



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. За время пандемии коронавирусной инфекции и выхода из сложной общемировой проблемы, носящей глобальный характер, нашей команде 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 уделяем большое внимание работе со странами, являющимися членами союзных с Российской Федерацией объединений: ЕАЭС, ШОС, БРИКС. 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 №2706-23

ISSN 2309-6039 №2 (40) 2023

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)
Ермолаева А.С., к.м.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., д.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		УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ	
ТРИТЕРПЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЛИСТЬЕВ ОМЕЛЫ БЕЛОЙ (<i>VISCUM ALBUM L.</i>)	4	УПРАВЛЕНИЕ ТРУДОВЫМИ РЕСУРСАМИ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА	40
С.Л. Аджирахметова, Н.М. Червонная, Д.И. Поздняков, Э.Т. Оганесян		Н.Д. Бреднева, Т.А. Угрюмова, А.С. Путинцева, Н.П. Фирсенко	
СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПЛЕНОК С АЦИЗОЛОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА	12	ОБЗОР	
А.Л. Голованенко, Е.С. Березина, И.В. Алексеева		АМАРАНТ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ СКВАЛЕНА	47
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ В АНАЛИЗЕ РЫБЬЕГО ЖИРА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ	19	М.А. Джавахян, Л.И. Магомедова, К.Ю. Алешникова, Д.В. Куркин, А.И. Робертус, А.А. Маркарян, Ю.В. Асатуров	
В.В. Лопатин, А.Н. Фетисова		СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР)	59
ОСОБЕННОСТИ СОСТАВЛЕНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА	26	Е.С. Колмакова, Г.Н. Ковальская	
С.М. Николаев, В.Б. Хобракова, Д. Цэнд-Аюуш, Б. Дагвацэрэн, Ч. Чимэдрагчаа, С.А. Чукаев, Н.А. Тыхеева, В.Е. Хитрихеев			
ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ			
АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ	30		
С.Н. Егорова, И.В. Булыгина, Н.Н. Умарова, Н.В. Воробьева			

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

TRITERPENE COMPOUNDS OF LEAVES *VISCUM ALBUM* L. 4

S.L. Adzhiakhmetova, N.M. Chervonnaya,
D.I. Pozdnyakov, E.T. Oganessian

STANDARDIZATION OF FILMS WITH ACYZOL FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF CARIES 12

A.L. Golovanenko, E.S. Berezina,
I.V. Alexeeva

DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY IN THE STUDY OF FISH OIL FOR MEDICAL USE 19

V.V. Lopatin, A.N. Fetisova

ASPECTS OF A MULTICOMPONENT PREPARATION COMPOSITION 26

S.M. Nikolaev, V.B. Khobrakova,
D. Tsend-Ayush, B. Dagvatseren,
Ch. Chimedragcha, S.A. Chukaev,
N.A. Tykheeva, V.E. Khitrikheev

FORMULATION OF MEDICINES

ANALYSIS OF RISK FACTORS IN RELATION TO QUALITY INDICATORS AT THE STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE TABLET FORM OF THIOCTIC ACID 30

S.N. Egorova, I.V. Bulygina,
N.N. Umarova, N.V. Vorobeva

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

MANAGEMENT OF A PHARMACY HUMAN RESOURCES THROUGH THE USE OF A COMPETENCE-BASED APPROACH 40

N.D. Bredneva, T.A. Ugryumova,
A.S. Putintseva, N.P. Firsenko

REVIEW

AMARANTHIS IS A PROMISING SOURCE FOR OBTAINING SQUALENE (REVIEW) 47

M.A. Dzhavakhyan, L.I. Magomedova,
K.Yu. Aleshnikova, D.V. Kurkin,
A.I. Robertus, A.A. Markaryan,
Y.V. Asaturov

MODERN MEDICINES FOR EXTERNAL USE USED IN PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY (REVIEW) 59

E.S. Kolmakova, G.N. Kovalskaya

УДК 547.595:582.651.224(470.638)

<https://www.doi.org/10.34907/JRQAI.2023.17.13.001>

ТРИТЕРПЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЛИСТЬЕВ ОМЕЛЫ БЕЛОЙ (*VISCUM ALBUM L.*)

С.Л. Аджихметова, канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск, similla503@mail.ru

Н.М. Червонная, канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск, nadezhda.chervonnaya@yandex.ru

Д.И. Поздняков, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск, rozdniaskow.dmitry@yandex.ru

Э.Т. Оганесян, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск, edwardov@mail.ru

В хлороформных и 50%-ных спиртовых извлечениях, полученных из листьев омелы белой, собранных с разных деревьев-хозяев, установлено наличие веществ тритерпеновой природы. Методом тонкослойной хроматографии определено наличие олеаноловой кислоты и лупеола. Содержание тритерпеновых соединений определяли после предварительного кислотного гидролиза спектрофотометрическим методом. Спектр поглощения продуктов взаимодействия веществ тритерпеновой природы с концентрированной серной кислотой характеризуется максимумом полосы поглощения при 312 ± 2 нм. Максимальное содержание веществ тритерпеновой природы наблюдается в листьях омелы белой, собранных осенью, и составляет $7,96 \pm 0,27\%$.

Ключевые слова: листья омелы белой, тритерпеноиды, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия

Омела белая (*Viscum album*) – паразитирующее вечнозеленое растение и наиболее известный представитель рода омела (*Viscum L.*) [1]. Таксономическое положение омелы белой противоречиво: А.Е. Тахтаджян и М.С. Гилярова ее относят к семейству омеловые (*Viscaceae Batsch*), а А.Г. Еленевский и Н.В. Цицин – к семейству ремнецветниковые (*Loranthaceae Juss.*) [2,3].

Химический состав омелы белой разнообразен и представлен полипептидом вискотоксином, висцеринном (сесквитерпеновым спиртом $C_{15}H_{26}O_2$), α -висколом (β -амирином), β -висколом (лупеолом), олеаноловой и урсоловой кислотами, холином и его сложными эфирами, а также аминами, спиртами, жирным маслом, каротином, смолами, минеральными солями и др. [1,4,5].

Особый интерес представляют наиболее распространенные пентациклические

тритерпеновые кислоты – урсоловая и олеаноловая. Ранее из олиственных побегов омелы белой была выделена урсоловая кислота [6]. Установлено, что урсоловая и олеаноловая кислоты проявляют противоатеросклеротическое и антидиабетическое действие, обладают антиоксидантными свойствами [7,8]. Антигиперлипидемический эффект проявляется в снижении содержания холестерина, триглицеридов и липопротеиновой фракции в плазме крови [9,10]. Урсоловая кислота является ингибитором процессов ангиогенеза и может усиливать апоптоз в клетках различных опухолей [11].

Целью настоящей работы является изучение качественного состава и количественного содержания тритерпеноидов в листьях омелы белой, собранных с разных деревьев-хозяев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились листья омелы белой (*Viscum album* L.), произрастающей на яблоне домашней (*Malus domestica* Borkh.) и тополе черном (*Populus nigra* L.) (сбор в окрестностях г. Ставрополя), а также на груше обыкновенной (*Pyrus communis* L.) (сбор – Белореченский район Краснодарского края). С яблони домашней листья омелы белой собраны в осенний (25.09.2021), зимний (21.01.2022), весенний (15.05.2022) и летний (03.08.2022) периоды. С тополя черного и груши обыкновенной листья омелы собраны осенью (02.10.2022) с умеренно-зараженных веток и высушены до постоянной массы воздушно-теневым методом.

Отбор проб сырья для анализа проводили по методике ГФ XIV издания [12]. Идентификация сырья проведена профессором кафедры фармакогнозии, ботаники с курсом технологии фитопрепаратов, д.ф.н. О.И. Поповой. Определение влажности проводили по методике ГФ XIV издания [12].

Для качественных реакций готовили водные извлечения из сырья 1:10 нагреванием на водяной бане в течение 10 мин. Поскольку реакцией пенообразования можно дифференцировать наличие в сырье стероидных или тритерпеновых сапонинов, то нами проведены следующие операции: в одну пробирку прибавляли 5 мл 0,5 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, в другую – 5 мл 0,5 моль/л раствора натрия гидроксида. В каждую пробирку добавляли несколько капель извлечения и встряхивали [13,14].

Одновременно проводили реакцию Лафона: к 2 мл извлечения прибавляли 1 мл серной кислоты концентрированной, 1 мл спирта и 1 каплю 10% раствора сульфата (II) железа и нагревали [13–15].

Методика получения анализируемых извлечений. Точную навеску измельченного сырья (около 1,000 г) помещали в колбу вместимостью 100 мл, добавляли 50 мл спирта этилового 50% или хлороформа и кипятили на водяной бане в течение 30 минут. Содержимое колбы фильтровали через бумажный фильтр и концентрировали до объема 10 мл. Изучение продуктов гидролиза тритерпеновых гликозидов изучали в растворе А, полученном по методике количественного анализа [14,15].

Качественное обнаружение тритерпеновых соединений. Исследование хлороформных извлечений, а также таковых, полученных экстракцией 50% спиртом этиловым, проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silufol с использованием таких элюентов, как петролейный эфир – хлороформ – ацетон (20:20:5) (система I); петролейный эфир – хлороформ – кислота уксусная (10:4:0,4) (система II); хлороформ – этилацетат (9:1) (система III); бензол – ацетон (8:2) (система IV) [14,16–18]. Для идентификации тритерпеноидов хроматографирование перечисленных выше извлечений проводили со стандартными об-

разцами урсоловой и олеаноловой кислот. С этой целью после хроматографирования влажные пластинки опрыскивали 20% раствором кислоты серной, затем выдерживали в сушильном шкафу в течение 5 мин. при температуре 110°C [14–16].

Количественное определение тритерпеновых соединений проводили спектрофотометрическим методом. Расчет процентного содержания суммы тритерпеновых соединений проводили с использованием удельного показателя поглощения олеаноловой кислоты [14,19].

Содержание тритерпеновых соединений в пересчете на олеаноловую кислоту находили по формуле (%):

$$X = \frac{A \cdot 50 \cdot 5 \cdot 100}{\epsilon \cdot a \cdot Va \cdot (100 - W)}, \quad (1)$$

где A – оптическая плотность; ϵ – удельный показатель поглощения олеаноловой кислоты, равный 311; a – масса навески в г; Va – объем аликвоты (0,1 мл); W – влажность сырья.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Качественные реакции

При встряхивании водных извлечений анализируемых объектов наблюдали появление обильной пены.

В отдельных пробирках с 0,5 моль/л раствором кислоты хлористоводородной и с 5 мл 0,5 моль/л раствором натрия гидроксида образуется пена, равная по объему и устойчивости, что указывает на наличие в анализируемых объектах веществ тритерпеновой природы.

При проведении реакции Лафона наблюдается появление сине-фиолетового окрашивания, что указывает на наличие в анализируемых объектах веществ тритерпеновой природы.

Хроматографический анализ

После проявления ТСХ 20% раствором H_2SO_4 и выдерживании в сушильном шкафу наблюдали зоны адсорбции веществ тритерпеновой природы и стандартных образцов олеаноловой и урсоловой кислот, окрашенных в розово-вишневый или фиолетовый цвет, переходящий в голубой [14,15].

Извлечения, полученные из листьев омелы белой, собранных с разных деревьев-хозяев, характеризуются по данным коэффициентов подвижности ТСХ близким составом веществ тритерпеновой природы. Наилучшее разделение веществ тритерпеновой природы наблюдали при использовании I и II систем растворителей. Наблюдали от 4 до 5 зон адсорбции в хлороформных извлечениях у всех анализируемых объектов. В остальных извлечениях у всех исследуемых объектов обнаружено от двух до трех зон адсорбции.

В ходе хроматографического анализа, проведенного в сравнении с достоверными образцами свидетелей тритерпеноидов, установлено, что в хлороформных и 50% спиртовых извлечениях, полученных из листьев омелы белой, присутствует олеаноловая кислота. Важно отметить, что в хлороформном извлечении зона адсорбции размыта и это, возможно, связано с присутствием урсоловой кислоты, что согласуется с данными литературы [4,5].

Также известно присутствие лупеола в листьях омелы белой [1], и для его идентификации использовали систему растворителей «гексан – этилацетат» (9:2) [20].

В хлороформном извлечении после гидролиза у всех анализируемых объектов при проявлении ТСХ 20% раствором H_2SO_4 наблюдали две зоны адсорбции веществ тритерпеновой природы. По коэффициентам подвижности $0,76 \pm 0,02$ и $0,38 \pm 0,02$ можно отнести к лупеолу и олеаноловой кислоте соответственно.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ХЛОРОФОРМНЫХ И 50% СПИРТОВЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ЛИСТЬЕВ ОМЕЛЫ, СОБРАННЫХ С ЯБЛОНИ ДОМАШНЕЙ (n=3)

Исследуемое извлечение	Хлороформное после гидролиза	Хлороформное	Спирт этиловый 50%	Олеаноловая кислота	Урсоловая кислота
Системы растворителей	Значения коэффициентов подвижности зон адсорбции				
Петролейный эфир – хлороформ – ацетон (20:20:5)	0,39±0,02 0,63±0,02 0,71±0,02	0,40±0,02 0,62±0,02 0,70±0,02 0,81±0,02 0,94±0,02	0,41±0,02 0,68±0,02	0,39±0,02	0,36±0,02
Петролейный эфир – хлороформ – кислота уксусная (10:4:0,4)	0,15±0,02 0,28±0,02 0,45±0,02	0,15±0,01 0,27±0,02 0,32±0,02 0,37±0,02 0,57±0,02	0,15±0,01 0,27±0,02	0,14±0,01	0,12±0,01
Хлороформ – этилацетат (9:1)	0,29±0,02	0,29±0,02 0,61±0,02 0,76±0,02	0,28±0,02	0,29±0,01	0,26±0,01
Бензол – ацетон (8:2)	0,54±0,01	0,54±0,01 0,67±0,02 0,97±0,02	0,55±0,01	0,54±0,01	0,53±0,01

Количественное определение

После качественного анализа тритерпеновых соединений следующим этапом было установление динамики накопления этих веществ в зависимости от времени года. Определение содержания тритерпеновых соединений проводили спектрофотометрическим методом, в котором гликозиды подвергали кислотному гидролизу [19,21]. Методика УФ-спектрофотометрии производных тритерпеновых кислот проста и не требует сложного приборного оформления, но имеет ряд недостатков. Суть метода состоит в том, что растворы пентациклических тритерпеноидов в серной кислоте при термостатировании

при 70°C приобретают окраску. Максимум кривой поглощения наблюдается при длине волны 310±2 нм. Однако, кроме тритерпеновых кислот, такую же реакцию дают тритерпеновые спирты: лупеол, α- и β-амирины и т. д. [22–24].

Для расчета процентного содержания суммы тритерпеновых соединений мы использовали удельный показатель поглощения олеаноловой кислоты.

В спектрах поглощения продуктов взаимодействия концентрированной кислоты серной и веществ тритерпеновой природы обнаружили характерный максимум при 312±2 нм (рис. 1). Содержание представлено в табл. 2.

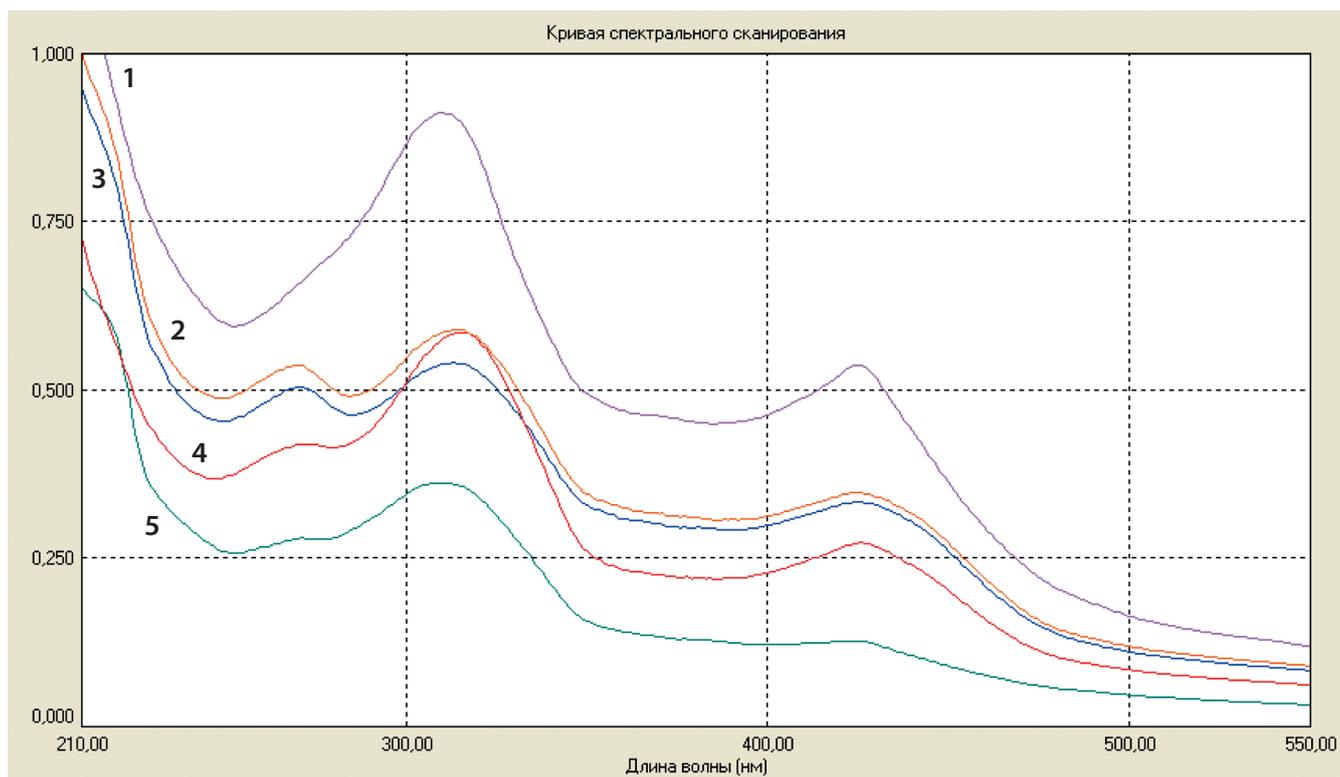


РИС. 1. УФ-спектры поглощения хлороформных извлечений после гидролиза из листьев *Viscum album L.*, собранных с *Malus domestica Borkh.*: 1 – осенью; 2 – весной (вновь образованные); 3 – зимой; 4 – весной (перезимовавшие); 5 – летом

Установлено, что максимальное содержание веществ тритерпеновой природы наблюдается в листьях омелы белой, собранной осенью. Поэтому далее определили содержание веществ тритерпеновой природы в листьях

омелы белой, собранной с груши обыкновенной и тополя черного, собранных осенью.

У тритерпеновых соединений листьев омелы белой, собранной с разных деревьев-хозяев, и стандарта кислоты олеаноловой один

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ВЕЩЕСТВ ТРИТЕРПЕНОВОЙ ПРИРОДЫ В ЛИСТЬЯХ ОМЕЛЫ БЕЛОЙ, СОБРАННЫЕ С ЯБЛОНИ ДОМАШНЕЙ

Анализируемый объект: листья омелы белой, собранные	Содержание тритерпеновых сапонинов, % (n=6)	Метрологические характеристики
Осенью	$\bar{X} = 7,96 \pm 0,27$	$S = 0,2578, \bar{S} = 0,1053, \epsilon = 3,40\%$
Зимой	$\bar{X} = 5,24 \pm 0,20$	$S = 0,1941, \bar{S} = 0,0792, \epsilon = 3,89\%$
Весной (перезимовавшие)	$\bar{X} = 4,74 \pm 0,17$	$S = 0,1625, \bar{S} = 0,0664, \epsilon = 3,60\%$
Весной (вновь образованные)	$\bar{X} = 5,19 \pm 0,18$	$S = 0,1690, \bar{S} = 0,0690, \epsilon = 3,42\%$
Летом	$\bar{X} = 3,28 \pm 0,09$	$S = 0,0869, \bar{S} = 0,0355, \epsilon = 2,78\%$

Таблица 3

СОДЕРЖАНИЕ ВЕЩЕСТВ ТРИТЕРПЕНОВОЙ ПРИРОДЫ В ЛИСТЬЯХ ОМЕЛЫ БЕЛОЙ, СОБРАННЫХ С РАЗНЫХ ДЕРЕВЬЕВ-ХОЗЯЕВ

Изучаемое растение	Содержание тритерпеновых сапонинов, % (n=6)	Метрологические характеристики
Листья омелы, собранные с яблони домашней	$\bar{X} = 7,96 \pm 0,27$	$S = 0,2578, \bar{S} = 0,1053, \varepsilon = 3,40\%$
Листья омелы, собранные с груши обыкновенной	$\bar{X} = 7,74 \pm 0,16$	$S = 0,1497, \bar{S} = 0,0611, \varepsilon = 2,03\%$
Листья омелы, собранные с тополя черного	$\bar{X} = 8,26 \pm 0,32$	$S = 0,3074, \bar{S} = 0,0125, \varepsilon = 3,91\%$

максимум поглощения – при длине волны $\lambda_{max} 312 \pm 2$ нм [24].

Содержание тритерпеновых соединений в пересчете на олеаноловую кислоту в листьях омелы белой, собранных с разных деревьев-хозяев, сопоставимо.

ВЫВОДЫ

Установлено наличие олеаноловой кислоты в листьях омелы белой, собранных с разных деревьев-хозяев. Обнаружено, что в осенний период содержание веществ тритерпеновой природы максимально. Поэтому сбор сырья для дальнейшей идентификации биологически активных соединений предлагаем производить осенью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Rutaceae – Elaeagnaceae. – Л.: Наука, 1988; 197–199.
2. Жизнь растений: Цветковые растения / А.Л. Тахтаджян и др.; под ред. А.Л. Тахтаджяна. – М.: Просвещение, 1981; 5(2): 327–329.
3. Еленевский А.Г., Соловьева М.П., Тихомиров В.Н. // Ботаника. Систематика высших или наземных растений. – М. 2004. – 420 с.
4. Завражнов В.И., Китаева Р.И., Хмелев К.Ф. Лекарственные растения: лечебное и профилактическое использование. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 1993. – 480 с.
5. Рабинович А.М., Рабинович С.А., Солдатов Е.И. Иллюстрированная энциклопедия «Целебные растения России с давних времен». Научный редактор – директор Всероссийского института лекарственных и ароматических растений, академик РАМН и РАСХН В.А. Быков. Издательство «Арнебия». – Москва, 2012. – 655 с.
6. Попова О.И., Муравьева Д.А. Урсоловая кислота из олиственных побегов *Viscum album* // Химия природных соединений. 1990; 3. Отдельный оттиск.
7. Somova L. O., Nadar A., Rammanan P., Shode F.O. Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension // Phyto-medicine. 2003; 10: 115–121.
8. Yin M.C., Chan K.C. Nonenzymatic Antioxidative and Antiglycative Effects of Oleanolic Acid

- and Ursolic Acid // *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55(17): 7177–7181.
9. Kirmizigul S., Anil H., Ucar F., Akdemir K. Antimicrobial and antifungal activities of three new triterpenoid glycosides from *Cephalaria transylvanica* // *Phytotherapy Research.* 1996; 10: 274–276.
 10. Somova L. O., Nader A., Rammanan R., Shode P.O. Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acid in experimental hypotension // *Phytomedicine.* 2003; 10: 115–121.
 11. Kim D.-K., Baek J.H., Kang C.M. et al. Apoptotic activity of ursolic acid may correlate with the inhibition of initiation of DNA replication // *Int.J. Cancer.* 2000; 87: 629–636.
 12. Государственная фармакопея РФ XIV изд. – М.: МЗ РФ, 2018. Т. 2, 4. 3262 с.; 7013 с. [Электронный ресурс] URL: [http://http://femb.ru/femb/pharmacopea.php](http://femb.ru/femb/pharmacopea.php)
 13. Химический анализ лекарственных растений / Под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Софронич. – М.: Высшая школа, 1983; 176.
 14. Мирович В.М., Посохина А.А., Петухова С.А., Оленников Д.Н., Дударева Л.В. Компонентный состав фенольных соединений и терпеноидов растительного сбора ангиопротекторного // *Химия растительного сырья.* 2021; 4: 145–155.
 15. Никитина А.С., Попова О.И. Исследование тритерпеновых соединений иссопа лекарственного, культивируемого в условиях Ставропольского края // *Фундаментальные исследования.* 2011; 11(2): 430–432.
 16. Хохлова Е.А., Здорик А.А., Георгиянц В.А., Вишневская Л.И. Разработка и валидация методики идентификации календулозидов в настойке календулы. Сообщение 2 // *Химия растительного сырья.* 2015; 2: 195–199. DOI: 10.14258/jcprtm.201502398.
 17. Мурсалиева В.К., Кожебаева Ж.С., Рахимбаев И.Р., Гемеджиева Н.Г. Качественный и количественный анализы сапонинов туркестанского мыльного корня *Allochrysa gypsophiloides* (Regel) Schischk // *Вестник КазНУ. Серия биологическая.* 2016; 3(68): 115–123.
 18. Евтушенко Н.С., Багирова В.Л., Шлянкевич А.М. Исследование хроматографического поведения моно- и бициклических терпеноидов с целью выбора оптимальных условий хроматографирования препаратов их содержащих // *Современные методы анализа фармацевтических препаратов: сб. науч. тр. ВНИИФ.* – М., 1988; 26: 76–81.
 19. Петухова С.А. Фармакогностическое исследование володушки козелецелистной (*Vipleurum scorzonerifolium* Willd.) травы и разработка на ее основе экстракта сухого: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук / С.А. Петухова. – Улан-Удэ, 2018; 22.
 20. Коротков В.А., Кухтенко А.С., Бевз Н.Ю., Грудько В.А., Гладух Е.В. Разработка методик качественного и количественного анализа суппозиторий с экстрактом мажораны оранжевой // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2014; 2(15):27–30.
 21. Оганесян Э.Т. О механизме реакции тритерпеноидов с серной кислотой // *Химия природных соединений.* 1980; 4: 647–651.
 22. Кукина Т.П. Содержание урсоловой и олеаноловой кислот в некоторых видах растений семейства розоцветных // *Sciences of Europe.* 2016; 10(10): 12–15.
 23. Оганесян Э.Т., Шинкаренко А.Л., Бандюкова В.А. Спектры поглощения некоторых пентациклических тритерпеноидов в серной кислоте // *Химия природных соединений.* 1968; 4: 212–213.
 24. Казеева А.Р. Фармакогностическое изучение кровохлебки лекарственной (*Sanguisorba officinalis* L.) и перспективы ее использования в медицине: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук / А.Р. Казеева. – Самара, 2017. – С. 24.

TRITERPENE COMPOUNDS OF LEAVES *VISCUM ALBUM* L.

S.L. Adzhiakhmetova, N.M. Chervonnaya, D.I. Pozdnyakov, E.T. Oganessian

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

*In chloroform and 50% alcohol extracts obtained from the leaves of *Viscum album*, collected from different host trees, the presence of substances of a triterpene nature was established. The presence of oleanolic acid and lupeol was determined by thin-layer chromatography. The content of triterpene compounds was determined after preliminary acid hydrolysis by the spectrophotometric method. The absorption spectra of the products of the interaction of substances of triterpene nature with concentrated sulfuric acid is characterized by a maximum of the absorption band at 312 ± 2 nm. The maximum content of substances of triterpene nature is observed in the leaves of mistletoe collected in autumn and is $7,96 \pm 0,27\%$.*

Keywords: *Viscum album* leaves, triterpenoids, thin layer chromatography, spectrophotometry.

УДК 615.07.242

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.81.28.002>

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПЛЕНОК С АЦИЗОЛОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА

А.Л. Голованенко, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, anpagolovanenko@yandex.ru, ORCID 0000-0002-1781-353X

Е.С. Березина, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, berezina@pfa.ru, ORCID 0000-0002-4122-2414

И.В. Алексеева, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, alekseeva@pfa.ru, ORCID 0000-0003-4357-5974

Одной из перспективных лекарственных форм для профилактики и лечения кариеса являются пленки. Преимущество данной лекарственной формы перед другими стоматологическими средствами заключается в обеспечении длительного действия лекарственных средств.

Результаты исследований последних лет показали эффективность использования ацизола в стоматологических средствах для профилактики и лечения кариеса.

Одним из этапов разработки новых лекарственных препаратов является стандартизация, которая включает валидацию аналитических методик, которые будут использованы в нормативной документации на лекарственный препарат. В статье представлены результаты стандартизации стоматологических пленок с ацизолом по нормируемым показателям качества и исследования по оценке валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественное определение. Для методики испытания на подлинность исследована специфичность, для методики количественного определения оценены такие характеристики,

как специфичность, линейность, правильность, прецизионность (сходимость). Методики модифицированы с учетом специфики лекарственной формы.

Ключевые слова: стандартизация, валидация, ацизол, кариес, пленки

В настоящее время ассортимент лекарственных препаратов (ЛП) для профилактики и лечения кариеса достаточно широк. Однако непрерывное увлажнение ротовой полости, зубов и десен слюной вызывает быстрое вымывание вводимых лекарственных средств (ЛС), поэтому требуется многократное повторное введение препарата. В связи с этим особое внимание уделяется разработке новых лекарственных форм (ЛФ) для профилактики и лечения кариеса, основной характеристикой которых является обеспечение длительного эффекта. Одна из перспективных ЛФ для применения в стоматологической практике – пленки [1–3].

На кафедре фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) ведутся исследования

по созданию пленок для профилактики и лечения кариеса, содержащих в качестве активной фармацевтической субстанции (АФС) ацизол – бис-(1-винилимидазол) цинкдиацетат. Выбор ацизола обусловлен тем, что растворимые соединения цинка обладают активностью против образования минерализованных зубных отложений и способствуют их удалению. Ионы цинка способны включаться в эмаль в качестве замены ионов кальция в кристаллах гидроксиапатита, усиливая этим реминерализацию эмали, что играет важную роль при патологических состояниях, сопровождающихся уменьшением содержания кальция [4]. Результаты исследований последних лет показали, что применение ацизола курсом путем аппликаций позволит решить проблему профилактики и лечения кариеса [5–7].

На стадии разработки ЛП необходимо проводить стандартизацию, включая валидацию аналитических методик, которые будут включены в нормативную документацию [8,9].

Целью настоящей работы являлась стандартизация пленок с ацизолом, включая валидацию аналитических методик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Объектами исследования являлись три серийных образца пленок. Для стандартизации использовали пленки с активной фармацевтической субстанцией и вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению, отвечающие требованиям действующей нормативной документации: АФС – ацизол-бис-(1-винилимидазол) цинкдиацетат (ФС 000286 191211.2011); основной матрицеобразующий компонент – Na-КМЦ С75 (ТУ 2231-002-50277563-2000), глицерол (ФС.2.2.0006.15, ЗАО «Купавна Реактив», Россия, 082019, срок хранения 3 года), вода очищенная (ФС.2.2.0020.18).

Используемые реактивы: дитизона раствор 0,00125% в хлороформе (дитизон ТУ 6-09-07-1684-89, чда, ООО «СКМ», Россия, партия 19, срок годности 3 года); 0,05М раствор натрия эдетата (стандарт – титр 2-водной динатриевой соли этилендиамина N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты (трилон Б) 0,1 моль/дм³, АО «Уралхиминвест», Россия, партия 60, 7 лет), 0,005М раствор натрия готовили путем разведения 0,05М раствора непосредственно перед титрованием; аммиачный буферный раствор (аммоний хлористый, ГОСТ 3773-72, чда, «Лен Реактив», Россия, партия 14, срок годности 3 года; аммиак водный, ГОСТ 3760-79, чда, «Сигма Тек», Россия, партия 25, срок годности 1 год); хромовый темно-синий (ТУ 6-09-3870-84, чда, «Реахим», Россия, партия 4, срок годности 3 года).

Оборудование: аналитические весы (AND, «Эй Энд Ди», Корея, HR-150AG); микрометр МК-25 («Калиброн», Россия, МК 0–25, 0,01, 1 кл. точности); линейка ГОСТ 425-75 (ЧИЗ, Россия); преобразователь ионометрический И-500 («Аквилон», Россия, №2549); сушильный шкаф (Jouan, Франция, EU-53, №39 612 546).

Методы

Технологические исследования проведены в соответствии с ОФС.1.4.1.0035.15. Пленки [9]. Стандартизация пленок по технологическим показателям включала определение однородности массы, толщины, размеров сторон, времени растворения, pH, потери в массе при высушивании. Однородность массы дозированных лекарственных форм: *среднюю массу* образца пленок размером 20×10 мм определяли путем взвешивания на аналитических весах 20 пленок с точностью до 0,0001 и вычисления среднего арифметического. Отклонение в массе для пленок до 0,1 г и менее допускается ±10% [9]. *Определение толщины* пленок производили с помощью микрометра. Толщина пленки должна быть не более 0,5 мм. *Размеры сторон* определяли с помощью

линейки (ГОСТ 425-75), они должны соответствовать $20 \times 10 \pm 0,5$ мм. *Время растворения* определяли путем растворения образца пленок размером 20×10 мм в 2,5 мл воды очищенной при комнатной температуре и периодическом встряхивании (5 мин.), не допуская прилипания пленок к стенкам пробирки, секундомером измеряли время до полного растворения пленок.

Определение pH водного раствора пленок проводили потенциометрическим методом по методике ОФС.1.2.1.0004.15. Ионметрия [9]. *Методика:* 0,5 г пленок растворяли в 50 мл воды очищенной при комнатной температуре, перемешивали и регистрировали pH водного раствора на приборе. Значение pH должно быть от 6,5 до 7,5.

Определение потери в массе при высушивании проводили методом высушивания согласно ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» [9]. *Методика:* навеску пленок 0,15 (точная навеска) помещали в предварительно высушенный до постоянной массы бюкс и высушивали до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре $100-105^\circ\text{C}$ в течение 5 часов. Взвешивали с точностью до 0,0001 и рассчитывали процентное содержание влаги.

Валидация методик проводилась в соответствии ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». Апробацию методики проводили на трех сериях пленок, для каждой серии проведено не менее трех определений, для статической обработки взяты средние результаты [9].

Для подтверждения подлинности ацизола использовали реакцию с раствором дитизона на катион цинка, содержащийся в структуре ЛС в ионном состоянии. Реакция основана на свойстве ионов цинка образовывать с дитизоном внутрикомплексное соединение, хорошо растворимое в органических растворителях (четырехлористый углерод, хлороформ), окрашенное в пурпурно-красный цвет.

Обнаруживаемый минимум, по литературным данным, 5 микрограмм [10]. *Методика:* одну пленку (0,05 г) растворяют в 5 мл воды очищенной, после полного растворения прибавляют 1 мл свежеприготовленного дитизона – раствор 0,00 125% в хлороформе, интенсивно встряхивают, хлороформный слой окрашивается в ярко-розовый цвет. Специфичность методики исследовалась на модельных образцах пленок известного состава (полный состав пленок, плацебо пленок).

Для количественного определения АФС использовали комплексометрический метод, модифицированный с учетом специфики ЛФ [9]. Метод основан на свойстве ионов цинка количественно вступать в реакцию с натрия эдетатом, образуя прочные бесцветные растворимые в воде комплексные соединения при $\text{pH}=10$. Для создания необходимого значения среды добавляли аммиачный буферный раствор, в качестве индикатора использовали хромовый темно-синий. *Методика:* 0,5 г пленок (точная навеска) растворяют в 60 мл воды очищенной, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г хромового темно-синего (индикаторная смесь) и титруют натрия эдетата раствором 0,005 М до устойчивого синего окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл натрия эдетата раствора 0,005 М соответствует 0,001 857 г $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{Zn}$.

Содержание ацизола в СТД пленок рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{T \times (V - V_{\text{к.о.}}) \times K \times P}{a}$$

где X – содержание ацизола в ЛФ, г; T – титр ацизола по натрия эдетату раствору 0,005 М, г/мл; P – средняя масса пленки (СТД), г; V – объем натрия эдетата раствора 0,005 М, пошедшего на определение, мл; $V_{\text{к.о.}}$ – объем натрия эдетата раствора 0,005 М, пошедшего на контрольный опыт, мл; K – коэффициент

поправки к молярности титранта; а – масса навески ЛФ, г.

Методику количественного определения оценивали по следующим валидационным характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (сходимость). Специфичность изучалась на модельных смесях известного состава (полный состав пленок, плацебо пленок). Для изучения линейности, аналитической области и правильности готовили модельные смеси, содержащие 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115% и 120% ацизола от заявленного количества. Оценка внутривалораторной прецизионности (воспроизводимости) методики проведена по относительному стандартному отклонению совокупности результатов двух аналитиков [9,12,13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На кафедре фармацевтической технологии ПГФА в результате ранее проведенных исследований разработан оптимальный состав и технология пленок с ацизолом. Получение пленок осуществлялось методом полива, который обеспечивает возможность включения ЛС в виде раствора в полимер-носитель и – после удаления растворителя – получение гомогенной пленки [11]. После высушивания поливочного раствора пленки представляют собой плоские однородные эластичные пластинки, без цвета, с характерным запахом ацизола. Состав одной пленки (средняя терапевтическая доза 1x2 см): ацизола – 0,001, Na-КМЦ – 0,030, глицерина – 0,020, воды очищенной – до 0,05.

В результате проведенных исследований установлено, что реакция испытания на подлинность с раствором дитизона в хлороформе в пленках, свободных от ацизола (плацебо), характеризуется отрицательным аналитическим сигналом, и на модельных смесях, содержащих

ацизол, – положительным, что свидетельствует о специфичности (селективности) предложенной реакции.

При изучении специфичности методики количественного определения ацизола в пленках установлено, что на титрование пленок, свободных от ацизола (плацебо), расходовалось не более 0,02 мл титранта. Полученные результаты подтверждают специфичность (селективность) методики.

Результаты комплексонометрического определения ацизола в модельных смесях, содержащих 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115% и 120% ацизола от заявленного количества, показали, что аналитическая область валидируемой методики находится в интервале от 80% до 120%, подтверждена линейная зависимость объема титранта (y) от количества ацизола (x) в образце, при обработке данных выведено уравнение зависимости: $y = 3861x - 0,007$. Коэффициент корреляции $R = 0,999$, угловой коэффициент – 3861 (b); свободный член – 0,007 (a) (рис. 1).

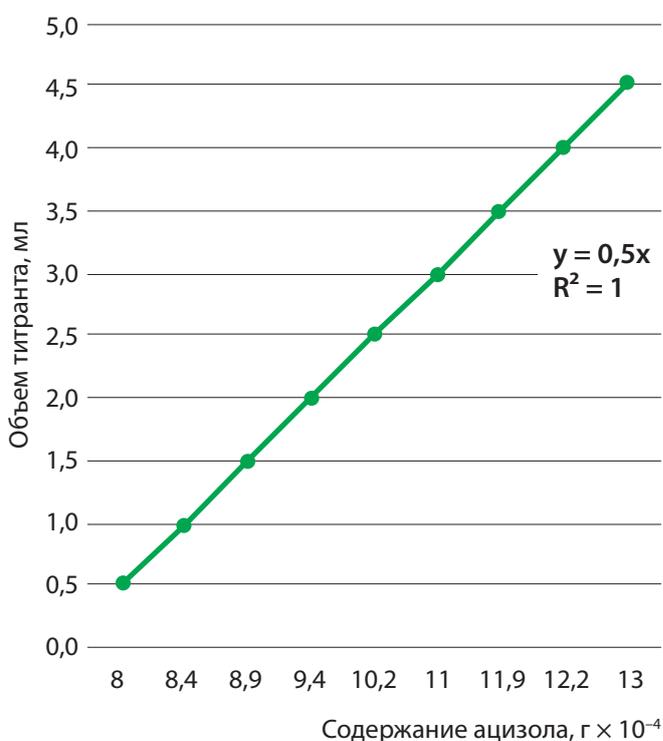


РИС. 1. Изучение линейности методики комплексонометрического определения ацизола в пленках

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЦИЗОЛА В МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЯХ

Количество в модельной смеси, %	Количество в модельной смеси, г	Количество, найденное по результатам анализа, г	Регенерация, %
80	0,00 080	0,00 090	113
85	0,00 085	0,00 085	100
90	0,00 090	0,00 087	97
95	0,00 095	0,00 087	92
100	0,00 100	0,00 100	100
105	0,00 105	0,00 098	93
110	0,00 110	0,00 100	91
115	0,00 115	0,00 110	96

Для оценки *правильности* валидируемой методики по результатам анализа модельных смесей рассчитан процент регенерации ацизола, среднее значение которого составило 98%, что свидетельствует об удовлетворительной *правильности* валидируемой методики (табл. 1).

В литературе описано несколько способов оценки внутрилабораторной *прецизионности*: по относительному стандартному отклонению совокупности результатов двух химиков (аналитиков), по формуле Горвица или по связанному с ней коэффициенту Хоррата, с использованием критериев Фишера (F) и Стьюдента (t) и др. [13]. Оценка *внутрилабораторной прецизионности (воспроизводимости)* предлагаемой методики проведена по относительному стандартному отклонению совокупности результатов двух химиков

(аналитиков). Относительная ошибка среднего результата составила 4,3%, доверительный интервал $0,00\ 101 \pm 0,00\ 004$, стандартное отклонение результата отдельного определения – 0,00 011 г. Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительном уровне *прецизионности (сходимости)* валидируемой методики. Статистическая обработка результатов химического эксперимента представлена в табл. 2 [9].

Стандартизация пленок проведена на трех сериях по нормируемым показателям качества, с использованием валидированных методик испытания на подлинность и количественное определение АФС. Результаты стандартизации пленок представлены в табл. 3.

Полученные данные свидетельствуют о соответствии пленок нормируемым требованиям.

Таблица 2

МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЦИЗОЛА В ПЛЕНКАХ КОМПЛЕКСОНОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

n	f	\bar{X}	S^2	S	P, %	t (P, f)	ΔX	$\Delta \bar{X}$	$\bar{\epsilon}$, %
6	5	0,00101	$1,96 \times 10^{-9}$	$4,43 \times 10^{-5}$	95	2,57	$1,1 \times 10^{-4}$	$4,5 \times 10^{-5}$	4,3%

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ПЛЕНОК

№ серии	Описание плоские, однородные, эластичные пластинки без механических включений, пузырьков, микротрещин, с характерным запахом ацизола, без цвета	Технологические параметры					Подлинность (реакция с дитизона раствором 0,001 25% в хлороформе) пурпурно-красное окрашивание	Количественное определение (комплексометрический метод), г от 0,00080 до 0,00120
		Толщина, мм не более 0,5±0,004	Однородность массы, г до 0,1 г ±10%	Время растворения, мин.	pH 6,5–7,5	Потеря в массе при высушивании, % 6–12		
1	Соотв.	0,148±0,004	0,06907±0,00010	14,00±0,02	7,00±0,05	6,40±0,30	соотв.	0,00090±0,00002
2	Соотв.	0,152±0,004	0,07054±0,00010	15,00±0,02	7,31±0,05	6,91±0,30	соотв.	0,00101±0,0002
3	Соотв.	0,149±0,004	0,07148±0,00010	14,00±0,02	7,27±0,05	6,74±0,30	соотв.	0,00110±0,00002

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что валидационные характеристики предложенных методик соответствуют требованиям ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

2. Проведена стандартизация пленок с ацизолом с использованием разработанных методик. Количественное содержание АФС в пленках находится в пределах нормы допустимых отклонений. Установлены технологические показатели: толщина пленок, время растворения, pH, потеря в массе при высушивании, однородность массы.

3. Результаты исследований показали, что методики определения нормируемых показателей качества пленок хорошо воспроизводимы и позволяют осуществлять контроль в процессе изготовления, хранения и могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Голованенко А.Л. Обзор реминерализующих лекарственных средств, применяющихся для профилактики и лечения начального кариеса эмали // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. №2. С. 37–43.
2. Голованенко А.Л., Третьякова Е.В., Березина Е.С., Алексеева И.В. Современный подход к разработке лекарственных форм для проведения реминерализующей терапии // Медицинский альманах. 2017. №2(47). С. 141–145.
3. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Соновская А.В. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №2–3. С. 293–297.
4. Хоменко Л.А., Биденко Н.В., Остапко Е.И. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта. – Киев: Книга Плюс, 2001. – 208 с.

5. Бабаниязов Х.Х. Опыт изучения фармакологических свойств ацизола в эксперименте и клинике / Х.Х. Бабаниязов, Б.А. Трофимов, И.С. Бобр // Вестник восстановительной медицины. 2008. №5А(28). С. 7–11.
6. Бабаниязова З.Х., Бабаниязов Х.Х., Радионов И.А., Скальный А.В., Бобр И.С. Ацизол в решении проблем цинкдефицитных состояний // Микроэлементы в медицине. 2010. №11(1). С. 25–30.
7. Бобр И.С., Бабаниязов Х.Х., Дмитриева Л.А. Клиническая эффективность ацизола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита // Микроэлементы в медицине. 2010. №11(1). С. 47–52.
8. Васильева А.Н., Реутская Л.А., Байдуллаева Ш.А., Горячев Д.В., Гавришина Е.В., Ниязов Р.В. Качество лекарственных препаратов: суть вопроса и зарубежный опыт // Ремедиум. 2014. С. 14–24.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания, Т.1. Т. II [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmasorea14> свободный (дата обращения: 26.01.2023).
10. Живописцев В.П., Селезнева Е.А. Аналитическая химия цинка // Серия «Аналитическая химия элементов» АН СССР. – М: Наука. – 1975. С. 33–35, 57–58.
11. Голованенко А.Л., Третьякова Е.В., Алексеева И.В., Березина Е.С. Разработка технологии пленок лекарственных реминерализующего действия // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2017. Т. 19, №6. С. 138–141.
12. Арзамасцев А.П., Садчиков Н.П., Харитонов Ю.Я. Валидация аналитических методик // Фармация. 2014. №4. С. 8–12.
13. Эпштейн Н.А. Определение внутрилабораторной прецизионности (воспроизводимости) при валидации методик в фармации // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. №1(14). С. 106–117.

STANDARDIZATION OF FILMS WITH ACYZOL FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF CARIES

A.L. Golovanenko, E.S. Berezina, I.V. Alexeeva

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

One of the promising dosage forms for the prevention and treatment of caries are films. The advantage of this dosage form over other dental products is to ensure a long-term effect of drugs.

The results of recent studies have shown the effectiveness of the use of acyzol in dental products for the prevention and treatment of caries.

One of the stages in the development of new drugs is standardization, which includes the validation of analytical methods that will be used in the regulatory documentation for the drug. The article presents the results of standardization of dental films with acyzol according to standardized quality indicators and a study to evaluate the validation characteristics of test methods for «Authenticity» and «Quantitative determination». Specificity was studied for the «Identity» test method, and such characteristics as specificity, linearity, correctness, precision (convergence) were evaluated for the quantitative determination method. The methods are modified into account the specifics of the dosage form.

Keywords: standardization, validation, azizol, caries, films

УДК 615.07:665.213

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.31.63.003>

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ В АНАЛИЗЕ РЫБЬЕГО ЖИРА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В.В. Лопатин, кафедра Химии Института Фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), vasilii_rabota@mail.ru

А.Н. Фетисова, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры Химии Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), doctor.fan01@gmail.com

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) широко применяется для качественного и количественного анализа различных биологических веществ. Традиционно метод используется для определения термической и окислительной стабильности, а также для установления кристаллического полиморфизма, температуры плавления, холодной кристаллизации и стеклования. В данной работе исследовался представленный на российском рынке рыбий жир для медицинского применения отечественного и зарубежного производителей. В результате исследования были получены четкие кривые термограмм. Эти термограммы можно использовать в качестве «эталонов сравнения» для выявления бракованной партии лекарственного препарата в производстве. ДСК также может использоваться при анализе жирнокислотного состава рыбьего жира в качестве дополнительного метода анализа подлинности к фармакопейным методам.

Ключевые слова: дифференциальная сканирующая калориметрия, стандартизация, рыбий жир для лекарственного применения, жирно-кислотный состав.

ДСК используется в качестве метода контроля качества на производстве, поскольку с его

помощью можно определить чистоту образца и обнаружить наличие примесей, например, в лекарственной форме. Он дает обширную информацию о физических и энергетических свойствах веществ [1–6]. Метод ДСК вычисляет разницу между количеством тепла, необходимого для повышения температуры испытуемого образца, и количеством тепла, необходимым для повышения эталонной температуры. ДСК позволяет определять различные тепловые процессы. Учитывая свойства метода и воспроизводимость результатов анализа, он активно используется в фармацевтической промышленности, в частности, при оценке качества рыбьего жира. Обычно ДСК используют для определения температуры стеклования, кристаллизации или температуры плавления [3,7–8].

Целью настоящего исследования является изучение температурных характеристик и установление областей применения метода дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) в оценке качества субстанции рыбьего жира и лекарственных препаратов на его основе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили образцы рыбьего жира 10 серий, обобщенные

результаты которых ниже будут ниже представлены как серии А и В российского производства – ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», и 6 серий производства «Тева Фармацесьютикал Воркс Прайвэт Лимитед Компани» (Венгрия), обобщенные результаты которых ниже будут представлены как серии С и D.

Рыбий жир представляет собой жирное масло, получаемое из печени рыб: трески атлантической – *Gadus morrhua* Linne, трески балтийской – *Gadus morrhua callarial* Linne, пикши – *Melanogrammus aeglefinus* L., путассу северной – *Micromesistius poutaussou* (Risso) семейства тресковых – Gididae или печени макруруса тупорылого – *Coryphaenoides rupestris* G. семейства макрурусовые – Macrouride, содержащее ретинол, колекальциферол и омега-3 жирные кислоты (эйкозопентаеновой кислоты – не менее 13%, докозагексаеновой кислоты – не менее 9%, сумма полиненасыщенных жирных кислот – не менее 28%), и применяемое в качестве лекарственного средства. Лекарственная форма препарата рыбьего жира отечественного производства – масло для приема внутрь, представляющее собой прозрачную маслянистую жидкость от светло-желтого до желтого цвета со специфическим непрогорклым запахом. Лекарственные форма препарата рыбьего жира производства Тева – мягкие желатиновые капсулы, заполненные желтым, прозрачным, без видимых частиц, слегка вязким маслом с характерным запахом.

Для анализа использовали определенный объем пробы каждого рыбьего жира. Навески исследуемых образцов (около 10 мг) помещали в алюминиевые тигли объемом 40 мкл.

Термический анализ

Термический анализ исследуемых образцов проводили с использованием дифференциального сканирующего калориметра DSC3+ Mettler Toledo при следующих температурных условиях:

- [1] 25,0– -80,0°C, – 3,00 К/мин, N2 50,0 мл/мин;
- [2] -80,0°C, 10,00 мин, N2 50,0 мл/мин;
- [3] -80,0–50,0°C, 5,00 К/мин, N2 50,0 мл/мин.

Необходимым условием проведения эксперимента с использованием метода ДСК является наличие системы, которая позволяет запрограммировать определенную температурную программу: линейное нагревание, при котором скорость остается постоянной, выдерживание в изотермическом режиме, резкое охлаждение объекта и затем нагревание с постоянной скоростью. С целью получения воспроизводимого результата все измерения проводились при постоянных условиях, при постоянной массе образца, а также при постоянном давлении в печи (рис. 1) [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе рыбьего жира отечественного производства были выделены пики, соответствующие тепловому эффекту, в области

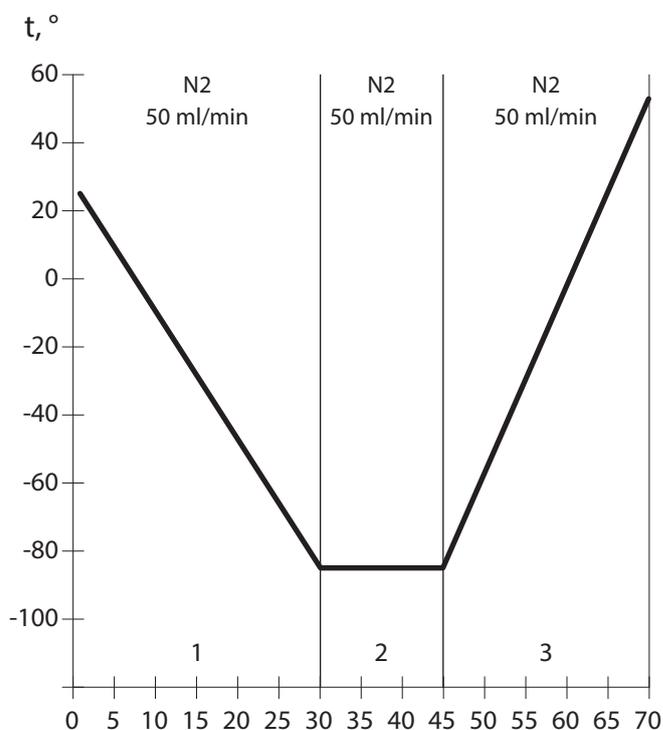


РИС. 1. Температурный режим исследования рыбьего жира для медицинского применения методом ДСК-анализа

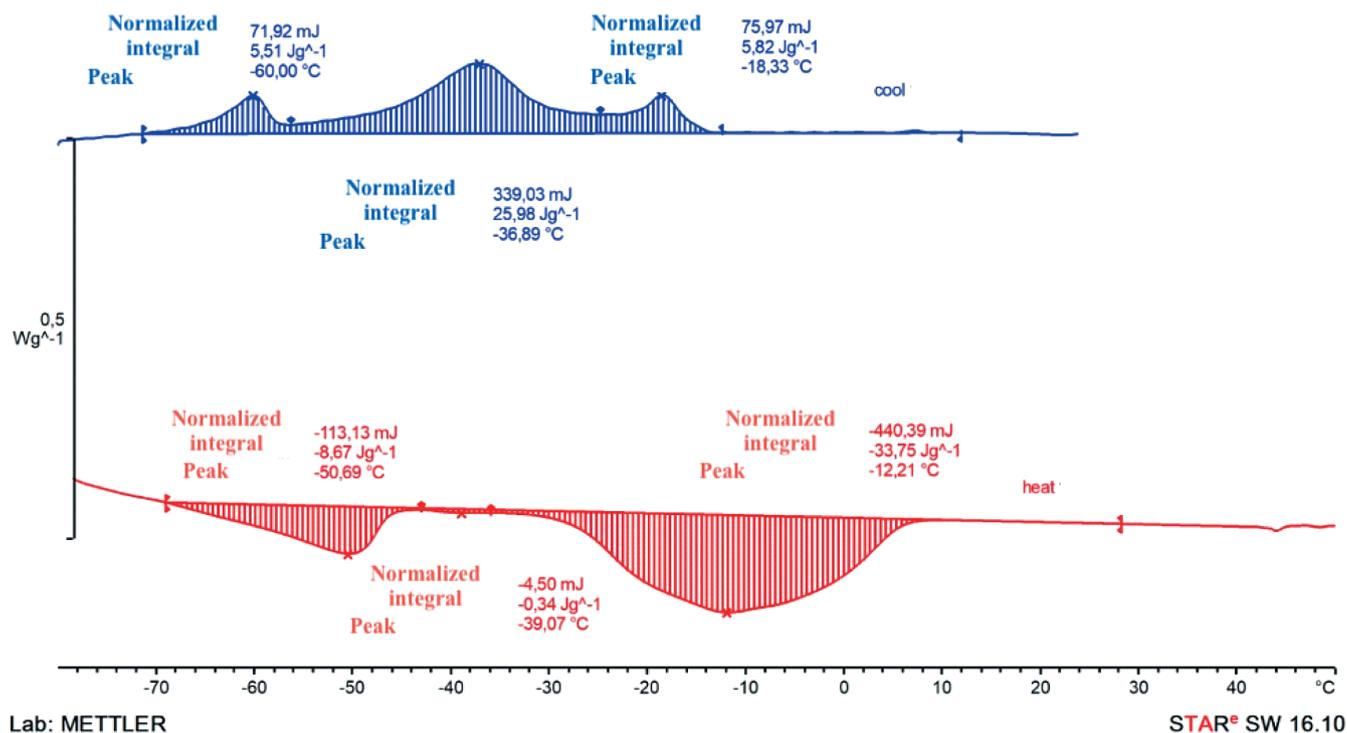


Рис. 2. Термограмма образцов рыбьего жира очищенного для внутреннего применения отечественного производства серии А

отрицательных температур: 1) минус 60,14°С – 12,21°С – минус 12,02°С. При анализе рыбьего жира иностранного производства пики, соответствующие тепловому эффекту, выявлены в области отрицательных температур: 1) минус

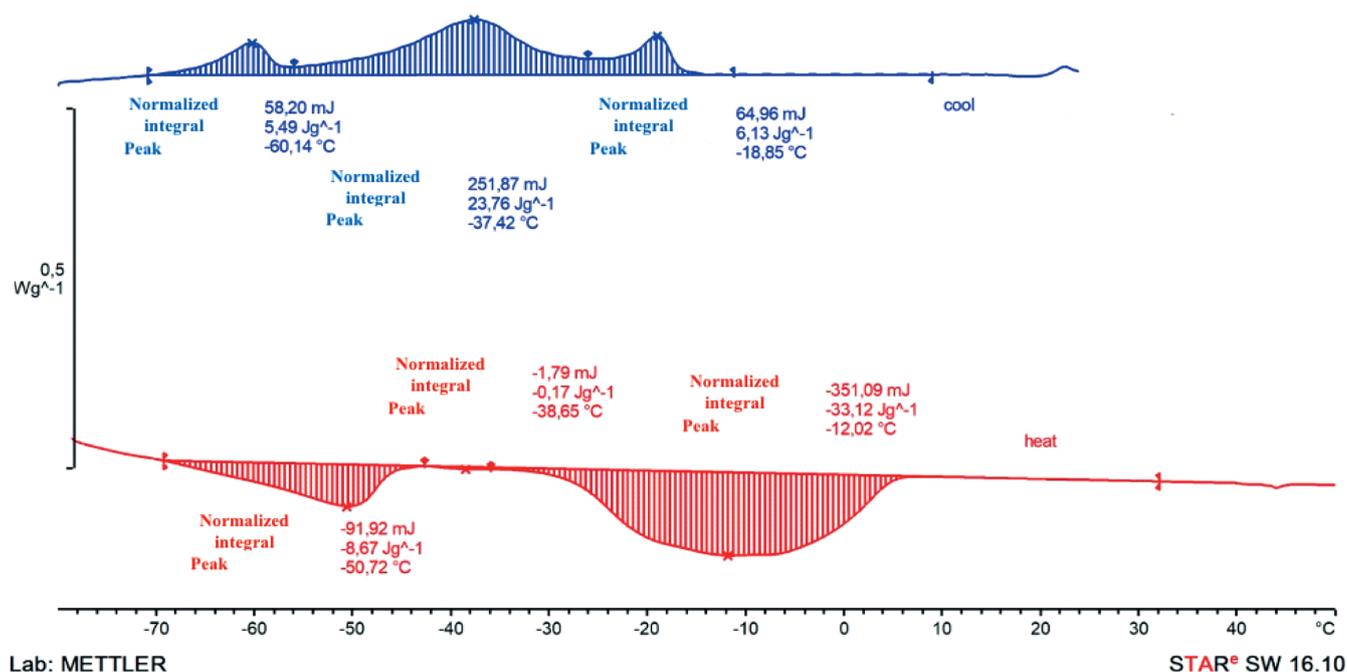


Рис. 3. Термограмма образцов рыбьего жира очищенного для внутреннего применения отечественного производства серии В

41,35°C – минус 40,57°C; (2) минус 38,70°C – минус 38,43°C; (3) минус 11,15°C – минус 10,40°C; (4) минус 6,26°C – минус 6,17°C.

На рис. 2 и 3 представлены термограммы образцов рыбьего жира очищенного для внутреннего применения отечественного производства серий А и В.

Проанализированные образцы рыбьего жира дают четкие графики термограммы. Установлено, что образцы исследованных серий рыбьего жира дают идентичные ДСК-кривые. Известно, что при анализе химических субстанций методом ДСК чем чище вещество, тем резче выражено отклонение от базовой линии и тем круче наклон получающегося пика, соответствующего тепловому эффекту. Рыбий жир является субстанцией природного происхождения, содержащей комплекс липофильных биологически активных веществ. Поэтому пики, соответствующие тепловым эффектам изученных образцов рыбьего жира, не имеют резко выраженного отклонения от базовой линии на полученных ДСК-кривых [8].

Проанализированные образцы рыбьего жира производства Тева также дают четкие

графики термограммы. Однако в отличие от ДСК-кривых препарата рыбьего жира отечественного производства на ДСК-кривых лекарственного препарата рыбий жир Тева более сильно выражено отклонение от базовой линии и круче наклон пика, что говорит о том, что препарат более очищен от примесей и сопутствующих веществ.

При сравнении термограмм видно, что число пиков в образце серии С совпадает с числом пиков образцов серии D. Из этого следует, что образцы двух серий не отличаются по своему составу (рис. 4).

На рис. 5 и 6 представлены термограммы образцов препарата рыбий жир Тева серий С и D.

Различие в термограммах препарата рыбьего жира отечественного производства и препарата рыбьего жира зарубежного производителя объясняется не только разным качественным составом активных компонентов, но и количественным. На кривизну графика и отклонение от базовой линии также могут влиять примеси, от которых вещество не было очищено.

При сравнении термограмм видно, что число пиков в образце серии С совпадает с числом

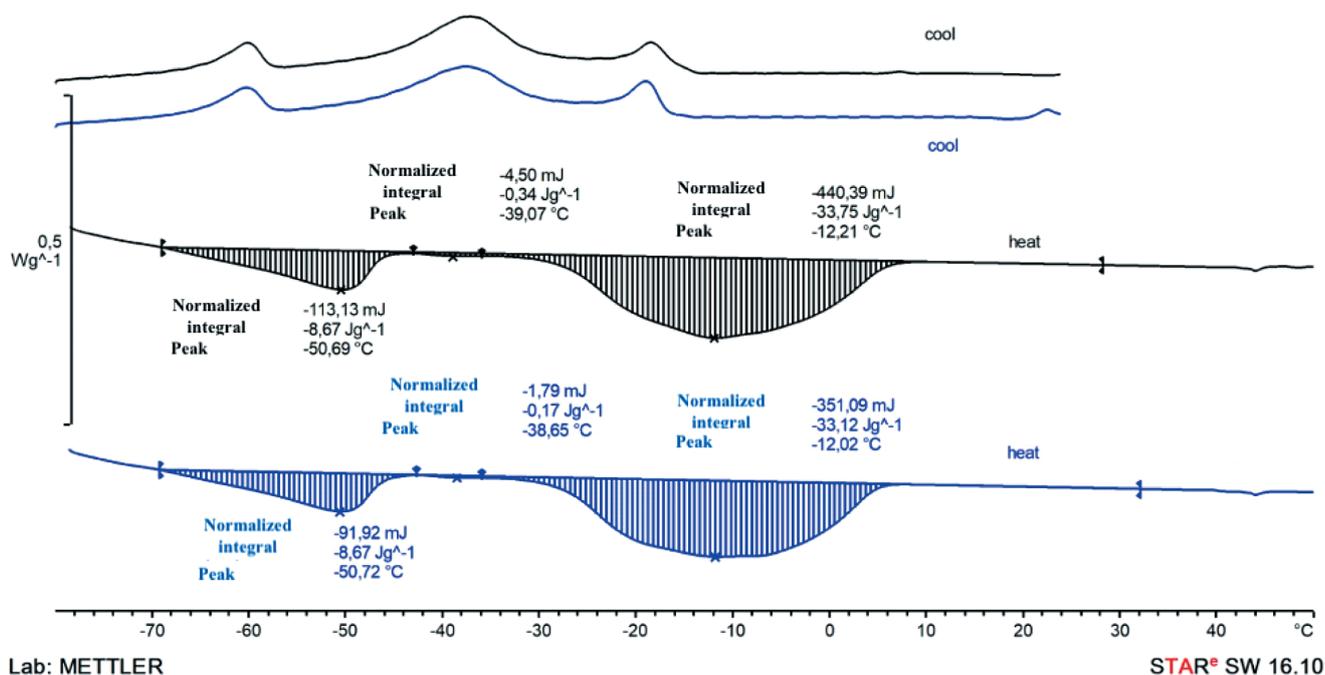


РИС. 4. Сравнение термограмм рыбьего жира отечественного производства серий А и В

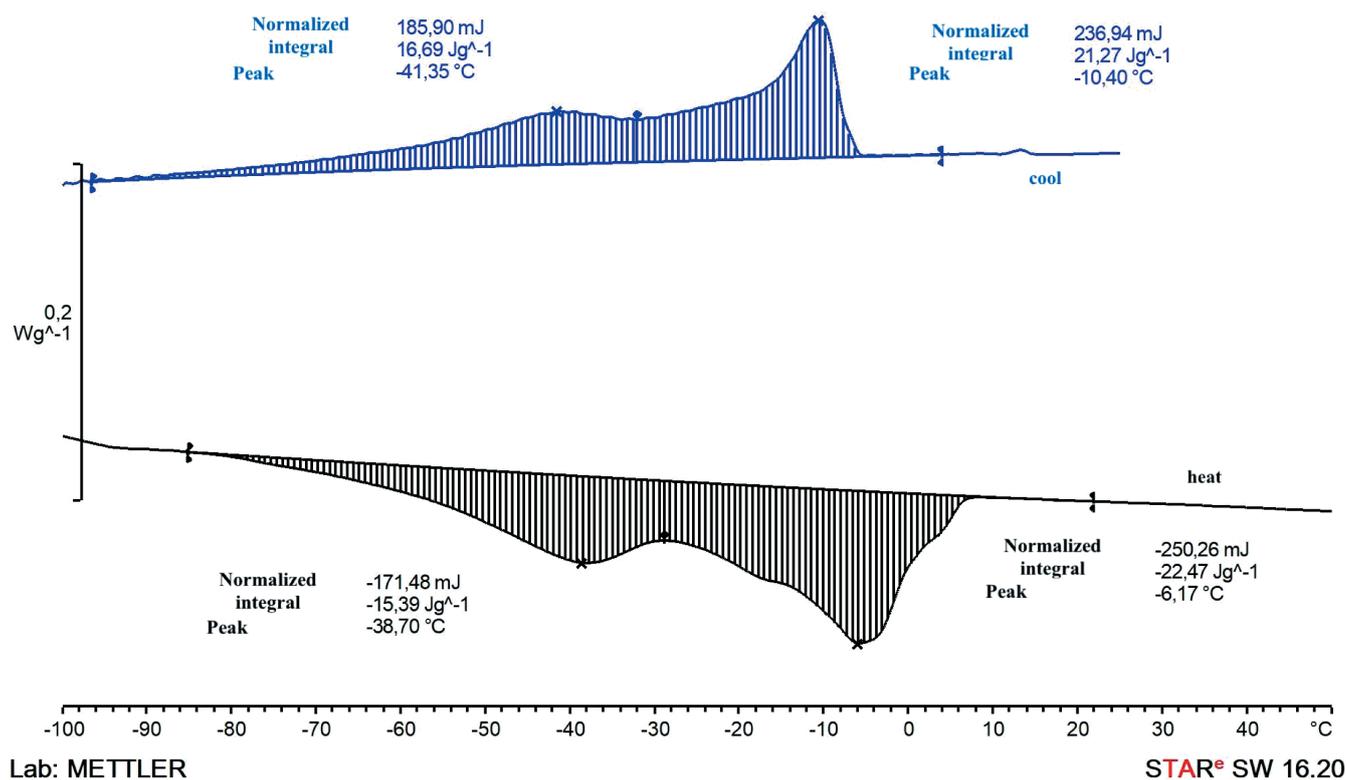


Рис. 5. Термограмма образцов рыбьего жира Тева серии С

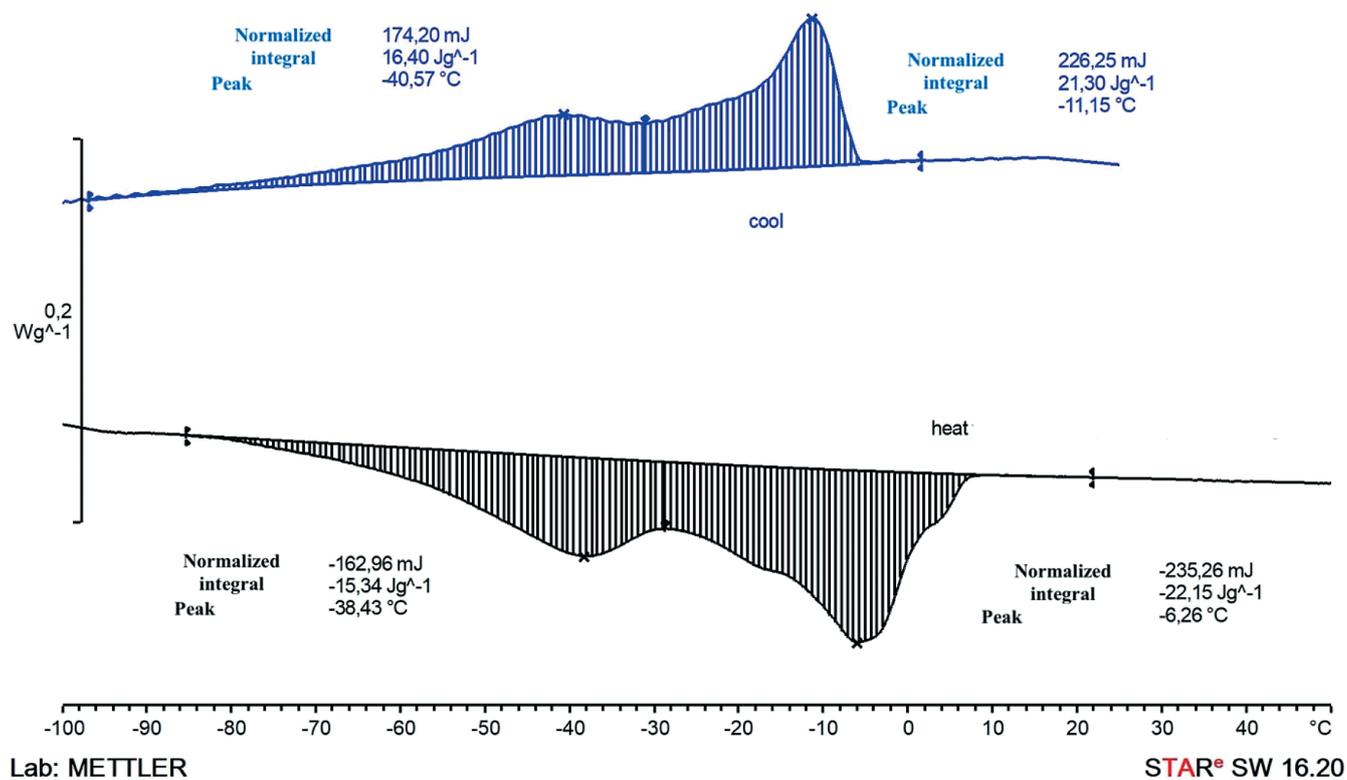


Рис. 6. Термограмма образцов рыбьего жира Тева серии D

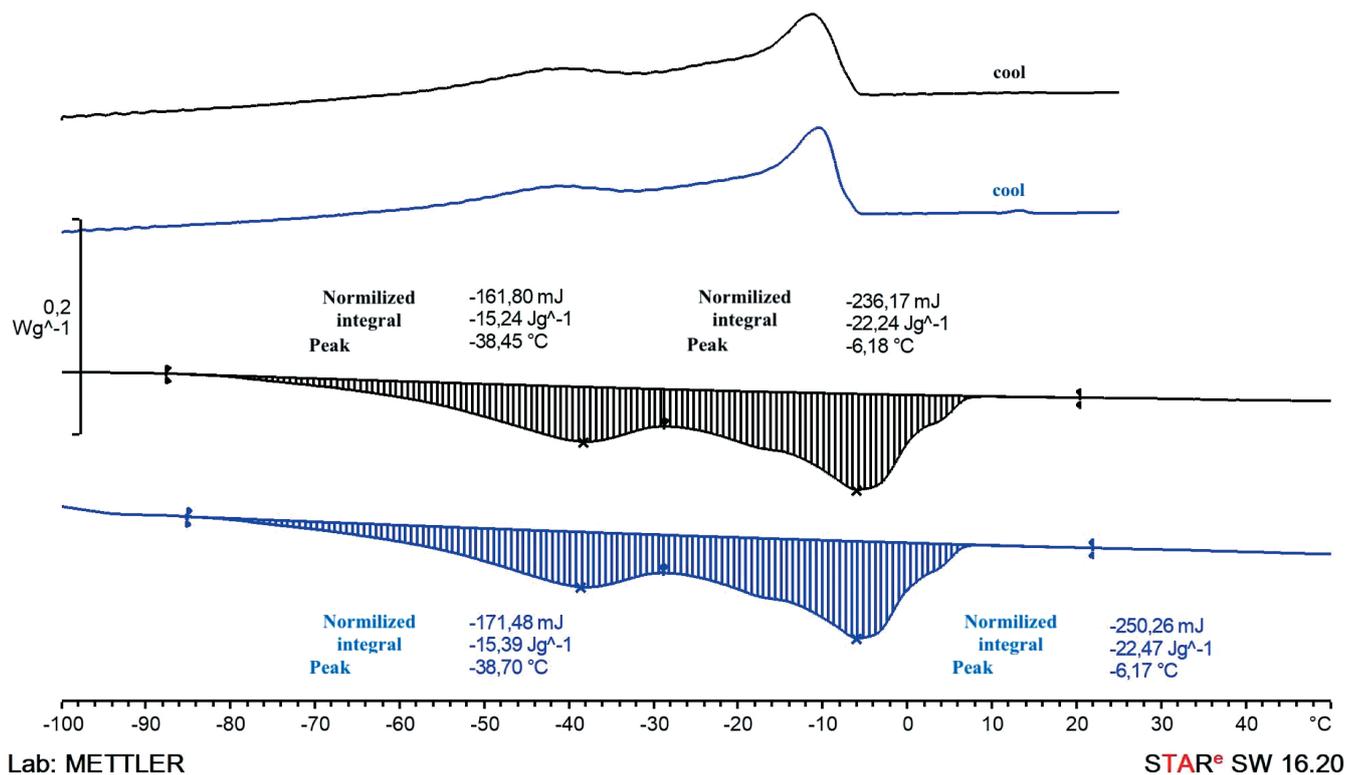


РИС. 7. Сравнение термограмм рыбьего жира производства Тева серий C и D

пиков образцов серии D. Из этого следует, что образцы двух серий не отличаются по своему составу (рис. 7).

ВЫВОДЫ

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии может использоваться в качестве дополнительной возможности оценки подлинности лекарственного препарата на основе рыбьего жира. Полученные в результате анализа термограммы могут быть использованы в качестве «эталона сравнения» в производстве, что может, с одной стороны, подтвердить качество того или иного лекарственного препарата, а с другой – полностью исключить необходимость использования основных методов оценки качества, если термограмма идентична ранее полученному «эталону». В дальнейших исследованиях метод может быть использован как метод оценки чистоты вещества.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Майоров А.А. Термический анализ жиров с использованием установки «Термоскан» / А.А. Майоров, Д.А. Усатнюк // *Food Processing: Techniques and Technology*. – 2017. – №46. – С. 55–59.
2. Giron D. Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry / D. Giron // *O. Pharm. Biomed. Anal.* – 1986. – Vol. 4, №6. – P. 755–770.
3. Monajjemzadeh F. Thermal Analysis Methods in Pharmaceutical Quality Control / F. Monajjemzadeh, F. Ghaderi // *J.Mol. Pharm. Org. Process. Res.* – 2015. – Vol. 3, №1. – P. 121. DOI: 10.4172/2329-9053.1000e121.
4. Bond L. Differential scanning calorimetry and scanning thermal microscopy analysis of pharmaceutical materials / L. Bond, S. Allen, M.C. Davies // *Int.J. Pharm.* – 2002. – Vol. 28, №243. – P. 71–82. DOI: 10.1016/s0378-5173(02)00239-9.
5. Li X. Chemical composition and thermal properties of Tilapia oil extracted by different

- methods. Chemical composition and thermal properties of Tilapia oil extracted by different methods / X. Li., J. Kao, X. Bai // *Int. J. of Food Properties*. – 2018. – Vol. 21, №1. – P. 1575–1585. <https://doi.org/10.1080/10942912.2018.1503302>
6. Hădărugă D.I. Thermal and oxidative stability of Atlantic salmon oil (*Salmo salar* L.) and complexation with β -cyclodextrin / D.I. Hădărugă, M. Ünlüsayın, A.T. Gruia // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 12. – P. 179–191. DOI: 10.3762/bjoc.12.20
 7. Durowoju I.B. Differential Scanning Calorimetry – A Method for Assessing the Thermal Stability and Conformation of Protein Antigen / I.B. Durowoju, K.S. Bhandal, J. Hu // *Journal of Visualized Experiments*. – 2017. – Vol. 121. – P. 1–8.
 8. Lopatin V.V., Fetisova A.N. Differential scanning calorimetry in estimation of quality of fish oil substance and medicinal preparations based on it. Thesis, 27th Russian National Congress «Man and Medicine». – Moscow, 6–9 April 2020.
 9. Ершова О.В. Использование метода дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа для определения состава и температуры деструкции вторичных полимеров / О.В. Ершова, М.А. Мельниченко, К.В. Трифонова // *Успехи современного естествознания*. – 2015. – №11. – С. 26–30.

DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY IN THE STUDY OF FISH OIL FOR MEDICAL USE

V.V. Lopatin, A.N. Fetisova

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract: Differential Scanning Calorimetry is widely used for qualitative and quantitative analysis of different biological substances. Traditionally, the method is used to determine thermal and oxidative stability, as well as to establish crystalline polymorphism, melting point, cold crystallization, and glass transition. In this study there was investigated fish oil for medical use of domestic and foreign manufacturer, presented in Russian market. As the result of investigation clear thermogram curves were obtained. These thermograms can be used as a “standard of comparison” to identify a defective batch of a drug in production. DSC can also be used in the analysis of the fatty acid composition of fish oil as an additional method of authenticity analysis to pharmacopeial methods.

Keywords: differential scanning calorimetry, standardisation, fish oil for medical use, fatty acid composition

УДК 615.322.245.03

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.27.14.004>

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВЛЕНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

С.М. Николаев, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (ФГБУН ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ, smnikolaev@mail.ru

В.Б. Хобракова, доктор биол. наук, доцент, заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (ФГБУН ИОЭБ СО РАН); профессор кафедры общей патологии человека медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (ФГБОУ ВО «БГУ им. Д. Базарова»), г. Улан-Удэ, val0808@mail.ru

Д. Цэнд-Аюуш, канд. мед. наук, профессор, директор Международного института традиционной медицины, Монгольский государственный университет медицинских наук, г. Улан-Батор, Монголия, tsendayush@mnmus.edu.nm

Б. Дагвацэрэн, канд. мед. наук, профессор, консультант Института традиционной медицины и технологий Монголии, г. Улан-Батор, Монголия, dagvatserenb@gmail.com

Ч. Чимэдрагчаа, доктор мед. наук, профессор, директор Института традиционной медицины и технологий Монголии, г. Улан-Батор, Монголия, chimed0802@gmail.com

С.А. Чукаев, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (ФГБОУ ВО «БГУ им. Д. Базарова»), г. Улан-Удэ, s-chukaev@mail.ru

Н.А. Тыхеева, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (ФГБОУ ВО «БГУ им. Д. Базарова»), г. Улан-Удэ, tyhey@mail.ru

В.Е. Хитрихеев, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (ФГБОУ ВО «БГУ им. Д. Базарова»), г. Улан-Удэ, khitrikheev-ve@yandex.ru

В традиционных медицинских системах, в частности в монгольской традиции врачевания, многокомпонентные лекарственные препараты пользуются большим спросом. Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей в составлении многокомпонентного лекарственного препарата. Основными объектами исследований служили канонический трактат «Чжуд-ши», чжоры (рецептурники) монгольских врачей (эмчи) и опыт носителей живой традиции

врачевания болезней. Проведено информационно-аналитическое исследование лекарственного арсенала монгольской медицины на основе системного подхода. Установлено, что доказанный диагноз заболевания является матрицей для рецептурного состава многокомпонентного препарата. Соответственно, включаются ингредиенты, регулирующие качество заболевания («горячие» или «холодные»); затем добавляются ингредиенты, восстанавливающие баланс

«хии», «шара» и «бадкан» («ветер», «желчь» и «слизь»), а затем вводятся компоненты, непосредственно влияющие на поврежденный орган и систему. Таким образом, многокомпонентный лекарственный препарат максимально соответствует диагнозу заболевания и составляет фармакотерапевтическую систему.

Ключевые слова: традиционная медицина, многокомпонентные препараты

В монгольской традиционной медицине широко применяются многокомпонентные лекарственные препараты с лечебно-профилактической целью. В составе их несколько ингредиентов (компонентов), направленных на зону повреждения и восстановление гармонии в деятельности регуляторных центров [1,2]. Так, в тибетской традиции врачевания болезней многокомпонентные препараты широко применяются в клинической практике с лечебной и профилактической целью. Множество ингредиентов в одной лекарственной форме обусловлено не только удобством их применения при коморбидных случаях, хронических сочетанных патологиях, избавляя больного от необходимости принимать большое количество отдельных лекарств (ингредиентов), а в большей мере стремлением восстановить гармонию в деятельности регуляторных механизмов по иерархической лестнице управления жизненными процессами [3].

Целью настоящего исследования стало выявление особенностей в составлении многокомпонентного лекарственного препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основными объектами исследований служили канонический трактат «Чжуд-ши», чжоры (рецептурники) монгольских врачей (эмчи) и опыт носителей живой традиции врачевания

болезней. Проведено информационно-аналитическое исследование лекарственного арсенала монгольской медицины на основе системного подхода [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ рецептуры многокомпонентных лекарственных препаратов, представленных в чжорах, и опыт их применения в клинической практике в Монголии свидетельствуют о некоторых особенностях их составления. Так, в композиции таких препаратов просматривается иерархический порядок включения ингредиентов или стандартных комплексов (блоков) в структуру многокомпонентного лекарства [1,3]. Пропись такого лекарственного препарата представляет собой сложную композицию, состоящую из нескольких видов природного сырья. В процессе информационного анализа таких рецептов и непосредственного опыта использования их в клинической практике установлено, что исходной матрицей их составления служит установленный врачом диагноз заболевания. В частности, с учетом качества заболевания – «горячее» или «холодное» – в пропись включают соответствующий ингредиент или стандартный комплекс, направленный на коррекцию качества дисфункций организма. В последующем аргументируется включение соответствующих ингредиентов (блоков из стандартных сочетаний) природного сырья, восстанавливающих гармонию в деятельности «хии», «шара» и «бадкан» («ветер», «желчь» и «слизь»). По иерархии следующим включают в состав композиции ингредиент или сочетания ингредиентов, ориентированных на непосредственное действие в зоне недомогания или повреждения [4,5].

При включении ингредиентов в состав многокомпонентного лекарства учитывается направление и механизмы их действия, а также

«вкусы». Как правило, включаются в композицию однонаправленные ингредиенты с разными механизмами действия [2]. При действии их в одном направлении возрастает эффект, снижается риск развития побочных реакций ввиду различных точек приложения в их действии. В соответствии с клинической картиной расстройства организма (острая, хроническая форма болезни, тяжесть течения, наличие сопутствующей патологии, индивидуальные особенности больного и др.) добавляются в рецептуру препарата дополнительные компоненты или стандартные сочетания ингредиентов, основанные на изо- и полиморфизме, симметричности, рефлексности, индивидуальных особенностях больного и др. Иногда рецептуру дополняют ингредиентами, поддерживающими функции сопряженных органов, корригирующих органолептические свойства препарата [5]. Благодаря этому обеспечивается адекватность и эффективность лечения и индивидуальность фармакотерапии заболевшего, в основе которого лежит соответствие ингредиентов многокомпонентного средства клиническим проявлениям патологии с восстановлением баланса между «хьи», «шара» и «бадкан», патогенезу заболевания с коррекцией функций организма в направлении выздоровления больного. Такой многокомпонентный лекарственный препарат обеспечивает системную коррекцию функций организма у конкретного больного благодаря его регулирующему влиянию на основных уровнях жизнеобеспечения как «ключ к замку» [1,2].

Выраженная эффективность многокомпонентных лекарственных препаратов монгольской традиционной медицины, установленная врачами (эмчи) на протяжении многих столетий, обусловлена системностью их действия, восстановлением баланса между управляющими системами, однонаправленностью ингредиентов с разными механизмами действия, практическим отсутствием

побочных реакций при их применении [1]. По сути, таким образом составленные многокомпонентные лекарственные препараты представляют собой фармакотерапевтические системы, которые имеют преимущества перед таргетными лекарствами [2]. Выявленные особенности в составлении многокомпонентных лекарственных препаратов в монгольской традиции врачевания могут служить основой для новой методологии при разработке комплексных лекарственных препаратов нового поколения, обеспечивающих целостный подход при лечении и профилактике заболеваний.

ВЫВОДЫ

Выявлены особенности в составлении многокомпонентных лекарственных препаратов в традиционной монгольской медицине, основанные на системных закономерностях самой монгольской традиции врачевания болезней. Составленные с учетом выявленных особенностей многокомпонентные лекарства традиционной монгольской медицины могут служить основой для развития теории составления комплексных препаратов, разработки лекарств системного действия, обеспечивающих целостный подход и индивидуальность фармакотерапии больного, создания лекарств нового поколения, выгодно отличающихся от современных таргетных (узкоспециализированных) лекарств [1,2].

В целом исследования наследия традиционной монгольской медицины, накопленный веками опыт применения лекарственных препаратов, непосредственная традиция врачевания болезней позволяют выявить закономерности и принципы медицинских технологий, используемых тысячелетиями, понять глубину медико-биологического обобщения для последующего их использования в клинической и профилактической медицине.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дагвацэрэн Б., Чимэдрагчаа Ч., Амарзая Д., Цэнд-Аюуш Д., Халиунаа Ц., Николаев С.М. Системные закономерности в традиционной медицине. Сообщение 2. Принципы составления рецептуры многокомпонентных лекарственных препаратов в монгольской традиционной медицине // Вестник Бурятского государственного университета. Серия «Медицина и фармация». – 2018. – №2. – С. 8–12.
2. Николаев С.М., Шантанова Л.Н., Хобракова В.Б., Разуваева Я.Г., Чукаев С.А., Хитрикеев В.Е. Многокомпонентные лекарственные препараты: преимущества их применения в клинической практике // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24, №2. – С. 3–8.
3. Баторова С.М., Базарон Э.Г. Рецептура препаратов традиционной монгольской медицины // Улан-Удэ, 2015. – 272 с.
4. Лубсандоржиева П. Б., Ферубко Е.В., Даргаева Т.Д. Методологический подход к созданию многокомпонентных лекарственных растительных средств для лечения заболеваний органов пищеварения // Традиционная медицина. – 2018. – №3. – С. 35–39.
5. Geng J. et al. *Practical traditional Chinese Medicine and Pharmacology: Herbal Formulas*. – Beijing, 1991. – 259 p.

ASPECTS OF A MULTICOMPONENT PREPARATION COMPOSITION

S.M. Nikolaev¹, V.B. Khobrakova^{1,2}, D. Tsend-Ayush³, B. Dagvatseren⁴, Ch. Chimedragchaa⁴, S.A. Chukaev², N.A. Tykheeva², V.E. Khitrikheev²

¹ Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia

² D. Banzarov's Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

³ Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaan-Baatar, Mongolia

⁴ Traditional Medical Science Technology and Production Corporation of Mongolia, Ulaan-Baatar, Mongolia

In the traditional medical systems, particularly, in the Mongolian tradition of healing, multicomponent medicinal preparations are in great request. The present study was aimed at the particularization of the multicomponent medicinal preparations composition. The research is concerned with the main treatise of the traditional medicine “rGyud-bzhi” with commentaries, “sbyor” (formularies) and the experience of multicomponent medicines use in the clinical practice of Mongolia. Information analysis studies of the medicinal array were carried out on the base of the system approach. It has been established that the proven diagnosis of the disease is a matrix for the formula composition of the multicomponent preparation. Accordingly, the ingredients regulating the quality of the disease (“hot” or “cold”) are included; then the ingredients restoring the balance of “hee”, “shara” and “badkan” are added and then the components directly influencing the injured organ and system are introduced. Thus, the multicomponent medicinal preparation matches as closely as possible to the diagnosis of the disease and constitutes the pharmacotherapeutic system.

Keywords: traditional medicine, multicomponent preparations

УДК 615.453.62:005.9

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.27.14.005>

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ

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

И.В. Булыгина, провизор, ira1446@yandex.ru

Н.Н. Умарова, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, nailyaumarova@yandex.ru

Н.В. Воробьева, канд. фарм. наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, vorobieva_nv@kazangtmu.ru

В исследовании представлены данные по анализу факторов риска на этапе фармацевтической разработки воспроизведенного лекарственного препарата «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг». В работе использован метод предварительного анализа факторов опасности – Preliminary Hazard Analysis, рекомендованный Руководством ICH Q9 по анализу рисков. Предложены направления исследований по разработке состава и технологии таблеток тиоктовой кислоты в высокой дозировке. Определены критические параметры качества таблеток тиоктовой кислоты: типоразмеры и внешний вид таблетки, количественное содержание активной фармацевтической субстанции, растворение и противопоказания к применению. Рискообразующими факторами являются: высокое содержание тиоктовой кислоты в таблетках, плохое сыпучесть и растворимость, низкая температура плавления фармацевтической субстанции тиоктовой кислоты, неустойчивость тиоктовой кислоты к воздействию влаги и света, химическая

несовместимость со вспомогательными веществами, технологические процессы при получении таблеток. Выявлены виды рисков: фармакотерапевтические (непосредственно влияющие на эффективность и безопасность ЛП), фармацевтико-технологические (в отношении ингредиентов лекарственной формы и технологического процесса) и экономические (в аспекте потребительских свойств ЛП). Установлено, что наиболее высокий уровень риска связан с показателями качества таблеток тиоктовой кислоты «растворение» и «количественное содержание», непосредственно влияющими на эффективность ЛП, однако влияние всех рискообразующих факторов должно быть учтено при фармацевтической разработке.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, анализ риска, тиоктовая кислота, таблетки, качество

Тиоктовая (α-липоевая) кислота – лекарственное средство, широко применяющееся

в лечении диабетической и алкогольной нейропатии, оказывающее гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и др. действие. Тиоктовая кислота относится к фармакотерапевтической группе «Метаболические средства» [1]. Лекарственные формы тиоктовой кислоты (инъекционные растворы, таблетки, капсулы) включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЛП) [2], что свидетельствует о важной роли данного лекарственного средства в отечественном здравоохранении. Одной из наиболее востребованных лекарственных форм тиоктовой кислоты являются таблетки с дозированной активной фармацевтической субстанции 600 мг [3]. Фармацевтическая разработка и внедрение в производство воспроизведенного ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг» является актуальной задачей фармацевтической промышленности.

Несмотря на доступность информации в отношении состава таблеток тиоктовой кислоты, а также наличие публикаций в научной и патентной литературе о способах производства данного ЛП, фармацевтическая разработка, предшествующая промышленному производству, должна включать комплекс научных исследований по выбору состава композиции и технологии получения ЛП на конкретном технологическом оборудовании. Научный ориентированный подход к выбору состава и технологии получения ЛП на этапе фармацевтической разработки позволит сократить объем и продолжительность исследований, обеспечить качество и эффективность производства таблетированной ЛФ тиоктовой кислоты.

Целью исследования явилось проведение оценки рисков на этапе фармацевтической разработки ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании рисков был использован метод предварительного анализа факторов опасности – РНА (Preliminary Hazard Analysis), рекомендованный Руководством ICH Q9 по анализу рисков [4]. РНА используется на начальных стадиях фармацевтической разработки и основан 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» [4].

Исследование состояло из следующих этапов:

- анализ литературных данных о потенциальных проблемах и опасностях, связанных с рисками в отношении производства и качества таблеток тиоктовой кислоты 600 мг,
- определение критических параметров качества согласно Государственной фармакопее Российской Федерации и данным научной литературы,
- логический анализ возможных последствий выявленных рисков и их классификация по степени тяжести,
- определение способов уменьшения или устранения риска.

Количественную оценку рисков рассчитывали по формуле [6–7]:

$$R = P \times S,$$

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с требованиями ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [8], оценка

Таблица 1

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОПАСНОСТИ

Значение Р, баллы	Вероятность	Описание
1	Умеренная	Возникновение опасности маловероятно
2	Значительная	Вероятность возникновения опасности высокая
3	Очень высокая	Опасность неизбежна

рисков необходима для выявления взаимосвязи между показателями качества сырья (фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ), материалов упаковки и параметров технологического процесса с критическими показателями качества ЛП.

Для выявления потенциальных проблем и опасностей при выборе состава и обосновании технологии производства таблеток тиаковой кислоты в дозировке 600 мг был проведен анализ научной, патентной литературы [9] и данных о составе ЛП, представленных в инструкциях по медицинскому применению ЛП. Методом логического анализа литературных данных проведена классификация рисков по следующим видам:

- фармакотерапевтические (влияющие на биологическую доступность, эффективность и безопасность ЛП) (Ф),
- фармацевтико-технологические (влияющие на технологические свойства сырья, промежуточных продуктов и готового ЛП и стабильность ЛП при хранении) (Ф/Тех),
- экономические (потребительские характеристики ЛФ) (Э).

Для количественной оценки величины риска в отношении эффективности, безопасности, качества и производства таблеток тиаковой кислоты в дозировке 600 мг методом логического анализа были сформулированы критерии вероятности возникновения опасности Р (табл. 1) и тяжести последствий

Таблица 2

КЛАССИФИКАЦИИ ТЯЖЕСТИ ПОСЛЕДСТВИЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОПАСНОСТИ

Значение S, баллы	Последствия воздействия опасности	Описание последствий опасности для производства и (или) потребителей	Виды рисков
2	Умеренные	Свойства промежуточных продуктов производства и (или) ЛП ухудшаются, но не приводят к нарушению показателей качества ЛП и (или) технологического процесса и не снижают эффективность ЛП	Ф/Тех, Э
4	Критические	Свойства промежуточных продуктов производства и (или) ЛП не обеспечивают стабильность показателей качества и (или) технологического процесса производства ЛП, но не снижают эффективность ЛП	Ф/Тех
6	Катастрофические	Свойства ЛП снижают эффективность ЛП и создают угрозу здоровью потребителей	Ф, Ф/Тех

воздействия опасности S (табл. 2) [10] и предложена их оценка в баллах.

Уровень риска определяли в соответствии с рассчитанными значениями R: 2 балла – низкий, от 4 до 8 баллов – средний, от 12 до 18 баллов – высокий.

Матрица оценки рисков [11,12] представлена в табл. 3.

Реестр рисков, содержащий результаты оценки рисков для критических параметров качества и тяжести последствий воздействия опасностей на этапе фармацевтической разработки воспроизведенного ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг», представлен в табл. 4.

Типоразмеры таблетки. Особенности выбора состава и технологии ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг» связаны прежде всего с высоким содержанием фармацевтической субстанции в таблетках, что обуславливает значительные геометрические размеры таблетки. Наиболее широко на фармацевтическом рынке представлены таблетки диаметром 4–12 мм, обеспечивающие необходимое потребительское свойство при пероральном приеме – удобство проглатывания [13]. Для некоторых видов таблеток возможна разработка ЛФ диаметром до 25 мм [14] и более (брикеты), например, предназначенных для рассасывания в полости рта, жевательных, вагинальных. На таблетки диаметром более 9 мм необходимо нанесение разделительной риски, позволяющей разломить таблетку для удобства приема [14],

однако нанесение риски на таблетки, покрытые оболочкой, не представляется возможным. Таким образом, при фармацевтической разработке ЛП «Тиоктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг» следует использовать минимальное количество вспомогательных веществ, чтобы обеспечить удобство применения ЛФ. Риск в данном случае приемлем.

В то же время фармацевтическая субстанция тиоктовой кислоты характеризуется плохими показателями сыпучести. Это затрудняет таблетирование и обуславливает необходимость использования значительного количества скользящих и смазывающих вспомогательных веществ, улучшающих сыпучесть, но вызывающих увеличение массы и размеров таблетки. Риск приемлем только при условии разработки предупреждающих мероприятий. Для уменьшения риска целесообразно экспериментально обосновать выбор субстанции тиоктовой кислоты оптимального гранулометрического состава, а также проводить влажную грануляцию таблетлируемой массы.

Описание (внешний вид таблетки). Фармацевтическая субстанция тиоктовой кислоты имеет низкую температуру плавления – от 58,5°C до 62°C [15,16]. Это приводит к локальному перегреву, плавлению таблетлируемой массы и налипанию ее на пуансоны [17]. При использовании влажной грануляции в технологии получения таблеток велика опасность спекания гранулята в процессе

Таблица 3

МАТРИЦА ОЦЕНКИ РИСКОВ

Вероятность Риска, баллы	Последствия воздействия опасности, баллы		
	Умеренные (2)	Критические (4)	Катастрофические (6)
Умеренная (1)	2	4	6
Значительная (2)	4	8	12
Очень высокая (3)	6	12	18

**ОЦЕНКА РИСКОВ ДЛЯ КАЧЕСТВА НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ
ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЛП «ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА, ТАБЛЕТКИ,
ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 600 МГ»**

Критический параметр качества	Рискообразующие факторы	P, баллы	S, баллы	R, баллы	Последствия риска	Вид риска
Типоразмеры таблетки	Высокое содержание тиоктовой кислоты в таблетках	1	2	2	Ухудшение потребительских свойств	Э
	Плохая сыпучесть субстанции тиоктовой кислоты	2	4	8	Затруднение таблетирования. Ухудшение потребительских свойств	Ф/Тех, Э
Описание (внешний вид таблетки)	Низкая температура плавления тиоктовой кислоты	2	4	8	Дефекты поверхности таблеток	Ф/Тех, Э
Количественное содержание	Неустойчивость тиоктовой кислоты к воздействию влаги и света	3	6	18	Уменьшение количественного содержания тиоктовой кислоты в таблетках	Ф, Ф/Тех,
	Химическая несовместимость со вспомогательными веществами	2	6	12		
Растворение	Плохая растворимость фармацевтической субстанции, состав вспомогательных веществ, технологические процессы	3	6	18	Снижение фармацевтической доступности ЛП	Ф
Противопоказания	Использование сахаров в качестве вспомогательных веществ	1	6	6	Ограничение применения ЛП	Э, Ф

сушки [18]. Плавление, спекание таблетированной массы становится причиной дефектов поверхности таблеток в виде сколов и трещин [17], что является производственным браком. Риск также приемлем только при условии

разработки предупреждающих мероприятий. С целью уменьшения данного риска необходимо обеспечить протекание технологических процессов при температурах, не превышающих температуру плавления тиоктовой

кислоты, и избегать высоких значений силы прессования при таблетировании.

Количественное содержание. Одна из важнейших характеристик ЛП – количественное содержание активной фармацевтической субстанции. Стабильность данного показателя в процессе хранения является основой обеспечения эффективности и безопасности ЛП.

При фармацевтической разработке таблеток следует учитывать данные научной литературы о чувствительности тиюктовой кислоты к воздействию света и влаги [19,20].

Поскольку уровень данного вида риска очень высок, требуется обязательная разработка корректирующих действий. Так, мероприятиями, предотвращающими фотодеструкцию ЛП, являются защита от света фармацевтической субстанции, полупродуктов и таблеток тиюктовой кислоты на стадиях технологического процесса, использование светонепроницаемых материалов для упаковки ЛП. Считается, что покрытие таблеток тиюктовой кислоты пленочной оболочкой также является одним из факторов, повышающих фотостабильность ЛП, однако целесообразно рассмотреть возможность фармацевтической разработки таблеток тиюктовой кислоты без оболочки с использованием светонепроницаемой упаковки и тары.

Плохая сыпучесть тиюктовой кислоты обуславливает необходимость стадии грануляции. Сухая грануляция (брикетирование) в данном случае нецелесообразна из-за риска спекания гранулята. При выборе технологических параметров процесса влажного гранулирования следует экспериментально обосновать минимально необходимое количество увлажняющего агента.

Другим фактором, влияющим на стабильность и, соответственно, на количественное содержание тиюктовой кислоты в таблетках, является фармацевтическая несовместимость тиюктовой кислоты с ионами железа, кальция, магния вследствие образования солей [21].

Стеараты кальция и магния наиболее широко применяются как вспомогательные вещества для улучшения сыпучести таблетлируемой массы. Уровень данного вида риска также очень высок. Мероприятиями по предупреждению риска являются исследования по замене стеаратов в составе таблеток тиюктовой кислоты на другие вспомогательные вещества, повышающие сыпучесть гранулята (аэросил и др.).

Имеются литературные данные о повышении стабильности тиюктовой кислоты при использовании вспомогательных веществ с основными свойствами – карбоната и гидрокарбоната натрия [19,20], меглумина (в инъекционном растворе) [22].

Растворение. Тест «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [23] отражает фармацевтическую доступность ЛП – скорость и степень перехода фармацевтической субстанции из лекарственной формы (таблетки, капсулы) в раствор, что в определенной степени взаимосвязано со всасыванием в кровь (биологической доступностью ЛП).

Тиюктовая кислота относится к 2-му классу по биофармацевтической классификации, поскольку характеризуется низкой растворимостью, высокой проницаемостью и интенсивным метаболизмом [24]. Плохая растворимость тиюктовой кислоты является критическим фактором варибельности фармацевтической и биологической доступности и, соответственно, терапевтической эффективности ее воспроизведенных таблетированных ЛП [24]. Это обуславливает один из высоких уровней риска, поэтому улучшение растворимости тиюктовой кислоты должно быть приоритетным направлением фармацевтической разработки.

На изменение фармацевтической доступности (варибельности показателей по тесту «Растворение») и, соответственно, биологической доступности тиюктовой кислоты в таблетках могут оказывать влияние различные фармацевтические факторы: кристаллическое или аморфное состояние, степень

измельчения фармацевтической субстанции, состав и природа вспомогательных веществ (образование в процессе получения и (или) хранения ЛП соединений с более низкой растворимостью), технологические процессы при получении таблеток (грануляция, сушка, прессование), взаимодействие со вспомогательными веществами ядра и оболочки таблеток. При этом оптимальные значения указанных факторов должны быть обоснованы экспериментально. Так, измельчение фармацевтической субстанции приведет к повышению скорости растворения тиюктовой кислоты, но в то же время может быть причиной спекания частиц и уменьшения стабильности ЛП. При выборе вспомогательных веществ целесообразно использовать ингредиенты, улучшающие растворимость тиюктовой кислоты, такие как карбонат и гидрокарбонат натрия, β-циклодекстрин [19].

Противопоказания. В инструкции по медицинскому применению ЛП является обязательным раздел «Противопоказания», содержащий информацию об обстоятельствах, при которых ЛП не должен применяться из соображений безопасности [25]: сопутствующие заболевания, возраст пациента, определенные состояния (например, беременность) и др. Следует учитывать, что противопоказания к применению ЛП могут быть обусловлены не только фармакологическим действием активной фармацевтической субстанции, но и свойствами вспомогательных веществ. Учет этого позволит снизить риск побочного действия ЛП. При разработке таблеток тиюктовой кислоты в дозировке 600 мг следует учитывать, что среди ее потребителей преобладают больные сахарным диабетом, поэтому не следует использовать сахара (сахарозу, лактозу, глюкозу) в качестве вспомогательных веществ. Кроме того, лактоза в составе ЛП может вызывать нежелательные реакции у пациентов с лактазной недостаточностью [26], что также ограничивает круг потребителей ЛП.

Количественная оценка рисков выявила, что наиболее высокие значения риска имеют такие критические параметры качества таблеток, как «растворение» (тест «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм») и «количественное содержание». Последствия воздействия данных рисков характеризуются как катастрофические, поскольку вызывают опасность снижения терапевтической эффективности ЛП. Однако при фармацевтической разработке таблеток тиюктовой кислоты должны быть учтены все выявленные риски.

ВЫВОДЫ

Проведен анализ рисков на этапе фармацевтической разработки воспроизведенного ЛП «Тиюктовая кислота, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг» с использованием метода предварительного анализа факторов опасности (Preliminary Hazard Analysis). Определены критические параметры качества таблеток тиюктовой кислоты: типоразмеры и внешний вид таблетки, количественное содержание активной фармацевтической субстанции, растворение и противопоказания к применению. Рискообразующими факторами являются: высокое содержание тиюктовой кислоты в таблетках, плохие сыпучесть и растворимость, низкая температура плавления фармацевтической субстанции тиюктовой кислоты, неустойчивость тиюктовой кислоты к воздействию влаги и света, химическая несовместимость со вспомогательными веществами, технологические процессы при получении таблеток. Выявлены виды рисков: фармакотерапевтические (непосредственно влияющие на эффективность и безопасность ЛП), фармацевтико-технологические (в отношении ингредиентов лекарственной формы и технологического процесса) и экономические (в аспекте потребительских свойств ЛП). Определены

критерии возникновения опасности, проведена классификации тяжести последствий воздействия опасности, описаны мероприятия по предотвращению рисков. Установлено, что наиболее высокий уровень риска связан с показателями качества таблеток тиаоктовой кислоты «растворение» и «количественное содержание», непосредственно влияющими на эффективность ЛП, однако влияние всех рискообразующих факторов должно быть учтено при фармацевтической разработке.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
2. Распоряжение правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р (ред. от 06.10.2022) [Электронный ресурс] – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/.
3. Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Грибова В.В. и др. Роль информационного сервиса в рациональной фармакотерапии тиаоктовой кислотой в льготном лекарственном обеспечении // *Качественная клиническая практика*. – 2021. – №1. – С. 85–93.
4. Руководство ICH Q9 по анализу рисков [Электронный ресурс] – URL: <https://invarproject.ru/documents/chast-iii/2-ich-q9/#19>.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. – М., 2018. II, ОФС.1.4.1.0015.15 [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2>.
6. ГОСТ Р 58771-2019. Менеджмент риска. Технологии оценки риска [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200170253>.
7. ГОСТ Р 12.0.010-2009 Система стандартов безопасности труда. Системы управления охраной труда. Определение опасностей и оценка рисков [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200080860>
8. ICH Q8 Pharmaceutical development [Электронный ресурс] – URL: <http://www.ich.org>.
9. Егорова С.Н., Булыгина И.В., Воробьева Н.В. Современные подходы к технологии таблетированных лекарственных форм тиаоктовой кислоты (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2021. – Т. 10. – №2. – С. 32–41.
10. Фахриев Р.А., Анисимов А.Н., Егорова С.Н. Оценка рисков в отношении показателей качества на этапе фармацевтической разработки офтальмологического геля // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. – 2022. – №2(36). – С. 43–49.
11. ГОСТ Р 51901.23-2012 Менеджмент риска. Реестр риска. Руководство по оценке риска опасных событий для включения в реестр риска [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200100076>.
12. Гильмутдинова С.Ф., Горюнова С.М., Николаева Н.Г. Использование методов оценки риска для анализа и улучшения ситуации выполнения требований на ООО «Ветлайн» // *Вестник Технологического университета*. – 2020. – Т. 23. – №7. – С. 80–84.
13. Кузнецов А.А., Кабакова Т.И., Кузнецов А.В. Классификации потребительных свойств и разработка профиля приданной полезности таблетированных лекарственных препаратов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – №5. – С. 639.
14. ОСТ 64-072-89 Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры.
15. British Pharmacopoeia. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). – London. Thioctic Acid, 2013. P. 1648.
16. European Pharmacopoeia 7.0. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare) Council of Europe. – Strasbourg. Thioctic Acid, 2010.
17. Пат. GR 3033728 (2000).
18. Пат. DE 19938098 (2001).

19. Csaba-Pal Racz, Szabolcs Santa, Maria Tomoaia-Cotisel, Gheorghe Borodi, Irina Kacso, Adrian Pirnau, Ioan Bratu. Inclusion of α -lipoic acid in β -cyclodextrin. Physical-chemical and structural characterization // *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*. – June 2013; 76: 193–199.
20. Naoko Ikuta, Hinako Okamoto, Takahiro Furune, Yukiko Uekaji, Keiji Terao, Ryota Uchida, Kosuke Iwamoto, Atsushi Miyajima, Takashi Hirota, and Norihiro Sakamoto, Bing Yan, Academic Editor. Bioavailability of an R- α -Lipoic Acid/ γ -Cyclodextrin Complex in Healthy Volunteers // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016 Jun; 17(6): 949. Published online 2016, Jun 15.
21. Данилов А.Б., Пилипович А.А. Тиоктовая кислота: современная терапия диабетической полиневропатии // *Эффективная фармакотерапия*. – 2017. – №29. – С. 14–20.
22. Городецкая Г.И., Архипов В.В., Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Родина Т.А., Сереброва С.Ю., Соколов А.В., Ших Е.В. Взаимозаменяемость препаратов тиоктовой кислоты // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – №9(3). – С. 357–364.
23. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. – М., 2018, II, ОФС.1.4.2.0014.15 [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2>.
24. Демина Н.Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2017. – №2(19). – С. 56–60.
25. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №88 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения» [Электронный ресурс] – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456026108>.
26. Архипов В.В., Городецкая Г.И., Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Родина Т.А., Сереброва С.Ю., Соколов А.В. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты // *РМЖ*. – 2016. – Т. 24. – №26. – С. 1788–1794.

ANALYSIS OF RISK FACTORS IN RELATION TO QUALITY INDICATORS AT THE STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE TABLET FORM OF THIOCTIC ACID

S.N. Egorova¹, I.V. Bulygina, N.N. Umarova², N.V. Vorobeva¹

¹ Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

² Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia

The study presents data on the analysis of risk factors at the stage of pharmaceutical development of the reproduced drug "Thioctic acid, film-coated tablets, 600 mg". The paper uses the method of preliminary analysis of hazard factors – Preliminary Hazard Analysis, recommended by the ICH guideline Q9 on quality risk management. The critical parameters of the quality of thioctic acid tablets were revealed: the sizes and appearance of the tablet, the quantitative content of the active pharmaceutical substance, dissolution and contraindications to use. Risk-forming factors are: high content of thioctic acid in tablets,

poor flowability and solubility, low melting point of the pharmaceutical substance thioctic acid, instability of thioctic acid to moisture and light, chemical incompatibility with auxiliary substances, technological processes in the preparation of tablets. The types of risks are identified: pharmacotherapeutic (in relation to the effectiveness and safety of the drug), pharmaceutical-technological and economic (in relation to consumer properties). It has been established that the highest level of risk is associated with the quality indicators of thioctic acid tablets "dissolution" and "quantitative content", which directly affect the effectiveness of the drug, however, the influence of all risk-forming factors should be taken into account in pharmaceutical development.

Keywords: pharmaceutical development, risk analysis, thioctic acid, tablets, quality

УДК 658.5

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.57.30.006>

УПРАВЛЕНИЕ ТРУДОВЫМИ РЕСУРСАМИ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА

Н.Д. Бреднева, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, bredneva@tyumsmu.ru

Т.А. Угрюмова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, farm87@inbox.ru

А.С. Путинцева, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, pushenko1982@mail.ru

Н.П. Фирсенко, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, FirsenkoNP@tyumsmu.ru

Профессиональный стандарт «Фармацевт» закрепил за специалистом со средним профессиональным образованием выполнение трудовой функции по проведению приемочного контроля в фармацевтической организации. Трудовые действия, обеспечивающие выполнение этой функции, требуют от специалиста необходимых знаний правил приема товаров, перечня сопроводительных документов поставщика, способов выявления недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных лекарственных препаратов и ряда других вопросов. Однако оценка уровня профессиональных компетенций этих специалистов по осуществлению приемочного контроля в аптечной организации показала, что у ряда специалистов имеются недостаточные навыки, в частности, в вопросах перечня и структуры сопроводительных документов поставщика на поступающие товары аптечного ассортимента, методах урегулирования претензий к поставщикам, источниках информации. Были разработаны

корректирующие мероприятия с предложениями по формированию индивидуальных образовательных траекторий фармацевтических работников для непрерывного медицинского и фармацевтического образования.

Ключевые слова: управление трудовыми ресурсами, аптечная организация, оценка уровня профессиональных компетенций, фармацевтические работники

В современных условиях фармацевтические организации, работающие в условиях повышенной конкуренции, заинтересованы в постоянном повышении своей финансовой устойчивости. Важным ресурсом аптечной организации являются кадровые ресурсы, от качества подбора и эффективности использования специалистов зависит ее успех. Анализ трудовых ресурсов – необходимый элемент управления персоналом для достижения трех основных целей: административной, мотивационной и процессной. Для достижения

административной цели проводится оценка работающих специалистов, выявляется трудовой потенциал команды, определяются направления повышения профессионального уровня специалистов для правильного выстраивания его карьеры.

В отдельных организациях активно формируется система оценки знаний, навыков и умений специалистов. Правила надлежащей аптечной практики и функционирование системы управления качеством способствовали проведению внутреннего аудита процессов деятельности аптечной организации. В результате самоинспектирования выявляются несоответствия, причиной которых становятся западающие компетенции у специалистов.

Оценка персонала позволяет определить сотрудников, достойных повышения в должности, снизить риск продвижения по карьерной лестнице некомпетентных работников, определить затраты на обучение персонала, повысить мотивацию персонала и разработать актуальные программы развития и обучения специалистов. Все это определяет потребность руководителей фармацевтических организаций в оценке квалификации фармацевтических работников в соответствии с требованиями профессиональных стандартов [1].

Работодатели в управлении персоналом активно используют профессиональные стандарты, образовательные учреждения применяют их при разработке практикоориентированных программ дополнительного профессионального образования [2]. Взаимодействие образовательных процессов и профессиональной деятельности во многом способствует развитию профессиональных навыков и умений [3–5].

На базе Тюменского государственного медицинского университета создан Центр независимой оценки компетенций медицинских и фармацевтических работников, получивший статус федеральной инновационной площадки. Основной целью центра является выявление и устранение западающих

профессиональных компетенций медицинских и фармацевтических работников в соответствии с требованиями профессиональных стандартов [6–7].

Оценка компетентности медицинских и фармацевтических работников осуществляется экспертными группами в составе представителей органов управления здравоохранением, заказчика (медицинская либо фармацевтическая организация), сотрудников профильных кафедр Тюменского ГМУ, профессиональных сообществ. Разработан механизм выявления западающих компетенций с использованием фонда оценочных средств. По результатам проведенной работы проектируются индивидуальные образовательные траектории специалистов для компенсации западающих компетенций.

Цель исследования: изучение уровня профессиональной компетенции специалистов со средним фармацевтическим образованием для оптимизации управления трудовыми ресурсами аптечной организации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовались нормативные правовые акты, регулирующие Правила надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения, Правила надлежащего хранения лекарственных препаратов для медицинского применения, приказы Министерства труда и социальной защиты России от 31.05.2021 №349н «Об утверждении Профессионального стандарта «Фармацевт», от 22.05.2017 №428н «Об утверждении Профессионального стандарта «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью», приказа Минобрнауки России от 22.03.2019 №21н «Об утверждении Порядка формирования и функционирования инновационной

инфраструктуры в системе образования», федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», результаты оценки теоретических знаний, практических навыков фармацевтов для выполнения трудовой функции по проведению приемочного контроля в фармацевтической организации.

Основными инструментами оценки теоретических знаний являлись тестовые задания, практических навыков – решение кейс-задач. В качестве тестовых заданий использовалось несколько типов вопросов:

- простой выбор (один ответ из 4–5 возможных вариантов);
- сложный выбор (два правильных ответа и более из 4–5 возможных вариантов);
- установление соответствия между понятиями и их характеристиками;
- определение последовательности и логических цепочек;
- ситуативный вопрос (описание проблемной ситуации для выбора одного или нескольких наиболее подходящих вариантов решений).

В тестовые задания были включены правила приемки товаров аптечного ассортимента, перечень товаров, разрешенных к продаже в аптечных организациях, порядок работы с недоброкачественными, фальсифицированными и контрафактными лекарственными средствами, вопросы ценообразования, проведения мониторинга движения лекарственных препаратов и ряд других вопросов.

Оценка практических навыков проводилась на базе Регионального мультипрофильного симуляционно-аккредитационного центра ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России. Перечень ситуаций (сценариев) разрабатывался на основании требований к умениям фармацевта, выполняющего трудовую функцию по приемочному контролю в фармацевтической организации (проверка сопроводительных документов, оформление отчетных документов по движению препаратов и других товаров аптечного ассортимента, проверка

маркировки, упаковки, внешнего вида лекарственного препарата, розничных цен на жизненно необходимые препараты.

Методами исследования были выбраны логический, контент-анализ, системный подход.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка уровня профессиональных компетенций проводилась по запросу регионального оптово-розничного предприятия. В структуру предприятия входят 260 аптечных организаций с правом самостоятельного формирования товарного ассортимента, что обусловило назначение в структурном подразделении ответственного специалиста за выполнение трудовой функции «Приемочный контроль». Данная трудовая функция может выполняться как специалистом с высшим фармацевтическим образованием, так и со средним специальным образованием. Однако фармацевтическая организация испытывает дефицит кадров провизоров, особенно в сельской местности. Для выполнения специалистами со средним специальным образованием трудовой функции «Приемочный контроль» было принято решение о проведении оценки уровня профессиональной компетенции 300 фармацевтов.

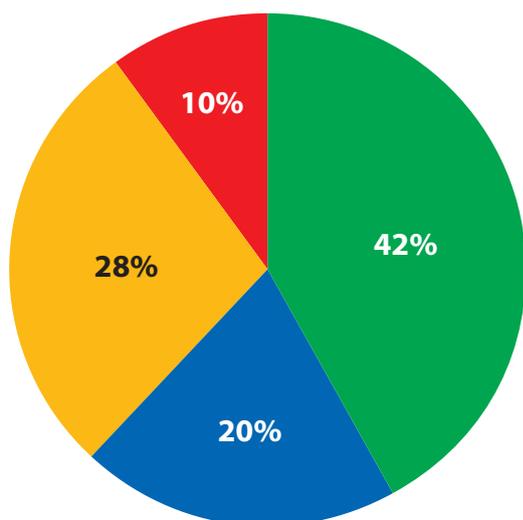
Проведенная оценка специалистов показала хорошие знания законодательных и нормативных правовых актов, регулирующих обращение лекарственных средств. Фармацевтические работники продемонстрировали знания общих правил приемки товаров аптечного ассортимента, правил работы с недоброкачественными, фальсифицированными и контрафактными лекарственными средствами, а также порядка транспортировки и хранения термолабильных лекарственных препаратов. Уровень теоретических знаний, формирующий у фармацевтов способность производить проверку сопроводительных



РИС. 1. Результаты оценки теоретических знаний специалистов со средним фармацевтическим образованием, %



РИС. 2. Результаты оценки теоретических знаний специалистов со средним фармацевтическим образованием, %



■ Не зачтено ■ Зачтено с оценкой «удовлетворительно» ■ Зачтено с оценкой «хорошо» ■ Зачтено с оценкой «отлично»

РИС. 3. Результаты оценки практических навыков фармацевтов «Способность производить проверку сопроводительных документов товаров аптечного ассортимента по составу и комплектности»

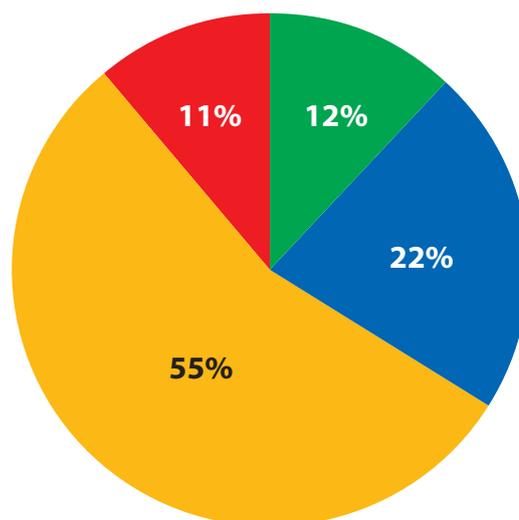
документов по составу и комплектности, показал удовлетворительный результат. Итоги оценки теоретических знаний фармацевтов представлены на рис. 1 и 2.

Практические навыки фармацевтов показали удовлетворительный результат. Так, средняя оценка способности специалистов производить проверку сопроводительных документов товаров аптечного ассортимента по составу и комплектности составила 68,52% (рис. 3).

Средняя оценка способности фармацевтов оформлять отчетные документы по движению лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента составила 79,05% (рис. 4).

Средняя оценка способности фармацевтов к оформлению документации по изъятию из обращения ЛС и товаров аптечного ассортимента составила 77,05% (рис. 5).

Способность оценивать маркировку, упаковку и внешний вид ЛС и товаров аптечного

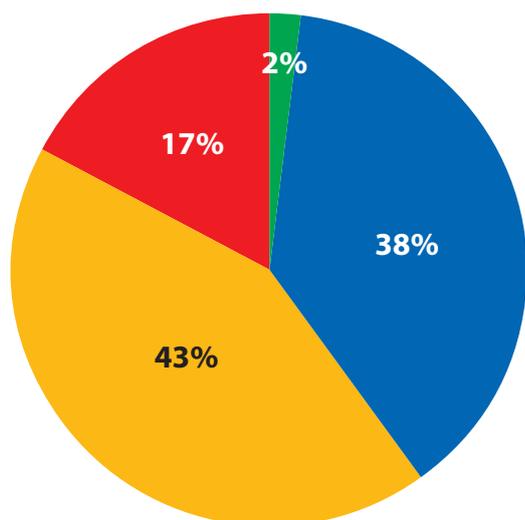


■ Не зачтено ■ Зачтено с оценкой «удовлетворительно» ■ Зачтено с оценкой «хорошо» ■ Зачтено с оценкой «отлично»

РИС. 4. Результаты оценки практических навыков фармацевтов «Способность оформлять отчетные документы по движению ЛС и других товаров аптечного ассортимента»

ассортимента, в том числе проверять сроки годности, специалисты со средним фармацевтическим образованием показали на 78,35% (рис. 6).

Таким образом, по результатам оценки уровня профессиональных компетенций фармацевтов по вопросам приемочного контроля в аптечной организации на базе федеральной инновационной площадки Тюменского государственного медицинского университета – Центр независимой оценки компетенций медицинских и фармацевтических работников – выявлен контингент специалистов с оценкой практических навыков «отлично» и «хорошо», на которых возложены обязанности по проведению приемочного контроля. Некоторые специалисты имели недостаточные (удовлетворительные) практические навыки, в частности, по оценке маркировки, упаковки и внешнего вида лекарственных препаратов, оформления документации по изъятию из обращения отдельных ЛП, способности



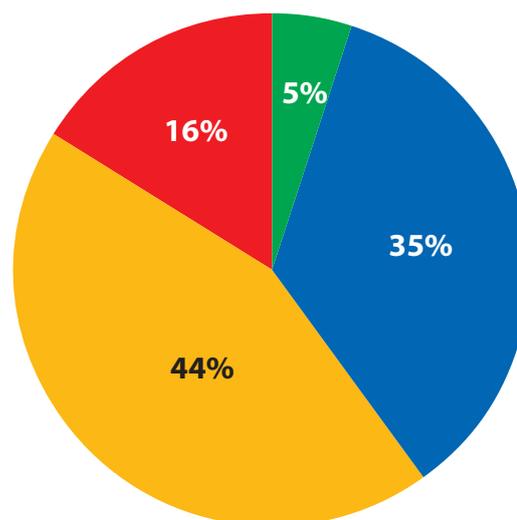
■ Не зачтено ■ Зачтено с оценкой «удовлетворительно» ■ Зачтено с оценкой «хорошо» ■ Зачтено с оценкой «отлично»

РИС. 5. Результаты оценки практических навыков фармацевтов «Способность оформлять документацию по изъятию из обращения ЛС и товаров аптечного ассортимента»

проводить проверку сопроводительных документов. У ряда специалистов (от 2% до 12%) по отдельным практическим навыкам отмечены плохие (неудовлетворительные) практические навыки. Для данного контингента специалистов сформированы программы повышения квалификации в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования «Приемочный контроль в фармацевтической организации», «Отпуск и хранение товаров аптечного ассортимента», определены ближайшие сроки их прохождения.

ВЫВОДЫ

1. Механизм взаимодействия с Центром независимой оценки компетенций медицинских и фармацевтических работников на базе Тюменского государственного медицинского университета позволил оптимизировать управление трудовыми ресурсами аптечной



■ Не зачтено ■ Зачтено с оценкой «удовлетворительно» ■ Зачтено с оценкой «хорошо» ■ Зачтено с оценкой «отлично»

РИС. 6. Результаты оценки практических навыков фармацевтов «Способность оценивать маркировку, упаковку и внешний вид ЛС и товаров аптечного ассортимента, в том числе проверять сроки годности»

организации, систему обучения и адаптации сотрудников на рабочем месте при выполнении трудовой функции.

2. Персональные результаты оценки уровня квалификации специалистов в соответствии с трудовой функцией позволили создать индивидуальные образовательные траектории подготовки кадрового резерва специалистов, внести изменения в организационную структуру предприятия.

3. Проведение независимой оценки уровня квалификации сотрудников в соответствии с трудовыми функциями предложено руководителю предприятия для использования в управлении персоналом при приеме на работу новых сотрудников.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комиссаров Е.Е., Царева В.В. Оценка персонала в медицинских организациях //

- Педиатрический вестник Южного Урала. 2020. №1. С. 104–110.*
2. Ковальчук С.А., Ивакаева Т.О. Об использовании профессиональных стандартов при разработке и реализации образовательных программ // Проблемы высшего образования. 2017; (1): 49–52.
 3. Седых И.Ю. Образовательные и профессиональные стандарты: вместе или врозь? // Инновации в образовании. 2017; (2): 5–10.
 4. Морозов М.А., Морозова Н.С. Подходы к оценке соответствия образовательных программ профессиональным стандартам // Высшее образование сегодня. 2017; (10): 13–17.
 5. Дементьев Д.В. Взаимосвязь образовательных и профессиональных стандартов // Учет. Анализ. Аудит. 2018; 5(3): 120–127.
 6. Приказ Минтруда России от 31.05.2021 №349н «Об утверждении профессионального стандарта «Фармацевт».
 7. Приказ Минобрнауки России от 22.03.2019 №21н «Об утверждении Порядка формирования и функционирования инновационной инфраструктуры в системе образования».

MANAGEMENT OF A PHARMACY HUMAN RESOURCES THROUGH THE USE OF A COMPETENCE-BASED APPROACH

N.D. Bredneva, T.A. Ugryumova, A.S. Putintseva, N.P. Firsenko

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

The occupational standards “Pharmacy technician” assigned to a specialist with secondary specialized education the performance of conducting acceptance control in a pharmaceutical organization. To ensure the performance of this function, the specialist must possess special knowledge of the rules for receiving medications, the list of supplier’s accompanying documents, methods for identifying defective, fake and counterfeit medicines, and a number of other issues. However, an assessment of the occupational competencies level of these employees in the implementation of acceptance control procedures in a pharmacy showed that a number of specialists have insufficient skills in matters of the list and structure of the supplier’s accompanying documents for incoming pharmacy products, methods for settling claims against suppliers, sources of information. Corrective and preventive actions were developed with proposals of the creation of individual educational trainings for pharmaceutical employees for medical and pharmaceutical ongoing education.

Keywords: human resource management, pharmacy, assessment of occupational competencies and skills, pharmaceutical employees

УДК 615.074

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.26.77.007>

АМАРАНТ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ СКВАЛЕНА

М.А. Джавахян, доктор фарм. наук, доцент ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (ФГБОУ МГМСУ), главный научный сотрудник ФГБНУ ВО «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, akorovatarina13@mail.ru

Л.И. Магомедова, младший научный сотрудник ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, magomedova@vilarnii.ru

К.Ю. Алешникова, канд. фарм. наук, научный сотрудник ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (ФГБОУ МГМСУ), г. Москва, k.alesnikova@yandex.ru

Д.В. Куркин, доктор фарм. наук, директор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (ФГБОУ МГМСУ), г. Москва, strannik986@mail.ru

А.И. Робертус, канд. биол. наук, заведующая лабораторией УЭФ ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (ФГБОУ МГМСУ), г. Москва

А.А. Маркарян, доктор фарм. наук, проректор ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (ФГБОУ МГМСУ), г. Москва

Ю.В. Асатуров, аспирант ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, yurasaturov@gmail.com

В настоящее время поиск новых источников получения биологически активных веществ остается актуальным направлением фармацевтической науки. Одним из перспективных объектов исследования являются растения рода Амарант (*Amaranthus*). Семена растений данного рода содержат уникальный набор компонентов липофильного характера, особого внимания среди которых заслуживает сквален. В представленной статье обобщены данные литературы по способам получения масла, липофильных экстрактов и сквалена из семян амаранта. Уделено внимание фармакологическим свойствам сквалена и направлениям разработки лекарственных форм на его основе. Описаны методы качественного и количественного анализа сквалена.

В результате анализа данных литературы показано, что среди растительных объектов амарант является наиболее ценным источником получения сквалена, содержание которого в его семенах достигает 8%. Благодаря своей структуре сквален оказывает выраженное антиоксидантное действие, в связи с чем представляет интерес для исследования в качестве компонента лечебных, профилактических и косметических средств.

Ключевые слова: амарант, амарантовое масло, сквален, адьювант, вакцина, эффект, сверхкритический CO₂ экстракт

В настоящее время одной из важнейших задач фармацевтической технологии

является создание эффективных лекарственных форм с новыми действующими веществами. На сегодняшний день большую часть ассортимента лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации, занимают синтетические препараты. Такие лекарственные средства оказывают направленное действие, вместе с тем обладают широким спектром побочных эффектов.

В свою очередь, лекарственные растительные препараты (ЛРП) содержат в своем составе, как правило, комплекс биологически активных веществ (БАВ), обеспечивающих разностороннее воздействие на патологический процесс при минимальном проявлении побочных реакций. Данные свойства лекарственных средств растительного происхождения позволяют эффективно их использовать при длительном лечении, а также в профилактических целях.

В связи с этим поиск новых источников биологически активных веществ и разработка на их основе эффективных лекарственных средств – актуальное направление фармацевтической науки.

Одним из перспективных объектов исследования являются растения рода Амарант (*Amaranthus*). Промышленное значение на данный момент имеют амарант хвостатый, амарант багряный и амарант темный.

Анализ данных по химическому составу показал, что семена амаранта содержат в среднем 14,0–20,0% белка, 5,8–9,7% липидов и 3,9–16,5% пищевых волокон [1]. Количество жирного масла в семенах амаранта в зависимости от его вида и сорта колеблется от 2,0 до 17,0% в пересчете на сухое вещество. При светлой окраске семян амаранта их маслянистость составляет в среднем 7,5–9,7%, при темной окраске – меньше: 5,8–6,8%. Масло, выделенное из семян амаранта, имеет желтый цвет и характеризуется специфическим составом.

Важнейшими компонентами амарантового масла являются токоферол (витамин Е) и фосфолипиды (до 10%) [1,2]. При этом содержание линолевой кислоты составляет до 50% от суммы жирных кислот, содержащихся в масле (табл. 1) [3,4].

Однако интерес к растениям рода Амарант обусловлен прежде всего накоплением в их семенах сквалена, содержание которого в масле и экстрактах семян амаранта доходит до 8% [1,5].

Наличие в семенах амаранта вышеперечисленных веществ обуславливает его ценность и определяет широкое применение в медицине, сельском хозяйстве, косметологии.

Экстракт из семян амаранта используют как самостоятельно, так и при производстве комбинированных молочных напитков и специального питания для лиц с повышенной чувствительностью к белкам коровьего молока [1,3]. Вследствие наличия двух важных антиоксидантов – витамина А и каротина – амарант рекомендуют использовать в диете диабетических больных и для изготовления специализированных продуктов диетического питания и пищевых смесей общего назначения [6,7]. Ввиду низкого содержания глютена амарант может быть ценным и полезным продуктом для больных аллергией и целиакией [2,4].

Особую ценность представляет масло амаранта. Обзор данных литературы показывает, что содержащиеся в его составе биологически активные метаболиты способны регулировать липидный обмен и уровень ненасыщенных жирных кислот в крови [8–10], подавлять рост опухоли, оказывать мембраностабилизирующее, противовоспалительное и анальгезирующее действие в терапевтической стоматологии [3,11,12], воздействовать положительно при атеросклерозе, заболеваниях сердца и гипертензии, гиперлипидемии [13–17]. Амарантовое масло запатентовано как иммуностимулирующее средство, которое может быть использовано для коррекции

Таблица 1

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ СЕМЯН АМАРАНТА

Биологически активные соединения	Содержание, %
Белки	14,0–20,0
Липиды	5,8–9,7
Пищевые волокна	3,9–16,5
Жирное масло (в пересчете на сухое вещество): светлая окраска семян	2,0 до 17,0 7,5–9,7
темная окраска семян	5,8–6,8
Фосфолипиды	до 10
Жирные кислоты: миристиновая	C16:0–20,0–27,0
пальмитиновая	C16:0–20,0–27,0
стеариновая	C18:0–0,5–1,0
арахиновая (эйкозановая)	C20:0–0,4–0,8
бегеновая	C22:0–0,1–0,2
мононенасыщенная олеиновая кислота	C18:1–9-цис – 2,1–3,9
Полиненасыщенные кислоты: линолевая	C18:2–9-цис, 12-цис – 21,8–23,3
линоленовая	C18:3–9-цис, 12-цис, 15-цис – 44,1–51,4
неидентифицированные	14,5–17,1

иммунодефицитных состояний при лечении заболеваний различной этиологии: сердечно-сосудистых, онкологических, нарушения обмена веществ, эрозийно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, псориаза, нейродермита [3,18,19].

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МАСЛА ИЗ ЭКСТРАКТОВ АМАРАНТА

Для получения масла амаранта используют рафинированные или дезодорированные растительные масла [13,14].

Для увеличения скорости извлечения и выхода масла семена предварительно измельчают, очищают от шелухи и примесей, высушивают и измельчают. Затем увлажняют и прогревают в термостате при температуре

90°C. Через полученную мезгу пропускают рафинированное масло и экстрагируют при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 15–25 дней при различном соотношении сырья и масла, затем масло отжимают.

Для получения масла также используют в качестве экстрагента петролейный эфир, содержащий 0,01% бутилированного гидрокситолуола в качестве антиоксиданта на установке для экстракции/десольвентизации Soxtec System HT6 [14].

Кроме того, для извлечения масла амаранта используют систему растворителей «хлороформ – метанол – вода» при массовом соотношении растворитель/сырье 20:1 [15]. Несмотря на то что этот метод широко используется для извлечения липидов из тканей животных, растений и бактерий, эффективность получения масла из семян амаранта невысока

по сравнению с другими способами. Другим недостатком этого способа полной экстракции масла является то, что для удаления загрязнений, вносимых смешанным растворителем, требуется много растворителя и времени [16].

Один из перспективных методов получения масла амаранта – CO_2 -экстракция. Преимуществами данного метода являются экологичность, экономическая целесообразность и технологичность. Оптимальные условия экстрагирования при температуре выше 31°C и давлении более 71 атм. способствуют разрушению клеточных мембран и обеспечивают максимальный контакт растворителя с содержимым растительных клеток и извлечению БАВ.

В научной публикации He H.P., Corke H., Cai J.G. имеются сведения о линейной зависимости выхода масла и начальной скорости извлечения от увеличения расхода CK CO_2 с 1 до 2 л/мин. Выход масла при использовании параметров составляет 4,77 г масла на 100 г семян при 40°C и 250 бар, что позволяет избежать разрушения термолабильных соединений [17].

Сравнительный анализ методов экстракции петролейным эфиром и сверхкритическим диоксидом углерода показал, что сверхкритическая CO_2 -экстракция представляется наиболее эффективной, а варьирование условий экстрагирования способствует избирательному извлечению некоторых соединений, представляющих интерес [16].

СВОЙСТВА СКВАЛЕНА

Сквален (2,6,10,15,19,23-гексаметил-2,6,10,14,18,22-тетракозагексаен) – $(\text{C}_{30}\text{H}_{50})$ – природный ациклический тритерпен с шестью двойными связями [18].

Впервые был получен доктором Цудзимото в 1903 году; название получил от латинского *Squalus spp.* – акулы, из жира печени которой

был впервые выделен [18]. Жировая фракция печени акулы (20–25% массы тела) содержит 40% сквалена. Сквален содержится в маслах оливы, пальмы, амаранте, зародышах пшеницы, моркови, люцерне, бузине и салате, плесени *Phycomyces blakesleeanus* [19].

Углеводород в составе молекулы придает ей гидрофобный характер; коэффициент распределения октанол/вода ($\log P$) и растворимость сквалена в воде составляют 10,67 и 0,124 мг/л соответственно [20]. Жидкое при комнатной температуре масло имеет вязкость ~ 11 сП, поверхностное натяжение ~ 32 мН/м, плотность 0,858 г/мл [21]. Рентгеновская кристаллическая структура сквалена указывает на симметричную растянутую конформацию [22].

Сквален образуется под действием скваленсинтазы из двух единиц фарнезилпирофосфата и принимает участие в обмене веществ в качестве предшественника для синтеза стероидов; по структуре очень похож на бета-каротин, коэнзим Q10, витамины K1, E и D.

В экспериментах *in vivo* доказано антиоксидантное действие. В экспериментах Сентилкумара и др. (2006) было показано, что добавление сквалена к пище нормализует антиоксидантные системы организма крыс после интоксикации циклофосфамидом [23].

В исследованиях Aguilera et al. (2005) продемонстрировано, что сквален может уменьшать негативное действие алкоголя на метаболизм липидов, дегенерацию сетчатки. В этих же исследованиях было показано протективное действие сквалена в отношении негативного влияния алкоголя на течение беременности [24].

Сквален рассматривается учеными в качестве средства, препятствующего развитию болезни Паркинсона [25].

При исследовании эффектов перорального введения сквалена или сквалана в опытах *in vivo* на модели болезни Паркинсона, вызванной с помощью интрацеребровентрикулярной инъекции 6-гидроксидамина

(6-ГД), было показано, что введение сквалена за 7 дней до и через 7 дней после одной инъекции 6-ГД предотвращало снижение уровня стриарного дофамина, но такое же введение сквалана повышало его токсичность. В свою очередь, введение сквалена и сквалана в течение 7 дней не изменяло активности каталазы, глутатионпероксидазы или супероксиддисмутазы в стриатуме. Сквалан повышал реактивность тиобарбитуровой кислоты, реактива перекисного окисления липидов, в стриатуме. И сквалан, и сквален увеличивали соотношение линолевой/линоленовой кислоты в полосатом теле. Эти результаты позволяют предположить, что их введение вызывает аналогичные изменения в составе жирных кислот и не влияет на активность ферментов, поглощающих активный кислород, в стриатуме. Однако сквалан увеличивает окислительное повреждение полосатого тела и усугубляет токсичность 6-ГД, тогда как сквален предотвращает ее [25].

Ван Дуурен и Гольдшмидт (1976) обнаружили, что олеиновая кислота или сквален ослабляют канцерогенный эффект бензо(а)пирена, 7,12-диметилбенз[а]антрацена и 12-О-тетрадеcanoилфорбол-13-ацетата [26,27] (Murakoshi et al., 1992). В работе Ямагучи и др. (1985) сформулировано предположение, что сквален может усиливать действие некоторых противоопухолевых средств (3-[(4-амино-2-метил-5-пиримидинил)-метил]-1-(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевины (ACNU), адриамицина, 5-фторурацила, блеомицина и цис-диамминдихлорплатина) [28]. Рао и др. (1998) сообщили, что сквален, поступающий с пищей, значительно снижает ранние неопластические поражения (скрытые аберрантные очаги) толстой кишки, индуцируемые введением азоксиметана [29]. В исследованиях Smith et al. (1998) пероральное введение сквалена значительно подавляло онкогенез молочной железы у мышей, вызванный введением 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-

1-бутанона. О радиопротекторном действии сквалена было сообщено Storm et al. (1993). Основываясь на результатах исследований, можно сделать некоторые предположения о наличии у сквалена химио- и радиопротективных свойств, способности подавлять онкогенез, потенцировать действие противоопухолевых средств [30,31].

Добавление сквалена в рацион животных снижало уровень холестерина и триглицеридов, что указывает на потенциал применения совместно с препаратами, снижающими уровень холестерина. В опытах *in vivo* на мышах с дислипидемией, вызванной диетой, богатой холестерином и сахаром, было показано, что сквален снижает уровень холестерина и повышает содержание липопротеинов высокой плотности, проявляя тем самым гипохолестеринемические свойства [32].

В до- и клинических исследованиях было установлено, что сквален оказывает положительное действие при сердечно-сосудистых заболеваниях, аналогично статинам ингибируя редуктазу 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А (ГМГ-КоА) в печени [33].

Скваленсинтаза модулирует первый обязательный этап биосинтеза холестерина в печени. Скваленэпоксидаза и оксидоскваленциклаза действуют дистально по отношению к скваленсинтазе. Были разработаны фармакологические ингибиторы этих ферментов, которые могут снижать уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и уменьшать побочный эффект миопатии, наблюдаемый при ингибировании HMG-CoA.

В качестве компонентов дерматологических средств сквален активно используется в косметологии, оказывая смягчающее, увлажняющее, антиоксидантное и противоопухолевое действие. Сквален также используется в качестве материала или добавки в носителях для местного применения, таких как липидные эмульсии и наноструктурированные липидные носители.

Также сквален исследовали в качестве модификатора высвобождения лекарственных средств, действующего по механизму эмульгирования или конъюгации. Так, в исследовании Ванг и др. (2008) было показано, что эмульсия сквалена, стабилизированная фосфатидилэтанололамином или плуроником F68, продлевает высвобождение пролекарства морфина (*in vitro*) [34]. Эмульсии на основе сквалена показали эффективность в доставке липофильных эфирных пролекарств налбуфина, а также их применение увеличивало проницаемость кожи для инкапсулированного псоралена (Ванг и др., 2008; Ванг и др., 2006) [35]. Эмульсии способствуют растворению липофильных препаратов и обеспечивают стабильность, связывая их с гидрофобной масляной фазой. Эмульгирующие свойства сквалена используют в фармацевтической промышленности в качестве адъюванта в вакцинах, в том числе против малярии, ВИЧ, вируса герпеса, цитомегаловируса, папилломавируса, вируса гриппа и COVID-19.

Изучение иммуногенности сквалена, поводом к чему послужила история с американскими военными, которым ввели вакцину от сибирской язвы и у которых впоследствии развились побочные эффекты и были обнаружены антитела к сквалену, выявило его низкий иммуногенный потенциал.

AS03 (от «Adjuvant System 03»; 10,69 мг сквалена, 11,86 мг DL- α -токоферола, 4,86 мг полисорбата 80) – это торговое название иммунологического адъюванта на основе сквалена, который используется в различных вакцинах (Pandemrix против пандемического гриппа A/H1N1, Ageranrix и Q-pan для гриппа H5N1).

В систематическом обзоре Дж. Кевин Инь (2009) показал, что вакцины с адъювантами на основе сквалена вызывают лучший иммунный ответ [36].

Конъюгаты «липид – лекарство» обладают выраженным фармакологическим эффектом

и низкой токсичностью. Примером может служить конъюгирование сквалена с аналогами противоопухолевых (гемцитабин (2,20-дифтордезоксцитидин)) и противовирусных средств, что позволяет получать наноансамбли диаметром 100–300 нм. Комплекс «сквален – гемцитабин» метаболизируется медленнее гемцитабина, что позволяет использовать его в меньших дозах. Также этот комплекс проявил большую цитотоксичность в отношении клеток карциномы носоглотки человека (KB-3) и карциномы молочной железы человека (MCF7; Couvreur et al., 2006) [37].

Конъюгация аденозина со скваленом с образованием сквален-аденозиновых наночастиц значительно улучшила фармакологическую эффективность аденозина в качестве нейропротекторного средства при инсульте и травмах спинного мозга. Аденозин после высвобождения из комплекса внутри клетки взаимодействует с рецепторами (связывание с человеческими AP до 100 мкМ). Поглощение конъюгата клетками HerG2 не зависит от переносчиков нуклеозидов, но опосредованно – рецепторами липопротеинов низкой плотности. После проникновения в клетку действуют как внутриклеточный резервуар аденозина с последующим устойчивым высвобождением нуклеозида во внеклеточную среду. Это приводит к паракриноподобной активации пути AP, о чем свидетельствуют колебания вторичного мессенджера цАМФ. Эти исследования важны для понимания и расширения возможностей фармацевтического использования данной наночастицы.

Сквален усиливает элиминацию липофильных ксенобиотиков ([¹⁴C] гексахлорбензол) и некоторых лекарственных препаратов – теofilлина и стрихнина (Kamimura et al., 1992) [38].

Протективное действие сквалена отмечено в отношении бактериальных и грибковых инфекций, выявлено положительное действие при ксерозе и атопическом дерматите после

различных поражений кожи (Новицкий и Бараска-Рыбак, 2007) [39].

В исследовании Achiraman S. (2011) установлено, что у крыс сквален является специфичным для самок хемосигналом, привлекающим самцов, при этом важную роль в восприятии сквалена играет обонятельно-вомероназальная система животных [40].

В организме человека сквален играет роль регулятора липидного и стероидного обмена, будучи предшественником целого ряда стероидных гормонов, холестерина и витамина D; является обязательным компонентом сальных желез подкожной клетчатки, при повреждении которой его концентрация резко возрастает, что свидетельствует о его защитной функции [1].

Известно, что за счет гидрирования двойных связей сквален превращается в сквалан. Это соединение, так же как и сквален, является компонентом кожного сала человека. Сквален быстро окисляется при контакте с воздухом, в отличие от сквалана, который более устойчив и химически инертен. Доказаны смягчающее и увлажняющее действия сквалана, что позволяет его также применять в нутрицевтической и косметологической области наряду с ненасыщенным родственником – скваленом [41,42].

Биологические и физико-химические свойства сквалена определяют его ценность в фармацевтической промышленности. В последнее время актуальными становятся вопросы фармацевтической экологии, в том числе бережного отношения к природным ресурсам, потребляемым человеком. Так, при разработке вакцин от новой коронавирусной инфекции сквален традиционно использовали в качестве адьюванта. Разработка вакцин против COVID-19 стала сверхзадачей для многих фармацевтических компаний, в результате чего количество требуемого сквалена резко превысило возможности производителей (в настоящее время его получают из растительных

и биологических источников, биотехнологическим и синтетическим путем). В результате возникшего дефицита спрос на сквален резко повысился, что побудило людей к поиску новых источников его получения. Защитники природы в этот период сигнализировали о резком сокращении популяции акул, что было связано с их повсеместным выловом с целью получения сквалена [43–45].

Необходимо отметить, что с точки зрения фармацевтической промышленности синтетический сквален более предпочтителен, чем природный, ввиду более стандартных физико-химических и количественных характеристик, что экономит время и расходы на проведение контрольно-аналитических исследований и более удобно при взаимодействии с регулируемыми органами. С другой стороны, сквален из природных источников стоит дешевле и может применяться в сферах, где регулирующие стандарты менее строгие. Растительные источники сквалена и родственных ему соединений более предпочтительны биологическим, поскольку в меньшей степени влияют на экологическую обстановку и не нарушают функционирование локальных экосистем, более выгодны с экономической точки зрения. Поэтому разработка и совершенствование методов культивирования, заготовки и обработки растительного сырья, содержащего сквален, является актуальной задачей современной фармации.

МЕТОДЫ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКВАЛЕНА

На базе лаборатории РХТУ им. Д.И. Менделеева был разработан экспресс-метод качественного и количественного анализа сквалена в масле амаранта с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках с силикагелем марки Sorbfil. В качестве подвижной

фазы использована система растворителей «гексан – хлороформ» в соотношении 3:1. В качестве детектирующего реагента выбран йод и 5% метанольный раствор фосфорномолибденовой кислоты для фиксации и предотвращения размытия пятен [46].

Для количественного анализа сквалена в масле амаранта используют метод абсолютной градуировки по логарифмической зависимости концентрации сквалена от площади его пятна на хроматограмме [46].

Наиболее чувствительным методом количественного определения из них является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [46,47]. В настоящее время разработаны методики ВЭЖХ-анализа данного соединения с использованием С8 или С18 колонок. В качестве подвижных фаз используются метанол, смесь метанола и ТГФ (тетрагидрофуран), ацетонитрил и смесь «метилтретбутиловый эфир – пропанол-2» в соотношении 80:20 [12–15].

Для количественного определения сквалена применялся метод градуировочного графика. При построении графика использовались концентрации стандартного образца сквалена в диапазоне 0,01–0,1 мкг/мл, что перекрывает весь возможный диапазон содержания сквалена в растительных маслах [46, 48].

Одним из перспективных методов качественного и количественного анализа сквалена является спектрофотометрия.

ВЫВОДЫ

Необходимость совершенствования системы лекарственного обеспечения населения путем решения проблемы развития отечественной фармацевтической промышленности и создания лекарственных препаратов для медицинского применения с использованием потенциала растений, произрастающих на территории РФ, нашла отражение в дорожной

карте по направлению «Превентивная медицина» Национальной технологической инициативы в период с 2017-го по 2035 год.

Широкий спектр фармакологической активности БАВ растений позволяет использовать их в качестве источников получения субстанций для производства лекарственных препаратов. Необходимо отметить, что субстанции растительного происхождения в отличие от субстанций, полученных из различных органов животных, являются возобновляемыми источниками. Яркий пример – сквален, впервые выделенный из жира печени акулы. Однако его получение может привести к потере вида. По данным американских ученых, для создания вакцины необходимо 500 тысяч акул. В связи с этим для предотвращения нарушения морского биоразнообразия, а также с целью соблюдения этических норм поиск возобновляемых источников получения сквалена является перспективным направлением фармацевтической науки. В настоящее время фармацевтическая промышленность отдает предпочтение синтетическому сквалену ввиду его стабильных показателей качества. Однако экономическая доступность и относительно низкая безопасность процессов производства субстанций из растительного сырья не нарушает функционирования локальных экосистем. Поэтому разработка и совершенствование методов культивирования, заготовки и обработки растительного сырья, содержащего сквален, а также разработка лекарственных препаратов на его основе является актуальной задачей современной фармации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шмалько Н.А. Амарант – перспективная пищевая культура XXI века / Н.А. Шмалько, Ю.Ф. Росляков, Л.К. Бочкова // Наука Кубани. – 2007. – Прил. – С. 6–13.

2. Urubkov S., Khovanskaya S. et al. *Amaranth in Diet Therapy of Children with Gluten Intolerance // Food Processing: Techniques and Technology*. – 2019. – Vol. 49, №2. – P. 253–261.
3. Поткин Н.А. Проблемы разработки функциональных продуктов на основе семян амаранта // *Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: мат-лы III Всерос. конф.* – Барнаул, 2007. Кн. 3. – С. 249–254.
4. Дергаусов В.И. Амарант – культура перспективная // *Масла и жиры*. – 2006. – №2. – С. 7–8.
5. Chmelík Z., Šnejdrová M., Vrablík M. *Amaranth as a potential dietary adjunct of lifestyle modification to improve cardiovascular risk profile // Nutr. Res.* 2019 Dec; 72: 36–45. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.09.006. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31757630.
6. Железнов А.В., Солоненко Л.П., Железнова Н.Б. Амарант – перспективная пищевая и кормовая культура многоцелевого использования для Западной Сибири // *Пища. Экология. Качество*. – Новосибирск. – 2001. – С. 44–45.
7. Vasanthamani G., Rema N. *Vitamin A nutritional status of selected diabetic patients // Indian J. Nutr. Diet.* – 2006. – Vol. 43. – P. 372–377.
8. Као Тху Хуе, Нзуен Тху Минь, Ханг Л.Н. Т., Спиридович Е.В., Алексеева Е.И. Изучение биохимического состава сырья амаранта // *Вестник АГТУ*. – 2015. – №1(59). – С. 12–18.
9. Офицеров Е.Н., Костин В.И. Углеводы амаранта и их практическое использование. – Ульяновск, 1999. – 183 с.
10. Офицеров Е.Н. Амарант – перспективное сырье для пищевой и фармацевтической промышленности // *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения*. 2001–2002. Т. 2, №5–8. С. 1–4.
11. Применение амарантового масла в терапевтической стоматологии / К.М. Резников и др. // *Актуальные проблемы создания новых лекарственных средств: тезисы докладов Всероссийской научной конференции*. – Санкт-Петербург, 1996. – С. 155.
12. Дзюба В.Ф., Сафонова Е.Ф., Фролова И.В. Биофармацевтические исследования лекарственных форм с маслом амаранта // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2007. №2. С. 145–150.
13. Способ получения масляных экстрактов из растительного сырья [Электронный ресурс]. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2109038C1_19980420.pdf (дата обращения: 29.04.2022).
14. Михеева Л.А., Брынских Г.Т., Якубова А.Р. Экстракция амарантового масла и изучение его физико-химических свойств // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2014. – №3. – С. 127–132.
15. He H.P., Cai Y., Sun M., Corke H. *Extraction and purification of squalene from amaranthus grain // Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2002. – Vol. 50, №2. – P. 368–372.
16. Bligh E.G., Dyer W.J. *A rapid method of total lipid extraction and purification // Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*. – 1959. – Vol. 37, №8. – P. 911–917.
17. He H.P., Corke H., Cai J.G. *Supercritical carbon dioxide extraction of oil and squalene from amaranthus grain // Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2003. – Vol. 51, №27. – P. 7921–7925.
18. Huang Z.R., Lin Y.K., Fang J.Y. *Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: potential uses in cosmetic dermatology // Molecules*. 2009 Jan 23; 14(1): 540–54. DOI: 10.3390/molecules14010540. PMID: 19169201; PMCID: PMC6253993.
19. Alam S.Q., Brossard J., Mackinney G. *Detection and estimation of squalene in leaves // Nature*, 1962, 194, 479–480.
20. Deiana M., Corongui F.P., Dessi M.A., Scano P., Casu M., Lai A. *NMR determination of site-specific deuterium distribution (SNIF-NMR) in*

- squalene from different sources // *Magn. Reson. Chem.* 2001, 39, 29–32.
21. Kelly G.S. Squalene and its potential clinical uses // *Alter. Med. Rev.* 1999, 4, 29–36.
 22. Tetko I.V., Gasteiger J., Todeschini R., Mauri A., Livingstone D., Ertl P., Palyulin V.A., Radchenko E.V., Zefirov N.S., Makarenko A.S., Tchuk V.Y., Prokopenko V.V. Virtual computational chemistry laboratory – design and description // *J. Comput. Aid. Mol. Des.* 2005, 19, 453–463.
 23. Whittenton J., Harendra S., Pitchumani R., Mohanty K., Vipulanandan C., Thevananther S. Evaluation of asymmetric liposomal nanoparticles for encapsulation of polynucleotides // *Langmuir*, 2008, 24, 8533–8540.
 24. Chung H., Kim T.W., Kwon M., Kwon I.C., Jeong S.Y. Oil components modulate physical characteristics and function of the natural oil emulsions as drug or gene delivery system // *J. Control. Release*, 2001, 71, 339–350.
 25. Vogel F.R., Powell M.F. A compendium of vaccine adjuvants and excipients. In *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach*; Powell M.F., Newman M.J., Eds.; Plenum Press. – New York, NY, USA, 1995; pp. 141–228.
 26. Ernst J., Sheldrick W.S., Fuhrhop J.H. The crystal structure of squalene // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 778.
 27. Senthilkumar S., Yogeeta S.K., Subashini R., Devaki T. (2006) Attenuation of cyclophosphamide induced toxicity by squalene in experimental rats // *Chem. Biol. Interact.* 160, 252–260.
 28. Aguilera Y., Dorado M.E., Prada F.A., Martinez J.J., Quesada A., Ruiz-Gutierrez V. (2005) The protective role of squalene in alcohol damage in the chick embryo retina // *Exp. Eye Res.* 80, 535–543.
 29. Kabuto H., Yamanushi T.T., Janjua N. et al. Effects of squalene/squalane on dopamine levels, antioxidant enzyme activity, and fatty acid composition in the striatum of Parkinson's disease mouse model // *Journal of Oleo Science*. – 2013. – Vol. 62, №1. – P. 21–28.
 30. Van Duuren B., Goldschmidt B. (1976) Cocarcinogenic and tumor-promoting agents in tobacco carcinogenesis // *J. Natl. Cancer Inst.* 56, 1237–1242.
 31. Murakoshi M., Nishino H., Tokuda H., Iwashima A., Okuzumi J., Kitano H., Iwasaki R. (1992) Inhibition by squalene of the tumor promoting activity of 12 o-tetradecanoylphorbol-13 acetate in mouse skin carcinogenesis // *Int. J. Cancer.* 52, 950–952.
 32. Yamaguchi T., Nakagawa M., Hidaka K., Yoshida T., Sasaki T., Akiyama S.I., Kuwano M. (1985) Potentiation by squalene of anti-tumor effect of 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl) – nitrosourea in a murine tumor system // *Japan J. Cancer Res.* 76, 1021–1026.
 33. Rao C.V., Newmark H.L., Reddy B.S. (1998) Chemopreventive effect of squalene on colon cancer // *Carcinogenesis*, 19, 287–290.
 34. Smith T.J., Yang G., Seril D.N., Liao J., Kim S. (1998) Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene // *Carcinogenesis*. 19, 703–706.
 35. Storm H.M., Oh S.Y., Kimler B.F., Norton S. (1993) Radioprotection of mice by dietary squalene // *Lipids*. 28, 555–559.
 36. Kelly G.S. Squalene and its potential clinical uses // *Altern. Med. Rev.* 1999 Feb; 4(1): 29–36. PMID: 9988781.
 37. Ibrahim N., Fairus S., Zulfarina M.S., Naina Mohamed I. The Efficacy of Squalene in Cardiovascular Disease Risk – A Systematic Review // *Nutrients*. 2020 Feb 5; 12(2): 414. DOI: 10.3390/nu12020414. PMID: 32033387; PMCID: PMC7071298.
 38. Wang J.J., Sung K., Yeh C.H., Fang J.Y. (2008) The delivery and antinociceptive effects of morphine and its ester prodrugs from lipid emulsions // *Int. J. Pharm.* 353, 95–104.
 39. Wang J.J., Sung K., Hu O.Y. P., Yeh C.H., Fang J.Y. (2006) Submicron lipid emulsion as a drug delivery system for nalbuphine and

- its prodrugs // *J. Control. Release.* 115, 140–149.
40. Yin J.K., Khandaker G., Rashid H., Heron L., Ridda, I., Booy R. (2011) Immunogenicity and safety of pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: systematic review and meta-analysis // *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 5: 299–305. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2011.00229.x>
41. Couvreur P., Stella B., Reddy L.H., Hillaireau H., Dubernet C., Desmaele D., Lepetre Mouelhi S., Rocco F., Dereuddre-Bosquet N., Clayette P. (2006) Squalenoyl nanomedicines as potential therapeutics // *Nano. Lett.* 6, 2544–2548.
42. Kamimura H., Koga N., Oguri K., Yoshimura H. (1992) Enhanced elimination of theophylline, phenobarbital and strychnine from the bodies of rats and mice by squalene treatment // *J. Pharmacobiodyn.* 15, 215–221.
43. Nowicki R., Baranska-Rybak W. (2007) Shark liver oil as a supporting therapy in atopic dermatitis // *Pol. Merkur. Lekarski.* 22, 312–313.
44. Kim S.K., Karadeniz F. Biological importance and applications of squalene and squalane // *Adv. Food Nutr. Res.* 2012; 65: 223–33. DOI: 10.1016/B978-0-12-416003-3.00014-7. PMID: 22361190.
45. Achiraman S., Archunan G., Abirami B., Kokilavani P., Suriyakalaa U., SankarGanesh D., Kamalakkannan S., Kannan S., Habara Y., Sankar R. Increased squalene concentrations in the clitoral gland during the estrous cycle in rats: an estrus-indicating scent mark? // *Theriogenology.* 2011 Dec; 76(9): 1676–83. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2011.06.033. Epub 2011 Sep 14. PMID: 21924481.
46. Allison A.C. Squalene and squalane emulsions as adjuvants // *Methods (San Diego, Calif.)*. – 1999. – Vol. 19, №1. – P. 87–93.
47. Hauß T., Dante S., Dencher N.A., Haines T.H. Squalene is in the midplane of the lipid bilayer: Implications for its function as a proton permeability barrier // *Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics.* – 2002. – Vol. 1556, №2–3. – P. 149–154.
48. Zhang A., Xie Y., He Y., Wang W., Sen B., Wang G. Bio-based squalene production by *Aurantiochytrium sp.* through optimization of culture conditions, and elucidation of the putative biosynthetic pathway genes // *Bioresour. Technol.* 2019 Sep; 287:121415. DOI: 10.1016/j.biortech.2019.121415. Epub 2019 May 4. PMID: 31078814.
49. Valachovič M., Hapala I. Biosynthetic Approaches to Squalene Production: The Case of Yeast // *Methods Mol. Biol.* 2017; 1494: 95–106. DOI: 10.1007/978-1-4939-6445-1_7. PMID: 27718188.
50. <https://www.emergency-live.com/news/squalene-and-coronavirus-vaccine-will-covid-19-endanger-lives-of-half-a-million-sharks/>
51. Grigoriadou D., Androulaki A., Psomiadoub E., Tsimidou M.Z. Solid phase extraction in the analysis of squalene and tocopherols in olive oil // *Food Chemistry.* 2007. – V. 105. – P. 675–680.
52. Spanggord R.J., Wu B., Sun M. et al. Development and application of an analytical method for the determination of squalene in formulations of anthrax vaccine adsorbed // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* – 2002. – Vol. 29, 1–2. – P. 183–193.
53. Максудов Р.Н., Терамасов Е.Н., Новиков А.Е., Трионг Нам Хунг, Гумеров Ф.М. Исследование экстракции масла из семян амаранта и измерение растворимости сквалена в сверхкритическом диоксиде углерода // *Вестник Казанского технологического университета.* – 2004. – №1. – С. 279–285.

AMARANTHIS IS A PROMISING SOURCE FOR OBTAINING SQUALENE (REVIEW)

M.A. Dzhavakhyan^{1,2}, L.I. Magomedova¹, K.Yu. Aleshnikova², D.V. Kurkin², A.I. Robertus², A.A. Markaryan², Y.V. Asaturov¹

¹ All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Currently, the search for new sources of obtaining biologically active substances remains an urgent area of pharmaceutical science. One of the promising research objects is plants of the genus Amaranthus. Seeds of plants of this genus contain a unique set of components of a lipophilic nature, of which squalene deserves special attention. The presented article summarizes the literature data on methods of producing oil, lipophilic extracts and squalene from amaranth seeds. Attention was paid to the pharmacological properties of squalene and the directions of development of dosage forms based on it. Methods of qualitative and quantitative analysis of squalene are described. As a result of the analysis of the literature data, it was shown that among plant objects amaranth is the most valuable source of squalene production, the content of which in its seeds reaches 8%. Due to its structure, squalene has a pronounced antioxidant effect, in connection with which it is of interest for research as a component of therapeutic, preventive and cosmetic products.

Keywords: amaranth, amaranth oil, squalene, adjuvant, vaccine, effect, supercritical CO₂ extract.

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.99.58.008>

СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР)

Е.С. Колмакова, ассистент кафедры фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской ФГБУ ДПО (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России), г. Иркутск, elena_cot85@mail.ru

Г.Н. Ковальская, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской ФГБУ ДПО (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России), г. Иркутск, kovalskaya_gn@mail.ru

Данный обзор посвящен современным ЛС для наружного применения, используемым в фармакотерапии ХЗВ нижних конечностей и ХВН. Отражены современные представления о применении флеботропных ЛС для наружного применения и комплексном подходе к лечению ХВН и ХЗВ нижних конечностей. Актуализированы преимущества гелей как мягкой лекарственной формы (ЛФ) для наружного применения при лечении ХВН, освещены современные разработки ЛП для лечения этого заболевания на основе компонентов растительного происхождения с использованием отечественной сырьевой базы. Представлен обзор результатов изучения фармакологической активности экспериментального геля на основе биологически активных веществ, полученных при переработке коры лиственницы сибирской.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность (ХВН), хронические заболевания вен (ХЗВ) нижних конечностей, лекарственные средства (ЛС) для наружного применения, биологически активные вещества, биофлавоноиды, гели

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является широко распространенным заболеванием, существенно влияющим на качество жизни и трудоспособность пациентов. Распространенность заболевания в мире варьирует от 2% до 60%, по данным разных авторов [1,2].

Частота распространения хронических заболеваний вен (ХЗВ) в Российской Федерации: симптомы ХЗВ выявлены у 69,3% населения в возрасте старше 18 лет, притом что ХВН выявляют более чем у 50% пациентов, страдающих ХЗВ [3,4].

ХВН – это патология периферической сосудистой системы, обусловленная нарушением венозного оттока, проявляющаяся умеренным или выраженным отеком, изменениями кожи или подкожной клетчатки, трофическими язвами. Наиболее частой причиной ХВН является варикозная болезнь нижних конечностей [4].

В международной классификации СЕАР, которая учитывает клинические проявления (C-clinical), этиологию (E-etiology), анатомическую локализацию (A-anatomy) и патогенез (P-pathogenesis) заболевания, были даны четкие определения понятий «хронические

заболевания вен» и «хроническая венозная недостаточность». В первом случае речь идет обо всех – как функциональных, так и патоморфологических – проявлениях ХЗВ. Термином же ХВН предполагается обозначать более тяжелые формы заболевания, сопровождающиеся объективными признаками нарушения венозной гемодинамики. Иными словами, диагноз «хроническая венозная недостаточность» правомочен применительно к пациентам с хроническим венозным отеком или активной трофической язвой [3,5].

ХВН протекает с каскадом воспалительных реакций в мягких тканях нижних конечностей. На первом этапе происходит увеличение площади капиллярного русла в результате его удлинения и извитости, затем запускается процесс связывания лейкоцитов с эндотелием и их проникновением в ткань, возникает воспалительный процесс.

Для ХВН характерны изменения на уровне микроциркуляции, обусловленные венозной обструкцией, которая связана либо с нарушением венозного оттока, либо с несостоятельностью венозных клапанов. Клинические проявления ХВН складываются в так называемые веноспецифические симптомы: чувство тяжести, распирающего, отека.

Современная терапия ХВН основана на комплексном подходе к лечению, включая применение флеботропных препаратов для внутреннего и наружного применения, компрессионной терапии. Самой широко распространенной группой флеботропных препаратов являются лекарственные средства на основе флавоноидных соединений (диосмин, рутин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция), они обладают мощным капилляропротективным, противовоспалительным и антиаллергическим действием [4–8].

Фармакотерапия преследует определенные цели, прежде всего устранение или уменьшение веноспецифических симпто-

мов и синдромов, профилактика и лечение осложнений ХВН, потенцирование эффекта компрессионной терапии и других методов лечения ХВН, а также уменьшение нежелательных побочных эффектов инвазивных методов лечения [3–8].

Кроме того, фармакотерапия призвана повышать качество жизни пациентов. Фармакотерапия неосложненных форм ХВН направлена на устранение боли, дискомфорта, тяжести и чувства распирающего в ногах, а также объективных проявлений венозного застоя (отека) и складывается из системной и местной терапии. Системная фармакотерапия представлена достаточно обширной группой флеботропных (веноактивных) ЛС как растительного, так и синтетического происхождения (табл. 1).

Основная цель всех венотоников – уменьшение степени ремоделирования вены и поддержание постоянства диаметра венозного сосуда на уровне микроциркуляторного русла. Для выполнения этой задачи, например:

- МОФФ (микронизированная очищенная фракция флавоноидов) и диосмин повышают количество высвобождаемого норадреналина с последующим пролонгированием его действия,
- ГЭР (гидроксиэтилрутозиды), наоборот, препятствуют инактивации норадреналина,
- эсцин и экстракт иглицы нейтрализуют оксид азота через агонистическое воздействие на венозные α_1 -адренорецепторы [7,8].
- Кальция добезилат подавляет активность свободных радикалов, обладает антиоксидантными свойствами; повышая активность NO-синтазы, увеличивает синтез NO и улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, предотвращает дисфункцию и апоптоз эндотелия [9].

Если обратиться к отечественным клиническим рекомендациям, то препаратом первого выбора являются ЛС на основе такой группы биологически активных соединений,

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВНЫХ ФЛЕБОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Группа	Биологически активные вещества	Источники сырья	Торговое наименование
γ-бензопироны (флавоноиды)	Микронизированная очищенная фракция флавоноидов (МОФФ) Диосмин Рутин и гидроксиэтилрутозиды (ГЭР)	Рутовые (Rutaceae aurantiae) Софора японская (Saphora japonica) Эвкалипт (Eucalyptus spp.), гречиха посевная (Fagopyrum esculentum)	Детралекс® Флебодиа® Венорутон®, Троксевазин®, Троксерутин
Сапонины	Экстракт семян конского каштана, эсцин	Конский каштан (Aesculus hippocastanum L.)	Эскузан®
	Экстракт иглицы	Иглица колючая (Ruscus aculeatus)	
Другие растительные экстракты	Проантоцианидины (олигомеры)	Виноградные косточки и красные листья винограда	
	Экстракт гинкго двудольного + гептаминол + ГЭР	Гинкго двудольное	Прото-Венол®
Синтетические препараты	Кальция добезилат	Синтетический	Докси-Хем®

как флавоноиды, обладающие максимальным спектром воздействия на венозную систему.

Применение флеботропных ЛС наряду с компрессионной терапией и модификацией образа жизни в настоящее время рассматривают в качестве обязательного компонента в лечении и реабилитации больных варикозной болезнью [4–7].

Отдельную, но очень популярную группу составляют ЛС для наружного применения, что обусловлено их невысокой стоимостью, безопасностью, удобством и комфортом применения. Согласно литературным данным, ЛС для наружного применения, содержащие биофлавоноиды, рекомендуют использовать с целью быстрого купирования веноспецифических симптомов при ХВН.

Помимо основного действующего вещества, в составе местных форм терапевтический эффект также обуславливают такие явления,

как испарение летучих компонентов (локальная гипотермия) и самомассаж во время нанесения препарата [10,11].

Средства для наружного применения широко используются во флебологической практике, их современная классификация включает следующие группы.

1. Веноактивные средства, как правило, в своем составе содержат флавоноиды растительного происхождения (Троксевазин гель, Венитан, Венолайф). При проведении комбинированной фармакотерапии применение этих средств обосновано повышением эффективности ЛП для внутреннего применения или их заменой в случае возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гастрит, энтероколит и др.).

2. Гепаринсодержащие средства (Лиотон-гель 1000, Тромблесс, гепариновая мазь)

наибольший клинический эффект обеспечивают при лечении и профилактике тромбозов поверхностных вен, а также с целью рассасывания гематом и инфильтратов в послеоперационном периоде и после склеротерапии.

3. Нестероидные противовоспалительные средства (Финал гель, Вольтарен, Фастум гель, индометацин, диклофенак) чаще всего назначают в комплексной терапии тромбозов поверхностных вен и воспалительных изменений мягких тканей. Для уменьшения воспалительной реакции в послеоперационный период (послеоперационные инфильтраты) они также могут назначаться пациентам. С целью купирования боли и судорожного синдрома их можно комбинировать с препаратами двух предыдущих групп.

4. Кортикостероидные средства (гидрокортизон, триамцинолон, бетаметазон, флуометазон) назначают в небольшом количестве 1–2 раза в сутки при проявлении клинических симптомов дерматита или венозной экземы. Длительное применение ЛС этой группы нежелательно, т. к. может приводить к осложнениям.

5. Местные анестетики используют для усиления обезболивающего эффекта (например, Лидокаин спрей).

Из всего разнообразия ЛС для наружного применения при лечении ХВН максимальные доказательства своей эффективности показали гепарин и флеботропные ЛС, если говорить о наружных лекарственных формах, то преимущество имеют ЛС, выпускаемые в форме гелей для наружного применения.

При наружном применении гели обладают большим количеством преимуществ перед мазями. Например, при их нанесении на кожу образуют тончайшие гладкие пленки, обеспечивающие высокую биологическую доступность ЛС, их быстрое и полное всасывание, с другой стороны – образуют на коже упругие защитные пленки с пролонгированным действием;

обеспечивают комфортность (поддерживают нормальный тепло-, влаго- и газообмен кожи, имеют рН, близкий к рН кожи человека, не обладают раздражающим действием и т. д.); в состав гелей можно вводить как гидрофильные, так и гидрофобные вещества; высокая вязкость дисперсионной среды гелей препятствует взаимодействию химически несовместимых веществ. Гели обладают хорошими тиксотропными свойствами, что определяет их оптимальную намазывающую способность, хорошую выдавливаемость из тубы [12].

Гели способствуют проникновению ЛС в гиподерму, в связи с этим их использование очень эффективно при лечении ХВН, подкожных кровоизлияниях, флебитах и варикотромбозах, послеоперационных состояниях на венах.

Проблема трансдермальной доставки ЛС с большой молекулярной массой (гепарин) успешно решается при использовании липосомальных форм. При этом нефракционированный гепарин легко проникает через дерму независимо от формы препарата, его накопление в дерме было достоверно усилено, а задержка проникновения по времени возросла в присутствии липосом.

Инновационный лекарственный препарат Детрагель (эсцин + эссенциальные фосфолипиды + гепарин) можно использовать для коррекции симптомов ХВН и варикозной болезни с симптоматикой в виде боли, отеков, чувства тяжести, судорог нижних конечностей и телеангиэктазий. Препарат показан к применению при поверхностных флебитах и тромбозах, а также при лечении травм, включая спортивные растяжения и ушибы.

Эсцин – это тритерпеновый гликозид (сапонин) из плодов (семян) конского каштана (в виде натриевой соли), является флебоактивным средством, часто применяемым для уменьшения венозных симптомов. Эсцин обладает по меньшей мере тремя типами фармакодинамического действия:

- противоотечным,
- противовоспалительным,
- вентонизирующим.

Эсцин препятствует снижению количества АТФ и снижает уровень фосфолипазы А2 в клетках эндотелия сосудов, также способствует уменьшению адгезии лейкоцитов. Накопление лейкоцитов в пораженной ХВН конечности с их последующей активацией считается важным патофизиологическим механизмом ХВН, и эсцин действует, предотвращая активацию лейкоцитов. Эсцин имеет противоотечные и вентонизирующие свойства и вместе с эссенциальными фосфолипидами (ЭФ), обладающими способностью уменьшать агрегацию тромбоцитов и улучшать показатели вязкости крови, активизирует микроциркуляцию. Особого внимания заслуживают ЭФ, ранее не применявшиеся в лекарственных формах для местного лечения ХЗВ и ХВН. Они включены в состав геля в качестве агента, улучшающего всасываемость эсцина, что было изучено и доказано в исследовании с тремя группами добровольцев с ХЗВ и диабетической микроангиопатией.

Эссенциальные фосфолипиды являются одним из важнейших компонентов клеточных мембран, а также способны образовывать липосомы – трансдермальную транспортную форму для эсцина и гепарина, которые обеспечивают адресную доставку активных компонентов [13].

Современный ассортимент ЛС для наружного применения в форме геля, используемых для лечения ХВН, представлен в Государственном реестре лекарственных средств Минздрава России (ГРЛС), где зарегистрировано более 30 таких ЛС с различными торговыми наименованиями (табл. 2).

Как видно из табл. 2, активные вещества гелей имеют, как правило, растительное происхождение флавоноидной природы (эсцин, троксерутин, экстракт конского каштана) и используются как самостоятельно, так и в ком-

плексе с другими активными веществами. Среди гелей с действующим веществом флавоноидной природы чаще всего встречается троксерутин, значительно реже эсцин, в том числе имеют в составе экстракт конского каштана.

Троксерутин – флавоноид, полусинтетическое производное рутина, γ -бензопирона, оказывает ангиопротективное (снижает проницаемость капилляров), а также вентонизирующее действие, вследствие этого приводит к уменьшению отеков и улучшению трофики мягких тканей в зоне поражения при наружном использовании [14,15].

Также очень широко в гелях для наружного применения при лечении ХВН используется гепарин как основное действующее вещество, так и в комплексе действующих веществ геля и встречается практически в половине позиций зарегистрированных ЛС в виде гелей для наружного применения.

Гепарин – это линейный полисахарид, природный полимер, относящийся к классу кислых гликозаминогликанов, являющийся высокомолекулярным соединением, состоящий из остатков глюкозамин-N-серной кислоты и сульфатированных остатков глюкуроновой кислоты, связанных друг с другом гликозидной связью. Он является антикоагулянтом прямого действия, уменьшает агрегацию тромбоцитов и ускоряет процессы регенерации в тканях, обладает ангиопротекторным действием.

Субстанция гепарина относится к классу органолепепаратов, получаемых из легких крупного рогатого скота и слизистой оболочки тонкого кишечника свиней. Существенными недостатками подобных лекарственных средств являются: во-первых, наличие в их составе следов белка и гистаминоподобных веществ, что может привести к появлению аллергических реакций при применении, а во-вторых, так как это органолепепараты, они имеют сложный состав, не всегда являющийся постоянным (как в процессе производства,

**ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕПАРАТОВ В ФОРМЕ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХВН
В ГОСРЕЕСТРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РФ (01.05.2023)**

№ п/п	Активное вещество	Торговое наименование	Действие и применение
1.	β-эсцин	Венитан гель	Венотонизирующее средство растительного происхождения, показания: венозная недостаточность, варикозное расширение вен, травмы и ушибы
2	Эсцин, эссенциальные фосфолипиды, гепарин	Детрагель	Венотонизирующее средство, показания: варикозная болезнь, ночные судороги икроножных мышц, флебит, тромбофлебит, посттравматические и послеоперационные гематомы без нарушения целостности кожных покровов
3	Эсцин, диэтилминасалцилат	Репарил-гель Н	Венотонизирующее средство растительного происхождения, показания: ушибы, гематомы, травмы, поверхностные флебиты, варикозное расширение вен
4	Гепарин натрия	Гепатромбин гель Тромблесс гель Гепарин гель Гепарин 1000 гель Лиотон гель Лавенум гель	Антикоагулянты прямые (гепарин и его производные), показания: тромбофлебит поверхностных вен, локализованные инфильтраты и отеки мягких тканей, подкожные гематомы, травмы и ушибы
5	Троксерутин	Троксевазин гель Троксифарм гель Троксерутин Вертекс гель Троксерутин гель Троксерутин АКОС гель Троксерутин Врамед гель Троксерутин ВП гель Троксимед гель	Ангиопротекторное средство, показания: ХВН, варикозное расширение вен, поверхностный тромбофлебит, перифлебит, флеботромбоз, посттравматический отек мягких тканей, гематома, посттромботический синдром, профилактика осложнений после операций на венах, геморрой
6.	Троксерутин, гепарин натрия	Венолайф гель Тромблесс плюс гель	Антикоагулянтное средство прямого действия для наружного применения и прочие препараты, показания: хроническая венозная недостаточность, мигрирующие флебиты, тромбофлебиты поверхностных вен, подкожные гематомы, локализованные отеки и асептические инфильтраты, травмы и ушибы, осложнения после хирургических операций на венах

Окончание таблицы 2

№ п/п	Активное вещество	Торговое наименование	Действие и применение
7.	Гинкго билоба экстракт сухой стандартизованный	Гинкор гель	Венотонизирующее средство растительного происхождения, показания: ХВН нижних конечностей с симптомами (боль, отек, судороги), кровоподтеки, местные гематомы, в том числе в месте введения инъекционных препаратов, поверхностный флебит
8.	Индометацин, троксерутин	Троксиметацин гель Индовазин гель	Комбинированный противовоспалительный препарат, показания: симптоматическое лечение отеков после хирургических вмешательств, ревматического поражения мягких тканей, симптомов хронической венозной недостаточности – отека, тяжести и боли в ногах, флебита, поверхностного тромбофлебита

так и в процессе хранения), что приводит к отсутствию адекватных методов его стандартизации. Поэтому поиск аналогов гепарина, лишенных его недостатков, является весьма актуальной задачей медицинской и фармацевтической науки [16].

Также следует отметить, что практически 40% позиций, это гели зарубежного производства, 60% позиций составляют гели, воспроизведенные в России.

Как уже выше обсуждалось, в качестве основного действующего вещества гелей используется флавоноид троксерутин, который достаточно давно используется как венопротективное средство. На данный момент существуют соединения из класса флавоноидов, которые обладают более высокой фармакологической активностью. Доказано, что капилляропротекторная и антиоксидантная активность дигидрокверцетина превосходит активность кверцетина и рутина в 1,3–1,4 раза, что позволяет создавать более высокоэффективные препараты для лечения хронической венозной недостаточности [12].

В Институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского на основе биофлавоноида дигидроквер-

цетина (ДКВ) и полисахарида арабиногалактана (АГ) разработан нанобиокомпозит ДКВ и АГ, который обладает свойствами входящих в его состав компонентов и содержит не менее 5% ДКВ и не более 95% АГ.

Дигидрокверцетин – основной компонент флавоноидной фракции из древесины лиственницы, обладающий высокой антиоксидантной, капилляропротекторной, противовоспалительной, гастро-, гепато- и радиопротекторной, гиполипидемической, диуретической и мембранотропной активностями.

Образцы ДКВ, выпускаемые на данный момент в промышленных условиях различными производителями, отличаются по количественному соотношению оптических изомеров в своем составе. Основным природным изомером является *транс(+)-2R3R*-изомер ДКВ, именно этот изомер обуславливает биологическую активность данного вещества. Различия в физико-химических параметрах производимых образцов ДКВ можно объяснить разными технологическими условиями их производства: различные параметры процесса (температура, давление, время и т. д.), использование разных растворителей для экстракции

(водных или безводных), очистки и кристаллизации. Изменение любого из этих параметров технологического процесса может повлиять на количественное соотношение оптических изомеров в конечном продукте.

При использовании в эксперименте в качестве экстрагента этилацетата содержание *транс(+)-2R3R*-изомера наибольшее и достигает 99% от общего выхода ДКВ, в то время как ацетоновые и спиртовые экстракты имеют значительно более низкие показатели. Полученный трансизомер ДКВ обладает не только максимальной биологической активностью, но и высокой стабильностью при хранении. Таким образом, технология, разработанная в лаборатории химии древесины ИРИХ СО РАН с использованием в качестве экстрагента этилацетата, позволяет получить продукт с содержанием не менее 97% трансизомера (+)-2R3R изомера от общего количества ДКВ и защитить его от рацемизации при хранении [17,18].

Арабиногалактан – природный полисахарид с гепариноподобной структурой, который обладает антикоагулянтным и гиполипидемическим действием, он биологически индифферентен, нейтрален и неаллергогенен. Ввиду особенностей физико-химических, биологических свойств и структуры АГ способен выполнять функцию неспецифического контейнера адресной доставки для большого количества химических веществ, в том числе биологически активных, к тканям и клеткам-мишеням. Можно ожидать, что на основе АГ может быть разработано новое поколение препаратов пролонгированного действия [19].

Нанобиокомпозит ДКВ и АГ получают механохимической обработкой исходных компонентов ударно-стирающими воздействиями в специальных мельницах – механохимических активаторах. Механохимический путь позволяет получать целевые продукты модификации без участия растворителей, в одну технологическую стадию. Полученный нанобиокомпозит ДКВ и АГ отличается значи-

тельно более высокой растворимостью в воде по сравнению с исходным ДКВ (до 38 раз) и необработанной смесью АГ/ДКВ, а значит, и более высокой биологической активностью.

В исследованиях доказано, что совместное применение смеси ДКВ и АГ способно уменьшать оксидативный стресс, восстанавливать нормальную проницаемость сосудов, усиливать лимфоотток, обладает противоотечным действием, купирует воспалительные реакции, снижает лейкоцитарную агрессию и тромботические осложнения.

Ввиду того, что нанобиокомпозит ДКВ и АГ обладает свойствами входящих в его состав компонентов (антикоагулянтное действие полисахарида АГ с гепариноподобной структурой и мощное капилляропротективное и противовоспалительное ДКВ с более высокой биодоступностью и биологической активностью), он является перспективной субстанцией для разработки лекарственного средства для лечения ХВН [20,21].

На основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ авторами (Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С.) была разработана мягкая лекарственная форма для наружного применения в виде геля для лечения ХВН.

В эксперименте на начальном этапе был обоснован оптимальный состав геля, содержащий в качестве действующего вещества нанобиокомпозит ДКВ и АГ (3%). Технология разработанной мягкой лекарственной формы в виде геля для наружного применения апробирована с соблюдением традиционных этапов получения геля (приоритетная справка, заявка №2022105201, дата приоритета – 25.02.2022). В ходе технологического процесса контролировали такие показатели, как: внешний вид, подлинность, количественное содержание действующего вещества, рН, вязкость, микробиологическая чистота.

Также было проведено изучение фармакологической активности (антитранссудативное, капилляропротективное действие) геля

на модели острого венозного застоя в хвосте крысы (отек невоспалительного генеза). В исследовании в качестве препарата сравнения использовали официальный Троксевазин® гель 2%. Было доказано, что экспериментальный гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ обладает более высоким по сравнению с Троксевазин® гелем венопротекторным (антитранссудативным) действием, в основе которого лежит уменьшение проницаемости венозных сосудов и повышение тонуса их стенок [22].

Полученные данные позволяют говорить о геле на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ как о перспективной разработке ЛС для лечения ХВН.

ВЫВОДЫ

В настоящее время в комплексном лечении ХВН применяется комбинирование системной и местной фармакотерапии, которое позволяет использовать персонифицированный подход к пациентам. Современные топические средства доказали свою эффективность за счет поливалентного механизма действия на все факторы патогенеза заболевания, высокой биодоступности и минимальных побочных явлений. При наружном применении гели обладают большим количеством преимуществ, например, перед мазями: обладают лучшим проникновением ЛС через кожный барьер, при нанесении образуют тонкую пленку, равномерно и полно высвобождающую действующие вещества, не обладают раздражающим действием, легко наносятся, стабильны при хранении.

Однако, несмотря на постоянное расширение арсенала используемых ЛП, эффективность лекарственной помощи больным ХВН продолжает оставаться недостаточно высокой. Поэтому поиск и разработка новых высокоэффективных отечественных ЛП для лечения

ХВН с целью импортозамещения остается актуальной задачей, а гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ является перспективной лекарственной формой для дальнейших исследований в этом направлении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rabe E., Guex J.-J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. *The VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program // Int. Angiol., 2012, 31(2): 105–115.*
2. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. *Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT // Флебология, 2010, 4(3): 9–12.*
3. Богачев В.Ю., Родионов С.В., Дженина О.В. *Фармакотерапия хронических заболеваний вен. Новые европейские рекомендации // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2018; 3–4: 12–21.*
4. *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2018; 3: 146–240.*
5. Кудыкин М.Н. *Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2018; 3–4: 71–72.*
6. Черняков А.В. *Современные принципы лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей // РМЖ. 2017; (8): 543–547.*
7. Дженина О.В., Лобанов В.С., Гордеев В.С. *Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2018; 1–2: 69–70.*

8. Воронков А.В., Гамзелева О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2019; 1–2: 27–33.
9. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Родионов С.В., Дженина О.В. Кальция добезилат – идеальный незнакомец // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2020; (1–2): 15–21.
10. Дунаевская С.С. Топическая терапия при комплексном лечении хронической венозной недостаточности // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2021; 18(2): 55–60.
11. Кудыкин М.Н. Применение топических средств в лечении симптомов хронической венозной недостаточности // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2014; 1–2: 59–60.
12. Ковальская Г.Н., Михалевич Е.Н., Колмакова Е.С. Гели как лекарственная форма в Государственной фармакопее XIV издания, нормативно-правовых актах Минздрава России и Государственном реестре лекарственных средств // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2020; 1(27): 76–85.
13. Савельева М.И., Сычев Д.А. Возможности трансдермальных систем доставки лекарственных средств, применяемых при хронических заболеваниях вен (обзор литературы) // *Флебология*, 2018; 12: 9–61.
14. Дунаевская С.С. Топическая терапия при комплексном лечении хронической венозной недостаточности // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2021; 18 (2): 55–60.
15. Каторкин С.Е., Мельников М.А., Кушнарчук М.Ю., Яровенко Г.В., Мышенцев П.Н. Стандартизированное применение комбинированного топического препарата в комплексном лечении тромбоза поверхностных вен нижних конечностей // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2022; 19(1): 20–28.
16. Костыро В.В., Костыро Я.А. Разработка гидрофильного геля на основе сульфатированного арабиногалактана // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022; 6(1): 116–127.
17. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Левчук А.А., Онучина Н.А. Изучение влияния условий экстракции на выход нативного дигидрокверцетина, содержащего более 97% (+)-2R3R-трансизомера // *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 1(1): 19–23.
18. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Трофимова Н.Н. Биомасса лиственницы: от химического состава до инновационных продуктов / Изд-во СО РАН. – Новосибирск, 2011, – 235 с. ISBN 978-7692-1175-1.
19. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования // *Химия растительного сырья*. 2003; 1: 27–37.
20. Душкин А.В. Механокомпозиты на основе биологически активных веществ древесины лиственницы // *Химия природных соединений*. 2010; 2: 177–180.
21. Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Механокомпозит на основе биологически активных веществ лиственницы как перспективное лекарственное средство / *Актуальные проблемы клинической медицины: Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 40-летию ИГМАПО*. 2019: 184–188.
22. Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С., Никифоров С.Б., Лозовская Е.А., Артемьева А.В. Нанобиокомпозит на основе дигидрокверцетина и арабиногалактана в виде геля для наружного применения как средство для лечения хронической венозной недостаточности в эксперименте // *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 212–218.

MODERN MEDICINES FOR EXTERNAL USE USED IN PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY (REVIEW)

E.S. Kolmakova, G.N. Kovalskaya

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

This review is devoted to modern drugs for external use used in the pharmacotherapy of lower extremity CVD and CVI. Modern ideas about the use of phlebotropic drugs for external use and an integrated approach to the treatment of CVI and CVD of the lower extremities are reflected. The advantages of gels as a mild dosage form (LF) for external use for the treatment of CVI are updated, modern developments of medicinal products for the treatment of this disease based on components of plant origin using domestic raw materials are highlighted. A review of the results of studying the pharmacological activity of an experimental gel based on biologically active substances obtained during the processing of Siberian larch bark is presented.

Keywords: Chronic venous insufficiency (CVI), chronic venous diseases (CVD) of the lower extremities, medications (drugs) for external use, biologically active substances, bioflavonoids, gels

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, персоналий – 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 >