



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. Несмотря на сложный период, связанный с распространением коронавирусной инфекции, нам удалось сохранить высокий уровень публикационной активности и отбора качественных материалов для включения в периодическое издание. Мы входим в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отражены в РИНЦ, а также поэтапно продвигаемся к индексированию в известных международных базах данных. Начиная с 2019 года выпускается англоязычная версия журнала для выхода в международное научное пространство. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркарян

Зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661
от 10 апреля 2013 года

© **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
«ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

Журнал включен в Перечень
рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук
в соответствии с письмом Минобрнауки
от 01.12.2015 № 13-6518.

Перепечатка материалов,
опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
согласия редакции

Адрес редакции: 115088 Москва,
ул. Шарикоподшипниковская, д. 9.
РООИ «Здоровье человека»

Корректор:
Дидевич Алексей Владимирович

Верстка:
Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22
8 (926) 917 61 71
E-mail: journal@humanhealth.ru
www.humanhealth.ru

Индекс в каталоге Агентства
«Роспечать» (Издания органов
научно-технической информации)
по России: 57958

Издательство
РООИ «Здоровье человека»
E-mail: izdat@humanhealth.ru

Полиграфическое сопровождение:
типография
«Московский печатный двор»
Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,
www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.
Заказ №2106-22

ISSN 2309-6039 №2 (36) 2022

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

Научно-практический журнал
Центральное рецензируемое издание
Выходит ежеквартально с августа 2013 года
A Quarterly Edition. Published since August 2013

Главный редактор



А.А. Маркарян,
д-р фарм. наук, профессор

Заместители главного редактора



И.В. Маев, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН



Е.И. Саканян,
д-р фарм. наук, профессор

Ответственный секретарь – К.А. Красильникова, канд. фарм. наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Арзамасцев Е.В., д.м.н.,
профессор (Москва)

Вольская Е.А., к.и.н. (Москва)

Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент
(Москва)

Даргаева Т.Д., д.ф.н., профессор
(Москва)

Дурнев А.Д., д.м.н., профессор,
чл.-кор. РАН (Москва)

Евдокимова О.В., д.ф.н.
(Москва)

Заборовский А.В., д.м.н.
(Москва)

Косова И.В., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Лоскутова Е.Е., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)

Максимкина Е.А., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Сайбель О.Л., к.ф.н. (Москва)

Солонина А.В., д.ф.н.,
профессор (Пермь)

Цындымеев А.Г., к.ф.н. (Москва)

Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)

Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор
(Москва)



СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**МЕТОД УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ
В АНАЛИЗЕ НОВОГО
ПРОИЗВОДНОГО 2-АМИНОПИРРОЛА
С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
АКТИВНОСТЬЮ** 4
**А.Т. Цечёев, Ю.Н. Карпенко,
Н.М. Игидов**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА «НЕБИВОЛОЗОЛЬ»
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА
АБСОРБЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ** 11
**Т.А. Кобелева, А.И. Сичко,
М.И. Попова**

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
СОЗДАНИЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ С СУБСТАНЦИЯМИ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ** 18
**Т.В. Качалина, Н.А. Малышева,
О.А. Семкина**

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
СУХОГО ЭКСТРАКТА
КРАСНЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА
КУЛЬТУРНОГО (*VITIS VINIFERA* L.)** 28
**С.В. Лемясева, Л.В. Крепкова,
А.Н. Бабенко, М.В. Боровкова,
О.С. Кузина**

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

**НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА
ФАРМАКОНАДЗОРА
В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ** 35
А.А. Таубэ

**ОЦЕНКА РИСКОВ В ОТНОШЕНИИ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА НА ЭТАПЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ** 43
**Р.А. Фахриев, А.Н. Анисимов,
С.Н. Егорова**

ОБЗОР

**ГЕЛИ ГЛАЗНЫЕ: ХАРАКТЕРИСТИКА
И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ
СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ
В РАМКАХ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ** 50
**Д.А. Фадеева, Е.Т. Жиликова,
В.С. Казакова, Л.А. Козубова,
В.Ю. Павленко**

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

**UV SPECTROPHOTOMETRY
IN THE ANALYSIS OF A NEW
DERIVATIVE 2-AMINOPYRROL
WITH ANTI-TUMOR ACTIVITY** 4

**A.T. Tsechiyev, Ju.N. Karpenko,
N.M. Igidov**

**PHARMACEUTICAL ANALYSIS
OF THE NEW DRUG «NEBIVOLOZOL»
USING THE METHOD OF ABSORPTION
SPECTROSCOPY** 11

**T.A. Kobeleva, A.I. Sichko,
M.I. Popova**

FORMULATION OF MEDICINES

**TECHNOLOGICAL APPROACHES
TO THE CREATION OF SOLID DOSAGE
FORMS WITH SUBSTANCES
OF PLANT ORIGIN** 18

**T.V. Kachalina, N.A. Malysheva,
O.A. Semkina**

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

**NEW POSSIBILITIES FOR THE USE
OF DRY EXTRACT OF *VITIS VINIFERA* L.** 28

**S.V. Lemyaseva, L.V. Krepkova,
A.N. Babenko, M.V. Borovkova,
O.S. Kuzina**

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

**GOOD PHARMACOVIGILANCE
PRACTICES IN MEDICAL O
RGANIZATIONS** 35

A.A. Taube

**RISK ASSESSMENT IN RELATION
TO QUALITY INDICATORS
AT THE STAGE OF PHARMACEUTICAL
DEVELOPMENT OF OPHTHALMIC GEL** 43

**R.A. Fakhriev, A.N. Anisimov,
S.N. Egorova**

REVIEW

**EYE GELS: CHARACTERISTICS
AND PROSPECTS FOR
THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION
AND TECHNOLOGY
IN THE FRAMEWORK OF DRUG
IMPORT SUBSTITUTION** 50

**D.A. Fadeeva, E.T. Zhilyakova
V.S. Kazakova, L.A. Kozubova,
V.Yu. Pavlenko**

УДК 615.072

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.29.24.001>

МЕТОД УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 2-АМИНОПИРРОЛА С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

А.Т. Цечёев, аспирант кафедры токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ФГБОУ ВО ПФГА), г. Пермь, arthurtse@yandex.ru

Ю.Н. Карпенко, канд. фарм. наук, доцент кафедры токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ФГБОУ ВО ПФГА); ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, karpenko_pfa@mail.ru

Н.М. Игидов, доктор фарм. наук, профессор кафедры общей и органической химии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ФГБОУ ВО ПФГА), г. Пермь

Изучены особенности поглощения нового биологически активного соединения 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамид (2-АБФПК) в УФ-диапазоне спектра. Установлено влияние pH среды и растворителя на характер электронного спектра соединения. Разработана и валидирована спектрофотометрическая методика количественного определения 2-АБФПК в субстанции с использованием стандартного образца. Предложенная методика в пределах аналитической области соответствует фармакопейным критериям приемлемости по показателям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность.

Ключевые слова: противоопухолевые средства, производные 2-аминопиррола, оценка качества, УФ-спектрофотометрия, валидация

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, заболеваемость онкологическими заболеваниями в России неуклонно растет [2]. Соответственно, увеличивается потребление пациентами противоопухолевых

лекарственных средств. Так, в январе 2022 года объем продаж препаратов данной группы вырос почти на 40% по сравнению с 2021-м [8].

Приоритетным направлением политики Российской Федерации является обеспечение населения эффективными лекарственными средствами [6]. Необходимое условие доступности лекарственной помощи – разработка отечественных инновационных препаратов, в том числе для лечения онкологических заболеваний [4,7].

В Пермской государственной фармацевтической академии активно изучаются замещенные производные 2-аминопиррола, которые обладают выраженной противоопухолевой и антиоксидантной активностью при малой токсичности. Синтезированное на кафедре органической химии соединение 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамид (2-АБФПК) (рис. 1) проявило цитотоксический эффект в отношении широкого спектра опухолевых клеток человека [1] и было рекомендовано для дальнейшего углубленного изучения [9].

Разработка методик стандартизации новых биологически активных соединений является

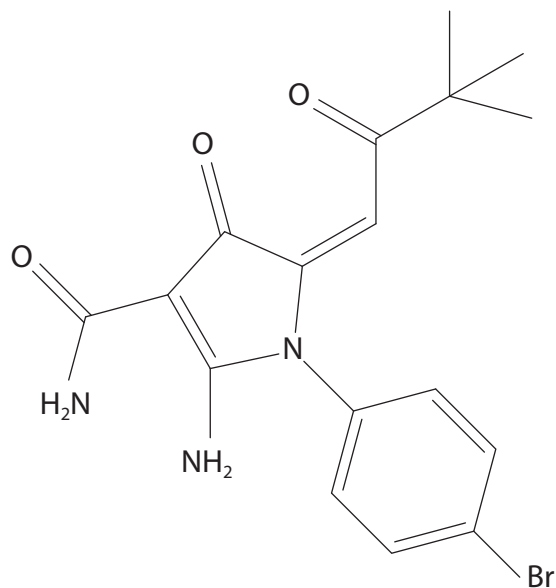


РИС. 1. Структурная формула 2-АБФПК

необходимым этапом доклинических исследований. Широкое применение в фармацевтическом анализе нашел метод спектрофотометрии в ультрафиолетовой (УФ) области спектра благодаря высокой чувствительности, информативности, доступности и простоте выполнения аналитических процедур. Метод используется для установления подлинности, чистоты, количественного определения как индивидуальных, так и многокомпонентных лекарственных средств [3].

Наличие в структуре 2-АБФПК хромофорных групп свидетельствует о способности соединения поглощать свет в УФ-диапазоне и предполагает возможность использования спектрофотометрического метода для оценки качества субстанции и потенциальных лекарственных препаратов на ее основе. Таким образом, **целью** исследования явилась разработка условий определения биологически активного соединения 2-АБФПК методом УФ-спектрофотометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования выступали три серии субстанции 2-АБФПК, синтезированные

в 2021 году. В качестве растворителей использовали метанол («Реахим», хч); воду очищенную; 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной; 0,1 М раствор натрия гидроксида.

Измерения проводили на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu), используя в качестве раствора сравнения соответствующий растворитель.

С учетом нерастворимости субстанции 2-АБФПК в воде и водных растворах кислот испытуемые растворы и раствор стандартного образца готовили по следующей методике.

Около 50 мг (точная навеска) субстанции (стандартного образца) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 20 мл метанола, доводили до метки тем же растворителем и перемешивали (раствор А). Затем 1,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки одним из вышеуказанных растворителей (раствор Б). Концентрация 2-АБФПК в растворе Б составляет 0,001%.

В качестве стандартного образца использовали субстанцию 2-АБФПК, дважды перекристаллизованную из этанола и высушенную до постоянной массы.

Оптическую плотность испытуемых и стандартных растворов измеряли при длине волны 263 нм в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм.

Количественное содержание основного вещества в субстанции (%) рассчитывали по следующей формуле:

$$\begin{aligned} X &= \frac{A_x \times a_0 \times 50 \times 100 \times 100}{A_0 \times a_1 \times 50 \times 100} = \\ &= \frac{A_x \times a_0 \times 50 \times 100}{A_0 \times a_1}, \end{aligned}$$

где A_x – оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора СО; a_1 – навеска субстанции, в граммах; a_0 – навеска СО, в граммах.

Валидацию методики проводили по следующим параметрам: специфичность, линейность, правильность и прецизионность с учетом требований Государственной фармакопеи (ГФ) XIV [5].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Электронные спектры 0,001% растворов 2-АБФПК, измеренные в диапазоне от 200 до 400 нм, представлены на рис. 2.

УФ-спектры растворов 2-АБФПК в воде и 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной имеют 2 максимума поглощения – при 223 нм и 250 нм. В щелочном растворе (рН более 12) характер спектра соединения изменяется: появляются 2 выраженных максимума – при 216 нм и 336 нм. Такое изменение, вероятно, объясняется переходом соединения

в имидольную форму за счет слабых кислотных свойств амидной группы. На наличие имидольной формы 2-АБФПК указывает и растворимость вещества в растворах сильных щелочей.

Вследствие сольватохромного эффекта в УФ-спектре метанольного раствора 2-АБФПК в сравнении со спектрами «нейтральных» и «кислых» водных растворов наблюдается bathochromный сдвиг полос поглощения и значительное увеличение интенсивности поглощения во втором максимуме (263 нм).

Дальнейшие исследования по разработке спектрофотометрической методики анализа соединения 2-АБФПК было принято проводить с использованием в качестве растворителя метанола. Выбор растворителя обосновывался наличием выраженного максимума поглощения в спектре метанольного раствора 2-АБФПК ($\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ нм}$), высоким значением показателя удельного поглощения ($E_{1\text{ см}}^{1\%} = 540$), стабильностью значений оптической плотности, а также практическим

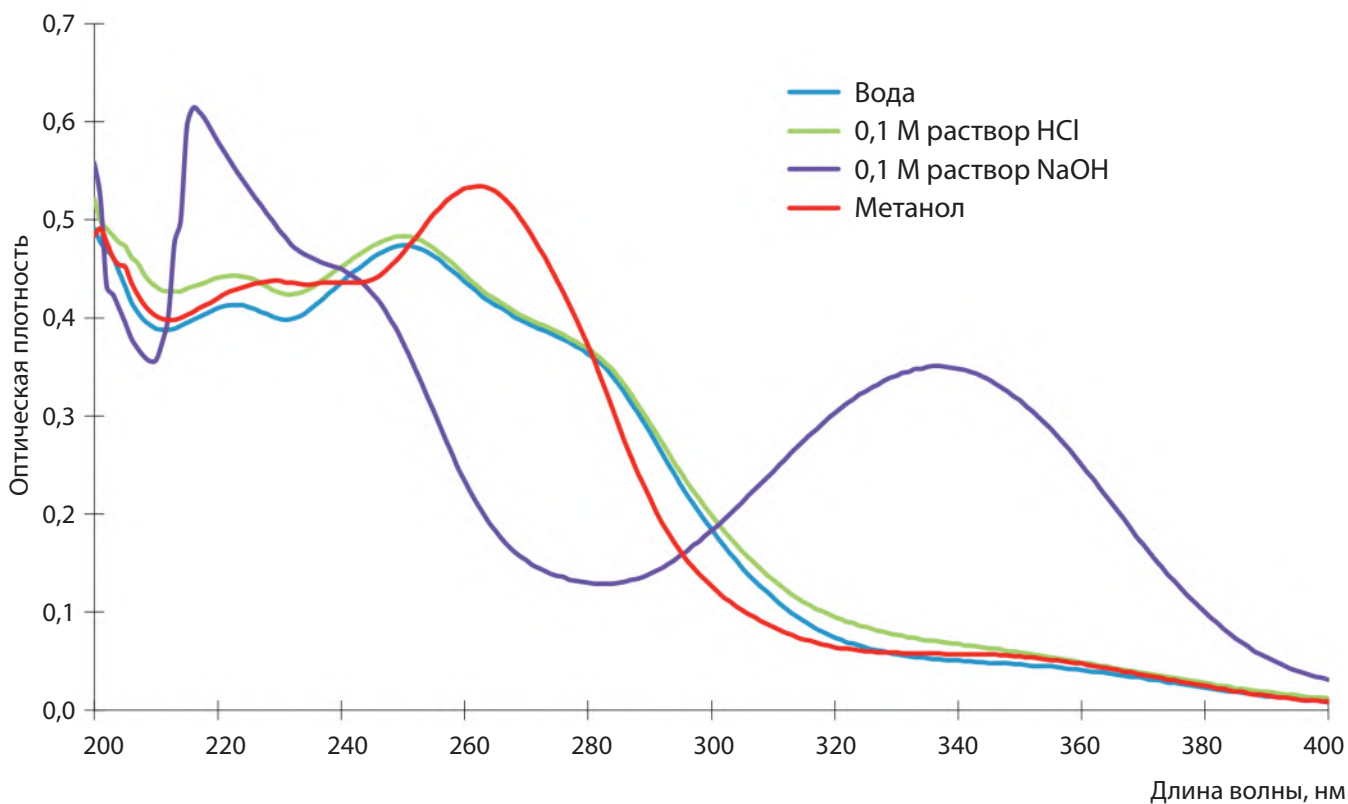


РИСУНОК 2. УФ-спектры поглощения 2-АБФПК

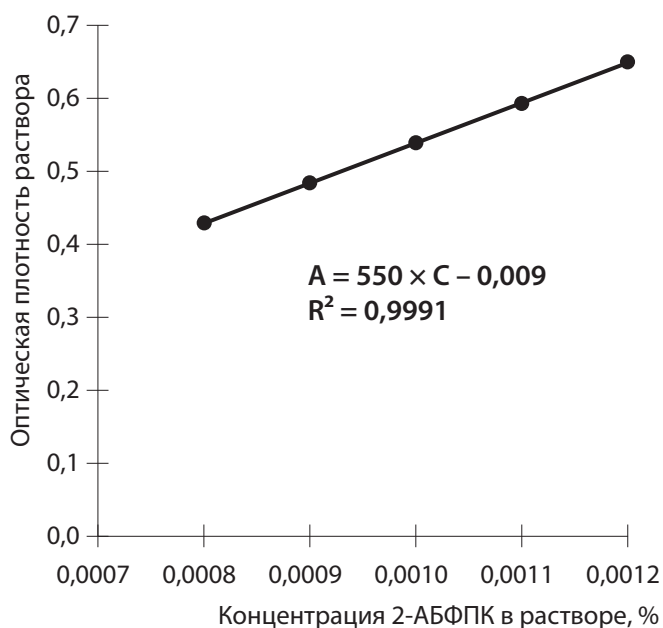


РИСУНОК 3. График зависимости оптической плотности от концентрации раствора 2-АБФПК

удобством приготовления испытуемых растворов, предусматривающим применение одного растворителя.

Специфичность методики оценивали путем сравнения УФ-спектров испытуемых растворов трех серий субстанции со спектром стандартного образца 2-АБФПК. Наблюдали полное соответствие положений максимума

(263 нм), минимума поглощения (213 нм), плато (в области от 227 до 244 нм).

Линейность методики исследовали в диапазоне от 80 до 120% от номинальной концентрации изучаемого соединения в испытуемом растворе (0,001%). Всего было приготовлено и проанализировано пять калибровочных растворов. Измерение оптической плотности (A) растворов производили при аналитической длине волны 263 нм. Калибровочный график приведен на рис. 3.

Полученные данные подтверждают линейную зависимость оптической плотности от концентрации 2-АБФПК в растворе в пределах аналитической области методики. Коэффициент корреляции составил 0,9991, что соответствует фармакопейным требованиям, предъявляемым к методикам количественного определения.

Для оценки прецизионности (сходимости) методики в разработанных условиях было получено 6 результатов количественного определения одной серии субстанции 2-АБФПК (табл. 1). Содержание 2-АБФПК (%) в субстанции рассчитывали с учетом оптической плотности раствора стандартного образца. Относительное стандартное отклонение среднего

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПРЕЦИЗИОННОСТИ МЕТОДИКИ

№	Навеска субстанции 2-АБФПК, г	Оптическая плотность испытуемого раствора	Навеска СО, г	Оптическая плотность раствора СО	Рассчитанное содержание, %
1	0,0523	0,561	0,0509	0,545	100,17
2	0,0545	0,598	0,0488	0,536	99,89
3	0,0519	0,553	0,0551	0,581	101,04
4	0,0566	0,612	0,0526	0,569	99,96
5	0,0510	0,549	0,0494	0,531	100,14
6	0,0573	0,615	0,0548	0,592	99,35

Метрологические характеристики: $\bar{X}_{ср.} = 100,09\%$; $SD = 0,55$; $RSD = 0,55\%$

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ

№	Введено, г	Оптическая плотность испытуемого раствора	Найдено, г	Открываемость, R, %	Метрологические характеристики
1	0,0410	0,433	0,0405	98,71	Rcp. = 99,62% SD = 0,84 RSD = 0,84% ΔRcp. = ± 0,65% t-критерий Стьюдента (расчет.) = 1,36
2	0,0396	0,420	0,0393	99,14	
3	0,0408	0,432	0,0404	98,97	
4	0,0498	0,535	0,0500	100,42	
5	0,0511	0,550	0,0514	100,60	
6	0,0528	0,561	0,0524	99,31	
7	0,0636	0,674	0,0630	99,06	
8	0,0604	0,653	0,0610	101,05	
9	0,0621	0,660	0,0617	99,34	

Примечание: навеска СО – 0,0544 г, оптическая плотность раствора СО – 0,582

значения содержания вещества в субстанции составило 0,55%, что свидетельствует о сходимости результатов анализа.

Правильность методики устанавливали путем анализа модельных растворов с концентрациями 2-АБФПК, соответствующими 80, 100 и 120% от номинального содержания в испытуемом растворе. Для каждого уровня концентрации готовили по три испытуемых раствора. По результатам количественного определения рассчитывали величину открываемости (R) соединения 2-АБФПК (табл. 2).

Установлено, что при использовании разработанной спектрофотометрической методики открываемость соединения 2-АБФПК находится в пределах 98–102%, истинное значение открываемости (100%) лежит внутри доверительных интервалов средних результатов анализа. Расчетное значение критерия Стьюдента не превышает табличного значения (2,31), что указывает на отсутствие значимой систематической ошибки и валидность методики по параметру «правильность».

ВЫВОДЫ

На основании изучения особенностей поглощения нового биологически активного соединения 2-АБФПК в УФ-области спектра разработана спектрофотометрическая методика, позволяющая проводить его анализ в субстанции по показателям «подлинность» и «количественное определение».

В ходе валидационной оценки было установлено, что методика специфична, позволяет получать точные и воспроизводимые результаты в пределах аналитической области.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамид, проявляющий цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток человека. Патент Рос.

- Федерация №2020130076; заявл. 14.09.20; опублик. 17.08.21, бюлл. №23. – 9 с.
2. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – Илл. – С. 16–18.
 3. Волокитина Д.С., Озеров А.А., Лазарян Д.С., Волокитин С.В. Разработка и валидация спектрофотометрической методики количественного определения субстанции нового биологически активного соединения производного хиназолин-4(3H)-она // Вестник ВолГМУ. – 2017. – №2 (62). – С. 36–38.
 4. Инновационные лекарственные препараты на российском фармацевтическом рынке: ключевые игроки и основные направления разработок / А.А. Чапленко, В.В. Власов, Г.Н. Гильдеева // Ремедиум. – 2020. – №10. – С. 4–9.
 5. ОФС.1.1.0012.15 ГФ XIV. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml> (дата обращения 01.04.22).
 6. Постановление правительства РФ от 15 апреля 2014 г. №305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» [Электронный ресурс] // URL: <https://docs.cntd.ru/document/499091775?marker=656010> (дата обращения 31.03.22).
 7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. №66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». [Электронный ресурс] // Гарант.ру: информационный портал. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70217532/> (дата обращения 30.03.22).
 8. Фармацевтический рынок России. Январь 2022 года [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://dsm.ru/docs/analytics/%D0%AF%D0%BD%D0%B2%D0%B0%D1%80%D1%8C%202022%20%D0%98%D1%82%D0%BE%D0%B3.pdf> (дата обращения 29.03.22).
 9. Цецёев А.Т., Карпенко Ю.Н. Разработка условий ВЭЖХ для оценки качества нового биологически активного соединения с цитотоксической активностью / Всероссийская научно-практическая онлайн-конференция с международным участием «Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы», посвященная 50-летию фармацевтического образования СамГМУ (Самара, 26–27 октября 2021 г.). Сборник материалов. – Самара: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2021. – С. 185–190.

UV SPECTROPHOTOMETRY IN THE ANALYSIS OF A NEW DERIVATIVE 2-AMINOPYRROLE WITH ANTI-TUMOR ACTIVITY

A.T. Tsechiyev¹, Ju.N. Karpenko^{1,2}, N.M. Igidov¹

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

² Parma Clinical LLC, Perm, Russia

The features of the absorption of a new biologically active compound 2-amino-1-(4-bromophenyl)-5-(3,3-dimethyl-2-oxobutylidene)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxamide (2-ABFPC) in the UV range

of the spectrum were studied. The influences of the pH and the solvent on the nature of the electronic spectrum of the compound were established. A spectrophotometric method for the quantitative determination of 2-ABFPC in a substance using a standard sample has been developed and validated. The proposed method, within the limits of the analytical area, corresponds to the officinal acceptance criteria in terms of specificity, linearity, accuracy and precision.

Keywords: anticancer drugs, 2-aminopyrrole derivatives, quality assessment, UV spectrophotometry, validation

УДК 615.072

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.36.99.002>

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «НЕБИВОЛОЗОЛЬ» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА АБСОРБЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Т.А. Кобелева, доктор фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой химии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, kobeleva57@yandex.ru, kobeleva@tyumsmu.ru

А.И. Сичко, доктор фарм. наук, профессор кафедры химии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, sichko@tyumsmu.ru

М.И. Попова, аспирант кафедры химии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, igorporow2013@yandex.ru

В рамках данного исследования разработана методика количественного определения небиволола в лекарственном препарате «Небиволозол» методом абсорбционной спектроскопии с погрешностью, не превышающей $\pm 1,76\%$. Процедурой валидации доказаны ее специфичность, линейность, правильность и прецизионность. Установлено, что анализ небиволола целесообразно проводить при длине волны 283 нм, чувствительность определения равна 1,575 мкг/мл. Проведена оценка качества мягкой лекарственной формы по количественному содержанию действующего вещества. Результаты исследования показали, что масса небиволола в лекарственной композиции находится в пределах 0,0551–0,0572 г, соответствующих нормам допускаемых отклонений.

Ключевые слова: небиволол, гель «Тизоль», абсорбционная спектроскопия, валидация, количественное определение

Небиволол как высокоселективный β_1 -адреноблокатор третьего поколения, обладающий уникальным фармакологическим профилем, предложен в качестве лекарственного

средства в терапии гемангиом, самых распространенных сосудистых опухолей детского возраста [3,5]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, доброкачественная гиперплазия сосудов кожи поражает 4% всех младенцев.

Нами предложена мягкая лекарственная форма небиволола 0,5% на основе титана глицеросольвата аквакомплекса. Топические лекарственные препараты обладают рядом преимуществ по сравнению со средствами системной терапии: реализация терапевтического действия только в области патологического процесса (локальное действие), быстрое наступление лечебного эффекта, безопасное и удобное применение (нанесение на кожу), незначительная выраженность системных побочных эффектов. При этом аквакомплекс глицеросольвата титана как высокоэффективный проводник лекарственных средств будет способствовать проницаемости небиволола через кожу, доводить его до болезненного очага, а также обеспечивать дополнительное противовоспалительное, местное анальгезирующее и противоотечное действие [4].

Для нового лекарственного препарата, внедряемого в медицинскую практику, должна

разрабатываться нормативная документация, включающая в себя методики по установлению его качества как на стадии изготовления, так и в процессе хранения [2].

Цель работы – разработать и валидировать методику количественного определения небиволола в новом лекарственном препарате «Небиволозол» с использованием метода абсорбционной спектроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для осуществления анализа использовали фармацевтическую субстанцию небиволола гидрохлорида («Кадила Фармасьютикалз», Индия, ФС 000172–280911), гель «Тизоль» (ООО «Олимп», Россия, г. Екатеринбург, ФСП-3157-06), спирт этиловый (ООО «Гиппократ», Россия, г. Самара, ФС 2.1.0036.15), кислоту хлористоводородную – стандарт-титр с $C = 0,1$ моль/дм³ (АО «НПИП «Уралхиминвест», Россия, г. Уфа, ТУ 2642-001-33813273-97), мазь «Небиволозол», содержащую 0,05 г селективного бета-блокатора и титансодержащего аквагеля до 10,0 г. В процессе эксперимента применен прибор СФ-2000 (ЗАО «ОКБ «Спектр», Россия, г. Санкт-Петербург) и фармакопейный метод абсорбционной спектроскопии. Статистическую обработку результатов исследования выполняли, используя метод регрессионного анализа, в программе Microsoft Office Excel 2016. Валидационную оценку разработанной методики проводили по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность и прецизионность.

При анализе небиволола в эталонной лекарственной форме (0,05 г бета-блокатора в 10 мл этилового спирта) в мерную колбу на 25 мл (V (общ)) помещали 0,4 мл спиртового раствора (V) и доводили объем жидкости в колбе до метки этанолом. Затем к 4 мл полученной смеси (V (п)) приливали этиловый спирт до общего объема 10 мл (V_1) и с помощью прибора

СФ-2000 проводили измерение оптической плотности раствора при $\lambda = 283$ нм. По полученным значениям опытов и рассчитанному уравнению градуировочной зависимости ($A = 0,0127 \cdot C$) находили содержание препарата (C (неб), мкг/мл) и рассчитывали массу небиволола в лекарственной форме:

$$m(\text{неб}) = \frac{C(\text{неб}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_1 \cdot 10}{10^6 \cdot V \cdot V(\text{п})}, \quad (1)$$

В ходе количественного определения небиволола в лекарственном препарате «Небиволозол» к точной навеске мази (около 0,4 г) приливали 2,0 мл 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и спирт этиловый до общего объема 25 мл, смесь фильтровали, используя обеззоленный фильтр марки ФМ. К 2,0 мл фильтрата прибавляли 3,0 мл этанола и при $\lambda = 283$ нм при помощи спектрофотометра измеряли оптическую плотность смеси по отношению к этанольной вытяжке из мазевой основы, приготовленной аналогично методике количественного анализа небиволола. Концентрацию селективного бета-блокатора в пробе (C (неб), мкг/мл) рассчитывали по уравнению градуировочной кривой, а массу его в мази находили по формуле 2:

$$m(\text{неб}) = \frac{C(\text{неб}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot P}{10^6 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_1}, \quad (2)$$

где a (мази) – навеска мази, взятая для анализа, г; P – масса мягкой лекарственной формы, г; V_1, V_2 – коэффициент разбавления (2 мл и 5 мл соответственно); V (общ) – объем этанола, в котором растворена навеска мази (25 мл).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки методики определения содержания небиволола в мази «Небиволо-

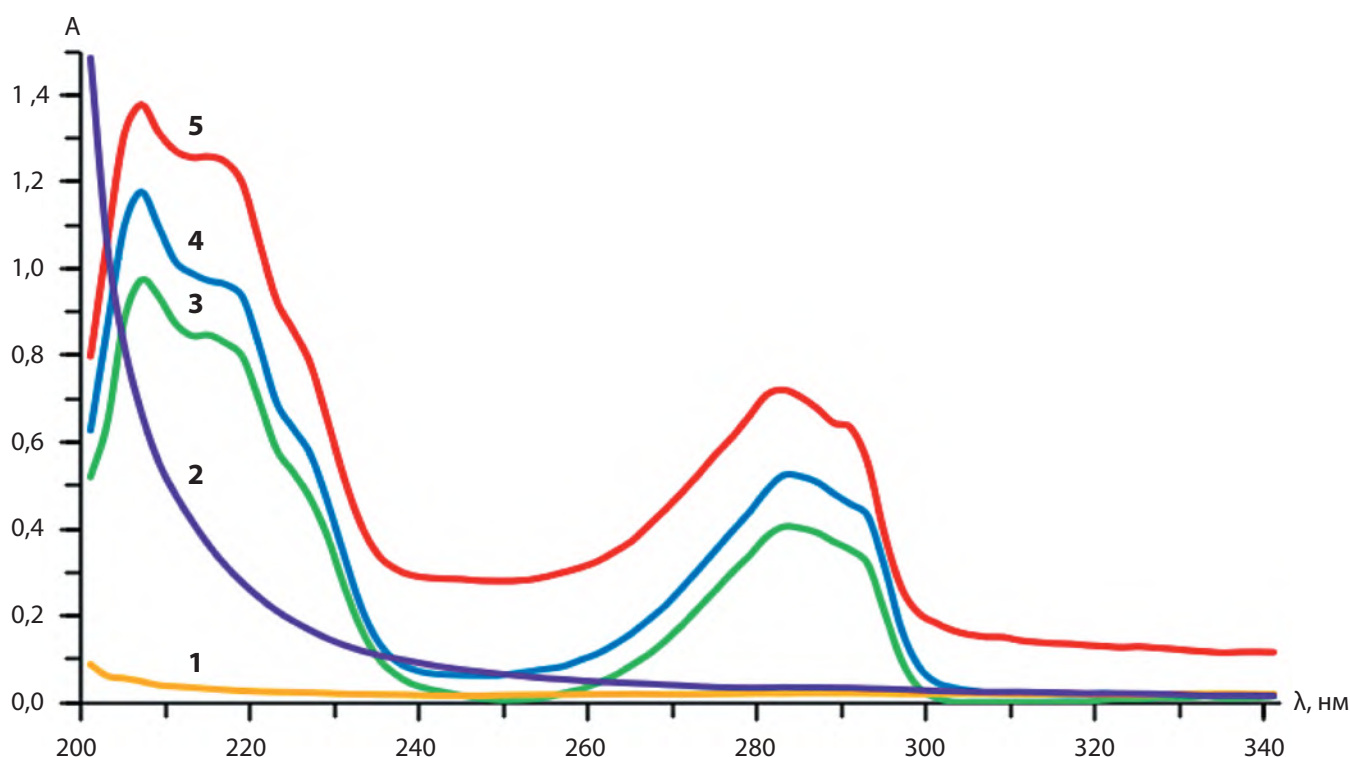


РИС. 1. Спектральные кривые небиволола, геля «Тизоль» и этанола: 1 – этанольный раствор геля «Тизоль» $4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2 – этанол; 3 – этанольная вытяжка небиволола из мази $8 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 4 – этанольный раствор небиволола $9,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 5 – этанольный раствор небиволола $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л и геля «Тизоль» $1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

золь» изучили ультрафиолетовые спектры поглощения бета-блокатора в этаноле (рис. 1, кривая 4).

В результате проведенных опытов установлено, что спектральные кривые небиволола в смеси с гелем «Тизоль» (рис. 1, кривая 5) имеют аналогичные значения положений экстремумов, как в случае отсутствия мазевой основы (рис. 1, кривая 4). Кроме того, спектр поглощения этанольной вытяжки лекарственного средства из мази (рис. 1, кривая 3) имеет одинаковую форму с такими же экстремальными полосами.

Для количественного анализа небиволола использовали этанольную вытяжку из мягкой лекарственной формы и дальнейшие исследования проводили при втором максимуме ($\lambda = 283$ нм). Гель «Тизоль» и этанол практически не поглощают свет в данной области. Таким образом, мазевая основа, частично перешедшая в спиртовую среду, не оказывает

значительного влияния на анализ селективно-го блокатора адренорецепторов.

Провели валидацию методики количественного определения небиволола по показателям специфичности, линейности, правильности и прецизионности [1]. Чувствительность анализа рассчитывали через предел обнаружения в мкг/мл с учетом градуировочного коэффициента. В табл. 1 приведены результаты расчетов.

Специфичность. С целью определения специфичности снимали спектры поглощения спирта этилового и раствора геля «Тизоль» в этаноле. Полученные электронные спектры «плацебо» не включали в себя пики, характерные для растворов лекарственного средства (рис. 1, кривые 1 и 2).

Линейность. Для оценки линейности методики измеряли оптические плотности растворов небиволола в пределах концентрации от 8,0 до 48,0 мкг/мл. Проводили не менее пяти

Таблица 1

АНАЛИЗ ЛИНЕЙНОСТИ МЕТОДИКИ

x_i , мкг/мл	y_i	$x_i y_i$	x_i^2	y_i^2	b	C, мкг/мл
8	0,12	0,96	64	0,0144	0,0127	1,575
16	0,21	3,36	256	0,0441		
24	0,31	7,44	576	0,0961		
32	0,41	13,12	1024	0,1681		
40	0,50	20,00	1600	0,2500		
48	0,60	28,80	2304	0,3600		
168	2,15	73,68	5824	0,9327		

Таблица 2

УРАВНЕНИЕ ЛИНЕЙНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Уравнение регрессии	Коэффициент корреляции	$ a \leq t(P; f) \cdot S_a$ при $P = 95\%$	Уравнение прямой
$y = 0,0127x + 0,0213$	0,9999	$0,0213 < 0,0252$	$y = 0,0127x$

дублирующих опытов, по данным которых вычисляли величины регрессионного анализа (табл. 1).

Установили, что свободный член линейного уравнения статистически незначим (табл. 2). Линейность считали оптимальной при показателях коэффициента корреляционной зависимости $|r| \geq 0,99$.

В процессе проведения эксперимента установили, что чувствительность количественного определения небиволола равна 1,575 мкг/мл при $A_{\min} = 0,02$, значение коэффициента корреляции соответствует требованию $|r| \geq 0,99$.

Величина свободного члена линейной функции меньше его доверительного интервала. Экспериментально полученные данные дают основание перейти к уравнению прямой градуировочного графика, проходящей в месте пересечения осей координат.

Построение графика производили на основании данных табл. 1. Представленная

на рис. 2 прямая характеризует линейную зависимость между концентрацией небиволола и оптической плотностью. Это указывает на подчинение растворов основному закону поглощения света в области концентраций

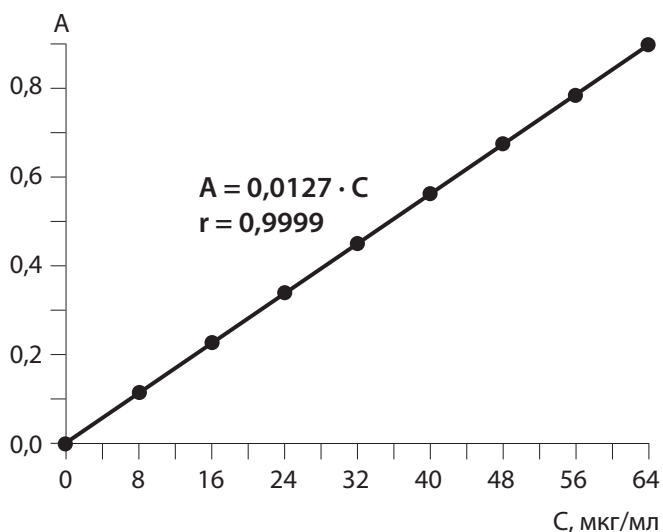


РИС. 2. Зависимость оптической плотности от концентрации небиволола в растворе

лекарственного препарата 4,0–64,0 мкг/мл, что позволяет осуществлять количественное определение его в мази методом абсорбционной спектроскопии.

Правильность и прецизионность. Повторяемость (сходимость) валидируемой методики оценивали в короткий промежуток времени в одинаковых регламентированных условиях одной химической лаборатории, используя эталонные смеси небиволола, по данным восьми параллельных опытов. Внутрилабораторную прецизионность определяли с участием двух провизоров-аналитиков в разные дни (табл. 3). Установили, что ошибка анализа не превышает $\pm 1,76\%$.

Найденные значения стандартного отклонения (прецизионность) и относительной ошибки анализа (правильность) не выходят за границу $100,0 \pm 2,0\%$.

Аналитическая область. Диапазон концентраций небиволола, в пределах которого

доказаны приемлемые линейность, прецизионность, правильность методики, имеет значения 4,0–64,0 мкг/мл.

В процессе исследования апробировали методику спектрофотометрического определения содержания небиволола в моделируемой смеси и лекарственном препарате «Небиволозол» с применением расчетного способа по уравнению градуировочного графика. Результаты эксперимента отражены в табл. 4 и 5.

По результатам проведенных опытов установлено, что содержание небиволола в моделируемой смеси (табл. 4) имеет значения в диапазоне 0,0412–0,0504 г при допустимой норме отклонений 0,040–0,060 г (приказ Минздрава России №751 н).

Согласно экспериментальным данным (табл. 5), масса лекарственного средства в мази «Небиволозол» находится в пределах 0,0551–0,0572 г, допустимых по нормативной документации для мягких лекарственных форм.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПРАВИЛЬНОСТИ И ПРЕЦИЗИОННОСТИ МЕТОДИКИ АНАЛИЗА НЕБИВОЛОЛА МЕТОДОМ АБСОРБЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Первый день			Второй день			Метрологические характеристики
А	Найдено		А	Найдено		
	С, мкг/мл	x_i , %		С, мкг/мл	x_i , %	
0,414	32,60	101,87	0,416	32,76	102,36	<p>Первый провизор-аналитик $\chi = 100,36\%$ $S = 1,897, S\chi = 0,671$ $\epsilon_a = 1,59, A = \pm 1,58\%$ $\Delta = 100,36 \pm 1,59\%$</p> <p>Второй провизор-аналитик $\chi = 100,15\%$ $S = 2,096, S\chi = 0,741$ $\epsilon_a = 1,76, A = \pm 1,76\%$ $\Delta = 100,15 \pm 1,76\%$</p>
0,404	31,81	99,41	0,396	31,18	97,44	
0,409	31,81	99,41	0,413	32,52	101,62	
0,415	32,68	102,12	0,403	31,73	99,16	
0,398	31,34	97,93	0,416	32,76	102,36	
0,415	32,68	102,12	0,403	31,73	99,16	
0,415	32,68	102,12	0,396	31,18	97,44	
0,398	31,34	97,93	0,413	32,52	101,62	

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА НЕБИВОЛОЛА В МОДЕЛИРУЕМОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

№ п/п	Оптическая плотность	Масса, мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы	
			%	г	%	г
1	0,335	26,38	0,41	0,0412	± 20,0	0,040–0,060
2	0,392	30,87	0,48	0,0482		
3	0,410	32,28	0,50	0,0504		
4	0,384	30,24	0,47	0,0473		
5	0,400	31,50	0,49	0,0492		
6	0,391	30,79	0,48	0,0481		
7	0,374	29,45	0,46	0,0460		
8	0,338	26,61	0,42	0,0416		

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕБИВОЛОЛА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «НЕБИВОЛОЗОЛЬ»

№ п/п	Взято, г		Результаты опытов				Нормы отклонений	
	мази	«Тизоля»	A	C, мкг/мл	m, г	W,%	г	%
1	0,4071	0,4031	0,466	36,69	0,0563	0,56	0,040–0,060	± 20,0
2	0,4071	0,4031	0,464	36,54	0,0561	0,56		
3	0,4071	0,4031	0,456	35,91	0,0551	0,55		
4	0,4071	0,4031	0,460	36,22	0,0556	0,56		
5	0,4071	0,4031	0,466	36,69	0,0563	0,56		
6	0,4071	0,4031	0,473	37,24	0,0572	0,57		
7	0,4071	0,4031	0,472	37,17	0,0571	0,57		
8	0,4071	0,4031	0,461	36,30	0,0557	0,56		

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе настоящего эксперимента установлена чувствительность анализа небиволола и предложена методика количественного определения его в мази «Небиволозол» методом абсорбционной спектроскопии с погрешностью, не превышающей ± 1,76%.

В результате проведения валидационной оценки методики установлено, что показатели специфичности, линейности, прецизионности и правильности соответствуют критериям приемлемости.

Разработанная методика спектроскопического анализа селективного β-адреноблокатора в новом лекарственном препарате

«Небиволозол» может быть рекомендована для включения в нормативно-техническую документацию в раздел количественного определения компонентов мази, что позволит устанавливать качество ее приготовления.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акамова А.В., Немятых О.Д., Наркевич И.А., Баранов Ю.Н., Шорманов В.К., Коваленко Е.А., Рымарова М.В. Разработка и валидация методики судебно-химического определения бенсултана // Фармация. – 2018. – Т. 67. – №5. – С. 8–14.
2. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Попова М.И., Шаповалова Е.М. Разработка и валидация спектрофотометрического способа анализа пропранолола в новой мягкой лекарственной форме «Пропранозоль» // Человек и его здоровье. – 2021. – Т. 24. – №4. – С. 83–90.
3. Патент 2471500 Российская Федерация. Применение бета-блокатора для изготовления лекарственного средства для лечения гемангиом / Леоте-Лабрезе К., Дюма де ля Рок Э., Тэб А., Тамбо Ж. Б; патентообладатель – Юниверсите Виктор Сегален-Бордо 2. – №2010112816/15; заявл. 16.10.2008; опубл. 10.01.2013, бюлл. № 1.
4. Попова М.И., Цан Н.А., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Борисов С.А., Руфова Е.В. Изучение кинетики высвобождения пропранолола и атенолола из мази, приготовленной на геле «Тизоль». Лечение младенческих гемангиом аппликациями лекарственной композиции «Тизоль с пропранололом» // Интернаука. – 2021. – №46-1 (222). – С. 56–61.
5. Nuevo-Taripoles C., Santacatterina F., Stamatakis K., et al. Coordinate β -adrenergic inhibition of mitochondrial activity and angiogenesis arrest tumor growth // Nature Communications. – 2020. – Vol. 11 (1): 3606.

PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF THE NEW DRUG «NEBIVOLOZOL» USING THE METHOD OF ABSORPTION SPECTROSCOPY

T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, M.I. Popova

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

In this study we developed a method for quantitative determination of nebivolol in the drug «Nebivolozol» by absorption spectroscopy with an error not exceeding $\pm 1.76\%$. The validation procedure proved its specificity, linearity, correctness and precision. It was found that it is reasonable to analyze nebivolol at a wavelength of 283 nm, the sensitivity of determination is 1.575 $\mu\text{g/ml}$. Evaluation of the quality of soft dosage form by the quantitative content of the active substance was carried out. The results showed that the weight of nebivolol in the drug composition is within the range of 0.0551–0.0572 g, corresponding to the standards of tolerable deviations.

Keywords: nebivolol, gel «Tizol», absorption spectroscopy, validation, pharmaceutical analysis

УДК 615.014

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.38.15.003>

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ СОЗДАНИЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С СУБСТАНЦИЯМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Т.В. Качалина, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологического отдела, Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, kachalina_tat@bk.ru

Н.А. Малышева, старший научный сотрудник экспериментально-технологического отдела, Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, proeko@yandex.ru

О.А. Семкина, канд. фарм. наук, зав. научно-организационного отдела, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологического отдела, Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, semkinaolga@gmail.com

В работе представлены технологические аспекты разработки твердых лекарственных форм с субстанциями растительного происхождения с учетом их физико-химических свойств. Показана закономерность выбора лекарственной формы, вспомогательных веществ и параметров технологического процесса при получении таблеток и капсул на основе сухих экстрактов на всех этапах их разработки. Цель исследования – определение технологических подходов создания таблеток и капсул с сухими экстрактами растительного происхождения. Материалы: сухие экстракты растительного происхождения винограда культурного листьев красных, зюзника европейского травы, лапчатки белой корневищ и корней, сабельника болотного корневищ с корнями. Методы исследования позволили определить физико-химические и технологические характеристики субстанций, таблеточных композиций и капсульных масс на их основе. Изучение технологических параметров и физико-химических свойств субстанций растительного происхождения

позволило осуществить рациональный выбор лекарственной формы (таблеток и капсул), а также вспомогательных веществ и их соотношения, разработать технологию получения лекарственного препарата.

Ключевые слова: твердые лекарственные формы, физико-химические и технологические характеристики, экстракты сухие, сыпучесть, размер частиц, форма частиц, фракционный состав

В настоящее время создание твердых лекарственных форм с субстанциями растительного происхождения непосредственно связано с проблемой импортозамещения в фармацевтической промышленности. Это обусловлено большим диапазоном лечебных свойств растительных субстанций благодаря содержанию комплекса биологически активных веществ, хорошей переносимостью растительных препаратов и использованием отечественной сырьевой базы лекарственного растительного сырья.

Для достижения терапевтической эффективности и безопасности при разработке лекарственных препаратов особое значение имеет обоснование выбора лекарственной формы. Анализ потребительских предпочтений пациентов, принимающих препараты на основе субстанций растительного происхождения, показывает, что наибольшим спросом пользуются твердые пероральные лекарственные формы в виде таблеток и капсул [1–4]. Это объясняется их хорошей переносимостью в терапевтических дозах, высокой эффективностью и удобством применения. В настоящее время при создании препаратов в качестве субстанций наиболее часто используют сухие экстракты растительного лекарственного сырья [5].

Так, основным комплексом действующих веществ сухого экстракта винограда культурного листьев красных (*Vitis vinifera* L.), обладающего противовоспалительным и вено-тонизирующим действием, является сумма фенольных соединений, таких как рутин, кверцетин, кверцетингликоронид, дигидрокверцетин, апигенин), фенолкарбоновые кислоты (хлорогеновая, кофейная, феруловая) [6].

Антитиреоидный эффект зюзника европейского травы экстракта сухого (*Lysoorus europaeus* L.) обусловлен наличием о-дигидроксифенолов – производных кофейной кислоты и флавоноидов, основным компонентом суммы о-дигидроксифенолов является розмариновая кислота [7–9].

Наличие в сухом экстракте корневищ и корней лапчатки белой (*Potentilla alba* L.) фитостеролов, тритерпеноидов, органических и фенолкарбоновых кислот, моно- и олигосахаров, конденсированных дубильных веществ, в том числе производных катехина и эпикатехина – проантоцианидинов, определяет возможность применения экстракта при заболеваниях щитовидной железы [11–13].

Содержание в сухом экстракте корневищ с корнями сабельника болотного (*Comarum*

palustre L.) 10% полифенольных соединений, полисахаридов, сапонинов, аминокислот, эфирных масел и жирных кислот обуславливает его терапевтические свойства, в том числе противовоспалительное действие при заболеваниях опорно-двигательной системы [10].

Цель исследования: определить технологические подходы создания таблеток и капсул с сухими экстрактами растительного происхождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования: сухие экстракты растительного происхождения винограда культурного листьев красных, зюзника европейского травы, лапчатки белой корневищ и корней, сабельника болотного корневищ с корнями.

Винограда культурного листьев красных экстракт сухой – гигроскопичный аморфный порошок от кроваво-красного до красно-коричневого цвета со специфическим запахом.

Зюзника европейского травы экстракт сухой – гигроскопичный аморфный порошок от светло-коричневого до зеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом.

Лапчатки белой корневищ и корней экстракт сухой – гигроскопичный аморфный порошок светло-коричневого цвета со слабым специфическим запахом и сильно вяжущим эффектом.

Сабельника болотного корневищ с корнями экстракт сухой – гигроскопичный аморфный порошок желтовато-коричневого цвета со специфическим запахом.

В качестве вспомогательных веществ использовались: микрокристаллическая целлюлоза – МКЦ-101 (Pharmacel 101, DFE PHARMA, USP-NF, Ph. Eur.), МКЦ-102 (Pharmacel 102, DFE PHARMA, USP-NF, Ph. Eur.), МКЦ-112 (Pharmacel 112, DFE PHARMA, USP-NF, Ph. Eur.), лактоза безводная (Lactopress Anhydrous, DFE

PHARMA, USP-NF, Ph. Eur.), высушенная распылением лактоза моногидрат (SuperTab, 11SD, DFE PHARMA, USP-NF, Ph. Eur.), лактоза 80M (Lactochem Crystals, DFE PHARMA, USP-NF, Ph. Eur.), лудипресс (Ludipress, BASF Pharma, USP-NF, Ph. Eur.), крахмал картофельный (Solani Amylum, DFE PHARMA, USP-NF, Ph. Eur.), прежелатинизированный кукурузный крахмал (SuperStarch 200, DFE PHARMA, USP-NF, Ph. Eur.), кроскармеллоза натрия (Primellose, DFE PHARMA, USP-NF, Ph. Eur.), натрия крахмал гликолят (Explosol, Roquette, USP-NF, Ph. Eur.), эмдекс (Emdex, JRS Pharma, USP-NF, Ph. Eur.), коповидон (Коллидон VA-64, BASF Pharma, USP-NF, Ph. Eur.), кальция стеарат растительный (NutriCalST-v) Calmags, USP-NF, Ph. Eur.), магния стеарат растительный (NutriMagST-v, Calmags, USP-NF, Ph. Eur.), метилцеллюлоза-100 (метилцеллюлоза водорастворимая МЦ-100, Zhongbao Chemicals Co., LTD, Ph. Eur., USP), кремния диоксид коллоидный аэросил 200VV Pharma (AEROSIL 200 VV PHARMA, EVONIK INDUSTRIES AG, USP-NF, Ph. Eur.), кремния диоксид коллоидный аэросил 380 (AEROSIL 380, EVONIK INDUSTRIES AG, USP-NF, Ph. Eur.), кремния диоксид коллоидный аэросил R972V (AEROSIL R972V, EVONIK INDUSTRIES AG, USP-NF, Ph. Eur.).

В работе использовались следующие методы. При получении твердых лекарственных форм необходимым является определение таких физико-химических характеристик сухого экстракта и композиций на его основе, как: потеря в массе при высушивании; насыпной объем, гранулометрический состав и т. д. Изучение перечисленных показателей проведено согласно требованиям ГФ РФ XIV, ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании», ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков», ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ». Определение показателей качества – согласно ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» и ОФС.1.4.1.0005.18 «Капсулы».

Для определения сыпучести использовали приборы ВП-12А (Мариупольский завод

технического оборудования) и Erweka GTB (ERWEKA GmbH, Германия). Определение насыпного объема, насыпной плотности порошков определяли с помощью тестера для определения насыпной плотности порошков Erweka SVM 102 (ERWEKA GmbH, Германия). Фракционный состав субстанции и композиций на ее основе изучали с использованием установки ситового анализа порошков Analysette 3 (Fristh, Германия). Потерю в массе при высушивании экстракта сухого, масс для таблетирования измеряли с помощью прибора «Аквилон АВ-50». Исследование микроструктуры частиц проводили на сканирующем электронном микроскопе JEOL JSM-6490LV при 20 kV, с детектором SEM, размером электронного пучка 30, в высоком вакууме.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке препаратов в форме капсул и таблеток на основе сухих экстрактов лекарственных растений для определения поведения порошковых материалов важно знать их технологические и физико-химические параметры.

Одним из важнейших фармацевтических факторов, определяющих оптимальные технологические параметры субстанции, является комплекс таких физико-химических характеристик, как форма кристаллов и размеры частиц. Микрофотографии частиц сухих экстрактов представлены на рис. 1 при увеличении в 700 (а, г), 370 (б) и 650 (в) раз.

Как видно из рис. 1, исследуемые экстракты представляют собой полидисперсные порошки, состоящие из плоских или объемных кристаллов с неровными краями. Форма кристаллов различна, встречаются частицы округлой, вытянутой, многогранной формы размерами от 1 до 150 мкм. Поверхность частиц может быть гладкой или шероховатой, иногда с выступами и мелкими частицами

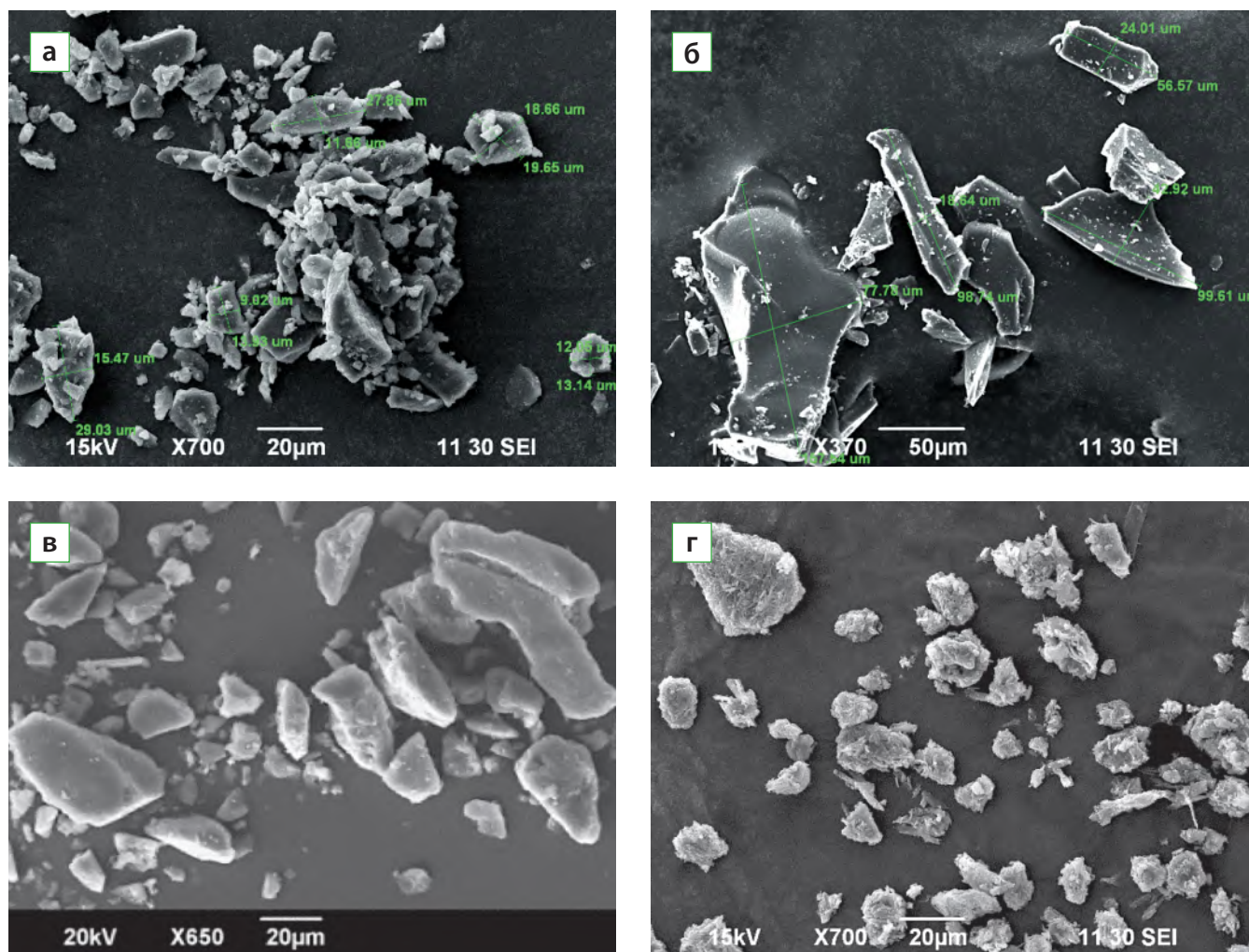


РИС. 1. Микрофотографии частиц экстрактов:

(а) – листьев красных винограда культурного; (б) – корневищ и корней лапчатки белой; (в) – травы зюзника европейского; (г) – корневищ с корнями сабельника болотного

кристаллов. В результате микроскопических исследований и изучения фракционного состава сухих экстрактов методом ситового анализа (табл. 1) можно сделать вывод о неоднородности формы и размера частиц исследуемых экстрактов, которые определяют необходимость подбора вспомогательных веществ и технологии получения твердой лекарственной формы.

К технологическим характеристикам сухих экстрактов относятся такие показатели, как сыпучесть, насыпная масса, угол естественного откоса, фракционный состав, прессуемость, размер и форма частиц.

В табл. 2 представлены технологические характеристики сухих экстрактов исследуемых

объектов: лапчатки белой, сабельника болотного, винограда культурного, зюзника европейского.

Как видно из табл. 1 и 2, сухие экстракты имеют различные физико-химические и технологические характеристики, обусловленные разными методами получения экстрактов, содержанием в них различных по химической природе биологически активных веществ.

Как правило, для них характерны высокая гигроскопичность, неудовлетворительная сыпучесть и низкая прессуемость.

С учетом полученных результатов (табл. 1, 2) по таким показателям, как фракционный состав, сыпучесть и прессуемость, выбраны следующие лекарственные формы:

ФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ

Размер частиц, мм	Экстракт сухой							
	зюзника европейского травы		винограда культурного листьев красных		лапчатки белой корневищ и корней		сабельника болотного корневищ с корнями	
	Среднее значение							
	г	%	г	%	г	%	г	%
>0,500	0,195	0,78	0,151	0,604	0,174	0,696	0,197	0,788
0,500–0,300	0,525	2,10	0,479	1,916	0,528	2,112	0,562	2,248
0,300–0,250	9,800	39,20	8,953	35,812	9,880	39,52	10,079	40,316
0,250–0,200	6,360	25,44	2,054	8,216	7,215	28,86	5,897	23,588
0,200–0,150	2,475	9,90	3,781	15,124	3,475	13,90	2,742	10,968
0,150–0,125	3,020	12,08	5,126	20,504	2,103	8,412	3,470	13,88
0,125–0,100	2,300	9,20	4,020	16,08	1,300	5,20	1,651	6,604
<0,100	0,325	1,30	0,436	1,744	0,325	1,30	0,402	1,608

- капсулы – для сухих экстрактов зюзника и винограда, обладающих неудовлетворительной прессуемостью и сыпучестью;
- таблетки – для сухих экстрактов лапчатки и сабельника, обладающих удовлетворительной прессуемостью и неудовлетворительной сыпучестью.

В ходе разработки твердых лекарственных форм для обеспечения оптимальных показателей сыпучести, фракционного состава, а также получения оптимальных характеристик насыпного объема использованы вспомогательные вещества, улучшающие вышеописанные характеристики сухих растительных экстрактов. Определено влияние вспомогательных веществ не только на физико-химические параметры твердых лекарственных форм, но и на скорость высвобождения лекарственного вещества [14–18].

С целью устранения гигроскопичности капсульных масс на этапе получения, а также

в процессе хранения изготовленных капсул в состав лекарственной формы введен аэросил. Выбор марки аэросила обоснован по значению величины удельной поверхности, которая для аэросила 380 составляет $380 \pm 30 \text{ м}^2/\text{г}$; 200 VV – $200 \pm 25 \text{ м}^2/\text{г}$, и среднему размеру частиц, который для аэросила марки 200 VV составляет $12 \text{ м}^2/\text{г}$, а для аэросила марки 380 – $7 \text{ м}^2/\text{г}$ [11]. Известно, что аэросил марки 380 за счет большей величины удельной поверхности обладает большей способностью абсорбировать влагу [15].

Для преодоления последствий трения в состав композиций с сухими экстрактами введены скользящие вещества (стеараты магния и кальция в концентрации не более 1%) [18,19], обеспечивающие смазывающий и скользящий эффект и увеличивающие сыпучесть смеси для капсулирования и таблетирования.

Одним из сравнительно новых классов вспомогательных веществ, используемых

Таблица 2

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ

Показатели	Экстракт сухой			
	лапчатки белой корневищ и корней	винограда культурного листьев красных	сабельника болотного корневищ с корнями	зюзника европейского травы
Размеры и форма частиц	От 20 до 150 мкм. Пластины раз- личной формы с неровными краями и шеро- ховатой поверх- ностью	От 1 до 50 мкм. Объемные, иногда плоские кристаллы с не- ровными края- ми. Поверхность частиц гладкая, иногда с высту- пами и мелкими частицами кри- сталлов	От 10 до 150 мкм. Пластины раз- личной формы с неровными краями и шеро- ховатой поверх- ностью	От 10 до 100 мкм. Пластины, па- раллелепипеды и овалы с бугри- стой поверхно- стью и неровны- ми краями
Сыпучесть, в режиме vibra- ции, г/с d=10 мм	7,91 ± 0,2	1,46 ± 0,2	2,10 ± 0,2	5,00 ± 0,2
Сыпучесть, в режиме vibra- ции, г/с d=15 мм	7,60 ± 0,3	2,49 ± 0,3	5,38 ± 0,2	4,20 ± 0,2
Сыпучесть, без вибрации, г/с	Не сыпался	Не сыпался	Не сыпался	Не сыпался
Угол естествен- ного откоса, град.	31 ± 2	43,5 ± 1	34 ± 2	38 ± 2
Насыпная плот- ность без уплот- нения, г/мл	0,60 ± 0,02	0,59 ± 0,10	0,58 ± 0,20	0,66 ± 0,01
Насыпная плот- ность после уплотнения, г/мл	0,74 ± 0,02	0,92 ± 0,20	0,84 ± 0,20	0,79 ± 0,02
Влажность, %	4,76 ± 0,12	2,34 ± 0,03	2,80 ± 0,2	4,76 ± 0,12
Индекс Карра	18,91	35,86	30,95	16,45
Индекс Хауснера	1,23	1,56	1,45	1,19

в качестве связующих, являются различные типы коллидонов фирмы BASF, такие как коллидон марок 25, 30, VA-64. При разработке таблеток сухого экстракта сабельника болотного использовали коллидон марки VA-64, обладающий наименьшей гигроскопичностью по сравнению с коллидоном марок 25 и 30 [20,21].

При разработке таблеток с сухим экстрактом лапчатки белой с учетом его показателей сыпучести и фракционного состава в качестве наполнителей предложены микрокристаллическая лактоза МКЦ-101, высушенная распылением лактоза моногидрат, в качестве дезинтегранта – кроскармеллоза натрия. Данные вспомогательные вещества обеспечили получение таблеток, отвечающих показателям качества ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки».

Важнейшим фармацевтическим фактором, определяющим показатели качества лекарственных форм, является технология получения. В процессе разработки твердых лекарственных форм на основе сухих экстрактов важное значение имеет выбор рациональной технологии их изготовления. Известно, что один из самых доступных и экономичных методов при изготовлении твердых лекарственных форм – метод постадийного смешивания лекарственных и вспомогательных веществ при получении масс для таблетирования или капсулирования [5].

Отсутствие стадии грануляции позволяет оптимизировать технологический процесс изготовления лекарственных препаратов; исключить процесс разрушения термо- и влаголабильных соединений, тем самым обеспечивая стабильность полученных лекарственных форм.

Оптимальный выбор вспомогательных веществ для лекарственной формы с сухим экстрактом лапчатки белой позволил получить таблетки методом прямого прессования.

При разработке технологии получения таблеток с сухим экстрактом сабельника бо-

лотного также изучали возможность использования метода прямого прессования ввиду известных преимуществ этой технологической схемы [18,22]. При добавлении вспомогательных веществ технологические показатели полученной массы улучшились по сравнению с сухим экстрактом. Например, при добавлении лактозы сыпучесть увеличилась, но по-прежнему осталась неудовлетворительной. После смешивания с лудипрессом показатель сыпучести увеличился практически в 3 раза, однако в дальнейшем наблюдалось расслаивание таблеточной массы, что негативно сказывалось на однородности дозирования.

При добавлении лактопресса удалось добиться необходимых технологических характеристик таблеточной массы, однако в этом случае соотношение вспомогательных веществ и экстракта сабельника составило не менее 3:1, что является нерациональным из-за большой массы таблетки.

В связи с этим для улучшения технологических характеристик таблетированной массы, а также показателей качества таблеток смесь сухого экстракта сабельника болотного и вспомогательных веществ гранулировали влажным способом. В качестве увлажняющего агента в окончательном варианте состава таблеток выбран 5% раствор коллидона марки VA-64. С целью увеличения прочности гранул и уменьшения количественного состава вспомогательных веществ лактоза была заменена микрокристаллической целлюлозой (МКЦ) [18,23].

При разработке капсульных масс с экстрактом винограда культурного листьев красных исследованы составы, содержащие в качестве вспомогательных веществ крахмал кукурузный, эмдекс, микрокристаллическую целлюлозу МКЦ-101, лактозу 80 М. При этом в смесях, содержащих эмдекс и лактозу 80 М, наблюдалась низкая сыпучесть и прилипание массы для капсулирования. Оптимальными

технологическими характеристиками обладали составы, содержащие микрокристаллическую целлюлозу МКЦ-101, крахмал кукурузный и аэросил. В процессе хранения в естественных условиях произошло увлажнение капсульной массы с микрокристаллической целлюлозой МКЦ-101 и образование конгломерата. Окончательным вариантом выбран состав капсул, содержащих аэросил 380, крахмал кукурузный и кальция стеарат. Разработанный состав позволил получить массу для капсулирования с сухим экстрактом винограда культурного поэтапным смешиванием ингредиентов с последующим заполнением твердых желатиновых капсул.

С целью выбора вспомогательных веществ для получения капсул, содержащих зюзника европейского экстракт, методом поэтапного смешивания были изготовлены составы в соотношении 2:1, содержащие лактозу безводную, лактозы моногидрат, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал картофельный и прежелатинизированный кукурузный крахмал [24,25].

По результатам изучения технологических характеристик экспериментальных образцов капсульных масс сделан вывод о том, что оптимальными вспомогательными веществами являются: лактоза моногидрат в качестве наполнителя, магния стеарат растительный в качестве скользящего вещества и аэросил марки 380 – дезинтегрант. Разработанный состав позволил получить массу для капсулирования с сухим экстрактом зюзника европейского поэтапным смешиванием ингредиентов с последующим заполнением твердых желатиновых капсул.

Таким образом, изучение физико-химических и технологических свойств растительных экстрактов позволяет обосновать выбор лекарственной формы с сухими экстрактами:

- с неудовлетворительной прессуемостью и сыпучестью, с содержанием экстракта в лекарственной форме более 60% – капсулы,

полученные путем поэтапного смешивания экстракта и вспомогательных веществ;

- с удовлетворительной прессуемостью и неудовлетворительной сыпучестью, с содержанием экстракта в лекарственной форме менее 60% – таблетки, полученные методом грануляции или прямого прессования.

На основании проведенных экспериментальных исследований установлено, что для сухих экстрактов зюзника европейского и винограда культурного оптимальной лекарственной формой являются капсулы, для сухих экстрактов лапчатки белой и сабельника болотного – таблетки.

ВЫВОДЫ

Определены технологические подходы создания таблеток и капсул с субстанциями растительного происхождения на примере сухих экстрактов лапчатки белой, сабельника болотного, винограда культурного и зюзника европейского.

Показана целесообразность исследования физико-химических и технологических свойств сухих экстрактов, таблеточных и капсульных масс, которые обеспечивают их оптимальные характеристики и выбор рациональной технологии.

Работа выполнена по теме НИР: FGUU-2022-0009.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Семкина О.А. и др. Технологические аспекты разработки таблеток сухого экстракта лапчатки белой // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21. – №12. – С. 9–14.
2. Качалина Т.В. и др. Разработка состава и технологии капсул, содержащих винограда культурного листьев красных экстракт

- сухой // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2020. – Т. 23. – №8. – С. 19–25.
3. Климова Е.И. и др. Разработка состава и технологии таблеток с экстрактом сабельника болотного // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2008. – №3. – С. 29–33.
 4. Семкина О.А. и др. Физико-химические и технологические характеристики зюзника европейского травы экстракта сухого и композиции на его основе // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2019. – Т. 53. – №6. – С. 38–41.
 5. Самылина И.А. и др. Перспективы создания сухих экстрактов // *Фармация.* – 2006. – №2. – С. 43–46.
 6. Дул В.Н. Фармакогностическое изучение и стандартизация винограда культурного листьев красных и сухого экстракта на их основе. Автореферат дисс. ... канд. фарм. наук / Дул Вячеслав Николаевич: ФГБНУ ВИЛАР, – М. – 2014. – 24 с.
 7. Изучение химического состава зюзника европейского (*Lycopus europaeus L.*) / Н.А. Шелухина [и др.] // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2010. – №11. – С. 7–11.
 8. Айвазова А.С. Изучение тиреотропных свойств зюзника европейского (*Lycopus europaeus L.*): дисс. ... канд. биол. наук: 14.00.25 / Айвазова Аревик Степановна. – М., 2008. – 120 с.
 9. Жукова О.Л. Фитохимическое изучение сабельника болотного, сухого экстракта на его основе и их стандартизация: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Жукова Ольга Леонидовна: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. – М. – 2007. – 21 с.
 10. Мешков А.И., Шейченко В.И., Сокольская Т.А. Выделение фенолкарбоновых кислот из корней и корневищ лапчатки белой // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2013. – №5. – С. 39–40.
 11. Поляков Н.А. и др. Состав и содержание проантоцианидинов в корнях и корневищах лапчатки белой (*Potentilla alba*) // *Фенольные соединения: свойства, активность, инновации.* – 2018. – С. 347.
 12. Мешков А.И. и др. Выделение и идентификация фитостероидов из корней и корневищ лапчатки белой // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2009. – Т. 7. – №2. – С. 36–37.
 13. Воскобойникова И.В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизация технологического процесса // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2005. – №39. – С. 22–28.
 14. Хаджиева З.Д., Кузнецов А.В., Бирюкова Д.В. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – №5-2. – С. 436–440.
 15. Van der Merwe J., et al. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability // *Pharmaceutics.* – 2020. – 12, 393. – P. 2–17.
 16. Алексеев К.В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм. Производство лекарств по GMP. – М.: Изд. «Медицинский бизнес». – 2005. – С. 165–176.
 17. Багирова В.Л. и др. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов // *Фарматека.* – 1998. – №6. – С. 34–36.
 18. Исследование влагообмена стеариновой кислоты, кальция стеарата и магния

- стеарата / В.А. Дубинская [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – №2. – Т. 44. – С. 41–45.
19. Бюлер Ф. Коллидон. – 2003. – С. 191–230.
20. Технологическая информация фирмы БАСФ. www.basf.com.
21. Кузнецов А.В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием // Фармация. – 2002 – №2 – С. 21–23.
22. Техническая информация фирмы «Дегусса». www.aerosol.com.
23. Fecka and Cisowski W. Multiple gradient development TLC in analysis of complex phenolic acids from *Lycopus europaeus* L. // *Chromatographia*. – 1999. – Mar. – V. 49 (5–6) – P. 256–260.

TECHNOLOGICAL APPROACHES TO THE CREATION OF SOLID DOSAGE FORMS WITH SUBSTANCES OF PLANT ORIGIN

T.V. Kachalina, N.A. Malysheva, O.A. Semkina

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), Moscow, Russia

The paper presents the technological and physical-chemical aspects of the development of solid dosage forms of phytopreparations, based on the characteristics (analysis results) substances of plant origin. The regularity of the choice of excipients, the need to determine their characteristics and parameters of the technological process when obtaining tablets and capsules based on dry extracts at all stages of their development is shown.

Keywords: solid dosage forms, technological characteristics, dry extracts, flowability, particle size, particle shape, fractional composition

УДК 615.9:615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.56.49.004>

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА КРАСНЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО (*VITIS VINIFERA L.*)

С.В. Лемясева, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии, ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, lemyaseva.svetlana@yandex.ru

Л.В. Крепкова, канд. биол. наук, зав. отделом токсикологии, ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, krepkova2011@yandex.ru

А.Н. Бабенко, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии, ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, alexandra.mogileva@gmail.com

М.В. Боровкова, старший научный сотрудник отдела токсикологии, ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, bogovkova_65@mail.ru

О.С. Кузина, старший научный сотрудник отдела токсикологии, ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, oskt@list.ru

В статье представлены результаты экспериментального изучения гиполипидемической активности сухого экстракта из красных листьев винограда культурного (*Vitis vinifera L.*). Показано, что исследуемый экстракт в дозе 500 мг/кг при введении в желудок нормолипидным крысам и экспериментально воспроизведенной твиновой и алиментарной гиперлипидемией снижал содержание липидов и глюкозы в сыворотке крови подопытных животных. Полученные результаты позволяют рекомендовать его в составе комплексной терапии метаболического синдрома.

Ключевые слова: виноград культурный, экстракт сухой, гиполипидемическая активность, метаболический синдром, модель гиперлипидемии

В настоящее время большое внимание уделяется проблемам диагностики и лечения

метаболического синдрома, который характеризуется нарушением обмена веществ. Эксперты ВОЗ оценивают данную ситуацию как «новую пандемию XXI века», охватывающую население индустриально развитых стран. Факторами, влияющими на возникновение метаболического синдрома, являются генетическая предрасположенность, избыточное питание, гиподинамия, гормональный дисбаланс у женщин и приобретенный андрогенный дефицит у мужчин. Метаболический синдром развивается в результате растущей распространенности ожирения, диабета 2-го типа, дислипидемии, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [1,2].

Для лечения метаболического синдрома назначают препараты, снижающие уровень глюкозы и липидов, а также рекомендуют физические нагрузки и диетотерапию [3–5].

Одними из перспективных средств для лечения метаболического синдрома могут быть

предложены лекарственные препараты растительного происхождения, в том числе капсулы, содержащие сухой экстракт из красных листьев винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) (ВКЛКЭС). Ранее установлено, что ВКЛКЭС обладает вентонизирующим и ангиопротекторным действием и рекомендован в комплексной терапии лечения хронической венозной недостаточности [6,7].

Целью работы явилось изучение гиполипидемической и гипогликемической активности ВКЛКЭС на моделях экспериментально воспроизведенной гиперлипидемии с целью установления новых фармакологических свойств и определения возможности его применения при метаболическом синдроме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом данного исследования являлся ВКЛКЭС, полученный в Центре химии и фармацевтической технологии ФГБНУ ВИЛАР, имеющий в составе вещества фенольной природы (флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, танины), ресвератрол, аминокислоты, макро- и микроэлементы, преобладающими по количеству содержанию из которых являются кальций и марганец. Исследуемый экстракт стандартизирован по сумме фенольных соединений в пересчете на рутин, содержание которого не менее 6% [8].

Исследования выполнены на 94 половозрелых крысах-самцах *Wistar*, согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012) и Правилам лабораторной практики в Российской Федерации. Проведены три серии эксперимента: на нормолипидных крысах и с экспериментально воспроизведенной гиперлипидемией, вызванной однократным внутрибрюшинным введением Твина-80, а также при пероральном введении холестерина 3% и мерказолила в дозе 10 мг/кг [9].

Животные были получены из питомника ФГБНУ ВИЛАР и содержались в контролируемых и стандартных условиях вивария. Эксперименты проводили с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Дизайн эксперимента был рассмотрен и одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Первая серия эксперимента выполнена на 30 нормолипидных крысах с первоначальной массой тела 200–220 г, распределенных на три группы по 10 животных в каждой: I – контроль (вода); II – ВКЛКЭС, доза 100 мг/кг; III – ВКЛКЭС, доза 500 мг/кг (соответственно 10- и 50-кратная терапевтические). ВКЛКЭС вводили в желудок крысам в течение 30 дней в виде 2% и 5% водных растворов, приготовленных *ex tempore*. Контрольные животные получали воду в эквивалентных объемах.

Во второй серии эксперимента использовали 32 крысы с первоначальной массой тела 400–500 г, которых распределили на четыре группы по 8 животных в каждой: I группа являлась контролем (вода); II группа получала однократно внутрибрюшинно Твин-80 в дозе 200 мг на 100 г массы тела (модель патологии); животным III группы до введения Твина-80 в течение 14 дней вводили в желудок ВКЛКЭС в дозе 500 мг/кг; IV группа до введения Твина-80 в течение 14 дней получала ежедневно в желудок гиполипидемический препарат растительного происхождения «Вазоспонин»® в дозе 100 мг/кг (суточная терапевтическая доза).

В третьей серии эксперимента 32 крысы с первоначальной массой тела 200–220 г распределили на четыре группы по 8 животных в каждой: I группа – контроль (вода); II группа получала ежедневно внутривентриально холестерин 3% + мерказолил в дозе 10 мг/кг (модель патологии); III группе вводили внутривентриально ВКЛКЭС в дозе 500 мг/кг (50-кратная

суточная терапевтическая). IV группа получала препарат сравнения растительного происхождения «Вазоспонин»® в дозе 100 мг/кг. Исследуемый экстракт и препарат сравнения в виде водных растворов, приготовленных *ex tempore*, вводили за 1 час до введения холестерина 3% + мерказолила ежедневно в течение 28 дней. Холестерин 3% + мерказолил готовили из расчета: 30 мг холестерина и 1 мг мерказолила на 100 г массы тела, перемешивали с теплым растительным маслом, ранее прогретым при высокой температуре и охлажденным [10]. Все животные получали стандартный полнорационный экструдированный комбикорм для лабораторных крыс (ООО «Лабораторкорм», Россия).

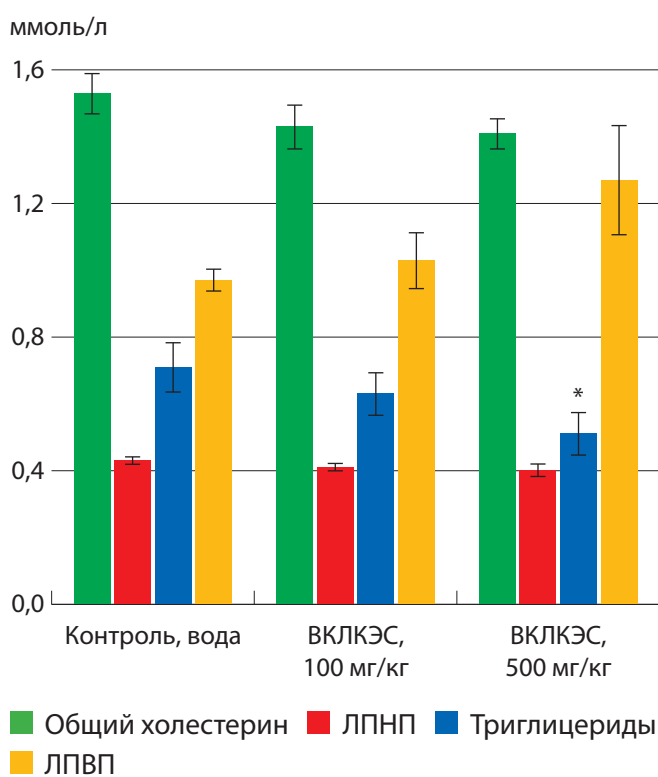
В конце каждой серии эксперимента у всех подопытных животных, предварительно лишенных корма на 8 часов, брали пробы периферической крови. Во второй серии опытов кровь брали через 8 часов после введения Твина-80. Исследование биохимических показателей (содержание общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и глюкозы) сыворотки крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе крови URIT-8030 фирмы Urit Medical Electronic (Китай) с использованием наборов фирмы Human (Германия). В третьей серии опытов после эвтаназии животных в CO₂-камере проводили некропсию пяти крыс из каждой группы, фиксировали печень в 10% формалине, делали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью светового микроскопа при увеличении ×100 и ×400.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Достоверность различий с контролем считали при P<0,05. Статистические данные обрабатывали с помощью лицензионной программы Statistica version 13.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии опытов введение ВКЛКЭС в дозах 100 и 500 мг/кг в желудок нормолипидным крысам в течение 30 дней дозозависимо снижало содержание триглицеридов в сыворотке крови, статистически значимо (на 28%) при введении дозы 500 мг/кг, а также уровень общего холестерина и ЛПНП; повышало уровень ЛПВП в сыворотке крови крыс относительно контроля (рис. 1). Результаты этих исследований послужили основанием для дальнейшего изучения гиполипидемической активности ВКЛКЭС с использованием моделей твиновой и алиментарной гиперлипидемии.

Во второй серии опытов однократное внутривентральное введение Твина-80 вызывало статистически достоверное увеличение содержания ЛПНП на 44%, триглицеридов – на 40%, глюкозы – на 14% и снижение содержания



Примечание: * достоверность различий с контролем, P<0,05

РИС. 1. Показатели липидного обмена нормолипидных крыс, получавших ВКЛКЭС в течение 30 дней

ЛПВП на 22% в сыворотке крови крыс, а также некоторое повышение уровня общего холестерина относительно контроля.

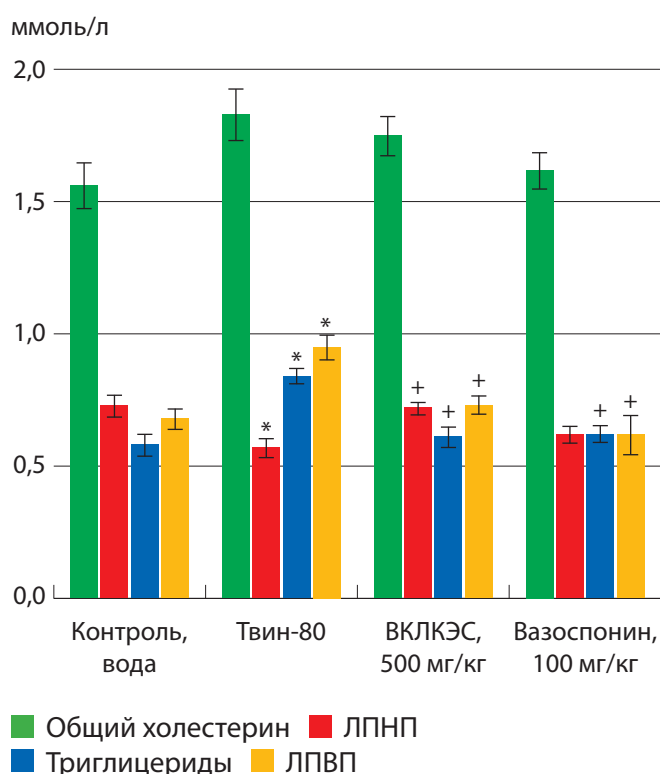
Профилактическое введение ВКЛКЭС в дозе 500 мг/кг, наиболее эффективной при введении нормолипидным крысам, и препарата сравнения «Вазоспонин»® в дозе 100 мг/кг в течение 14 дней до введения Твина-80 статистически значимо снижало содержание ЛПНП на 26%, триглицеридов на 23% и 35%, глюкозы на 20% и 15% соответственно, а также умеренно повышало уровень ЛПВП в сыворотке крови крыс по сравнению с моделью патологии и восстанавливало исследуемые показатели липидного обмена до уровня контроля. При этом гиполипидемическое действие было более выражено у препарата сравнения, а гипогликемическое – у исследуемого экстракта (рис. 2 и 3).

В третьей серии опытов внутрижелудочное введение холестерина 3% и мерказолила

вызывало статистически достоверное увеличение содержания общего холестерина в 1,2 раза и триглицеридов в 1,3 раза в сыворотке крови крыс, а также некоторое повышение содержания ЛПНП относительно контроля.

Введение ВКЛКЭС в дозе 500 мг/кг и «Вазоспони́на»® в дозе 100 мг/кг в желудок крысам с моделью алиментарной гиперлипидемии статистически значимо снижало уровень общего холестерина на 21%, ЛПНП – на 46% и 40%, триглицеридов – на 31% и 34% соответственно в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями у животных с моделью патологии. По биохимическим показателям ВКЛКЭС на указанной модели гиперлипидемии проявлял гиполипидемическую активность, соответствующую препарату сравнения «Вазоспони́ну»® (рис. 4).

При гистологическом исследовании печени крыс с экспериментально воспроизведенной



Примечания: * достоверность различий модели патологии по сравнению с контрольной группой, $P < 0,05$; + достоверность различий опытных групп по сравнению с моделью патологии (Твин-80), $P < 0,05$

РИС. 2. Показатели липидного обмена в сыворотке крови крыс с твиновой моделью гиперлипидемии

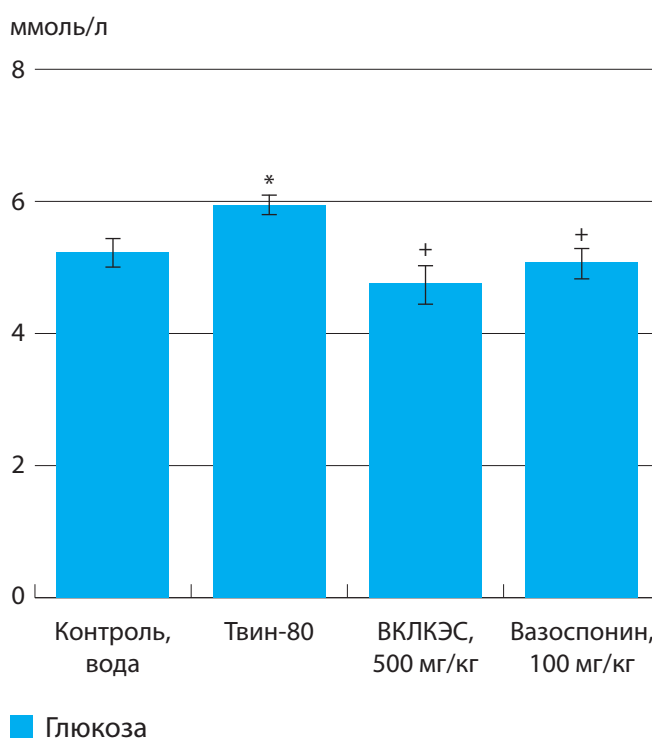
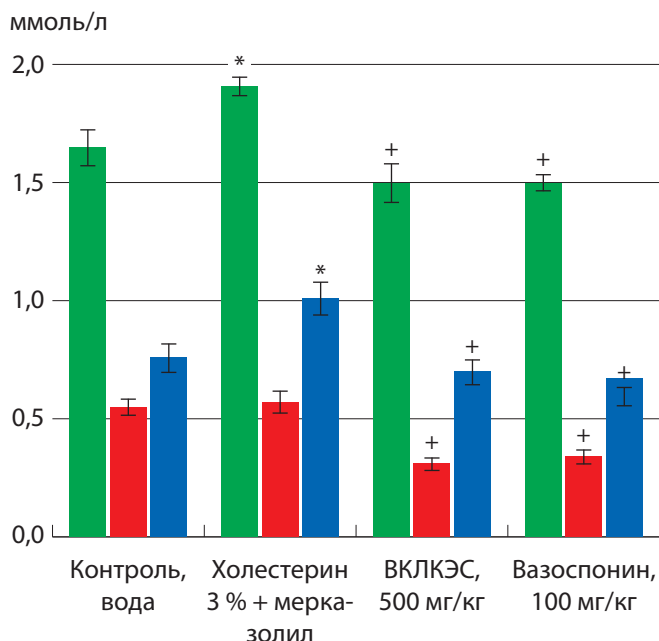


РИС. 3. Уровень глюкозы в сыворотке крови крыс с твиновой моделью гиперлипидемии



■ Общий холестерин ■ ЛПНП ■ Триглицериды

Примечания: * достоверность различий по сравнению с контрольной группой, $P < 0,05$;

+ достоверность различий по сравнению с моделью гиперлипидемии, $P < 0,05$

РИС. 4. Показатели липидного обмена в сыворотке крови крыс с алиментарной моделью гиперлипидемии

гиперлипидемией, вызванной внутрижелудочным введением холестерина и мерказолила, во всех случаях в гепатоцитах наблюдали начальные изменения по типу жировой капельной дистрофии по сравнению с контролем (рис. 5 и 6).

У крыс, получавших ВКЛКЭС в дозе 500 мг/кг, аналогичные изменения в гепатоцитах наблюдались лишь в одном случае из пяти (рис. 7).

Результаты, полученные в трех сериях опытов, установили, что ВКЛКЭС в дозе 500 мг/кг обладает гиполлипидемическим и гипогликемическим действием. По гиполлипидемической активности исследуемый экстракт соответствовал аналогичной активности растительного гиполлипидемического средства «Вазоспонин»®.

Выявленный эффект, по-видимому, обусловлен наличием в исследуемом экстракте полифенолов, которые, по данным литературы, проявляют антиоксидантную, гипохоле-

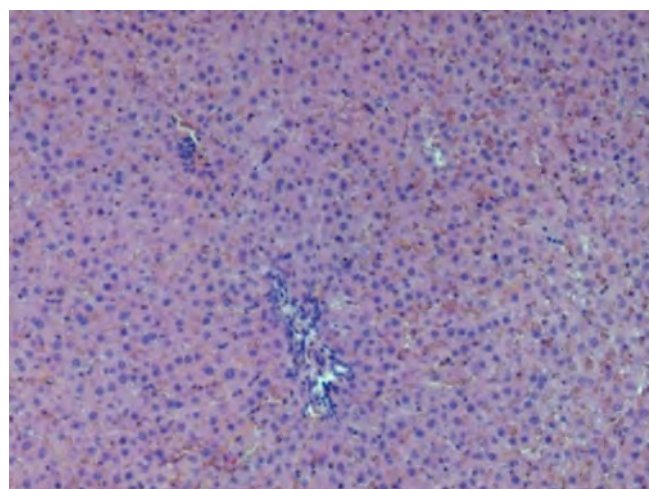


РИС. 5. Морфологическое строение печени крысы (контроль). Увеличение $\times 100$

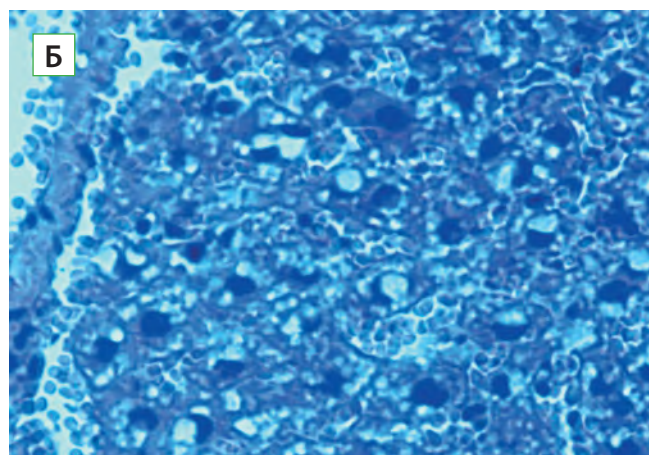
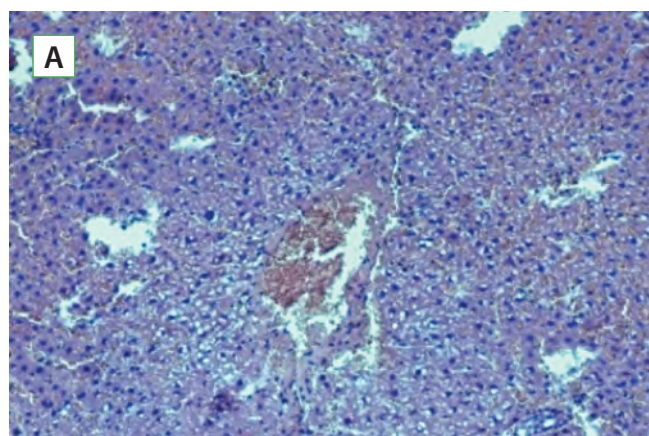


РИС. 6. Морфологическое строение печени крысы на модели алиментарной гиперлипидемии: увеличение А $\times 100$, Б $\times 400$

стеринемическую и антидиабетическую активность. Лекарственные средства, содержащие полифенолы, широко используются в терапии метаболического синдрома, сочетающего ги-

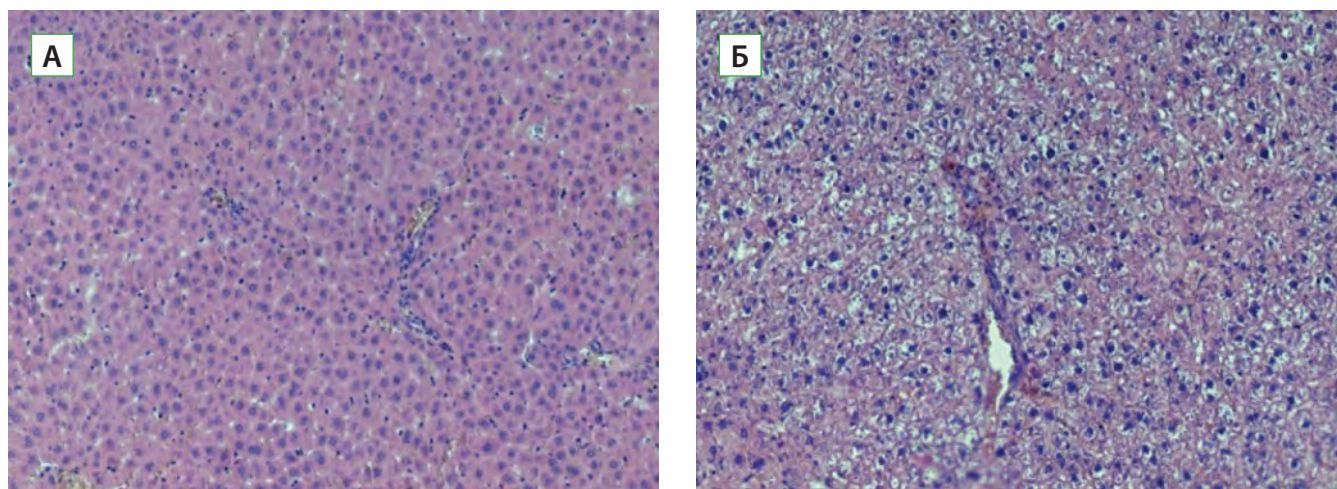


РИС. 7. Морфологическое строение печени крысы, получавшей ВЛКЭС в дозе 500 мг/кг: увеличение А $\times 100$, Б $\times 100$

пертонию, диабет, гиперлипидемию, а также сердечно-сосудистые заболевания и инсульт [11–15].

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследований, полученные на клинически здоровых крысах и с экспериментально воспроизведенной гиперлипидемией, вызванной введением Твина-80 и холестерина, свидетельствуют, что ВЛКЭС при введении в желудок в дозе 500 мг/кг обладает гиполлипидемическим и гипогликемическим действием и может быть рекомендован в комплексной терапии метаболического синдрома.

Исследования выполнены в соответствии с НИР ФГБНУ ВИЛАР по теме: «Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ и фармацевтических композиций на их основе» (регистрационный номер темы 122022600102–6, шифр темы FGUU-2022-0010)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet. *Метаболический синдром* // *The Lancet*. – V. 365(9468), 16–22 April 2005. – P. 1415–1428 (DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7).
2. Калашникова М.Ф. *Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. – 2013. – №6(55). – С. 52–63.
3. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. *Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2018. – №14(5). – С. 757–764.
4. Буторова М.С. *Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал*. – М., 2001. – Т. 9, – №2. – С. 56–59.
5. Бокарев И.Н. *Метаболический синдром // Клиническая медицина*. – 2014. – №8. – С. 71–76.
6. Лупанова И.А., Крепкова Л.В., Ферубко Е.В., Трумпе Т.Е., Бортникова В.В., Бабенко А.Н., Курманова Е.Н., Фатеева Т.В., Мизина П.Г., Сидельников Н.И. // *Новые лекарственные средства растительного происхождения ВИЛАР*. – М.: ФГБНУ ВИЛАР, 2021. – 160 с.

7. Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Кузина О.С., Боровкова М.В., Джавахян М.А. Доклиническое изучение безопасности капсул, созданных на основе винограда листьев красных экстракта сухого // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – №11. – С. 45–50.
8. Дул В.Н., Даргаева Т.Д., Копытько Я.Ф., Сокольская Т.А. Изучение состава фенольных веществ красных листьев винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) методом ВЭЖХ // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2014. – №3. – С. 33–36.
9. Лемясева С.В., Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Бабенко А.Н., Кузина О.С., Дул В.Н. Исследование гиполипидемической активности винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) листьев красных экстракта сухого // Сборник материалов юбилейной международной научной конференции ФГБНУ ВИЛАР. – М., 2021. – С. 574–578 (DOI: 10.52101/9785870191003_2021_574).
10. Поляков Л.М., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Русских Г.С., Биушкина Н.Г., Клиникова М.Г., Мжельская М.М., Непомнящих Р.Д., Пичигин В.И., Южик Е.И. Показатели липидного обмена и белковый состав липопротеинов плазмы крови гипотиреодных крыс при экспериментальной гиперхолестеринемии // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10 (часть 2). – С. 342–345.
11. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Пушино: Synchronbook, 2013. – 310 с.
12. Барабой В.А. Фенольные соединения виноградской лозы: структура, антиоксидантная активность, применение // *Biotechnology Acta*. – 2009. – Т. 2. – №2. – С. 67–69.
13. Richard A. Dixon, De-Yu Xie, Shashi B. Sharma. Proanthocyanidins – A final frontier in flavonoid research? // *New Phytol*. 2005 Jan; 165(1): 9–28 (DOI: 10.1111/j.1469-8137.2004.01217).
14. Nassiri-Asl M., Hosseinzadeh H. Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds // *Phytother. Res*. 2009; 23(9): 1197–1204 (DOI: 10.1002/ptr.2761).
15. Yu Nie, Stephen R. Stürzenbaum. Proanthocyanidins of Natural Origin: Molecular Mechanisms and Implications for Lipid Disorder and Aging-Associated Disease // *Adv. Nutr*. 2019 May 1; 10(3): 464–478 (DOI: 10.1093/advances/nty118).

NEW POSSIBILITIES FOR THE USE OF DRY EXTRACT OF *VITIS VINIFERA* L.

S.V. Lemyaseva, L.V. Krepkova, A.N. Babenko, M.V. Borovkova, O.S. Kuzina

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

*The results of experimental study of hypolipidemic activity of dry extract from red leaves of cultivated grapes (*Vitis vinifera* L.) are presented in the article. It was shown that the studied extract at a dose of 500 mg/kg when injected into the stomach of normolipid rats and with experimentally reproduced Twin and alimentary hyperlipidemia, reduced the lipid and glucose content in the blood serum of experimental animals. The obtained results allow to recommend it as a part of complex therapy of metabolic syndrome.*

Keywords: dry extract, *Vitis vinifera* L., lipid-lowering activity, metabolic syndrome, hyperlipidemia model

УДК 615.065

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.55.18.005>

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ФАРМАКОНАДЗОРА В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

А.А. Таубэ, канд. фарм. наук, доцент кафедры экономики и управления, Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Минздрава РФ, ведущий научный сотрудник ЦПК НИР, Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава РФ, Aleksandra.taube@pharminnotech.com

Причины низкого репортирования медработниками были условно разделены на три категории. Первая категория связана с низким уровнем развития системы фармаконадзора в РФ: врачи недостаточно проинформированы о системе ФН; врачи недооценивают значение своих наблюдений и опыта в системе здравоохранения; существуют определенные сложности выявления нежелательных реакций. Вторая категория – особенности системы здравоохранения в РФ в целом. Наблюдение пациента у разных специалистов в системах обязательного и дополнительного медицинского страхования, занесение данных в разные медицинские карты и регистры, обращение пациента к разным специалистам по разным причинам приводят к тому, что у врача нет полной информации о пациенте. Третья категория – это причины, обусловленные личностью самого врача: врач опасается наказания при развитии НР как от руководства, так и со стороны пациента. Если пациент узнает, что НР возникли по причине врачебного назначения, возможны жалобы и судебные иски. Врач не хочет затрачивать дополнительное время на процедуры, связанные с оформлением спонтанных сообщений.

Предложены подходы по стимулированию репортирования медицинскими работниками спонтанных сообщений о нежелательных

реакциях на прием лекарственных препаратов.

Ключевые слова: нежелательная реакция, надлежащая практика фармаконадзора, медицинское учреждение, спонтанное сообщение, система качества

Деятельность по фармаконадзору направлена на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов [1]. Как институт глобальная система фармаконадзора (ФН) под эгидой ВОЗ существует с конца 60-х годов XX столетия. Государства – члены ВОЗ прилагают совместные усилия для определения возможной связи между применением лекарственных средств (ЛС) и побочными эффектами [2]. Надлежащая практика ФН введена в РФ в 2016 году. Национальные системы здравоохранения оценивают ЛС с точки зрения выделяемого бюджета. Например, французское Национальное агентство по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения оценивает половину госпитализаций, возникающих по причине серьезных нежелательных реакций (СНР), как предотвратимые, поскольку СНР относились к предвиденным, то есть были внесены в общую характеристику лекарственного препарата

(ОХЛП) и листок-вкладыш (ЛВ) [3]. По оценке ВОЗ, побочные реакции на лекарства занимают 4–6-е место среди основных причин смертности в США [4]. Процент госпитализаций из-за побочных реакций на лекарственные препараты (ЛП) в среднем в мире составляет около 10%. Некоторые страны тратят до 15–20% больничного бюджета на лечение лекарственных осложнений. Но важность деятельности по ФН, конечно, состоит не только исключительно в финансовой стороне системы здравоохранения, но и в этических и социальных аспектах. Задача государства – контролировать соотношение «польза – риск» каждого ЛП при применении для отдельного индивида и общества в целом.

Факторы возникновения риска могут быть лекарственные и нелекарственные (табл. 1).

Лекарственные факторы возникновения риска зависят от природы фармацевтической субстанции, механизма терапевтического действия, пути введения, лекарственной формы и прочего. Нелекарственные факторы могут быть связаны с пациентом или не связаны. К ним относятся генетические особенности пациента, возраст, пол [5], образ жизни, привычки, сопутствующие заболевания. Риск значительно возрастает при назначении нескольких препаратов, возможны межлекарственные взаимодействия различного

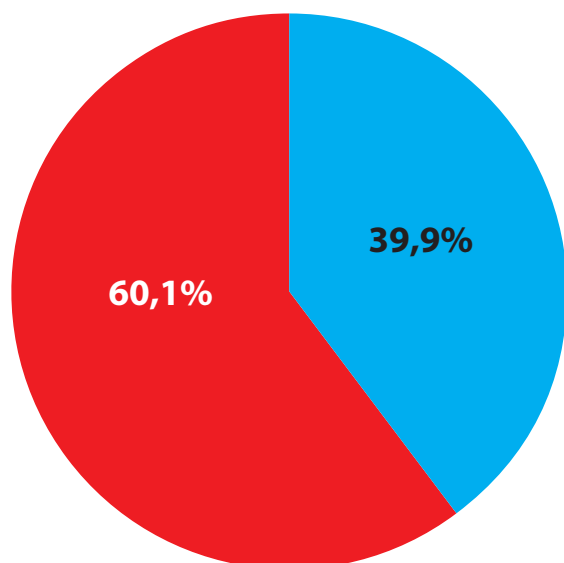
характера, синергия, антагонизм [6]. Назначение «off-label» само по себе не является нарушением [7]. Нигде в мире не регламентируется обязательное применение ЛП в рамках утвержденных назначений. Тем не менее при назначениях «off-label» сложнее идентифицировать сигнал [8]. Исследования назначений «off-label» показали, что в среднем порядка 21% назначений происходит вне утвержденных показаний [9]. В педиатрической популяции [Shah S.S., Hall M., Goodman D.M., et al. Off-label Drug Use in Hospitalized Children, 2007] и в отделениях интенсивной терапии [Lat I., Micek S., Janzen J., et al., 2011] этот процент значительно выше. Назначения ЛП «не по прямому назначению» в целом увеличились за последние два десятилетия [10]. Исследования на основе опросов фармацевтов и врачей показали, что в основном ЛП назначаются «off-label» в педиатрии, биологических препаратах, таких как ритуксимаб и rFVIIa, при психических расстройствах [10].

Ошибки дозирования могут быть результатом воздействия различных условий: связаны с особенностями пациента: генетическими, возрастными, полом, коморбидными состояниями, а также с низкой приверженностью пациента к лечению – нарушением режима дозирования и продолжительности курса

Таблица 1

ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Лекарственные факторы	Нелекарственные факторы
Природа ЛС	Генетические
Лекарственная форма	Возраст, пол, образ жизни, привычки
Механизм действия	Полипрагмазия
Путь введения	Межлекарственные взаимодействия
	Назначения «off-label»
	Ошибки дозирования



■ Мужчины 6 012 804
 ■ Женщины 9 056 566

РИС. 1. Распределение нежелательных реакций по полу в 1967–2018 гг. (Sarah Watsom, et al., 2019)

терапии. Проанализированы [11] данные более 18 миллионов отчетов по международному мониторингу лекарственных средств, собранные в VigiBase в период с 1967-го по 2018 год. Оказалось, что более 60% отчетов касались детей и взрослых женского пола (рис. 1). При этом СНР больше фиксировались у мужчин [12].

Причинно-следственная связь между приемом ЛП и возникновением острых нежелательных явлений (НЯ), потенциальных НР типа А, возникающих непосредственно после приема ЛП, определить достаточно легко.

Например, развитие острой гипотензии, потеря сознания и шок могут произойти после приема препарата терипаратид – сразу же или через несколько часов (PMDA, 2018). Доказать риск возникновения врожденных пороков развития при применении тиамазола во время беременности уже сложнее. Только через несколько десятилетий применения удалось подтвердить риск развития почечной недостаточности (FDA, 2019) в результате применения блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. В табл. 2 приведен пример, сколько времени понадобилось, чтобы подтвердить ПСС. В первом случае – 13 лет, во втором – 6 лет.

Также сложно определить редкие НР. Статистически не менее 30 тыс. человек должны пройти лечение ЛП, чтобы выявить одного пациента с НР, частота которой составляет 1 на 10 тыс. человек, прошедших терапию [12]. Поэтому, несомненно, важным является сбор сигналов о НЯ на глобальном уровне. Наличие большого объема данных помогает выявить самые различные НР.

Цель: определить ключевые точки для оптимизации системы фармаконадзора в медицинских организациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовались нормативные правовые акты, регулирующие качество оказания

Таблица 2

СРОКИ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ

МНН	НЛР	Год начала применения	Год внесения изменений
Терфенадин	Фатальные нарушения сердечного ритма	1985	1998
Циклофосфамид	Синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз	1995	2001

медицинских услуг в медицинских организациях и безопасность медицинской деятельности: федеральный закон №323-ФЗ [13] (ст. 87 и 90), приказ Минздрава России от 31.07.2020 №785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [14], приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [15], приказ МЗ РФ №1071 [16], письмо Росздравнадзора от 17.02.2020 №02И-313/20 о критериях оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору [17] и информация о деятельности уполномоченного органа государственной власти по приему сообщений о нежелательных реакциях от субъектов рынка обращения лекарственных средств. Поиск нормативных правовых актов проводился с применением справочной правовой системы «Консультант Плюс», научных публикаций – в системах eLibrary, PubMed, Scopus, ScienceDirect.

Методами исследования были выбраны логические ретроспективные и проспективные методы анализа, системный подход.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В РФ подача спонтанных сообщений в медицинских учреждениях регламентируется приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» [16]. В каждом медицинском учреждении утверждены внутренние документы по ФН. В рекомендованную форму извещения, размещенную на сайте Росздравнадзора, входят обязательные сведения для идентификации сигнала.

Со вступлением в действие федерального закона №323-ФЗ [13] медицинским организациям была вменена обязанность по организации

и осуществлению внутреннего контроля. Однако единых нормативных требований к этому виду деятельности на законодательном уровне установлено не было [18].

В соответствии с приказом Минздрава России от 31.07.2020 №785н [14], внутренний контроль включает следующие мероприятия:

- учет нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности (фактов и обстоятельств, создающих угрозу причинения или повлекших причинение вреда жизни и здоровью граждан и (или) медицинских работников, а также приведших к удлинению сроков оказания медицинской помощи);
- анализ информации о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов, сообщаемой медицинской организацией в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.

Письмо Росздравнадзора от 17.02.2020 №02И-313/20 разъясняет, что в число определяемых критериев входит показатель «среднее число выявляемых нежелательных реакций, количество сообщений, направленных в Росздравнадзор». Однако не конкретизирует средние цифры, каким образом они должны рассчитываться и как будут влиять на оценку деятельности медицинского учреждения.

По информации регуляторных агентств США и Великобритании, количество сообщений, ежегодно направляемых в регуляторные органы указанных стран, составляет 72

и 40 сообщений на 100 тыс. населения соответственно. В России средний показатель установлен на уровне 9 сообщений на 100 тыс. населения [19]. В 2020 году в обновленную базу данных «Фармаконадзор 2.0» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора поступило и рассмотрено 58 495 сообщений субъектов обращения лекарственных средств о нежелательных реакциях и терапевтической неэффективности при применении лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории РФ [20], то есть 40,6 сообщения на 100 тыс. жителей. Таким образом, обозначенный норматив выполняется, следовательно, за последние годы система фармаконадзора стала работать эффективнее по сравнению с предыдущим периодом [21,22]. При этом следует отметить, что доля спонтанных сообщений о НР со стороны медицинских учреждений остается низкой, варьирует от региона к региону [23]. Проведенные исследования [24] показали, что уровень знаний по системе ФН среди врачей остается низким.

Причины низкого репортирования медиками были условно разделены на три категории. Первая категория связана с низким уровнем развития системы ФН в РФ: врачи недостаточно проинформированы о системе ФН; врачи недооценивают значение своих наблюдений и опыта в системе здравоохранения; существуют определенные сложности выявления НЯ. 80% репортируемых НЯ – реакции немедленного типа А – острые, и только 20% – остальные отсроченные реакции. Медицинские работники не хотят брать на себя ответственность за выявление причинно-следственной связи между приемом ЛП и возникновением НЯ.

Вторая категория – особенности системы здравоохранения в РФ в целом. Наблюдение пациента у разных специалистов в системах обязательного и дополнительного медицинского страхования, занесение данных в разные

медицинские карты и регистры, обращение пациента к разным специалистам по разным причинам приводят к тому, что у врача нет полной информации о пациенте. Зачастую НЯ трактуются как самостоятельные заболевания, а не как НР.

Третья категория – это причины, обусловленные личностью самого врача: врач опасается наказания при развитии НР как от руководства, так и со стороны пациента. Если пациент узнает, что НР возникли по причине врачебного назначения, возможны жалобы и судебные иски. И наконец, врач не хочет затрачивать дополнительное время на процедуры, связанные с оформлением спонтанных сообщений.

ВЫВОДЫ

1. Необходимо повышение фармаконадзорной грамотности врачей и среднего медицинского персонала в рамках как непрерывного последипломного образования, так и на медицинских факультетах при подготовке врачей. Следует уделять больше часов фармаконадзору по клинической фармакологии, вводить отдельные дисциплины по системе фармаконадзора, разработать стандарты преподавания фармаконадзора.

2. В ФН главное звено – спонтанное репортирование. Сигналы – это гипотезы, которые могут быть опровергнуты или подтверждены. Спонтанные сообщения являются одним из основных источников доказательств для обнаружения и оценки сигналов. Необходимо разъяснять медицинским работникам значимость передачи сигналов от каждого из них для получения больших массивов данных, которые позволят идентифицировать сигнал на раннем этапе.

3. Активизация в медицинском сообществе обсуждения вопросов фармаконадзора, разбор отдельных случаев, обмен мнениями.

В данном случае роль врача – клинического фармаколога – ключевая.

4. Внедрение механизмов мотивирования врачей к выявлению НЯ – как нематериальных, то есть разъясняя важность каждого врача в глобальном мониторинге безопасности ЛС, так и материальных.

5. Введение критериев количества поданных спонтанных сообщений в опросные листы по функционированию системы качества в медицинской организации. Количественные показатели должны рассчитываться в результате многофакторного анализа медицинского учреждения.

6. Разработать и законодательно внедрить четкие критерии выполнения требований надлежащей практики фармаконадзора в медицинских учреждениях. Совершенствовать систему обеспечения лекарственной безопасности путем внедрения новых стандартов.

7. Внедрение в практическую деятельность медицинских учреждений систем поддержки принятия врачебных решений и прогнозирования рисков применения ЛП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об обращении лекарственных средств».
2. <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/> (дата доступа 19.04.2022).
3. <https://www.emergobyul.com/resources/europe/french-agency-safety-health-products>
4. <https://ansm.sante.fr/> (дата доступа 19.04.2022).
5. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата доступа 19.04.2022).
6. Lapeyre-Mestre M. *Considering sex-specific adverse drug reactions should be a priority in pharmacovigilance and pharmacoepidemiological studies* // *EClinical Medicine*. – 2019. – V. 17(12): 100216 (<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.11.009>).
7. Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив*. – 2016. – 88 (12): 94–102.
8. Aronson J.K., Ferner R.E. *Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology* // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2017. – 83(12): 2615–2625 (<http://www.bjcp-journal.com>. DOI: 10.1111/bcp.13394).
9. Pages N., Bounabi A., Boussaha I., Ndiaye M., Portefaix A., Simeon G., Guy C., et al. *Agreement between a regional pharmacovigilance centre and an adjudication committee regarding drug adverse reactions on a cohort of hospitalised children* // *Therapie*. – 2021 Dec 24; S0040–5957 (21) 00266–3 (DOI: 10.1016/j.therap.2021.12.014).
10. Гиляревский С.Р. Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020; 16(2): 324–334 (DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-14).
11. Sweileh Waleed M. *Global research publications on systemic use of off-label and unlicensed drugs – A bibliometric analysis (1990-2020)* // *International Journal of Risk and Safety in Medicine*. – 2022; – 33(1): 77–89 (DOI 10.3233/JRS-210012).
12. Watson S., Caster O., Rochon P., Ruijter H. *Reported adverse drug reactions in women and men – Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century* // *EClinical Medicine*. – 2019; 7:100188 (<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.001>).
13. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.

- pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата доступа 19.04.2022)
14. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 10.04.2022).
 15. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 №785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» (зарегистрирован в Минюсте России 02.10.2020 №60192).
 16. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
 17. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».
 18. Письмо Росздравнадзора от 17.02.2020 №02И-313/20 «Критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору».
 19. Кучин Н.Е., Тюков Ю.А. Аналитическая оценка развития системы внутреннего контроля качества и место в управлении медицинской организацией // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2021. – №2. – С. 453–484 (DOI 10.24412/2312-2935-2021-2-453-484).
 20. Кудрявцева Е.М., Горелов К.В. Проведение фармаконадзора в медицинских организациях // *Вестник Росздравнадзора*. – 2021. – №2. – С. 53–57.
 21. Самойлова А.В., Кудрявцева Е.М. Совершенствование государственной системы контроля качества лекарственных средств в Российской Федерации // *Вестник Росздравнадзора*. – 2021. – №4. – С. 17–28.
 22. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., Муслимова О.В., Крысанова В.С., Демченкова Е.Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2019; 7(3): 109–119 (<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>).
 23. Романов Б.К., Крашенинников А.Е. Типологизация проблем в российской системе фармаконадзора // *Сеченовский вестник*. – 2018. – №3(33). – С. 59–63.
 24. Перова Н.Н., Рябчунова Л.В., Головина В.Н. Развитие службы фармаконадзора в медицинских организациях Воронежской области // *Многопрофильный стационар*. – 2019. – 6(1): 37–43.
 25. Иванов И.В., Минулин И.Б., Шелухин А.М. Результаты мероприятий по внутреннему контролю качества медицинской деятельности в части обеспечения лекарственной безопасности в стационарах // *Вестник Росздравнадзора*. – 2018. – №4. – С. 27–31.

GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES IN MEDICAL ORGANIZATIONS

A.A. Taube

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

The reasons for the low reporting by health workers were conditionally divided into three categories. The first category is associated with the low level of development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation: doctors are not sufficiently informed about the pharmacovigilance system; doctors

underestimate their own importance, their observations and experience in the health care system; there are certain difficulties in identifying unwanted reactions. The second category is the features of the healthcare system in the Russian Federation as a whole. Observation of a patient by different specialists in the systems of compulsory and additional health insurance, entering data into different medical records and registers, referring the patient to different specialists for various reasons, lead to the fact that the doctor does not have complete information about the patient. The third category is the reasons due to the personality of the doctor himself – the doctor is afraid of punishment in the development of adverse reaction both from the management and from the patient. If the patient finds out that adverse reaction has arisen due to a medical prescription, complaints and lawsuits are possible. The doctor does not want to spend extra time on procedures related to the processing of spontaneous reports. Approaches have been proposed to encourage medical workers to report spontaneous reports of adverse drug reactions.

Keywords: adverse reaction, Good Pharmacovigilance Practices, medical institution, spontaneous reporting, quality system

УДК 615.454.122:004.413.4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.24.22.006>

ОЦЕНКА РИСКОВ В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ

Р.А. Фахриев, аспирант, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, fakhriev@tatpharm.ru

А.Н. Анисимов, канд. техн. наук, заместитель генерального директора АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань, anisimov@tatpharm.ru

С.Н. Егорова, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Svetlana.egorova@kazangmu.ru

Приведены результаты анализа рисков для качества офтальмологического геля, обусловленных составом фармацевтической композиции. В исследовании использован метод предварительного анализа факторов опасности (РНА). Определены и охарактеризованы виды рисков: фармакотерапевтические, токсикологические, фармацевтические, микробиологические, эргономические. Для оценки риска в отношении эффективности, безопасности, качества и производства лекарственного препарата сформулированы критерии вероятности воздействия опасности и тяжести последствий воздействия опасности. Установлены показатели качества офтальмологического геля, выход за пределы которых вызывает риски низкого (прозрачность), среднего (осмоляльность, вязкость) и высокого (рН, механические включения, размер частиц, металлические частицы, стерильность) уровня опасности. Охарактеризованы последствия риска при нарушении рекомендуемых норм.

Ключевые слова: офтальмологический гель, анализ рисков

Офтальмологические гели предназначены для нанесения на конъюнктиву, веки и роговицу глаза [1] и являются перспективной лекарствен-

ной формой (ЛФ) вследствие простоты применения и обеспечения пролонгированного действия лекарственного препарата (ЛП), а также вследствие прозрачной текстуры, не ограничивающей видимость (в отличие от других мягких ЛФ). Основа офтальмологического геля, составляющая в большинстве рецептур более 99% массы ЛП, должна обеспечивать биоадгезию, фармакотерапевтическую эффективность и стабильность ЛП, быть безопасной (не раздражать ткани глаза), совместимой с активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) и материалом первичной упаковки, экономически доступной, а также иметь необходимые потребительские свойства в отношении прозрачности, комфортности ощущений при использовании ЛП, удобства дозирования и хранения. В идеале с позиций биофармации основа офтальмологического геля должна восстанавливать состояние тканей глаза, т. е. обладать собственным репаративным и (при необходимости) противовоспалительным действием. При фармацевтической разработке ЛП следует проводить анализ рисков для качества, оценивая вероятность и тяжесть опасностей, в т. ч. обусловленных составом композиции ЛП [2].

Целью исследования явился анализ рисков для качества офтальмологического геля, обусловленных составом композиции ЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ рисков проводили методом предварительного анализа факторов опасности (Preliminary Hazard Analysis – PHA), основанном на «применении накопленного опыта или знаний по опасностям и (или) несоответствиям с целью выявления других факторов опасности, которые могут быть причиной вреда, а также с целью оценки их вероятности для рассматриваемой продукции» [3].

Исследование включало: идентификацию групп опасностей, определение критических параметров качества согласно ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы» [1] и данных научной литературы, качественную оценку возможных последствий и классификацию их тяжести.

Значения рисков рассчитывали по формуле:

$$R = P \times S,$$

где R – риск, баллы; P – вероятность возникновения опасности, баллы; S – серьезность последствий воздействия опасности, баллы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Посредством логического анализа были выделены виды рисков при фармацевтической разработке офтальмологического геля, обусловленные составом композиции:

- фармакотерапевтические (снижение эффективности ЛП) (ФЛ),

- токсикологические (местные токсические эффекты) (Т),
- фармацевтические (физико-химическая и химическая несовместимость ингредиентов и нестабильность композиции, ухудшение технологических свойств) (ФЦ),
- микробиологические (микробная обсемененность композиции в процессе производства, хранения и использования) (М),
- эргономические (неудобство и дискомфорт при использовании) (Э).

Кроме вышеперечисленных, при выборе состава вспомогательных веществ (ВВ) следует предусмотреть экономические риски, обусловленные недоступностью или неконкурентно высокой стоимостью ингредиентов на динамично изменяющемся фармацевтическом рынке, однако, как правило, данный вид рисков рассматривается не в рамках PHA, а на последующих этапах создания композиции.

Для теоретической оценки риска в отношении эффективности, безопасности, качества и производства ЛП сформулированы критерии вероятности воздействия опасности P (табл. 1) и тяжести последствий воздействия опасности S (табл. 2).

Следует отметить, что фармакологические, токсикологические, фармацевтические и микробиологические риски могут приводить к последствиям различной степени тяжести: критическим – не обеспечивать фармацевтическое качество при производстве, но способным корректироваться изменением состава ВВ и (или) технологии, или

Таблица 1

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОПАСНОСТИ

Значение P, баллы	Вероятность	Описание
1	Умеренная	Маловероятно, но опасность может возникнуть
2	Значительная	Вероятность возникновения опасности высокая
3	Очень высокая	Опасность неизбежна

Таблица 2

КЛАССИФИКАЦИИ ТЯЖЕСТИ ПОСЛЕДСТВИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОПАСНОСТИ

Значение S, баллы	Последствия воздействия опасности	Описание последствия опасности для производства и (или) потребителей	Виды рисков
1	Умеренные	Свойства ЛП ухудшаются, но не создают угрозы здоровью потребителей и (или) производству ЛП	Т, Э
2	Критические	Свойства ЛП не обеспечивают фармацевтическое качество при производстве	ФЛ, Т, ФЦ, М
3	Катастрофические	Свойства ЛП создают угрозу здоровью потребителей и приводят к отказу в регистрации ЛП	ФЛ, Т, ФЦ, М

к катастрофическим – создающим угрозу здоровью потребителей.

При рассчитанных значениях R: 1 балл – уровень риска считали низким, от 2 до 4 баллов – средним, от 6 до 9 баллов – высоким.

Результаты оценки рисков для качества и тяжести последствий изменения параметров качества офтальмологического геля представлены в табл. 3.

Прозрачность офтальмологических гелей необходима для выполнения глазом оптической функции. Прозрачная текстура, не ограничивающая видимость, необходима гелям, применяющимся длительно, например, для увлажнения при синдроме сухого глаза, или же при хронических заболеваниях (глаукома). Для офтальмологических гелей, назначаемых на курс лечения (противовирусных, антимикробных, противовоспалительных и др.) прозрачность является желательным, но не критическим потребительским свойством. Прозрачность обеспечивается прежде всего выбором полимера-гелеобразователя и его концентрацией.

Осмоляльность характеризует осмотическое давление, создаваемое гелем. Данный критерий не регламентирован для офтальмологических гелей, однако при фармацевтической разработке целесообразно учитывать рекомендуемый ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные

лекарственные формы» показатель для глазных капель – в пределах осмоляльности 0,6–2,0% раствора натрия хлорида [1], а также осмоляльность слезной жидкости (300–310 мОсм/л) [4]. Значительные отклонения от этого диапазона, особенно в сторону превышения, вызывают как дискомфорт (жжение, болевые ощущения), так и местнораздражающее действие. В настоящее время для обеспечения осмоляльности офтальмологических гелей наиболее часто используется сорбитол [5].

Значение **pH** офтальмологических гелей должно быть близко к pH слезной жидкости 7,4 (3,5–8,5) [1]; за пределами этого диапазона пациент ощущает боль, жжение и дискомфорт. Регуляторы pH, в том числе буферные системы, могут дополнительно выполнять фармацевтико-технологическую функцию стабилизаторов, предотвращающих гидролиз АФИ в геле. В то же время следует учитывать возможность их химического и физико-химического взаимодействия с компонентами слезной жидкости и ЛП и, как следствие, изменение растворимости и стабильности АФИ.

Вязкость офтальмологических гелей обеспечивает удобство дозирования, длительность контакта с поверхностью глаза и пролонгированное действие ЛП. Вязкость является фактором риска в фармацевтико-технологическом аспекте – на стадиях перемешивания,

**ОЦЕНКА РИСКОВ ДЛЯ КАЧЕСТВА И ТЯЖЕСТИ ПОСЛЕДСТВИЙ ИЗМЕНЕНИЯ
ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ**

Критический параметр качества	Нормы качества	P	S	R	Вид риска	Последствия риска при нарушении рекомендуемых норм
Прозрачность	Прозрачный	1	1	1	Э	Ухудшение потребительских свойств
Осмоляльность	В пределах осмоляльности 0,6–2,0% раствора натрия хлорида [1] 300–310 мОсм/л [4]	1	2	2	Э, Т	Болевые ощущения, местнораздражающее действие
pH	3,5–8,5 [1]	2	3	6	Э, Т, ФЦ	Болевые ощущения, местнораздражающее действие, изменение растворимости и стабильности компонентов геля
Вязкость	Динамическая вязкость при 37°C: от 0,17 до 1,12 Па·с при 30 с-1 и от 0,045 до 0,25 Па·с при 1000 с-1 [7]	2	2	4	ФЦ, Э	Затруднения при технологическом процессе (перемешивание, перекачивание по трубам, фасовка и дозирование), ухудшение биоадгезии и потребительских свойств
Механические включения	Не допускаются [1], [8]	2	3	6	ФЛ, Т, ФЦ, Э	Травма тканей глаза, болевые ощущения, местнораздражающее действие, ухудшение биодоступности, эффективности и реологических свойств
Размер частиц	Для каждого образца, содержащего 10 мкг твердого АФИ, должно быть не более 20 частиц с максимальным размером более 25 мкм и из них не более 2 частиц с максимальным размером более 50 мкм, не допускается наличия частиц с максимальным размером более 90 мкм [1]					
Металлические частицы (при упаковке в металлические тубы)	В 10 тубах общее число металлических частиц, любой размер которых составляет 50 мкм и более, не превышает 150 во всех 30 тубах, и если не более чем в 3 тубах содержится более 8 частиц указанной величины (в каждой из туб) [1]					
Стерильность	Обязательна [1]	2	3	6	М, ФЛ, Т, ФЦ	Инфицирование, раздражение глаза, нарушение стабильности геля

перекачивания по трубам, фасовки, а также в фармакотерапевтическом и эргономическом отношении – излишняя вязкость при моргании глаз может вызвать затуманивание зрения и ощущение дискомфорта [6]. Рекомендуются следующие показатели динамической вязкости при температурах хранения и применения офтальмологических гелей: 0,5–3,5 Па·с при 30 с⁻¹ и 0,11–0,64 Па·с при 300 с⁻¹ (при температуре 25°C), 0,17–1,12 Па·с при 30 с⁻¹ и 0,045–0,25 Па·с при 1000 с⁻¹ (при температуре 37°C) [7]. Оптимальная вязкость достигается выбором полимера соответствующей природы и концентрации, однако следует учитывать риск изменения вязкости геля при введении регуляторов pH, а также риск химического и физико-химического взаимодействия полимера с другими ингредиентами ЛП.

Механические включения недопустимы в офтальмологических гелях [1], поскольку травмируют ткани глаза, вызывают болевые ощущения и местнораздражающее действие [8]. Источниками механических включений могут быть сырье, упаковка (внутренняя поверхность), технологическое оборудование, окружающая среда. Мероприятия по предотвращению риска попадания механических частиц в ЛФ должны быть предусмотрены при организации технологического процесса.

Размер частиц, а также **металлические частицы** (при упаковке в металлические тубы) являются критическими параметрами качества офтальмологических гелей [1]. Твердые частицы вызывают раздражение и травмируют ткани глаза. Размер частиц АФИ, вводимых в гели по суспензионному типу, определяет их скорость растворения, соответственно, биодоступность и эффективность ЛП. Кроме того, твердые частицы влияют на реологические свойства гелей в процессе производства, упаковки и при использовании [6].

Стерильность является обязательным требованием для офтальмологических гелей [1]; микробная контаминация может при-

вести к осложнениям при использовании ЛП, а также вызвать изменение свойств фармацевтической субстанции и показателей качества ЛП. Особенно важно обеспечение стерильности в многодозовых упаковках – тубах или капельницах, для которых необходимо на этапе фармацевтической разработки экспериментально обосновать два показателя срока годности: до вскрытия герметичной первичной упаковки и после вскрытия. Если АФИ не обладает антимикробным действием, достаточным для обеспечения стерильности ЛП в многодозовой упаковке при использовании, то в состав офтальмологического геля вводят **консерванты**, количественное содержание которых зависит от их природы. Необходимо обосновать содержание консервантов в геле, поскольку высокая концентрация может вызвать токсический эффект, а низкая – не окажет антимикробного действия, а также предусмотреть совместимость консервантов с компонентами геля и их стабильность в ЛП в течение срока годности.

В отношении всех факторов риска (осмолальность, pH, излишняя вязкость, частицы, консерванты), вызывающих местнораздражающее действие геля на глаз, следует отметить общее последствие воздействия – вызываемую ими защитную реакцию глаза в виде мигания и слезотечения, направленную на «смывание» инородного тела, что приводит к растворению офтальмологического геля, уменьшению концентрации АФИ и ослаблению пролонгированного эффекта ЛП [9].

ВЫВОДЫ

1. Методом предварительного анализа факторов опасности проведен анализ рисков для качества офтальмологического геля, обусловленных составом композиции ЛП.
2. Определены и охарактеризованы виды рисков: фармакотерапевтические, токсиколо-

гические, фармацевтические, микробиологические, эргономические.

3. Для оценки риска в отношении эффективности, безопасности, качества и производства ЛП сформулированы критерии вероятности воздействия опасности и тяжести последствий воздействия опасности.

4. Установлены показатели качества офтальмологического геля, выход за пределы которых вызывает риски низкого (прозрачность), среднего (осмоляльность, вязкость) и высокого (рН, механические включения, размер частиц, металлические частицы, стерильность) уровня опасности. Охарактеризованы последствия риска при нарушении рекомендуемых норм.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ОФС.1.4.1.0003.15 Глазные лекарственные формы [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharmascopeia.ru/ofs-1-4-1-0003-15-glaznye-lekarstvennye-formy/>.
2. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH «Фармацевтическая разработка» Q8 (r2) [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3614/>.
3. Руководство ICH Q9 по анализу рисков [Электронный ресурс]. – URL: <https://invar-project.ru/documents/chast-iii/2-ich-q9/#19>.
4. Егоров А.Е. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении синдрома «сухого глаза» // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2016. – №4. – С. 224–226.
5. Домнина Ю.М., Кедик С.А., Суслов В.В., Шняк Е.А. // Разработка состава и изучение характеристик офтальмологических гелей на основе карбомеров асгурол 974Р и Cadrol 980 // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3. – С. 48–50.
6. Bao Q., Burgess D.J. Perspectives on Physicochemical and In Vitro Profiling of Ophthalmic Ointments // Pharm. Res. – 2018. – №12. – P. 234. DOI: 10.1007/s11095-018-2513-3.
7. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Лапик И.В., Кречетов С.П. Современные аспекты создания глазных лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №4. – С. 64–70.
8. Олефир Ю.В., Боковикова Т.Н., Стронова Л.А., Герникова Е.П., Митькина Л.И., Манаева С.А., Пурим Ю.Б., Пичугин А.В. Определение видимых механических включений в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах // Ведомости Научного центра экспертизы лекарственных средств медицинского применения. – 2016. – №1. – С. 37–40.
9. Awwad S., Mohamed Ahmed A.H. A., Sharma G., Heng J.S., Khaw P.T., Brocchini S., Lockwood A. Principles of pharmacology in the eye // Br.J. Pharmacol. – 2017. – 174(23). – P. 4205–4223. DOI: 10.1111/bph.14024.

RISK ASSESSMENT IN RELATION TO QUALITY INDICATORS AT THE STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF OPHTHALMIC GEL

R.A. Fakhriev¹, A.N. Anisimov², S.N. Egorova¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² JSC «Tatchempharmpreparaty», Kazan, Russia

The results of the analysis of risks to the quality of ophthalmic gel caused by the compound of the pharmaceutical composition are presented. The study used the method of preliminary analysis of hazard

factors (PHA). The types of risks are identified and characterized: pharmacotherapeutic, toxicological, pharmaceutical, microbiological, ergonomic. To assess the risk in relation to the effectiveness, safety, quality and production of a medicinal product, criteria for the probability of exposure to danger and the severity of the consequences of exposure to danger are formulated. The quality indicators of ophthalmic gel have been established, going beyond which causes risks of low (transparency), medium (osmolality, viscosity) and high (pH, mechanical inclusions, particle size, metal particles, sterility) hazard levels. The consequences of risk in violation of recommended norms are characterized.

Keywords: ophthalmic gel, risk analysis

УДК 615.457

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.83.25.007>

ГЕЛИ ГЛАЗНЫЕ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ В РАМКАХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ

Д.А. Фадеева, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород, fadeeva@bsu.edu.ru

Е.Т. Жилыкова, доктор фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород, ezhilyakova@bsu.edu.ru

В.С. Казакова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород, kazakova@bsu.edu.ru

Л.А. Козубова, канд. биол. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород, kozubova@bsu.edu.ru

В.Ю. Павленко, ординатор Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород, 1138498@bsu.edu.ru

В статье рассмотрено современное состояние рынка офтальмологических лекарственных препаратов, определены преимущества гелевых препаратов перед глазными каплями при лечении большинства заболеваний передних отделов глаза. Установлено, что на рынке Российской Федерации присутствуют препараты (2% глазных лекарственных форм) в форме гелей репаративного действия, тогда как номенклатура гелей, производимых за рубежом, гораздо шире и включает противомикробные, противовирусные, противовоспалительные и другие средства.

Определена перспективность разработки новых офтальмологических препаратов в форме геля, особенно в области создания глазных гелей противомикробного и противовоспалительного действия в рамках программы активного импортозамещения.

Ключевые слова: глазные лекарственные формы, гель глазной, капли глазные, стабильность, вязкость, импортозамещение

Офтальмологические лекарственные формы были одним из наиболее важных и широко разрабатываемых направлений фармацевтической технологии на протяжении многих лет. Основной причиной постоянного повышенного интереса ученых к этим лекарственным формам является проблема низкой биодоступности лекарственного вещества после нанесения на глазное яблоко. Это вызвано, среди прочего, сложной анатомической структурой глаза, небольшой абсорбирующей поверхностью и низкой прозрачностью роговицы, липофильностью эпителия роговицы, метаболизмом, энзимоллизом, связыванием

препарата с белками, содержащимися в слезной жидкости, и защитными механизмами, а именно образованием слезы, миганием и эвакуацией вещества через носослезный канал [1,2]. Низкая емкость конъюнктивального мешка, то есть примерно 30 мкл без моргания, и вышеупомянутые защитные механизмы вызывают снижение концентрации лекарства в месте применения и сокращают время, в течение которого активные ингредиенты остаются в месте всасывания [3,4].

Глазные лекарственные формы в течение всей истории занимали особое место в медицине и фармации. Важнейшая роль зрения в обеспечении нормального существования человека обуславливает и особые требования к лекарственным препаратам, предназначенным для лечения офтальмологических заболеваний.

Наиболее распространенной глазной лекарственной формой являются капли. В настоящее время на рынке Российской Федерации преобладают именно они (рис. 1).

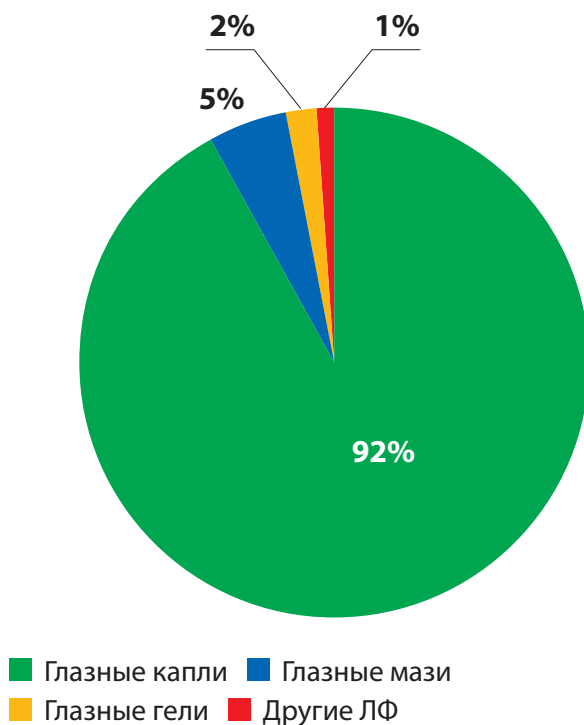


РИСУНОК 1. Распределение офтальмологических лекарственных средств по видам лекарственных форм

Однако, несмотря на большое количество достоинств, глазные капли не лишены недостатков, главное из которых – быстрое вымывание действующего вещества из конъюнктивального мешка в процессе моргания и эвакуация со слезной жидкостью. В связи с этим перспективной является разработка мягких лекарственных форм – мазей и гелей, которые лишены такого недостатка. В настоящее время все большую популярность завоевывают гели – гидрофильные лекарственные формы, обладающие рядом несомненных преимуществ.

Разработка офтальмологических лекарственных препаратов всегда сопряжена с проблемой быстрого вымывания активного компонента с поверхности глаза.

Возможными путями решения данной проблемы являются, с одной стороны, введение полимеров в состав для увеличения времени контакта действующего вещества с поверхностью роговицы и повышения биодоступности, а с другой стороны – введение в рецептуру вспомогательных веществ, усиливающих проникновение компонентов в ткань глаза (хелатирующие агенты, поверхностно-активные вещества и циклодекстрины) [1–5].

Лекарственные препараты, представляющие собой гели, являются перспективными для медицинской и фармацевтической отрасли, так как они обеспечивают необходимое фармакотерапевтическое действие, обладают большим количеством преимуществ перед мазями, при их нанесении на кожу и слизистые оболочки образуют тончайшие гладкие пленки, позволяющие достичь пролонгированности действия лекарственного препарата и др.

На современном фармацевтическом рынке присутствуют различные формы выпуска гелей, наиболее многочисленная группа – это гели для наружного и местного применения (рис. 2).

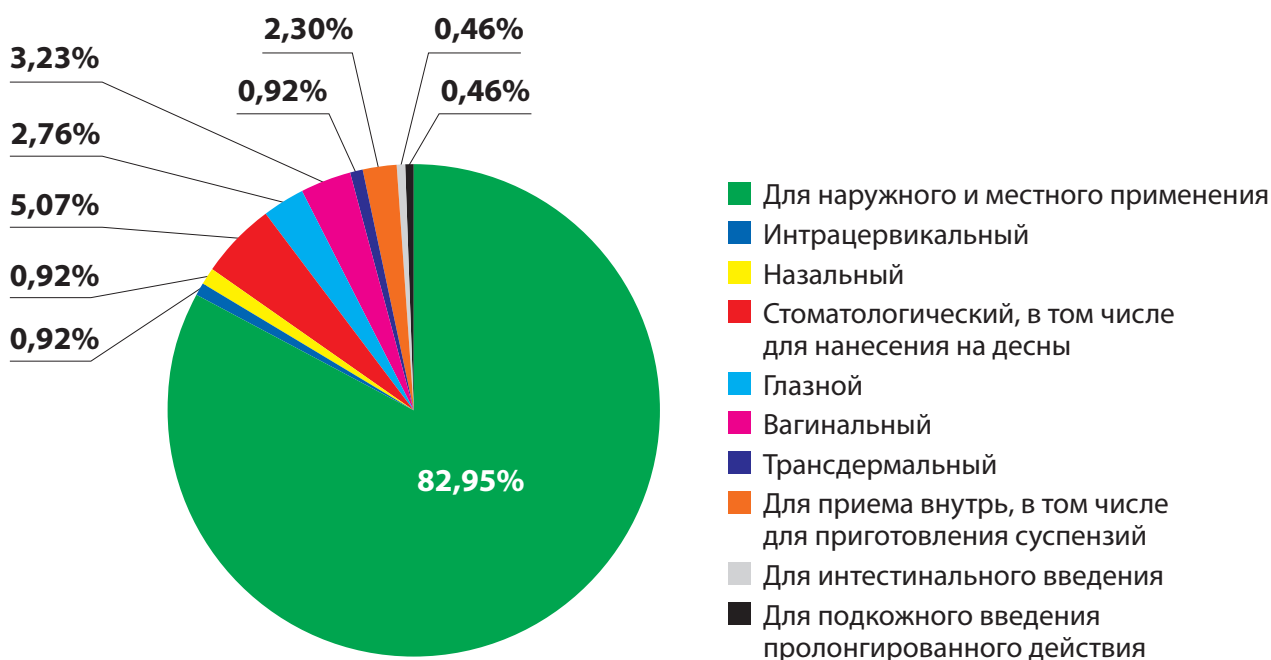


РИСУНОК 2. Формы выпуска гелей, зарегистрированные в Российской Федерации

Таблица 1

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ФОРМЕ ГЕЛЕЙ ГЛАЗНЫХ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

№ п/п	Торговое наименование	Действующее вещество	Фармакотерапевтическая группа	Вспомогательные вещества	Производитель	Страна производства
1	Декспантель®	декспантенол (50 мг / 1 г геля)	репарации тканевой стимулятор	карбомер, цетримид, трилон Б, натрия гидроксид, вода очищенная	АО «Татхимфармпрепараты»	Россия
2	Офтагель®	карбомер (2,5 мг / 1 г геля)	кератопротекторное средство	бензалкония хлорид, сорбитол, лизина моногидрат, натрия ацетат, поливиниловый спирт, вода для инъекций	АО «Сантэн»	Финляндия
3	Лакропос	карбомер (2 мг / 1 г геля)	кератопротекторное средство	сорбитол, цетримид, натрия гидроксид, динатрия эдетат, вода для инъекций	«Урсафарм Арцнаймиттель» ГмБХ	Германия
4	Видисик	карбомер (2 мг / 1 г геля)	кератопротекторное средство	цетримид, сорбитол, натрия гидроксид, вода для инъекций	ООО «Бауш Хелс»	Россия
5	Корнерегель	декспантенол (50 мг / 1 г геля)	репарации тканевой стимулятор	цетримид, динатрия эдетат, карбомер, натрия гидроксид, вода для инъекций	ООО «Бауш Хелс»	Россия
6	Солкосерил®	депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят (4,15 мг / 1 г геля)	репарации тканевой стимулятор	бензалкония хлорид, кармеллоза натрия, динатрия эдетата дигидрат, сорбитол, вода для инъекций	ООО «Майлан Фарма»	Россия

Таблица 2

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ФОРМЕ ГЕЛЕЙ ГЛАЗНЫХ,
ПРОИЗВОДИМЫЕ ЗА ПРЕДЕЛАМИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

№ п/п	Торговое наименование	Действующее вещество	Фармакотерапевтическая группа	Вспомогательные вещества	Производитель	Страна производства
1	Vitrasert	ганцикловир (0,15%)	противовирусное средство	карбомер, вода для инъекций, натрия гидроксид, маннитол	Amici Pharmaceuticals LLC	США
2	Zirgan	ганцикловир (0,15%)	противовирусное средство	карбомер, бензалкония хлорид, маннитол, вода, натрия гидроксид	Alliance Medical Products, Inc.	США
3	Theracyn Ophthalmic Gel	кислота хлорноватистая (0,007%), натрия гипохлорит (0,002%)	противомикробное средство (для ветеринарного применения)	вода, натрия-магния фторсиликат, натрия фосфат, натрия хлорид	Manna Pro Products, LLC	США
4	MicrocynVS Antimicrobial Ophthalmic Gel	кислота хлорноватистая (0,011%), натрия гипохлорит (0,005%)	противомикробное средство (для ветеринарного применения)	вода, натрия-магния фторсиликат, натрия фосфат, натрия хлорид	Sonoma Pharmaceuticals	США
5	Vetericyn	кислота хлорноватистая (0,01%)	противомикробное средство (для ветеринарного применения)	вода очищенная, натрия хлорид, натрия гипохлорит, дития-магния-натрия силикат, натрия бикарбонат, фосфаты, натрия сульфат	Innovacyn, Inc.	США
6	Loteprednol Eye Gel	лотепреднола этабонат (0,5%)	глюкокортикостероиды	борная кислота, натрия эдетат, глицерин, поликарбонил, пропиленгликоль, натрия хлорид, тилоксапол, вода, натрия гидроксид, бензалкония хлорид	Akorn, Inc.	Швейцария
7	Akten	лидокаина гидрохлорид (3,5%)	местные анестетики	гипромеллоза, натрия хлорид, натрия гидроксид / кислота хлороводородная, вода очищенная	Akorn, Inc.	США
8	TIMOPTIC-XE®	тимолола малеат (0,25% /0,5%)	бета-адреноблокаторы	геллановая камедь, триметамин, маннитол, вода для инъекций, бензододециния бромид	Bausch + Lomb	США
9	PILOPINE HS®	пилокарпина гидрохлорид (4%)	м-холиномиметики	карбопол 940, натрия эдетат, натрия гидроксид / кислота хлороводородная, вода очищенная	Alcon Laboratories, Inc.	США
10	LOTEMAX®	лотепреднола этабонат (0,5%)	глюкокортикостероиды	борная кислота, натрия эдетат, глицерин, поликарбонил, пропиленгликоль, натрия хлорид, тилоксапол, вода, натрия гидроксид, бензалкония хлорид	Bausch & Lomb	США

Гели находят широкое применение в стоматологической практике, при лечении ревматоидного артрита, атопического дерматита и других заболеваний [6–8]. Особую нишу занимают офтальмологические гели [3,9].

В Российской Федерации основные лекарственные препараты, применяемые в виде гелей в офтальмологии, относятся к регенерантам, репаратантам и кератопротекторным средствам, тогда как за рубежом (по данным сайтов <https://www.drugs.com> и <https://www.rxlist.com>) активно разрабатываются гели, содержащие АФС из других фармакотерапевтических групп (табл. 1, 2).

Помимо имеющихся лекарственных офтальмологических препаратов в виде гелей, на российском рынке существует ряд средств, которые также применяются в офтальмологии, но относятся к медицинским изделиям. Так, в номенклатурной классификации медицинских изделий имеется раздел «Медицинские изделия для манипуляций / восстановления тканей и органов человека», зарегистрирован вид медицинского изделия «Лубрикант для глаз». Данные медицинские изделия предназначены для обеспечения дополнительной смазки и увлажнения глаз, снятия сухости, усталости, раздражения и напряжения глаз, возникших в результате синдрома сухого глаза, возрастных или гормональных изменений, аллергии, загрязнения, а также при использовании медикаментов, работе компьютера и кондиционера. Допускается выпуск в виде раствора, спреев, суспензий или гелей, наносимый на глаза или веки. Требования к медицинским изделиям из данной группы аналогичны требованиям к глазным лекарственным формам, а значит, их также можно рассматривать как прототип для разрабатываемых препаратов в форме геля [10].

Таким образом, очевидным является тот факт, что разработка новых офтальмологических препаратов в форме геля перспективна.

Целесообразными представляются изыскания в области создания глазных гелей противомикробного и противовоспалительного действия в рамках программы активного импортозамещения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gaudana R., Jwala J., Boddu S.H. S., Mitra A.K. Recent perspectives in ocular drug delivery // *Pharmaceutical Research*. – 2009. – Vol. 26. – №5. – P. 1197–1216.
2. Nisha S., Deepak K. An insight to ophthalmic drug delivery system // *International Journal of Pharmaceutical Studies Research*. – 2012. – Vol. 3. – №2. – P. 9–13.
3. Pahuja P., Arora S., Pawar P. Ocular drug delivery system: a reference to natural polymers // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2012. – Vol. 9. – №7. – P. 837–861.
4. Rajasekaran A., Kumaran K.S. G. A, Preetha J.P., Karthika K. A comparative review on conventional and advanced ocular drug delivery formulations // *International Journal of Pharm. Tech. Research*. – 2010. – Vol. 2. – №1. – P. 668–674.
5. Hrytsenko V.I., Kienko L.S., Bobrytska L.O. Розробка і валідація методу кількісного визначення ацикловіру та мірамістину у складі м'якої лікарської форми // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2020. – №4(64). – С. 10–17.
6. Venkatesh M.P., Kumar T.P., Pai D.R. Targeted drug delivery of Methotrexate in situ gels for the treatment of Rheumatoid Arthritis // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2020. – Vol. 28. – №12. – P. 1548–1557.
7. Лазар С. Разработка состава и технологии аппликационных лекарственных форм для лечения анальных трещин: дисс.... канд. фарм. наук. – Москва, 2017. – 133 с.
8. un Nabi S.A. A., et al. Pharmaceutical gels: a review // *RADS Journal of Pharmacy and*

- Pharmaceutical Sciences.* – 2016. – Vol. 4. – №1. – P. 40–48.
9. Анурова М.Н., Демина Н.Б. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация // *Фармация.* – 2014. – №8. – С. 44.
10. Номенклатурная классификация медицинских изделий и коды видов медицинских изделий. – Электронный ресурс. Режим доступа: <https://zdravmedinform.ru/classificator-vidov-meditsinskikh-izdeliy/kod-215260.html>.

EYE GELS: CHARACTERISTICS AND PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY IN THE FRAMEWORK OF DRUG IMPORT SUBSTITUTION

D.A. Fadeeva, E.T. Zhilyakova V.S. Kazakova, L.A. Kozubova, V.Yu. Pavlenko

Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

The article considers the current state of the market for ophthalmic drugs, determines the advantages of gel preparations over eye drops in the treatment of most diseases of the anterior eye. It has been established that 2% of ophthalmic dosage forms on the market of the Russian Federation are represented as reparative gels, while the range of gels produced abroad is much wider and includes antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory and other drugs.

The prospects for the development of new ophthalmic preparations in the form of a gel are determined, especially in the field of creating antimicrobial and anti-inflammatory eye gels as part of an active import substitution program.

Keywords: ophthalmic dosage forms, ophthalmic gel, eye drops, stability, viscosity, import substitution

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

Редакция журнала «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» просит авторов при подготовке статей для публикации соблюдать следующие правила.

Редакционная этика. Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или приняты для публикации другими редакциями.

Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, печать. Статья должна быть подписана всеми авторами (на последней странице), что дает право на ее публикацию и размещение на сайте издательства.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.

1. Схема построения статьи. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное название учреждения, в котором работает автор, с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) город; 5) УДК.

После титульной страницы на английском языке должны быть представлены: название статьи; инициалы и фамилии авторов; полное название учреждения; реферат (не более 0,5 страницы машинописного текста) и ключевые слова (Keywords).

На отдельной странице указываются дополнительные данные о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: ФИО полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес (с индексом), телефон для контактов с авторами статьи.

Далее оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: РЕЗЮМЕ; КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА; КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи, цель и задачи настоящего исследования; МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ; РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ; ВЫВОДЫ (по пунктам) или ЗАКЛЮЧЕНИЕ; БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

2. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, лекции – 8–10, обзора литературы – 18–20, рецензий, хроники – 4–5, персоналей – 2–3. При подготовке обзорных статей просьба включать в список литературы преимущественно издания последних лет.
3. Материалы должны быть подготовлены в текстовом редакторе Microsoft Word (параметр «Текст DOC»); компьютерный набор должен быть выполнен без форматирования и переносов в текстовом формате ANSI, 14 кеглем, через 1,5 интервала между строками (двойной интервал машинописи).
4. Рисунки в виде графиков, диаграмм необходимо дополнить цифровыми данными в виде таблиц в программе Excel.
5. Рисунки в виде фотографий (гистограммы, эхограммы и др.) должны быть представлены отдельными файлами, а не вставленными в текст статьи. Формат файла для черно-белых рисунков BMP или GIF (расширение *.bmp, *.gif), для цветных рисунков и шкалы серого цвета – JPG (расширение *.jpg), разрешение 600 dpi (пиксели на дюйм);

- возможно использование сжатия ZIP, RAR или другого.
6. Подписи к рисункам располагаются после списка литературы. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок, а затем объясняются все имеющиеся в нем цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски, увеличение.
 7. Таблицы должны быть пронумерованы (сверху справа), иметь название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.
 8. Все физические величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ. При подготовке статьи необходимо учесть правила использования символов, сокращений, условных обозначений и пр., рекомендованных комиссией по биохимической номенклатуре.
 9. Библиографический список должен включать не более 20 источников, для обзоров – не более 50. В список литературы не включают неопубликованные работы.
 10. Нумерацию источников литературы начинают с цифры 1. В тексте статьи ссылки даются в квадратных скобках в строгом соответствии с пристатейным списком литературы. Нумерация источников литературы определяется порядком их цитирования в тексте, а не по алфавиту.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

1. Лоскутова Е.Е., Базаркина О.В. Тенденции и структура спроса на препараты из лекарственных растений // Российские аптеки. – 2003. – №4. – С. 38–40.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

1. Аникин Б.А., Родкина Т.А. Логистика. – М.: Велби, Проспект, 2008. – 408 с.
2. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз / Под. ред. Долгушина И.И. – Екатеринбург, Медицина, 2001. – 279 с.
3. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. СПб – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

1. Орлов Ф.С. Анализ и стандартизация лекарственной формы с модифицированным высвобождением нового оригинального отечественного препарата дилепт: дис. ... канд. фарм. наук. – М.: ПМГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. – 125 с.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы.

В редакцию статья направляется по электронной почте на адрес: **journal@humanhealth.ru**
Статьи, оформление которых не соответствует правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлегией.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >