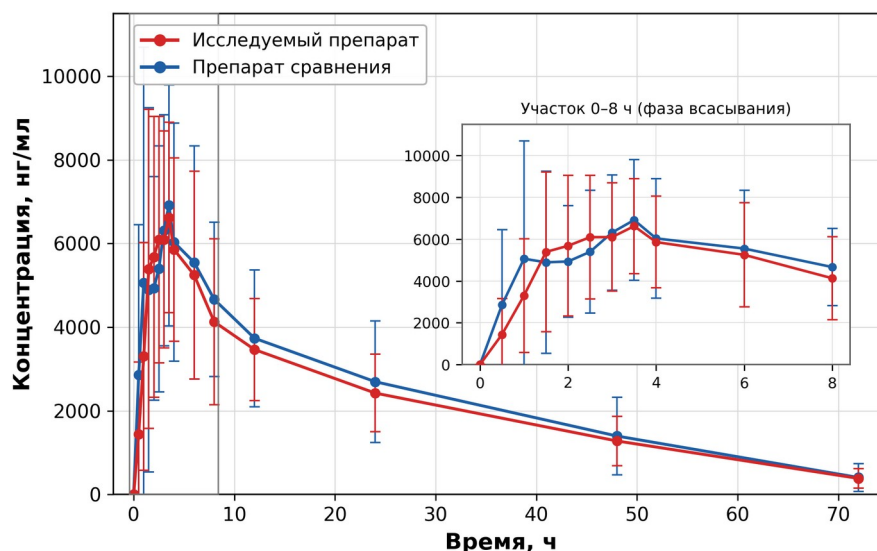


Рисунок 7 - Усредненный график зависимости «концентрация-время» для 18 животных после приема исследуемого препарата и препарата сравнения в линейной системе координат

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.13>

Стабильность кристаллических форм

Изучение стабильности показало неизменность дифрактограммы формы В в течение 137 суток в условиях ускоренного старения (40°C / 75% влажности). Для форм Е и Н — 68 суток и 46 суток, соответственно, (табл. 7).

Таблица 7 - Стабильность кристаллических форм МЭАЭ

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.171.55.14>

Форма	Время до изменения РФА, сут
В	137
Е	68
Н	46

Обсуждение

Проведенные доклинические исследования токсикологической безопасности ФК, содержащей в качестве действующего вещества МЭАЭ (исследуемый препарат), в сравнение с ФК, содержащей в качестве действующего вещества ДЭАЭ [8] показали перспективность применения МЭАЭ в качестве действующего вещества для лечения тромбоцитопении.

По данным исследования, полудетальная доза LD_{50} исследуемого препарата составила 4242 мг/кг, что почти на 27% выше данных для препарата сравнения — 3340 мг/кг. Выбор LD_{50} обусловлен максимальной статистической точностью, воспроизводимостью и меньшей вариабельностью данного показателя, что обеспечивает наиболее точную количественную оценку и стандартизированное сравнение токсичности веществ.

Исходя из этих данных, исследуемый препарат является менее токсичным по отношению к препарату сравнения, что позволяет говорить о снижении лекарственной нагрузки на организм пациента при использовании МЭАЭ.

Для доказательства, что МЭАЭ в виде формы В проявляет активность при меньшей токсичности, были проведены исследования биоэквивалентности ФК, содержащей в качестве действующего вещества МЭАЭ (исследуемый препарат) и ФК, содержащей в качестве действующего вещества ДЭАЭ у собак после однократного приема каждого из препаратов натощак.

Результаты анализа биоэквивалентности препаратов (табл. 6) и, учитывая, что 90% доверительные интервалы для отношений логарифмически преобразованных параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} не выходят за установленные пределы, показали, что сравниваемые препараты являются биоэквивалентными.

Известно, что разные кристаллические формы одного вещества могут проявлять разные фармацевтические свойства [10]. Для использования определенной формы вещества в ГЛФ, необходимо отсутствие не только химического распада вещества, но и фазовых переходов между различными формами.

Для установления срока годности ГЛФ из фармацевтических композиций на основе различных форм МЭАЭ (полученная нами форма В и форм Н и Е), была изучена стабильность самих форм. Результаты стабильности оценивали по критериям неизменности дифрактограммы кристаллических форм в начале исследования и по истечении установленного времени. Исследования проводились при температуре 40 °С и влажности 75%. Полученные результаты показали наличие разности в их поведении.

Как оказалось, только форма В сохраняет кристаллическую решетку без изменения вплоть до 137 суток в исследуемых условиях, а форма Е и форма Н — 68 и 46 суток соответственно. Таким образом форма В более стабильна при хранении.

Заключение

1. Получена и охарактеризована новая кристаллическая форма В моноэтаноламиновой соли элтромбопага (МЭАЭ), ранее не описанная в литературе.
2. Острая токсичность препарата на основе формы В (LD_{50} = 4242 мг/кг) на 27% ниже, чем у препарата на основе бис-соли ДЭАЭ (3340 мг/кг).
3. Препараты биоэквивалентны: 90% доверительные интервалы для AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} находятся в пределах 80–125%.
4. Форма В превосходит по стабильности другие кристаллические формы МЭАЭ (Н и Е), сохраняя стабильную кристаллическую структуру не менее 137 суток в условиях 40°С/75% влажности.
5. Форма В МЭАЭ может быть использована в фармацевтических композициях — агонистах рецептора тромбоцитина — для снижения лекарственной нагрузки при терапии тромбоцитопении.



Благодарности

Авторы выражают благодарность Научно-исследовательскому институту Фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» за проведение экспериментов и обработку результатов анализа биоэквивалентности препаратов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Acknowledgement

The authors express their gratitude to the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, part of the FSAEI HE 'Belgorod State National Research University', for conducting the experiments and analysing the results of the bioequivalence studies of the medicinal products.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Гуськова Т.А. Лекарственная токсикология и безопасность лекарственных средств / Т.А. Гуськова // Токсикологический вестник. — 2014. — 2(125). — С. 2–15.
2. Бочков П.О. Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов / П.О. Бочков, Р.В. Шевченко, А.А. Литвин // Фармакокинетика и фармакодинамика. — 2016. — 1. — С. 12–20.
3. Пат. 2284994 Российская Федерация, МПК C07D 231/46 (2006.01), A61K 31/4152 (2006.01), A61P 7/02 (2006.01). Бис-(моноэтанолламин) 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты / Мур С.; заявитель и патентообладатель СмитКляйн Бичем Корпорейшн. — № 2004137491; заявл. 2003-05-21; опубл. 2006-10-10, — 9 с.
4. Knaak J.B. Continuation of Residue Reviews Reviews of Environmental Contamination and Toxicology / J.B. Knaak, Hon-Wing Leung, W.T. Stott et al. — New York: Springer New York, 1997. — Vol. 149. — 143 p.
5. Сарымзакова Р.К. Пути снижения токсичности и повышения избирательности лекарственных препаратов / Р.К. Сарымзакова, Ю.А. Абдурашитова, Ж.А. Джаманбаев // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. — 2006. — 47(3). — С. 242–244.
6. Пат. 22756 Российская Федерация, МПК C07D 231/46 (2006.01), A61K 31/4152 (2006.01), A61P 7/00 (2006.01). Кристаллические формы элтромбопага и их применение / Лексич Э., Церич Х., Мундорфер Т. и др.; заявитель и патентообладатель ПЛИВА ХРВАТСКА Д.О.О. — № 201171200; заявл. 2010-04-01; опубл. 2016-02-29, — 44 с.
7. Пат. 2778508 Российская Федерация, МПК C07D 231/46 (2006.01), A61K 31/4152 (2006.01), A61P 7/00 (2006.01). Кристаллическая форма моноэтанолламин 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты / Веретенников Е.А., Егоров С.А., Цыпин В.Г.; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «29 февраля». — № 2021108662; заявл. 2021-03-31; опубл. 2022-08-22, — 16 с.
8. Аль-Дураиби А.М. Результаты сравнительного доклинического исследования безопасности препаратов элтромбопага / А.М. Аль-Дураиби // Международный научно-исследовательский журнал. — 2024. — 2(140). — С. 1–4.
9. Аль-Дураиби А.М. Разработка и валидация определения элтромбопага в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС / А.М. Аль-Дураиби, А.Л. Куликов, М.В. Покровский // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2022. — 11(4). — С. 52–65.
10. Василькин Д.А. Фармакотерапевтическая эффективность лекарственных веществ во взаимосвязи с их полиморфизмом как фармацевтическим фактором / Д.А. Василькин, Л.А. Поцелуева, И.А. Литвинов и др. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2010. — 11(1). — С. 166–174.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Gus'kova T.A. Lekarstvennaya toksikologiya i bezopasnost' lekarstvenny'x sredstv [Medicinal Toxicology and Drug Safety] / T.A. Gus'kova // Toxicological Bulletin. — 2014. — 2(125). — P. 2–15. [in Russian]
2. Bochkov P.O. Faktory, vliyayushhie na biologicheskuyu dostupnost' lekarstvenny'x preparatov [Factors affecting the biological availability of drugs] / P.O. Bochkov, R.V. Shevchenko, A.A. Litvin // Pharmacokinetics and pharmacodynamics. — 2016. — 1. — P. 12–20. [in Russian]
3. Pat. 2284994 Russian Federation, IPC C07D 231/46 (2006.01), A61K 31/4152 (2006.01), A61P 7/02 (2006.01). Bis-(monoe'tanolamin) 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-digidro-3-metil-5-okso-4H-pirazol-4-iliden]gidrazino]-2'-gidroksi-[1,1'-bifenil]-3-karbonovoj kisloty' [3'-[(2z)-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4h-pyrazol-4-yliden]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine)] / Mur S.; the applicant and the patentee SmithKline Beechem Corporation. — № 2004137491; appl. 2003-05-21; publ. 2006-10-10, — 9 p. [in Russian]
4. Knaak J.B. Continuation of Residue Reviews Reviews of Environmental Contamination and Toxicology / J.B. Knaak, Hon-Wing Leung, W.T. Stott et al. — New York: Springer New York, 1997. — Vol. 149. — 143 p.
5. Sary'mzakova R.K. Puti snizheniya toksichnosti i povy'sheniya izbiratel'nosti lekarstvenny'x preparatov [Ways to reduce toxicity and increase selectivity of drugs] / R.K. Sary'mzakova, Yu.A. Abdurashitova, Zh.A. Dzhamanbaev // Moscow University Bulletin. Series 2. Chemistry. — 2006. — 47(3). — P. 242–244. [in Russian]



6. Pat. 22756 Russian Federation, IPC C07D 231/46 (2006.01), A61K 31/4152 (2006.01), A61P 7/00 (2006.01). Kristallicheskie formy' e'ltrombopaga i ix primenenie [Crystalline forms of eltrombopag and use thereof] / Leksich E', Cerich X., Mundorfer T. et al.; the applicant and the patentee PLIVA HRVATSKA d.o.o.. — № 201171200; appl. 2010-04-01; publ. 2016-02-29, — 44 p. [in Russian]
7. Pat. 2778508 Russian Federation, IPC C07D 231/46 (2006.01), A61K 31/4152 (2006.01), A61P 7/00 (2006.01). Kristallicheskaya forma monoe'tanolamin 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-digidro-3-metil-5-okso-4H-pirazol-4-iliden]gidrazino]-2'-gidroksi-[1,1'-bifenil]-3-karbonovoj kisloty' [Crystalline form of monoethanolamine 3'-[(2z)-2-[1-(3,4-dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4h-pyrazole-4-ylidene]hydrazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid] / Veretennikov E.A., Egorov S.A., Cy'pin V.G.; the applicant and the patentee Limited Liability Company «29 February». — № 2021108662; appl. 2021-03-31; publ. 2022-08-22, — 16 p. [in Russian]
8. Al'-Duraibi A.M. Rezul'taty' sravnitel'nogo doklinicheskogo issledovaniya bezopasnosti preparatov e'ltrombopaga [Results of a comparative preclinical safety study of eltrombopag drugs] / A.M. Al'-Duraibi // International Research Journal. — 2024. — 2(140). — P. 1–4. [in Russian]
9. Al'-Duraibi A.M. Razrabotka i validaciya opredeleniya e'ltrombopaga v plazme krovi cheloveka metodom VE'ZhX-MS [Development and Validation of Eltrombopag Determination in Human Plasma Blood by HPLC-MS Method] / A.M. Al'-Duraibi, A.L. Kulikov, M.V. Pokrovskij // *Drug development & registration*. — 2022. — 11(4). — P. 52–65. [in Russian]
10. Vasil'kin D.A. Farmakoterapevticheskaya e'ffektivnost' lekarstvenny'x veshhestv vo vzaimosvyazi s ix polimorfizmom kak farmacevticheskim faktorom [Pharmacotherapeutic efficacy of medicinal substances in relation to their polymorphism as a pharmaceutical factor] / D.A. Vasil'kin, L.A. Pocelueva, I.A. Litvinov et al. // Bulletin of St. Petersburg University. Medicine. — 2010. — 11(1). — P. 166–174. [in Russian]