



Технический Комитет по  
Стандартизации ТК 45  
«Лекарственные Средства»

## **ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**





## Глубокоуважаемые читатели, коллеги!

*Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. За прошедшее время совместными усилиями нам удалось обеспечить достойный рейтинг издания в научных кругах, что позволило привлечь к работе специалистов отрасли из разных регионов нашей страны, а также из-за рубежа. Редакционная команда обеспечила высокий уровень отбираемых публикаций. В настоящее время журнал входит в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований кандидатских и докторских диссертаций по медико-биологическим и фармацевтическим специальностям. Особое внимание в стратегии развития издания в среднесрочной перспективе является привлечение к работе в команде известных европейских специалистов, чьи публикации имеют высокий рейтинг и цитируемость в международных системах. Переход к англоязычной версии представляет собой основополагающую задачу ближайшего времени для популяризации журнала и его интеграции в международное научное пространство. Убеждён, вместе мы сможем достойно представлять медицинскую и фармацевтическую науку на международной арене, что будет способствовать продвижению отечественных технологий и созданию позитивного имиджа российской школы специалистов отрасли.*

*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 №17-1718

ISSN 2309-6039 №1 (15) 2017

# 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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арзамасцев Е.В., д.м.н., профессор (Москва)  
Березкин И.М., к.м.н. (Москва)  
Борисов А.А., д.ф.н., (Санкт-Петербург)  
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)  
Косова И.В., д.ф.н., профессор (Москва)

Лопатухин Э.Ю., к.ф.н. (Москва)  
Лоскутова Е.Е., д.ф.н., профессор (Москва)  
Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)  
Максимкина Е.А., д.ф.н., профессор (Москва)  
Сокольская Т.А., д.ф.н., профессор (Москва)  
Солонина А.В., д.ф.н., профессор (Пермь)  
Цындымеев А.Г., к.ф.н. (Москва)  
Щекин Д.А. (Москва)  
Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)  
Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор (Москва)



# СОДЕРЖАНИЕ

---

---

<b>ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ РАЗРАБОТАННЫМ НОВЫМ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ПРЕПАРАТОМ</b>	<b>4</b>
А.В. Заборовский, К.Г. Гуревич, С.А. Фирсов, Е.П. Бродовская, Н.Н. Червякова, Н.Г. Игнатов, Н.А. Пятаев	
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭКДИСТЕРОНА (20E) В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ (SERRATULA CORONATA L.)</b>	<b>11</b>
Е.И. Ханумиди, И.Н. Коротких, М.М. Ильин, А.И. Мешков	
<b>ИЗУЧЕНИЕ АНТРАГЛИКОЗИДОВ СУХОГО ЭКСТРАКТА МАРЕНЬ КРАСИЛЬНОЙ (RUBIA TINCTORUM L.)</b>	<b>17</b>
П.В. Крутов, О.Л. Сайбель, А.В. Слышова	
<b>БРОМИДЫ И НИТРАТЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ, СОДЕРЖАЩЕМ ПОЛИСАХАРИДЫ</b>	<b>23</b>
А.В. Никулин, М.В. Окунева, О.Г. Потанина	
<b>ОБОСНОВАНИЕ И РЕАЛИЗАЦИЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ТОРГОВЫМ НАИМЕНОВАНИЯМ – ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД ПРОВИЗОРА</b>	<b>27</b>
Ю.С. Габдрафикова, И.А. Кирщина, А.В. Солонина	
<b>ГАРМОНИЗАЦИЯ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРАВИЛ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО И ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ</b>	<b>34</b>
А.А. Дельцов, И.В. Косова	
<b>АНАЛИЗ СУЩНОСТИ И ДЕФИНИЦИЯ ПОНЯТИЯ «ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ»</b>	<b>42</b>
С.Н. Егорова, А.Р. Хаятов, Э.А. Коржавых	
<b>ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДНО-СПИРТОВОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ ТРАВЫ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО</b>	<b>51</b>
Д.Ф. Иванова, Г.М. Латыпова, Ф.Х. Кильдияров, В.А. Катаев, Р.Р. Бейда	
<b>РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ STELLARIA MEDIA L.</b>	<b>56</b>
Е.А. Хволис, С.В. Чащина	
<b>АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ КОМПОНЕНТОВ В СОСТАВЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ОБРАБОТКИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ</b>	<b>62</b>
А.В. Герасимова, А.А. Лузин, О.В. Нестерова	

# CONTENTS

---

---

<b>PHARMACOKINETIC OPTIMIZATION OF THERAPY BY THE DEVELOPED NEW DOMESTIC ANTITUMORAL DRUG</b>	<b>4</b>
A.V. Zaborovsky, K.G. Gurevich, S.A. Firsov, E.P. Brodovskaya, N.N. Chervyakova, N.G. Ignatov, H.A. Pyatayev	
<b>DETERMINATION OF ECDYSTERONE IN THE ABOVEGROUND PART OF SERRATULA CORONATA L.</b>	<b>11</b>
E.I. Khanumidi, I.N. Korotkikh, M.M. Il'in, A.I. Meshkov	
<b>INVESTIGATION OF ANTHRAGLYCOSIDES OF DRY EXTRACT RUBIA TINCTORUM L.</b>	<b>17</b>
P.V. Krutov, O.L. Saybel, A.V. Clyshova	
<b>BROMIDES AND NITRATES IN POLYSACCHARIDES MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS</b>	<b>23</b>
A.V. Nikulin, M.V. Okuneva, O.G. Potanina	
<b>JUSTIFICATION AND IMPLEMENTATION OF RATIONAL CHOICE DRUGS BY TRADE NAMES – PROFESSIONAL APPROACH OF PHARMACIST</b>	<b>27</b>
Yu.S. Gabdrafikova, I.A. Kirschina, A.V. Soloninina	
<b>THE HARMONIZATION OF LEGAL REGULATION OF DRUGS STORAGE REGULATIONS FOR MEDICAL AND VETERINARY USE</b>	<b>34</b>
A.A. Deltsov, I.V. Kosova	
<b>ANALYSIS OF ESSENCE AND DEFINITION OF THE CONCEPT «PROVISION OF MEDICINES»</b>	<b>42</b>
S.N. Egorova, A.R. Hayatov, E.A. Korzhavykh	
<b>OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY OF HYDRO-ALCOHOLIC EXTRACT OF THE HERB PRIMULA OFFICINALIS</b>	<b>51</b>
D.F. Ivanova, G.M. Latypova, F.Kh. Kildiyarov, V.A. Kataev, R.R. Beida	
<b>DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF PHYTOFILMS ON THE BASIS OF EXTRACTS FROM STELLARIA MEDIA L.</b>	<b>56</b>
E.A. Khvolis, S.V. Chashchina	
<b>ANALYSIS OF ASSORTMENT AND PROSPECTS FOR THE USE FOR NATURAL COMPONENTS IN THE COMPOSITION OF DENTAL ENDODONTIC MATERIALS</b>	<b>62</b>
A.V. Gerasimova, A.A. Luzin, O.V. Nesterova	



УДК 615.01

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ РАЗРАБОТАННЫМ НОВЫМ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ПРЕПАРАТОМ

**А.В. Заборовский**, канд. мед. наук, доц. кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва

**К.Г. Гуревич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва, [kgurevich@mail.ru](mailto:kgurevich@mail.ru)

**С.А. Фирсов**, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» («МГУ им. Н.П. Огарева»), г. Саранск

**Е.П. Бродовская**, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» («МГУ им. Н.П. Огарева»), г. Саранск

**Н.Н. Червякова**, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» («МГУ им. Н.П. Огарева»), г. Саранск

**Н.Г. Игнатов**, зам. директора ЧУПОО Фармацевтический колледж «Новые знания», г. Москва

**Н.А. Пятаев**, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, руководитель лаборатории фармакокинетики и таргетной фармакотерапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» («МГУ им. Н.П. Огарева»), г. Саранск

Проведено сравнение эффективности доксорубицина, цисплатина, проспидина при их модификации за счет конъюгации с ДНК, полимером или включения в липосомы. Наиболее перспективным из исследованных соединений является липосомальный доксорубицин, который показал низкую токсичность в культуре клеток, в экспериментах на животных, а также высокую противоопухолевую активность. При моделировании курсового введения препарата доказано, что оптимальным является его однократное внутривенное введение.

**Ключевые слова:** направленный транспорт, онкология, химиотерапия

Главной проблемой онкофармакологии в настоящее время является низкая избира-

тельность действия и высокая системная токсичность противоопухолевых препаратов [1]. Современные исследования направлены на создание систем доставки, в которые инкорпорируется лекарственный препарат [2–3]. Обычно в качестве носителей используют ДНК, полимеры или липосомы. [4–7]. В настоящем исследовании мы сравнили эффективность модификации 3 противоопухолевых препаратов на основе перечисленных носителей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы следующие реактивы:

- Доксорубицина гидрохлорид (Dox), более 98% чистого вещества (Sigma-Aldrich, США);

- Цисплатин (коммерческий препарат, «Teva», Израиль);
- Проспидин (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, УНТ РУП «Унитехпром БГУ»);
- ДНК-На (источник – коммерческий препарат «Деринат», ЗАОТехномедсервис, Россия);
- Фосфатидилхолин EPCS (Lipoid, Германия);
- Холестерин (Sigma Aldrich, США; Avanti Polar Lipids, Inc., (США);
- Декстран-сульфат, М 40 кД (Sigma Aldrich, США).

### **Синтез ДНК-конъюгатов и конъюгатов с полимерами**

В стерильных условиях смешивали 2 мл раствора ДНК с содержанием субстанции 15 мг/мл, 2 мл водного раствора доксорубицина с содержанием препарата 10 мг/мл и 2 мл фосфатного буфера с рН 7.0. Смесь инкубировали 60 минут при температуре 4°C и непрерывном шейкировании. Полученный конъюгат очищали от свободного доксорубицина методом ультрафильтрации на оригинальной установке [9] с использованием целлюлозной мембраны Q1210-55 F3 («Orangescientific», Бельгия) с диаметром пор 12–14 кДа, продолжительность процедуры – 4 часа.

Синтез конъюгатов с цисплатина с ДНК и полисахарами осуществляли аналогично.

В качестве таргетной формы проспирина использован экспериментальный препарат Проспидин-гидрогель (конъюгат проспирина с декстран-фосфатом) – разработка НИИ Физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Беларусь, г. Минск.

### **Получение ферромагнитных липосом (ФМЛ)**

Для получения ФМЛ использовали яичный фосфотидилхолин и холестерин (Sigma Aldrich, США), а также ферромагнитные наночастицы (МНЧ), представляющие собой коллоидный раствор магнетита РезС>4. МНЧ получали по методу Elmar с осаждением магнетита

из растворов сульфата железа (II) и хлорида железа (III) в щелочной среде с последующей стабилизацией олеинатом натрия. Магнитолипосомальный доксорубин, или цисплатин получали по методу обращения фаз [5].

### **Исследование фармакокинетики доксорубицина**

Выполнены эксперименты на нелинейных половозрелых лабораторных крысах массой 230–250 г с трансплантированной холангиоцеллюлярной карциномой РС-1. Исследования проводили на 14-е сутки после перевивки опухоли. В зависимости вида терапии животные были разделены на 6 групп, по 30 особей в каждой. Препараты вводили внутривенно однократно или двукратно (в зависимости от серии) в дозе 6 мг/кг. В 1-й вводили внутривенно доксорубин, во 2-й и 3-й – доксорубин, инкорпорированный в липосомы, содержащие наночастицы магнетита. В 3-й группе непосредственно после введения препарата над областью опухоли создавали МП с помощью постоянного магнита NdFeB N38 с силой отрыва 900 Н. Время экспозиции магнитного поля составляло 3 часа. Животных фиксировали в специальном станке, над опухолью создавали магнитное поле с помощью постоянного магнита. Магнит размещался непосредственно под опухолью и плотно прижимался к коже плоской поверхностью.

Расчет интегральных показателей фармакокинетики проводили по экспериментально определенному ряду концентраций препарата  $C = C(t)$  в плазме крови и гомогенатах органов. Расчет включал в себя вычисление немодельным методом следующих фармакокинетических параметров:

AUC – площадь под фармакокинетической кривой,

AUMC – суммарная площадь под кривой момента,

$C_{max}$  – пиковая концентрация,

MRT – среднее время удержания,

Cl – клиренс,

$V$  – кажущийся объем распределения.

Расчет AUC проводился с использованием программы Kinetica или посредством численного интегрирования (Excel) по формуле:

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=0}^{n-1} (t_{i+1} - t_i) \times (C_i + C_{i+1}) / 2,$$

где  $AUC_{0-t}$  – площадь под кривой «концентрация – время» в пределах от нуля до момента отбора последней пробы крови (96 ч),

$C_i$  – значение концентрации препарата в момент времени  $t$ ;

$t$  – время отбора пробы;

$n$  – общее количество временных точек отбора проб;

$i$  – порядковый номер временной точки отбора проб.

Расчет фармакокинетических констант и модели аппроксимации экспериментальных данных проводился с помощью пакета программ Kinetica. В ходе исследования концентрация препарата в крови крыс определялась

в следующих временных точках: 0,5; 1; 2; 3; 5; 6; 8; 9; 12; 24 часа. В каждой временной точке исследование проводили у 6 животных. Количественное определение ДРЦ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Konik HPLC 560 с флуориметрическим детектированием. Рассчитывались следующие фармакокинетические константы: пиковая концентрация ( $C_{max}$ ), площадь под фармакокинетической кривой (AUC), суммарная площадь под кривой момента (AUMC), среднее время удержания (MRT), клиренс (Clearance), кажущийся объем распределения ( $V_{распр}$ ), константа элиминации  $\alpha$ -фазы ( $k_{el}(\alpha)$ ), константа элиминации  $\beta$ -фазы ( $k_{el}(\beta)$ ), период полувыведения  $\alpha$ -фазы ( $t_{1/2}(\alpha)$ ), период полувыведения  $\beta$ -фазы ( $t_{1/2}(\beta)$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее мы провели доклинические исследования трех «старых» противоопухолевых

Таблица 1

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИЗУЧЕННЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Действующее вещество	Модификация	По сравнению с нативным препаратом (среднее значение)	
		Эффективность подавления опухоли в эксперименте	Побочные эффекты в эксперименте
Доксорубицин [3]	ДНК-конъюгированный	+10%	– 8%
	Связанный с полимерами	+10%	– 10%
	Липосомальный	+20%	– 18%
Цисплатин [7]	ДНК-конъюгированный	– 10%	– 7%
	Связанный с полимерами	Нестабильное соединение	
	Липосомальный	+15%	– 10%
Проспидин [8]	ДНК-конъюгированный	Нестабильное соединение	
	Связанный с полимерами	Неприменим для внутривенного введения, так как имеет консистенцию геля	



препаратов и трех средств их направленного транспорта (табл. 1). При этом ряд соединений нам не удалось синтезировать из-за низкой стабильности или невозможностью получить модифицированный препарат со стандартным содержанием действующего вещества. Наиболее перспективным, с нашей точки зрения, оказался липосомальный доксорубин, который показал низкую токсичность в культуре клеток, в экспериментах на животных, а также высокую противоопухолевую активность.

В эксперименте на животных нами были определены фармакокинетические параметры для модифицированного доксорубина (табл. 2). Исходя из них, мы рассчитали теоретическое изменение концентрации препарата в тканях при однократном и двукратном введении (рис. 1) исходя из двухчастевой модели:

$$C(t) = C_1 \exp(-k_1 t) + C_2 \exp(-k_2 t)$$

где  $C$  – концентрация доксорубина в плазме,  $t$  – время.

Как видно из рисунка, во все моменты времени достигается в ткани опухоли концентрация более высокая, чем в тканях. Оба режима введения позволяют поддерживать

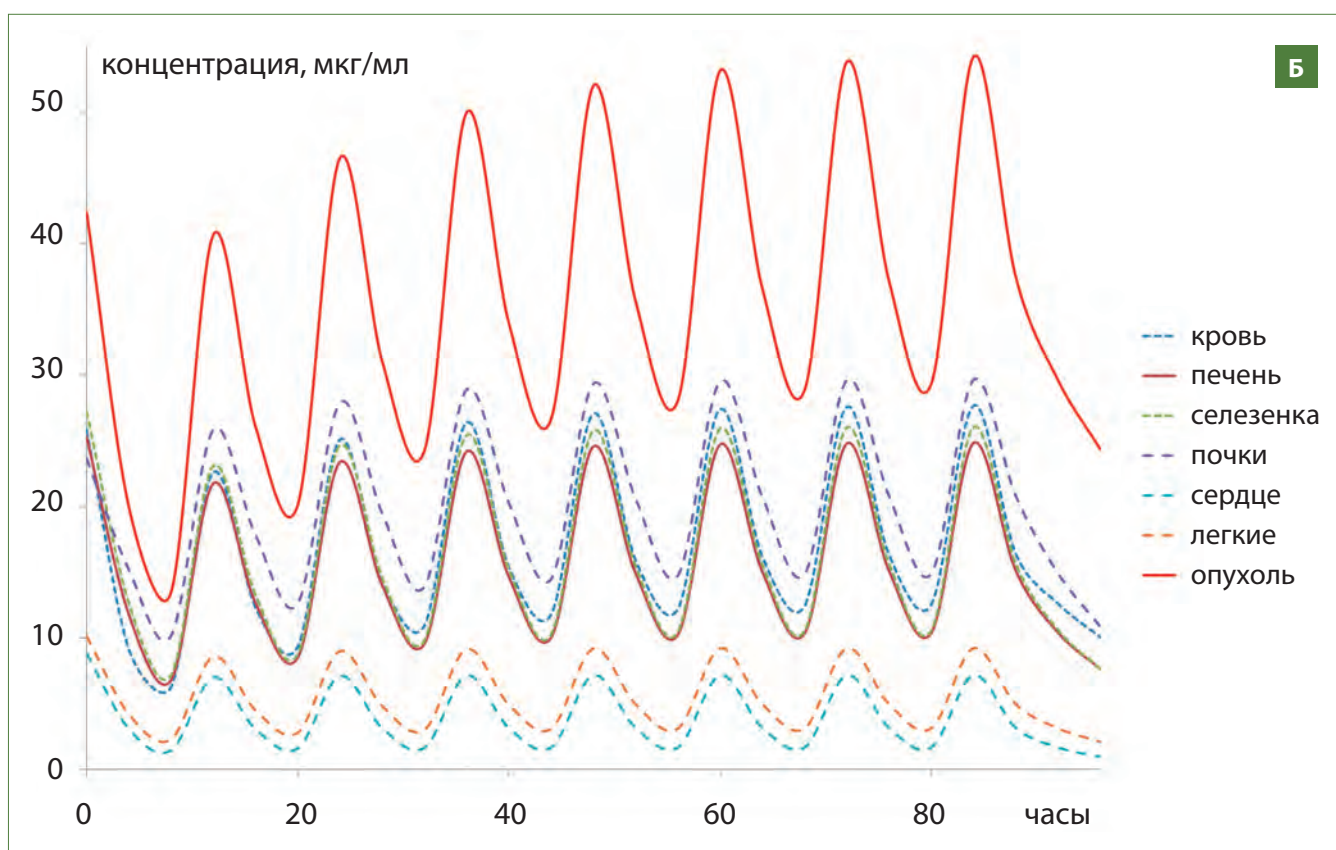
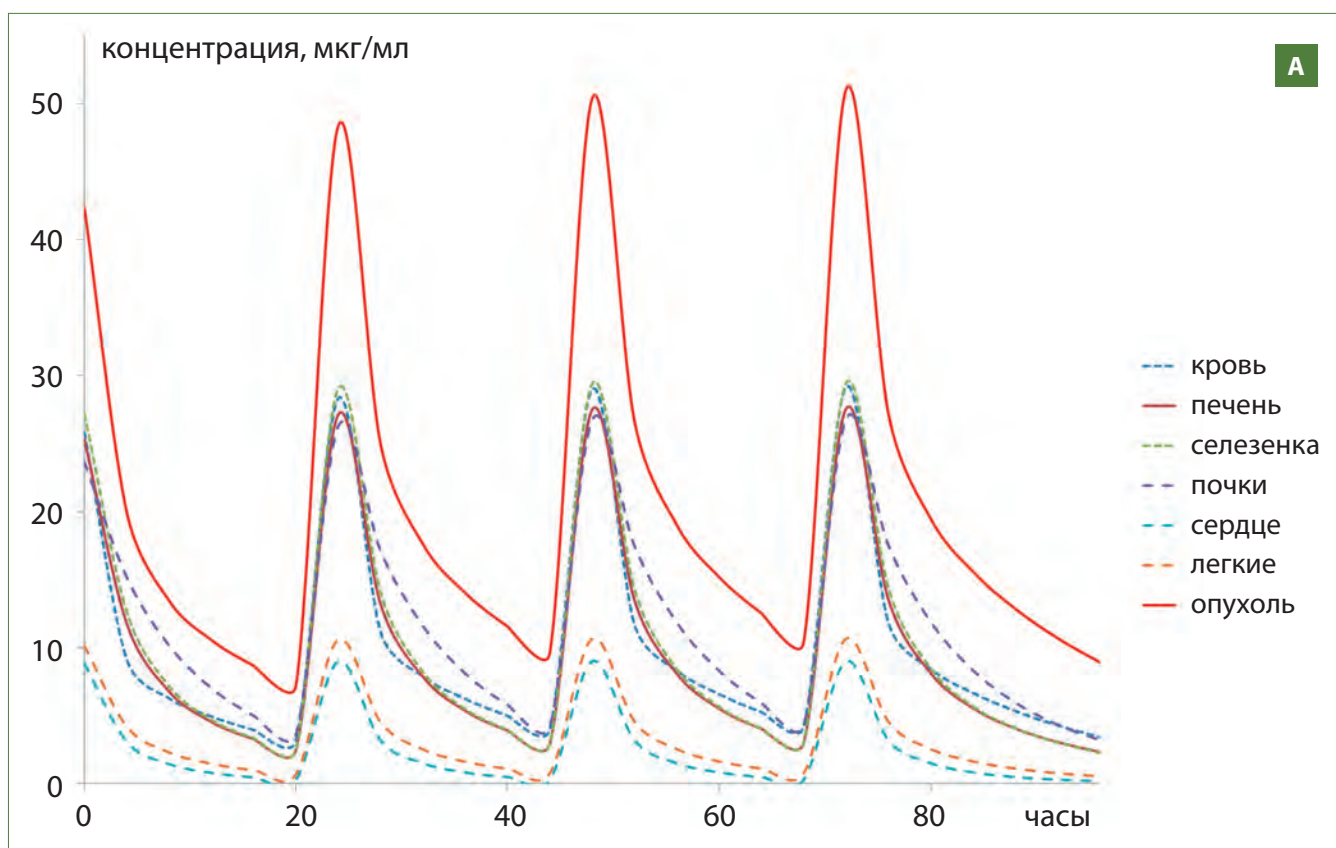
концентрацию препарата в опухолевой ткани на уровне, достаточном для воздействия на клетки опухоли. Двукратное введение обуславливает более плавное изменение концентрации препарата в ткани опухоли, при этом минимальная концентрация препарата в 2 раза выше, чем при однократном.

Однако при двукратном введении несколько снижается корреляция между концентрацией модифицированного доксорубина в крови и ткани, что ограничивает возможности использования определения содержания действующего вещества в крови для целей терапевтического лекарственного мониторинга (табл. 3). При этом в обоих случаях использование определения чистого доксорубина в крови не отражает его содержание в тканях. Кроме того, при двукратном введении препарата отношение  $C_1/C_2$  снижается, в первую очередь, в почках, что может проявляться повышением токсичности модифицированной формы доксорубина. Поэтому, с нашей точки зрения, оптимальным является однократное назначение препарата при его дальнейшем клиническом использовании. Исходя из особенностей изменения данных расчетных параметров, мы не моделировали более частое введение модифицированного доксорубина.

Таблица 2.

### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ДОКСОРУБИЦИНА В РАЗНЫХ ТКАНЯХ

Ткань	$t_{1/2}(\alpha)$ , ч	$t_{1/2}(\beta)$ , ч	$C_1$ , мкг/мл	$C_2$ , мкг/мл
Кровь	1,16 ± 0,54	12,50 ± 1,80	16,26 ± 4,76	9,53 ± 0,99
Печень	2,87 ± 1,39	10,33 ± 0,81	16,11 ± 2,53	9,16 ± 2,31
Селезенка	2,34 ± 0,77	10,02 ± 0,80	17,65 ± 6,84	9,56 ± 3,67
Почки	3,84 ± 2,59	9,66 ± 1,02	9,68 ± 3,48	13,96 ± 1,47
Сердце	1,64 ± 0,24	5,22 ± 0,28	5,21 ± 0,92	3,6 ± 0,45
Легкие	1,85 ± 0,46	7,54 ± 0,88	6,00 ± 1,27	4,12 ± 0,52
Опухоль	1,77 ± 1,02	15,24 ± 1,15	24,57 ± 11,51	17,81 ± 0,80



**РИС. 1.** Динамика концентрации модифицированного доксорубина в крови и тканях при различных режимах введения. А) однократное введение, Б) двукратное введение

Таблица 3

**СРАВНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ РАСЧЕТНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ДВУХ РЕЖИМАХ НАЗНАЧЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО ДОКСОРУБИЦИНА, ПРЕДСТАВЛЕННОГО НА РИС. 2**

Параметр		Однократное введение	Двукратное введение
Коэффициент корреляции между концентрациями	Модифицированный доксорубицин в крови и ткани	0,99	0,96
	Чистый доксорубицин в крови и ткани	0,70	0,80
Отношение между концентрациями препарата в тканях опухоли и почках*	Минимальное	1,45	1,25
	Среднее	1,96	1,74

\* минимальное из всех возможных отношений опухоль/ткань

Вероятно, не будет технических проблем в определении содержания модифицированного доксорубицина в крови, что связано с магнитными свойствами липосом. Мы ожидаем, что его концентрация окажется пропорциональной магнитным свойствам крови. Однако данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении и построении калибровочных графиков.

Таким образом, на данном этапе исследования мы показали, что при внедрении разработанной нами модифицированной липосомальной формы доксорубицина его оптимальным режимом введения является однократное одномоментное (струйное, внутривенное).

**ВЫВОДЫ**

Наиболее перспективным из исследованных соединений является липосомальный доксорубицин, который показал низкую токсичность в культуре клеток, в экспериментах на животных, а также высокую противоопухолевую активность.

При моделировании курсового введения препарата доказано, что оптимальным является его однократное внутривенное введение.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Dave S. R. Gao X. *Monodisperse magnetic nanoparticles for biodetection, imaging, and drug delivery: a versatile and evolving technology.* *Nanomed Nanobiotechnol.* – 2010. – P.583–609.
2. Пятаев Н. А., Скопин П. И., Минаева О. В., Щукин С. А., Коровина Е. Ю., Зырняева Н. Н. *Особенности тканевого распределения и противоопухолевой активности доксорубицина при введении в форме конъюгата с ДНК у крыс с трансплантированной карциномой РС-1* *Российский биотерапевтический журнал.* – 2011. – Т. 10 (2). – С. 55–59
3. Пятаев Н. А., Гуревич К. Г., Скопин П. И. *Таргетная фармакотерапия. Медицина критических состояний.* – 2010. – №5 – С. 3.
4. Brusentsov N. A., Polyanskii V. A., Pirogov Yu. A. *Antitumor effects of the combination of magnetohydrodynamic thermochemotherapy and magnetic resonance tomography.* *Brusentsov, Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2010. – Vol.44, №6. – P. 291–295.
5. Исмаилова Г. К. *Изучение физико-химических свойств и стандартизация магнитоуправляемых липосом: Автореф. дис....*

- канд. мед. наук / Г. К. Исмаилова -Пятигорск. – 2005. – 25 с.
6. Fadel M. Fadee, R. M. Antitumor Efficiency of Doxorubicin Loaded in Liposomes and Poly Ethylene Glycol Coated Ferrofluid Nanoparticles. *J. Nanomater Mol. Nanotechnol.* – 2015. – P.101-III.
  7. Пятаев Н А, Минаева О В, Зырняева Н Н, Кокорев А В, Гуревич К Г, Заборовский А В, Щукин С А Эффективность днк-конъюгированных форм доксорубицина и цисплатина при холангиоцеллюлярной карциноме у крыс. *Фундаментальные исследования.* 2014 № 10 – 5 С. 959–963
  8. Пятаев Н. А., Гуревич К. Г., Заборовский А. В., Кокорев А. В., Минаева О. В., Зырняева Н. А., Кладиев А. А., Бычковский П. П., Ревмтович М. Ю. Эффективность комбинации свободной и полимер-связанной форм проспидина с доксорубицином у крыс с асцидной гепатомой Зайдела. – *Хим-фарм. Журнал*, 2014б. Т. 48. № 11. С. 96–100
  9. Пятаев Н А, Минаева О В, Петров П С, Кокорев А В, Гуревич К Г, Заборовский А В Устройство для ультрафильтрации жидкостей. Патент на полезную модель RUS 154660 26.11.2014

## PHARMACOKINETIC OPTIMIZATION OF THERAPY BY THE DEVELOPED NEW DOMESTIC ANTITUMORAL DRUG

**A.V.Zaborovsky<sup>1</sup>, K.G. Gurevich<sup>1</sup>, S.A. Firsov<sup>2</sup>, E.P. Brodovskaya<sup>2</sup>, N.N. Chervyakova<sup>2</sup>, N.G. Ignatov<sup>3</sup>, H.A. Pyatayev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University», Saransk, Russia

<sup>3</sup> Pharmaceutical New Knowledge college, Moscow, Russia

*Comparison of efficiency of Doxorubicinum, Cisplatinum, Prospidinum at their modification due to conjugation with DNA, polymer or including in liposomes. The most perspective of the studied compounds is liposomal Doxorubicinum which showed a hypotoxicity in culture of cells, in experiments on animals, and also high antitumoral activity. When we modeling course administration of drug it is proved that its single intravenous administration is optimum.*

**Keywords:** the referred transport, oncology, chemotherapy



УДК 543.86:633.8

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭКДИСТЕРОНА (20E) В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ (*SERRATULA CORONATA L.*)

**Е.И. Ханумиди**, аспирант, научный сотрудник отдела лекарственных растительных ресурсов ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [khanumidi@rambler.ru](mailto:khanumidi@rambler.ru)

**И.Н. Коротких**, канд. с.-х. наук, ведущий научный сотрудник отдела агробиологии и селекции ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [slavnica241270@yandex.ru](mailto:slavnica241270@yandex.ru)

**М.М. Ильин**, канд. хим. наук, старший научный сотрудник отдела стандартизации и сертификации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [kotosok@yandex.ru](mailto:kotosok@yandex.ru)

**А.И. Мешков**, старший научный сотрудник отдела фитохимии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [vilarnii.meshkov@mail.ru](mailto:vilarnii.meshkov@mail.ru)

---

*Серпуха венценосная* (*Serratula coronata L.*) является природным источником фитоэкдистероидов и перспективным растением для разработки фитопрепаратов адаптогенного действия. В статье приведены результаты определения содержания экдистерона (20E) в надземной части растений культивируемых в ФГБНУ ВИЛАР популяций серпухи венценосной, описана методика пробоподготовки, экстракции и определения содержания экдистерона методом ВЭЖХ.

**Ключевые слова:** серпухи венценосной трава, культивируемая популяция, экдистерон, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Биологическая активность и использование серпухи связаны с наличием биологически активных веществ – фитоэкдистероидов, обладающих свойствами неспецифического биостимулятора для человека и животных. Интерес к источникам таких биологически активных веществ, как фитоэкдистероиды

(ФЭС), возник давно. Многолетнее травянистое растение серпуха венценосная (*Serratula coronata L.*) является одним из источников лекарственного растительного сырья, содержащего фитоэкдистероиды.

Экдистероиды – полигидроксилированные стерины, структурно идентичные и близкие по физиологической активности истинным гормонам членистоногих, причем многие минорные фракции проявляют более высокую гормональную активность, чем истинные гормоны линьки – экдизон и 20-гидроксиэкдизон [1]. Гормоны линьки в растительных объектах (*Padocarpusnakii* и *Padocarpuselata*) впервые были открыты японскими (К. Nakanishi и др.) и австралийскими (M.N. Galbraith и др.) учеными в 1966 г. [2,3].

В медицине экдистероидосодержащие травяные сборы применяют при нарушениях работы и снижении функций сердечно-сосудистой, центральной нервной и репродуктивной системы, как тонизирующее и стимулирующее средство при умственном и физическом утомлении, для заживления ран, язв, лечения



ожогов; профилактически – в качестве адаптогенных, анаболических, антидепрессивных, гемореологических, ноотропных и противоопухолевых средств [4]. Отмечено противодиабетическое действие экидистероидов [5]. Фитоэкидистероиды не оказывают андрогенного, антиандрогенного и тимолитического действия по сравнению со стероидными анаболиками (метандростенол и производные 19-нортестостерона) и обладают очень низкой токсичностью [6]. Они устойчивы к воздействию кислотно-щелочной среды желудочно-кишечного тракта, при этом не угнетают естественную бактериальную флору кишечника. Экидистероиды являются эффективными природными антиоксидантами экстренного действия. Как адаптогенные вещества усиливают выносливость организма человека и животных и повышают функциональные возможности отдельных органов [7]. Фармакологические исследования фитоэкидистероидов показывают эффективность их применения и отсутствие нежелательных реакций, что свидетельствует о перспективности дальнейшего их использования в медицинской практике.

По данным литературных источников, количество экидистероидов в надземных частях серпухи венценосной в зависимости от фазы развития составляет от 0,5% до 2,3% [8,9,10]. Экидистерон (20E) является главным компонентом в общей сумме фитоэкидистероидов, составляя около 80–85% [9]. Также следует отметить, что максимальное содержание фитоэкидистероидов, по данным литературных источников, накапливается в надземной части растений в фазу цветения [10]. Кроме того, установлено, что до 98% вклада в содержание 20E вносят листья и соцветия, при минимальном его содержании в стеблях [11]. Таким образом, растения *S. coronata* представляют интерес в разработке новых классов лекарственных растительных препаратов (иммуномодуляторы, адаптогены, биостимуляторы и др.) и биологически активных добавок к пище (БАД),

кормовых добавок для животных, а также экологически безопасных средств борьбы с насекомыми-вредителями. В Томске разработан проект фармакопейной статьи «Серпухи венценосной, культивируемая трава» [12].

**Целью** нашего исследования являлось определить содержание экидистерона (20E) как основного компонента в общей сумме фитоэкидистероидов в надземной части растений серпухи венценосной культивируемых в ВИЛАР популяций, а также выявление популяции с наибольшим содержанием экидистерона.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Объекты** исследования – образцы сырья травы серпухи венценосной трех популяций, культивируемых на опытных полях ФГБНУ ВИЛАР в Самарской области (Средне-Волжский филиал ВИЛАР), Республике Коми и Белгородской области (Белгородский филиал ВИЛАР), были выращены и собраны в 2014–2016 гг. Сырье заготавливалось в питомниках исходного материала 3–5-го года вегетации в фазе начала цветения на учетных площадках (0,6 кв. м). При заготовке сырья длина побегов составляла 45–65 см. Подготовка сырья включала естественную сушку в течение 18–21 сут. при температуре 22–24°C и относительной влажности 53–65%.

Определение содержания экидистерона (20E) проводили в отделе стандартизации и сертификации лекарственного растительного сырья ФГБНУ ВИЛАР. Аналитическую пробу сырья травы серпухи венценосной измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями 1 мм. Около 2 г (точная навеска) измельченной травы серпухи помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, добавляли 50 мл спирта этилового 70% и настаивали в течение 24 часов при комнатной температуре при периодическом помешивании. Извлечение фильтровали через бумажный складчатый

фильтр «синяя лента», и 1 мкл фильтрата вводили в хроматограф. Раствор стандартного образца (СО) экдистерона готовили следующим образом: около 0,03 г (точная навеска) СО экдистерона помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 10 мл спирта этилового 70%, перемешивали до растворения, объем раствора доводили до метки тем же растворителем, перемешивали (раствор А), затем 1 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, объем раствора доводили до метки спиртом этиловым 70%, перемешивали, далее 1 мкл полученного раствора вводили в хроматограф и анализировали в аналогичных условиях.

Хроматографическое разделение проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с диодной матрицей. Колонка HaloC18 (100 × 4,6, 2,7 мкм). Изократический режим: 25% ацетонитрил/75% водн. ТФУ (1 мл в 1 л воды). Расход: 0,3 мл/мин. Детектирование проводили при УФ 250 нм.

Расчет содержания экдистерона (X) в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье проводили по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{S_0 \cdot a \cdot 25 \cdot 1 \cdot 10 \cdot (100 - W)} = \frac{S \cdot a_0 \cdot 2000}{S_0 \cdot a \cdot (100 - W)},$$

где S – площадь пика испытуемого раствора, соответствующего СО экдистерона; S<sub>0</sub> – площадь пика СО экдистерона; a – масса навески сырья, г; a<sub>0</sub> – масса навески СО экдистерона, г; W – потеря в массе при высушивании, %.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа растительного сырья культивируемых в ВИЛАР трех популяций серпухи венценосной показали, что содержание экдистерона в надземной части растений

Таблица 1

### СОДЕРЖАНИЕ ЭКДИСТЕРОНА (20Е) В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ В РАЗНЫЕ ГОДЫ ВЕГЕТАЦИИ, 2014–2016 ГГ.

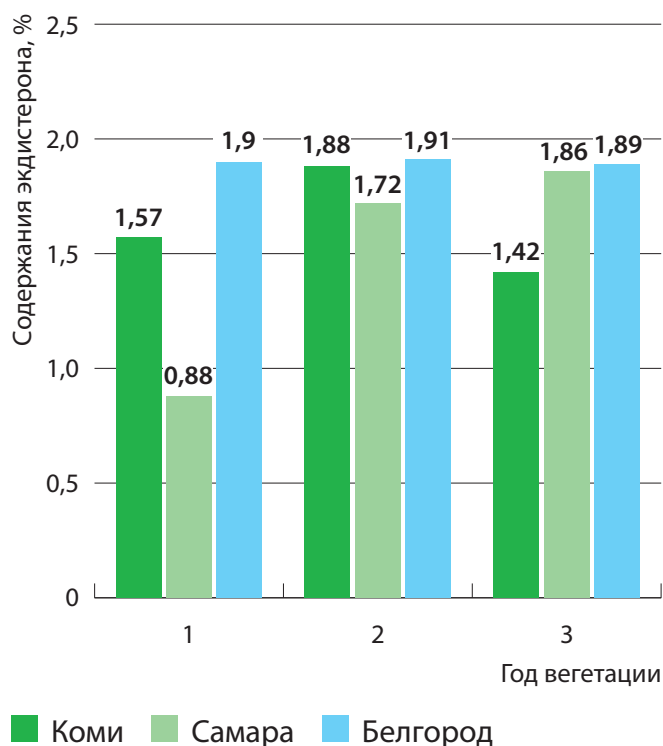
Популяция	Год вегетации	Содержание экдистерона, %			Среднемноголетнее значение
		2014 г.	2015 г.	2016 г.	
Коми	3	1,63	1,89	1,20	1,57 ± 0,20
	4	1,69	1,70	2,24	1,88 ± 0,18
	5	1,27	1,58	1,40	1,42 ± 0,09
	среднее	1,53 ± 0,13	1,72 ± 0,09	1,61 ± 0,32	–
Самара	3	0,90	0,59	1,14	0,88 ± 0,16
	4	1,50	1,70	1,96	1,72 ± 0,13
	5	1,71	1,93	1,93	1,86 ± 0,07
	среднее	1,37 ± 0,24	1,41 ± 0,41	1,68 ± 0,27	–
Белгород	3	1,83	1,47	2,41	1,90 ± 0,27
	4	1,60	2,06	2,08	1,91 ± 0,16
	5	1,90	1,77	2,01	1,89 ± 0,07
	среднее	1,78 ± 0,09	1,77 ± 0,17	2,17 ± 0,12	–

3–5-го года вегетации составляет от 0,90% до 2,41%, что соответствует литературным данным (табл. 1). Данные табл. 1 показывают устойчивые показатели содержания действующих веществ в сырье. В популяции Коми содержание экдистерона изменялось значительно: от 1,20% до 2,24%. В популяции Самары содержание действующего вещества также значительно варьировало – от 0,59% до 1,96%.

В популяции Белгорода выявлены стабильно высокие показатели качества сырья – от 1,47% до 2,41% фитоэкдистероидов по 20Е. Для более наглядного представления об изменчивости такого хозяйственно-ценного признака, как содержание экдистерона в надземной массе, наряду со средними абсолютными величинами представлял интерес коэффициент вариации. Выявлено, что этот признак имеет повышенный уровень вариации ( $CV\% = 22...29$ ), это дает возможность для проведения отбора хозяйственно-ценных форм по данному признаку как между популяциями, так и внутри популяций.

Изменение показателей качества сырья по годам вегетации показало, что наибольшее содержание экдистерона отмечено в популяции из Белгорода с 3-го по 5-й год вегетации на протяжении трех лет наблюдений (в среднем 1,89–1,91%). У популяции из Коми максимальное накопление экдистерона отмечено на 4-м году вегетации, в популяции из Самары наблюдается постепенное повышение содержания действующего вещества от 3-го к 5-му году вегетации (рис. 1).

Для выявления степени взаимозависимости между морфологическими и важнейшими хозяйственно-биологическими признаками серпухи венценосной мы использовали также корреляционный метод (табл. 2). По данным табл. 2, содержание экдистерона в средней степени связано с облиственностью побегов: наблюдается средняя положительная корреляция ( $r=0,43...0,48$ ); а также с числом побегов на растении ( $r=0,33$ ), незначительно – с высотой растения ( $r=0,29$ ), длиной ( $r=0,17$ ) и шириной ( $r=0,15$ )



**РИС. 1.** Среднемноголетние показатели содержания экдистерона (20Е) в надземной части серпухи венценосной, 2014–2016 гг.

Таблица 2

**СОПРЯЖЕННОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ХОЗЯЙСТВЕННО-ЦЕННЫХ ПРИЗНАКОВ У РАСТЕНИЙ СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ ПО СОДЕРЖАНИЮ ЭКДИСТЕРОНА, 2014–2016 ГГ.**

Признаки	Коэффициент корреляции, $r \pm Sr$
Высота растения	$0,29 \pm 0,34$
Число побегов на растении	$0,33 \pm 0,33$
Длина листа	$0,17 \pm 0,35$
Ширина листа	$0,15 \pm 0,35$
Облиственность, опр. весовым методом	$0,48 \pm 0,31$
Облиственность, опр. числовым методом	$0,43 \pm 0,32$
Урожайность сырья	$0,52 \pm 0,30$

листьев. Выявлена средняя положительная корреляция качества и урожайности сырья ( $r=0,52$ ). Выявленный характер зависимости содержания экдистерона показывает, что образцы с наибольшим содержанием действующего вещества могут быть выделены у популяций с высокой урожайностью надземной массы. Таким образом, выявленные взаимозависимости показывают возможность отбора наиболее продуктивных морфотипов по содержанию экдистерона среди растений 3–5-го года вегетации по комплексу морфологических признаков.

## ВЫВОДЫ

Проведенное количественное определение содержания экдистерона в надземной части растений серпухи венценосной выявило различия в содержании действующего вещества в сырье культивируемых в ВИЛАР популяций разного географического происхождения и в динамике накопления действующего вещества по годам вегетации. В среднем в сырье надземной части содержится от 0,90% до 2,41% экдистерона (20Е). Выявлено, что содержание 20Е имеет повышенный уровень вариации ( $CV\%=22\dots29$ ), что указывает на эффективность проведения отбора хозяйственно-ценных форм по этому признаку. Отмечена положительная корреляция с важнейшими хозяйственно-биологическими признаками, такими как урожайность сырья, облиственность побегов, высота растений, длина и ширина листьев, что дает возможность отбора наиболее продуктивных по содержанию экдистерона морфотипов растений 3–5-го года вегетации по комплексу морфологических признаков.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ахрем А. А. Экдистероиды: химия и биологическая активность / А. А. Ахрем, В. В. Ков-

ганко. – Минск: Наука и техника. – 1990. – 224 с.

2. Фитозэкдистероиды / Под ред. В. В. Володина. – СПб.: Наука, 2003. – 293 с.
3. Володин В. В. Обзор: Экдистероиды в мировой флоре / В. В. Володин, И. Ф. Чадин // Вестник Института биологии Коми НЦ УрО РАН. – 2003. – 67. – С. 2–11.
4. Шаин С. С. Растения против стрессов / С. С. Шаин, А. А. Терехин. – М., 2002. – 160 с.
5. Takahashi H. Antidiabetic agents containing ecdysterone or inokosterone / H. Takahashi, N. Nishimoto // J. Patent. – 1992. – №4. – P. 125–135.
6. Сыров В. Н. Результаты экспериментального изучения фитозэкдистероидов в качестве стимуляторов электропоза у лабораторных животных / В. Н. Сыров, С. С. Назирова, З. А. Кушбактова // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997. – №3. – С. 41–44.
7. Брехман И. И. Пути и средства повышения устойчивости организма / И. И. Брехман, И. В. Дардымов // Физиологические науки – медицине. – Л.: Наука, 1983. – С. 84–95.
8. Володин В. В. Экдистероиды в интактных растениях и клеточных культурах: автореф. дисс. ... докт. биол. наук: 03.00.12 / Володин Владимир Витальевич. – М., 1999. – 49 с.
9. Введение в культуру и сохранение на Севере коллекций полезных растений // Отв. ред. В. П. Мишуков. – Екатеринбург, 2001. – 232 с.
10. Bathori M. Monitoring the antioxidant activity of extracts originated from various *Serratula* species and isolation of flavonoids from *Serratula coronata* / M. Bathori, I. Zupko, A. Hunyadia, E. Ga'csne'-Baitz, Z. Dinya and P. Forgo // Fitoterapia. – 2004. – 75. – P. 162–167.
11. Бек С. А. Изменчивость *Serratula coronata* (Asteraceae) при интродукции в сухостеп-

- ную зону Центрального Казахстана / С. А. Бек, Г. Хабдолда, А. И. Ахметжанова, Ф. М. Смагулова, Б. И. Тулеулов, С. М. Адекенов // Растительные ресурсы. – 2008. – Вып. 3. – С. 23–30.
12. Ангаскиева А. С. Фармакогностическое исследование серпухи венценосной, культивируемой в Сибири: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Ангаскиева Аюна Сыреновна. – Томск, 2006. – 18 с.

---

---

## DETERMINATION OF ECDYSTERONE IN THE ABOVEGROUND PART OF *SERRATULA CORONATA* L.

**E.I. Khanumidi, I.N. Korotkikh, M.M. Il'in, A.I. Meshkov**

*Federal State Budgetary Scientific Institute of Research and Development of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia*

*Serratula coronata L. is a promising plant for the development of herbal adaptogenic action. In the article describes the methods of sample preparation, extraction and content determination of ecdysterone by HPLC and were presented the results of content determination of ecdysterone (20E) in the aboveground parts of Serratula coronata populations cultivated in VILAR.*

**Keywords:** *Serratula coronata* L., cultivated populations, ecdysterone, HPLC



УДК: 631.53.011.3

## ИЗУЧЕНИЕ АНТРАГЛИКОЗИДОВ СУХОГО ЭКСТРАКТА МАРЕНЫ КРАСИЛЬНОЙ (*RUBIA TINCTORUM L.*)

**П.В. Крутов**, канд. фарм. наук, директор по производству ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», г. Москва

**О.Л. Сайбель**, канд. фарм. наук, руководитель центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**А.В. Слышова**, технолог ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», г. Москва

Проведено изучение антрагликозидов сухого экстракта марены красильной с использованием физико-химических методов анализа. В результате проведенных исследований выделены люцидин-3-О-β-примверозид, руберитриновая кислота и ализарин. Их строение было подтверждено методами ЯМР Н1 и С13 и масс-спектрометрии.

**Ключевые слова:** марена красильная, экстракт сухой, антрагликозиды.

Марена красильная (*Rubia tinctorum L.*) – многолетнее травянистое растение сем. Мареновые (*Rubiceae*). Марена культивировалась в Малой Азии и на Кипре несколько тысяч лет тому назад, затем это растение проникло в Италию, Францию, Голландию и Германию.

Еще в глубокой древности ремесленники у древних греков, римлян, египтян и персов высоко ценили корень марены красильной. Из него получали стойкую красную краску, которую использовали для окрашивания шерстяных, шелковых и хлопчатобумажных тканей. В конце XIX века работы, проведенные Гребе и Либерманом по установлению строения ализарина, как основного красящего компонента марены, привели к тому, что полученные на его основе синтетические красители полностью вытеснили с рынка природный продукт [1].

Лекарственные свойства растения также известны с древних времен. В медицине многих стран имелись указания по применению корней марены для лечения нефрозов, нефритов, желтухи и рахита, а также как средства против болей в суставах и английской болезни. Применялась она и в качестве мочегонного и ранозаживляющего средства [2].

В настоящее время сухой экстракт из корней марены – спазмолитическое, диуретическое средство, способствующее разрыхлению мочевых конкрементов, содержащих фосфаты и оксалаты кальция и магния; используется для уменьшения спазмов и отхождения мелких конкрементов при мочекаменной болезни [3].

Подробное изучение химического состава корней марены красильной было начато в 50-х годах. В результате проведенных исследований было выяснено, что ее основными компонентами, ответственными за проявление терапевтического эффекта, являются производные окси- и оксиметилантрахинонов, находящихся как в свободном, так и в связанном виде в форме гликозидов и составляющих порядка 5–10% от сухой массы подземной части марены [4].

В дальнейшем был проведен комплекс необходимых исследований, позволивших начать выпуск таблеток на основе марены красильной экстракта сухого, соответствующей требованиям ФСП 42-8288-06.

В связи с повышением требований к качеству выпускаемой продукции согласно GMP, возникла острая необходимость в более тщательном контроле качества препаратов, в том числе, и из растительного сырья. В связи с этим нами было проведено подробное изучение сухого экстракта марены красильной с использованием современных хроматографических и физико-химических методов анализа с целью уточнения и дополнения действующей нормативной документации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследований были использованы образцы субстанции «Марены красильной экстракт сухой», произведенные ЗАО «Фармцентр ВИЛАР».

Предварительное изучение сухого экстракта марены красильной было проведено методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Кизельгель – 60 УФ-254» (Merck, Германия) в системе хлороформ-спирт метиловый (4: 1). В результате по интенсивной флуоресценции в УФ-свете обнаружено три зоны абсорбции с  $R_f$  0,25 (компонент 1), 0,33 (компонент 2) и 0,9 (компонент 3).

В ходе дальнейших исследований зоны веществ снимали с пластинки, элюировали спиртом метиловым, фильтровали, упаривали на роторном испарителе досуха, а затем использовали в качестве рабочих стандартов при исследованиях методом ВЭЖХ.

Для подбора условий разделения антрагликозидов сухого экстракта марены красильной методом ВЭЖХ было проведено ее аналитическое разделение на приборе Thermo Separation Products (Великобритания), колонка Luna 5u C18 (2) 100 A, 150 x 4,6 мм (Phenomenex), предколонка Guard C18. Элюирование осуществляли градиентной системой ацетонитрил (элюент А) – 0,1% раствор трифторуксусной кислоты в воде (элюент В): от 0 до 3 минут 20%

элюента В, от 3 до 6 минут линейный градиент от 20 до 40% элюента В, от 6 до 10 мин 100% элюента В, от 10 до 15 мин. линейный градиент от 100% до 20% элюента В. Скорость потока 1,5 мл/мин. Детектирование осуществляли при 254 нм. Пробу наносили на колонку в виде 0,2% раствора в спирте метиловом.

Препаративное разделение и выделение основных компонентов сухого экстракта было проведено на приборе фирмы Knauer (Германия) на препаративной колонке Luna 10u C18 (2) 100A размером 250 x 21,5 мм (Phenomenex). Элюирование осуществляли градиентной системой ацетонитрил (элюент А) – 0,01 М раствор ацетата аммония (рН 7) (элюент В) от 0 до 8 мин линейный градиент от 20 до 60% (элюент В), от 8 до 8,1 мин линейный градиент от 60 до 100% (элюент В), от 8,1 до 10 мин. 100% (элюент В), от 10 до 15 мин линейный градиент от 100 до 20% (элюент В). Скорость потока 20 мл/мин. Детектирование осуществляли при 254 нм. Анализируемый экстракт наносили на колонку в виде 10% раствора в диметилсульфоксиде (ДМСО).

Фракции, содержащие вещества, соответствующие по временам удерживания искомым компонентам, собирали и упаривали на роторном испарителе досуха и использовали для дальнейшего физико-химического изучения.

С целью подтверждения строения выделенных нами компонентов для полученных методом ВЭЖХ фракций снимали спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  на приборах Varian Gemini – 200 (США) и Bruker NMR-400 (Германия) в ДМСО (табл. 1 и 2).

Масс-спектры компонентов 1 и 2 были получены с использованием тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) [5] на приборе Ultraflex – II (Bruker, Германия). Ионизация образцов была проведена методом матричной лазерной десорбционной ионизации с использованием УФ-лазера (табл. 3).

Масс-спектр компонента 3 был получен на приборе Agilent-1100 (США) с использованием химической ионизации при атмосферном давлении [5].

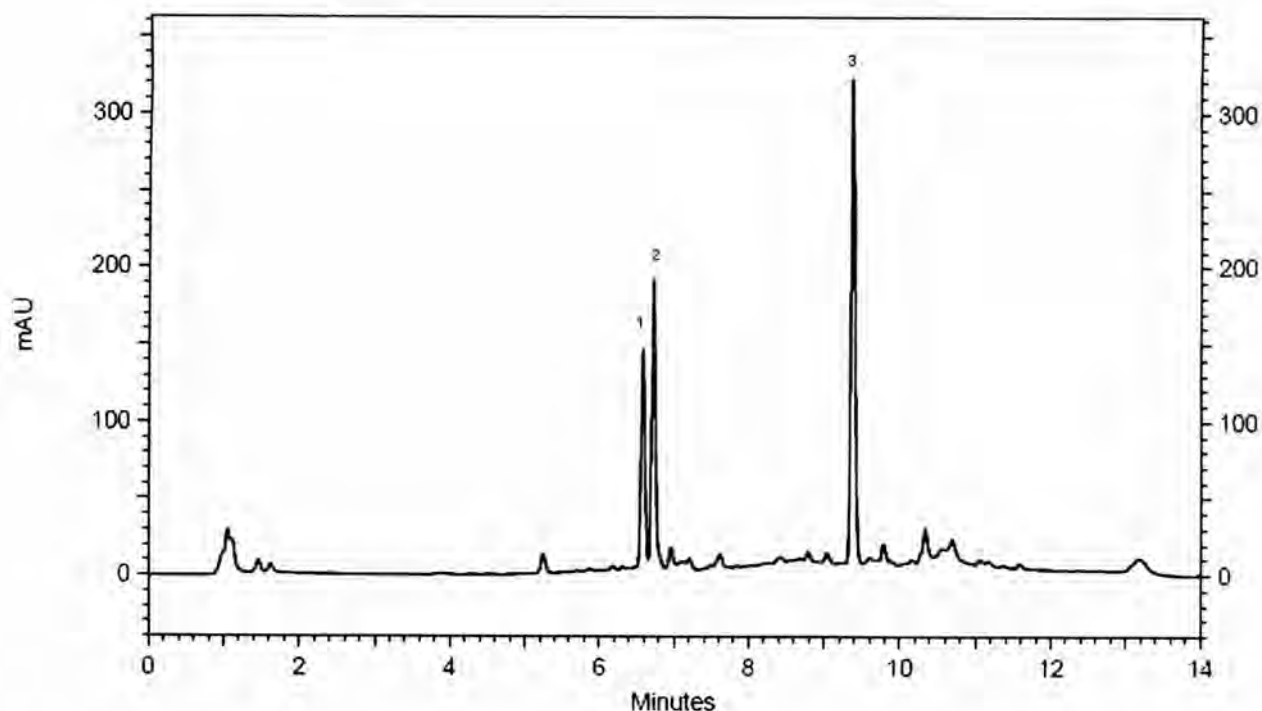


РИС. 1. ВЭЖХ-хроматограмма сухого экстракта марены красильной

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На ВЭЖХ-хроматограмме сухого экстракта марены красильной (рис. 1) наблюдались

три основных пика 1, 2 и 3 с временами удерживания 6,33, 6,53 и 9,41 минут соответственно, которые четко совпадали со значениями времен удерживания пиков веществ, ранее

Таблица 1

### ЯМР Н' СПЕКТРЫ СОЕДИНЕНИЙ 1-3 (ДМСО d<sub>6</sub>, 200 И 400 МГц., м.д. ОТНОСИТЕЛЬНО ТМС).

Соединения	Протоны, м.д.			
	Н – 3	Н – 4	Н – 5,8	Н – 6,7
1	2	3	4	5
1	–	7,4 1 Н, с.	8,1–8,3 2 Н, м.	7,9 2 Н, м.
1 [6,7]	–	7,4 1 Н	8,1–8,3 2 Н	7,9 2 Н
2	7,6 1 Н, д.	7,8 1 Н, д.	8,1–8,3 2 Н, м.	7,9 2 Н, м.
2 [8]	7,6 1 Н	7,8 1 Н	8,1–8,3 2 Н	7,9 2 Н
3	7,21 1 Н, д.	7,71 1 Н, д.	8,1–8,3 2 Н, м.	7,9 2 Н, м.
3 [9,10]	7,12 1 Н	7,70 1 Н	8,2 2 Н	7,93 2 Н

\* с. – синглет; д. – дуплет; м. – мультиплет.

выделенными нами методом препаративной ТСХ.

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений 1, 2 и 3 четко прослеживались сигналы протонов в области 7,12–8,3 м.д., соответствующих наличию в анализируемых соединениях фрагментов орто- и мета- замещенных оксиантрахинонов, содержащих 5 и 6 ароматических протонов соответственно (табл. 1). Наличие в спектре 1 сигналов протонов при 4,65 м.д. указывал на присутствие в составе ее молекулы  $-\text{CH}_2\text{OH}$  группы. Кроме того, в спектрах 1 и 2 наблюдались сигналы тринадцати протонов в области 3,22–5,22 м.д., характерных для примверозы [6–8].

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений 1 и 2 (табл. 2) наблюдались сигналы углеродных атомов в области 188–120 м.д., характерные для замещенных антрахинонов, а также пики

в более слабом поле при м.д. 50–120, характерные для углеводных фрагментов. Кроме того, в спектре 1 наблюдался сигнал углерода при 51,389 м.д., указывающий на наличие в составе молекулы  $-\text{CH}_2\text{OH}$  группы, что хорошо согласовывалось с литературными данными [6,8,11].

В масс – спектрах 1 и 2 наблюдались интенсивные пики квазимолекулярных ионов типа  $[\text{M} - \text{H} + \text{Na}]^+$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ,  $[\text{M} - \text{H} + \text{K}]^+$  и  $[\text{M} + \text{K}]^+$  при  $m/z$  585,917 (100%), 586,930 (59%), 601,932 (18%), 602,948 (11%) для соединения 1 и при  $m/z$  555,860 (100%), 556,871 (59%), 571,875 (10%) и 572,885 (8%) для соединения 2, соответственно. В спектрах МС/МС соединений 1 и 2 присутствовали низкоинтенсивные квазимолекулярные ионы типа  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  с  $m/z$  585,066 (10%) для 1 и  $[\text{M} - 2\text{H} + \text{Na}]^+$  с  $m/z$  554,956 (12%) для 2 соответственно. Кроме

Таблица 2

**ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ ХАРАКТЕРИСТИЧЕСКИХ ЯДЕР  $^{13}\text{C}$  В СОЕДИНЕНИЯХ 1 И 2 (ДМСО,  $\text{D}_6$ , 50 МГц В м.д. ОТНОСИТЕЛЬНО ТЕТРАМЕТИЛСИЛАНА (ТМС)).**

Химические сдвиги, м.д.	Соединения			
	1	1 [6,11]	2	2 [8]
1	2	3	4	5
C-1	162,430	161,78	151,951	150,95
C-2	124,042	123,50	151,395	151,53
C-3	162,162	161,67	121,103	120,68
C-4	133,173	133,67	120,720	120,21
C-5	127,166	126,73	126,879	126,56
C-6	135,005	134,50	135,474	134,98
C-7	134,075	134,51	134,605	134,11
C-8	126,798	126,30	126,182	126,39
C-9	187,120	186,81	188,721	188,20
C-10	181,829	181,30	181,216	180,84
$\text{CH}_2\text{OH}$	51,389	50,09	–	–
C-1 <sup>1</sup>	101,130	100,70	100,242	101,11
C-1 <sup>11</sup>	104,347	103,90	104,242	104,31

Таблица 3

**МАСС-СПЕКТРЫ СОЕДИНЕНИЙ 1 И 2**

Интенсивность, m/z (% от максимума)	Ионы		
	[A – H + Na] <sup>+</sup>	[Π – H + Na] <sup>+</sup>	[A – H – H <sub>2</sub> O + Na] <sup>+</sup>
1	291,872 (4)	315,901 (74)	273,913 (100)
2	261,945 (100)	315,907 (96)	–

того, в их масс-спектрах присутствовали интенсивные пики ионов типа [A – H + Na]<sup>+</sup>, где A – фрагмент агликона и ионы типа [Π – H + Na]<sup>+</sup> и [Π – H – H<sub>2</sub>O + Na]<sup>+</sup>, где Π – фрагмент примверозы (табл. 3).

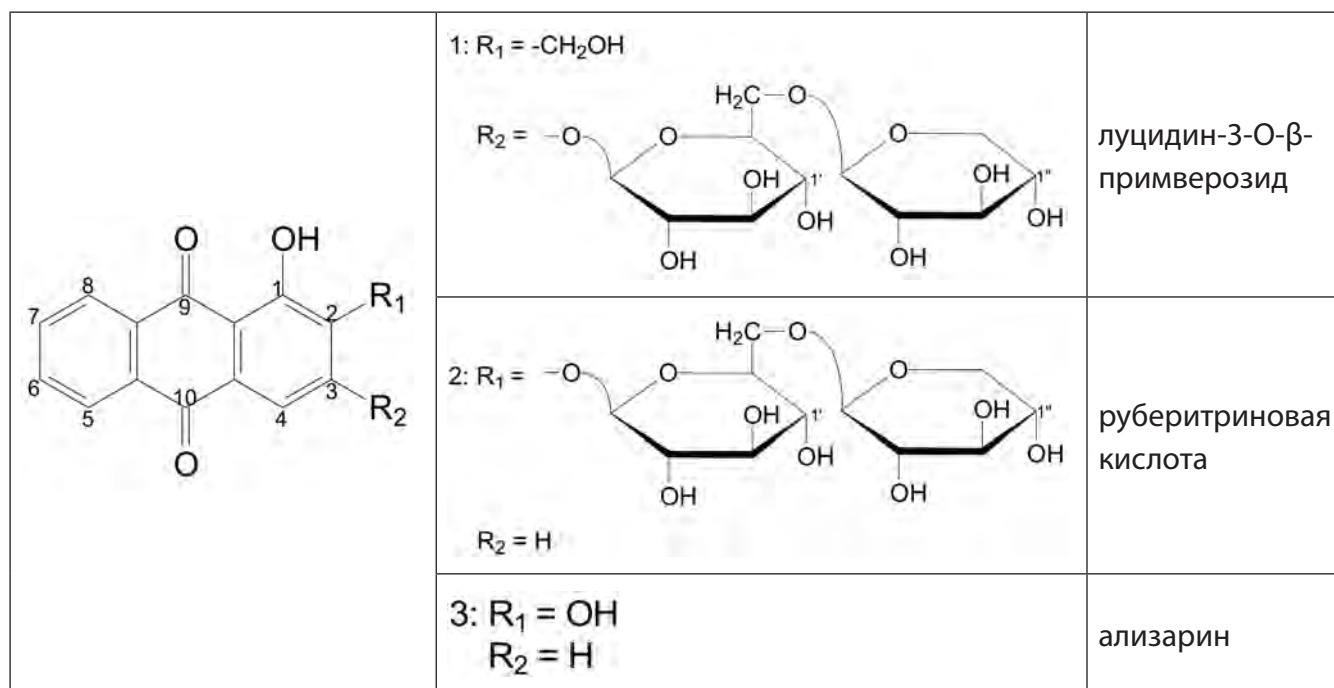
Масс-спектр соединения 3 был получен методом химической ионизации при атмосферном давлении в режиме химической ионизации отрицательных ионов и характеризовался наличием двух интенсивных пиков ионов M<sup>-</sup> и [M – H]<sup>-</sup> при m/z 240,0 (15%) и 239,0 (100%) соответственно.

Совокупность всех полученных данных позволяет утверждать, что антрахиноновая

сухого экстракта марены красильной представлена тремя соединениями: 1 – луцидин-3-О-β-примверозид, 2 – руберитриновая кислота (ализарин-2-О-β-примверозид), 3 – ализарин (рис. 2):

**ВЫВОДЫ**

Выделены и с помощью хроматографических и физико-химических методов анализа охарактеризованы три основных антрахиноновых компонента сухого экстракта марены красильной.



**РИС. 2.** Антрахиноны, выделенные из сухого экстракта марены красильной



Полученные результаты могут быть использованы при составлении новой фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию «Марены красильной экстракт сухой».

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Карпер П., Курс органической химии, ГНТИ Хим.Лит., Ленинград, 1962, с.719.
2. Никонов Г. К., Аптечное дело, 1962, т. 11, № 2, с. 31.
3. Мирошников В. М., Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии, М., МЕДпресс-информ, 2005, с. 240.
4. Стихин В. А., Баньковский А. И. Сб. науч. трудов ВНИИ лек. Растений, М., 1973, Вып. 6, с. 64, 96, 124.
5. Лебедев А. Т., Масс – спектрометрия в органической химии, М., Бином, 2003, с.112.
6. Murti V. V. S., Seshadri T. R., Sivakumaran S., *Phytochemistry*, 1972, 11 (4), p. 1524.
7. Inoue K., Nayeshiro H., Inouye H., Zenk M., *Phytochemistry*, 1981, 20 (7), p. 1693.
8. Itokawa H., Mihara K., Takeya K., *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 31 (7), p. 2353–2358.
9. Leistner E., *Planta Med., Suppl.*, 1975, 214.
10. Kuiper J., Labadie R. P., *Planta Med.*, 1981, 42 (4), 390.
11. Inoue K., Shiobara Y., Nayeshiro H., Inouye H., Wilson G., Zenk M. H., *Phytochemistry*, 1983, 23 (2), p. 307–311.

---



---

## INVESTIGATION OF ANTHRAGLYCOSIDES OF DRY EXTRACT RUBIA TINCTORUM L.

**P.V. Krutov<sup>1</sup>, O.L. Saybel<sup>2</sup>, A.V. Clyshova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ZAO «Farmcenter VILAR»

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institute of Research and Development of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

*The study anthraglycosides dry extract madder dye using physical and chemical methods of analysis. Lucidin-3-O-β-primveroside, ruberythric acid and alizarin was isolated. Their structures were established by means NMR H1, C13 and mass-spectrometry.*

**Keywords:** Rubia tinctorum L., dry extract anthraglycosides

УДК 615.074

## БРОМИДЫ И НИТРАТЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ, СОДЕРЖАЩЕМ ПОЛИСАХАРИДЫ

**А.В. Никулин**, канд. хим. наук, заведующий лабораторией физико-химических методов исследования Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр) ФГАОУ ВО Российского университета дружбы народов (ЦКП (НОЦ) РУДН), г. Москва

**М.В. Окунева**, химик-эксперт лаборатории физико-химических методов исследования Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр) ФГАОУ ВО Российского университета дружбы народов (ЦКП (НОЦ) РУДН), г. Москва

**О.Г. Потанина**, доктор фарм. наук, проф., директор центра научных исследований и разработок Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр) ФГАОУ ВО Российского университета дружбы народов (ЦКП (НОЦ) РУДН), г. Москва

Приведены результаты проведенного исследования полисахаридсодержащего лекарственного растительного сырья на присутствие бромидов и нитратов. В качестве метода определения используется доступный любой лаборатории метод ионометрии. Бромиды и нитраты определялись в следующем материале: листья мать-и-мачехи, корни и корневища девясила, цветки липы, корень одуванчика, листья подорожника, корни алтея, трава фиалки, семена льна, корни лопуха. Наибольшее содержание нитратов отмечено в листьях мать-и-мачехи, бромидов – в листьях подорожника большого.

**Ключевые слова:** ионометрия, листья мать-и-мачехи, корни и корневища девясила, цветки липы, корень одуванчика, листья подорожника, корни алтея, трава фиалки, семена льна, корни лопуха.

Определение содержания неорганических компонентов в лекарственном растительном сырье является необходимым условием для изготовления фитопрепаратов высокого качества. Для получения надежных данных о количественном содержании неорганических

составляющих в травах необходимо использование современных инструментальных методов, позволяющих анализировать объекты с минимальной пробоподготовкой или дающих возможность максимально автоматизировать эту трудоемкую стадию. К числу таких современных методов, включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации, относится ионометрия [1], которая может быть использована для определения бромидов и нитратов в полисахаридсодержащем растительном лекарственном сырье, представляющем интерес в том числе и как источник водорастворимых углеводов [2].

В работе [3] была разработана методика определения бромидов, нитратов в растительном лекарственном сырье. В настоящей работе данная методика применена для анализа водных извлечений из лекарственного растительного полисахаридсодержащего сырья.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализируемыми объектами в настоящей работе являлись промышленные образцы семян льна, корней и корневищ девясила,

цветков липы, листьев мать-и-мачехи, корней одуванчика, листьев подорожника большого, корней алтея, травы фиалки, корней лопуха, отвечающие требованиям нормативной документации.

дистиллированной с температурой 90°C и выдерживали 1 ч при комнатных условиях, фильтровали через фильтровальную бумагу типа «Белая лента».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение бромидов, нитратов в полученных растворах проводили с помощью рН-метра-иономера «Экотест-120». В качестве ионоселективных использовали следующие электроды: «Эком-Br», «Эком-NO<sub>3</sub>». В качестве электрода сравнения применяли хлорсеребряный электрод «ЭСр 10101». Фоновыми электролитами служили: 1M KNO<sub>3</sub> (для бромидов), 0,5M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (для нитратов). К 45 мл водных извлечений лекарственного растительного сырья прибавляли 5 мл соответствующего фонового электролита. Водные извлечения получали следующим образом: к точно взвешенной навеске сырья (массой от 6 до 15 г) прибавляли 200 мл воды

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа приведены в табл. Также в данной таблице приведено значение рН водных извлечений из растительного материала.

Согласно данным табл., рН анализируемых растворов варьируется от 4,79 до 6,18, то есть изменяется в слабокислой области.

Анализ представленных в табл. данных показывает, что из всех образцов наименьшее содержание нитратов наблюдали в семенах льна, цветках липы. Гораздо более высокое содержание нитратов наблюдается в образцах листьев мать-и-мачехи, корней алтея и лопуха. Если сравнить полученные данные с требованиями, приведенными в [5] для пищевых растений, то можно заключить,

Таблица

### рН ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ, СОДЕРЖАНИЕ БРОМИДОВ И НИТРАТОВ В ПОЛИСАХАРИДСОДЕРЖАЮЩЕМ ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ (n = 3)

Образец	рН водного извлечения	Содержание, мг/г	
		Br <sup>-</sup>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Семена льна	5,87	–*	0,09 ± 0,03
Корни и корневища девясила	5,70	0,07 ± 0,02	3,35 ± 0,07
Цветки липы	5,62	0,04 ± 0,01	1,22 ± 0,04
Листья мать-и-мачехи	5,64	0,10 ± 0,03	86,0 ± 1,73
Корни одуванчика	5,40	–*	4,13 ± 0,98
Листья подорожника	5,50	0,46 ± 0,09	4,77 ± 0,74
Корни алтея	6,18	0,08 ± 0,02	17,3 ± 1,21
Трава фиалки	5,32	0,10 ± 0,02	22,0 ± 0,55
Корни лопуха	4,79	0,13 ± 0,04	33,2 ± 1,06

\* Ниже предела обнаружения иономера

что в вышеупомянутом растительном лекарственном сырье содержание нитратов значительно превышает нормы, установленные для пищевой промышленности. Так, максимальное содержание нитратов для листовых овощей (салаты, шпинат, щавель, капуста салатных сортов, петрушка, сельдерей, кинза, укроп и т.д.) составляет 2,0–4,5 мг/г. В исследуемом растительном сырье для листьев мать-и-мачехи, корней алтея, травы фиалки, корней лопуха концентрация определяемого компонента в несколько раз превышает указанное значение и составляет 86,0, 17,3, 22,0, 33,2 мг/г, соответственно. В то же время лекарственное растительное сырье используют для получения различных лекарственных форм, поэтому нормы содержания исследуемых веществ для растительного сырья могут быть выше. Изучение перехода нитратов из растительного сырья в лекарственные формы будет целью наших последующих исследований.

Отмечено достаточно высокое содержание бромидов в листьях подорожника. В корнях и корневищах девясила и алтея бромидов меньше, чем в других исследованных образцах. Наличие значительного количества (по сравнению со всеми другими исследуемыми в данной работе образцами) бромидов в листьях подорожника позволяет предположить, что препараты на основе этого лекарственного растительного сырья должны проявлять помимо ранозаживляющего, отхаркивающего действия также не ярко выраженные седативные свойства, что может быть ценно в комплексной терапии заболеваний бронхо-легочной системы. Имеющиеся литературные данные подтверждают это предположение. В опытах на животных было показано, что экстракт из листьев подорожника большого обуславливает дополнительный успокаивающий эффект, а также понижает артериальное давление [6], несмотря на то что содержание бромидов в данном виде лекарственного растительного

сырья практически на полтора порядка ниже, чем в известном лекарственном средстве – 1%-ном сиропе натрия бромида [7].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для оценки качества растительного полисахаридсодержащего лекарственного сырья по таким параметрам, как содержание бромидов, нитратов.

## ВЫВОДЫ

1. Определено содержание бромидов, нитратов в полисахаридсодержащем лекарственном растительном сырье методом ионометрии.

2. Выявлено высокое содержание нитратов в листьях мать-и-мачехи, корнях алтея, траве фиалки, корнях лопуха в сравнении с нормами для пищевых листовых овощей. Самое высокое содержание нитратов отмечено в листьях мать-и-мачехи. Все это вызывает необходимость проведения дальнейших исследований по изучению перехода нитратов из лекарственного растительного сырья в лекарственные формы.

3. Самое высокое содержание бромидов наблюдалось в листьях подорожника большого, что может объяснять проявление слабой седативной активности данного вида лекарственного сырья и может быть ценно в комплексной терапии заболеваний бронхо-легочной системы.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XII, «Медицина», 2009. – Выпуск 1.
2. Гурьев А. С. Химико-фармацевтическое исследование полисахаридов высших растений и перспективы их использования в терапии злокачественных образований.

- Дисс. ... докт. фарм. наук. – Пятигорск: 2011. – 297 С.
3. Никулин А. В., Терещенко Г. С., Потанина О. Г. Определение хлоридов, бромидов, нитратов методом ионометрии в лекарственном растительном сырье // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств, №1 (11). С. 37–41 (2016).
  4. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека, – Москва, 496 (1991).
  5. Москалев Ю. И. Минеральный обмен, – Москва, 288 (1985).
  6. Мирзоян С. А., Татевосян Т. С., Амирзядян Ц. А. О действующем начале и некоторых сторонах фармакологического действия подорожника большого. Научные труды АН Армянской ССР. Т. 1. С. 145–152 (1948).
  7. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей, – Москва, 1119 (2005).

## BROMIDES AND NITRATES IN POLYSACCHARIDES MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS

**A.V. Nikulin, M.V. Okuneva, O.G. Potanina**

*Shared Research and Education Center of the Peoples' friendship university of Russia (RUDN), Moscow, Russia*

*Article presents the results of research of the polysaccharides medicinal plant raw materials on the content of bromides and nitrates is investigated. As the method of determination is used ionometry as available method for any laboratory. Bromides and nitrates were determined in the following material: coltsfoot leaves, roots and rhizomes of inula, linden flowers, dandelion roots, plantain leaves, mallow roots, violet grass, flax seeds, burdock roots. The largest content of nitrates is noted in coltsfoot leaves, and bromides – in plantain leaves.*

**Keywords:** ionometry, leaves of coltsfoot, roots and rhizomes elecampane, linden flowers, dandelion roots, plantain leaves, marshmallow roots, grass violets, flax seeds, burdock roots



УДК 615.1

## ОБОСНОВАНИЕ И РЕАЛИЗАЦИЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ТОРГОВЫМ НАИМЕНОВАНИЯМ – ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД ПРОВИЗОРА

**Ю.С. Габдрафикова**, аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ, г. Пермь, kozlovays@yandex.ru

**И.А. Кирщина**, канд. фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ, г. Пермь, irina.kirshina@mail.ru

**А.В. Солонина**, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ, г. Пермь, soloninina@mail.ru

Обоснована значимость профессионального подхода при отпуске лекарственных препаратов. Авторами подчеркнута роль фармацевтических специалистов в системе здравоохранения с позиции обеспечения рационального использования лекарственных препаратов. Рассмотрены наиболее значимые подходы к выбору торгового наименования лекарственного препарата в рамках одного международного непатентованного наименования с позиций фармацевтической бдительности и его рационального использования. Разработанные подходы рассматриваются на примере статинов. Авторами предложен методический подход выбора торгового наименования рецептурного препарата в рамках одного международного непатентованного наименования, который будет способствовать оптимизации консультативной помощи населению, осуществляемой фармацевтическими работниками.

**Ключевые слова:** фармацевтические специалисты, рациональный выбор лекарственных препаратов.

Объем фармацевтического рынка РФ ежегодно увеличивается на 15% [1]. Изменение

доли рынка лекарственных препаратов (ЛП) происходит не только за счет регистрации новых лекарственных средств (ЛС), но и в значительной степени благодаря расширению ассортимента воспроизведенных лекарственных препаратов. В Государственном реестре ЛС одному международному непатентованному наименованию ЛП соответствует несколько его торговых наименований [2], что может затруднять выбор ЛП медицинскими и фармацевтическими работниками и влиять на рациональность и качество фармакотерапии.

Стратегия лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 года (далее – Стратегия) определяет приоритетные социально-экономические задачи в сфере лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на долгосрочную перспективу. Одной из основных задач Стратегии является «обеспечение рационального использования лекарственных препаратов для медицинского применения», осуществление которой возможно путем совершенствования порядка отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения. Кроме того, в Стратегии подчеркнута необходимость повышения квалификации медицинских и фармацевтических работников с целью обеспечения безопасности,

эффективности и качества ЛП для медицинского применения, что подразумевает значимость профессионального подхода при отпуске ЛП [3]. Таким образом, адекватная бдительность фармацевтического работника при осуществлении профессиональной деятельности является неотъемлемой частью фармацевтического дела, а реализация профессиональной ответственности фармацевтов и провизоров предполагает наличие у специалистов определенных профессиональных знаний, позволяющих обеспечить населению отпуск безопасных, эффективных и качественных ЛП.

В соответствии с порядком выписывания ЛП назначение ЛП медицинскими работниками фактически должно осуществляться только по международному непатентованному наименованию (МНН) [4]. Это подразумевает, что вопрос рекомендации конкретного торгового наименования в рамках одного МНН ЛП в аптеке полностью переходит в компетенцию фармацевтического работника, что также повышает его профессиональную ответственность. Правовое регулирование данного аспекта сводится к запрету неполного и (или) недостоверного информирования населения о наличии препаратов с одинаковым МНН и их ценах, в том числе сокрытия такой информации [5–7]. Тема профессиональной ответственности провизора ранее поднималась неоднократно, и даже были сформулированы некоторые дефиниции, например «фармацевтическая бдительность», в рамках которой провизор должен осуществить оптимальный выбор ЛП с учетом их качества и безопасности. В этой связи процесс выбора торгового наименования ЛП выступает как важнейшая часть фармацевтической помощи населению [8].

В соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ, регулирующим охрану здоровья граждан РФ, неотъемлемым правом каждого гражданина является право на реализацию качественных и доступных лекарственных препаратов [6]. Это означает, что каждое

ЛС должно соответствовать всем требованиям нормативных документов, и при выборе определенного ЛП провизор должен ориентироваться на его эффективность и учитывать риск причинения вреда здоровью.

По данным литературы были установлены основные мотивации фармацевтического работника аптеки при выборе торгового наименования ЛП [1]:

1. Профессиональные мотивации (информация о ЛП: эффективность, безопасность и доступность; решение профессиональных проблем).

2. Личные мотивации (самовыражение, поддержание собственного авторитета).

Наш анализ показал, что, несмотря на выявленные мотивации, при выборе торгового наименования провизор чаще всего руководствуется только ценой ЛП или лояльностью к определенным фармацевтическим компаниям. Кроме того, опрос показал, что многие провизоры (72,5%) при выборе торгового наименования ЛП в первую очередь предлагают референтный ЛП. Большинство респондентов (более 93,4%) считают референтные препараты более эффективными и качественными, ссылаясь на рекламу производителей и мнение медицинских работников [1]. По результатам ряда исследований установлено, что выбор ЛП могут определять качество субстанции ЛС и состав вспомогательных веществ [4].

В этой связи **целью** данного исследования явилась разработка наиболее значимых подходов к выбору торгового наименования ЛП в рамках одного МНН с позиций фармацевтической бдительности и рационального использования ЛП (рис. 1).

Из рис. 1 видно, что в основу концепции выбора торгового наименования ЛП в рамках одного МНН положено деление ЛП на референтные и воспроизведенные согласно действующему законодательству. Дальнейшие направления выбора разделены по принципу коммерческих и фармацевтических



**РИС. 1.** Подходы к выбору торгового наименования ЛП в рамках одного МНН

преимуществ (аспектов) конкретного торгового наименования ЛП. Так, к фармацевтическим аспектам ЛП нами отнесены качество субстанции, состав вспомогательных веществ и срок годности ЛП; к коммерческим аспектам ЛП отнесены страна-производитель ЛП, его стоимость и наличие экономических упаковок.

Федеральный закон от 12 апреля 2010 года №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» дает определения референтному ЛП и воспроизведенному ЛП. Референтный ЛП определяется как «лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов». Данное определение подразумевает, что это впервые синтезированный препарат, защищенный патентом на длительное время и прошедший все клинические испытания. Воспроизведенный ЛП определяется как «лекарственный

препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями». В данном определении подчеркивается, что это полная копия референтного ЛП [5].

Обзор научной литературы и нормативных документов показал, что в настоящее время выделяется 3 вида эквивалентности воспроизведенного ЛП референтному, а именно – фармацевтическая эквивалентность, фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность) и терапевтическая эквивалентность [5,7,9].

Федеральный закон от 12 апреля 2010 года №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» дает определение только терапевтической эквивалентности как достижению «клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению» [5]. Таким образом, под терапевтической эквивалентностью понимают одинаковое клиническое действие референтного и воспроизведенного ЛП.

Фармацевтическая эквивалентность подразумевает равное количество действующего вещества и соответствие стандартам производства. Фармакокинетическая эквивалентность определяется как идентичность оригинального и воспроизведенного ЛС по основным фармакокинетическим параметрам [7,9].

Важно отметить, что информация об эквивалентности воспроизведенных ЛП не представлена ни в одном официальном источнике в России. Однако данную информацию ежегодно публикует Food and Drug Administration (FDA) в Orange Book («Оранжевая книга»). Книга существует в бумажном и электронном

вариантах на английском языке и в сети Интернет доступна широкому кругу потребителей. Все входящие в «Оранжевую книгу» препараты закодированы двумя буквами: А и В. А – воспроизведенные ЛП, которые можно применять свободно, так как их соответствие референтному полностью доказано. В – ЛП, не одобренные FDA и нежелательные к использованию. Система буквенных кодов позволяет быстро определить, установлена ли биоэквивалентность определенного препарата референтному. Следует отметить, что не все зарегистрированные в РФ ЛП представлены в Orange Book [9,10]. Таким образом, провизор, выбирая ЛП, в рамках МНН может ориентироваться только на собственные знания, информацию, предоставленную фармацевтическими компаниями или на зарубежные источники.

Известно, что различные торговые наименования одного МНН выпускаются различными производителями. Это могут быть российские, европейские (Франция, Германия, Чехия и др.), американские (США, Канада), азиатские (Индия и др.) производители [2]. Каждый год разные аналитические компании публикуют рейтинги компаний-производителей в России, чаще всего данные рейтинги составляются по критерию объема продаж на определенной территории [11]. Такие рейтинги опубликованы на различных информационных сайтах и могут отличаться в зависимости от критериев, по которым они были составлены. Провизор может найти необходимую актуальную информацию о производителе ЛП и использовать ее при консультации пациента.

Следует отметить, что важными направлениями выбора торгового наименования ЛП являются его стоимость и наличие экономических упаковок. Анализ фармацевтического рынка ЛП показал, что цена одного МНН по разным торговым наименованиям ЛП может отличаться и иметь упаковки с разным количеством таблеток. Чаще всего, чем больше таблеток в упаковке, тем ниже средняя стоимость одной

таблетки [1]. Таким образом, при выборе торгового ЛП в рамках одного МНН фармацевтическому работнику целесообразно учитывать соотношение «качество – цена – количество».

В рамках разработки подходов к выбору торгового наименования ЛП к фармацевтическим аспектам ЛП были отнесены качество субстанции, состав вспомогательных веществ, сроки годности ЛП. Опрос специалистов показал, что большинство провизоров (94,7%) обращают внимание только на производителя ЛП, не уделяя внимания качеству субстанции. Отмечено, что иногда страна-производитель ЛП не совпадает со страной-производителем субстанции ЛП.

Данная информация указана в официальной инструкции по применению ЛП и на официальном сайте Государственного реестра ЛС [2]. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» определяет фармацевтическую субстанцию как «лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность». Данное определение подчеркивает, что именно субстанция ЛП определяет качество и эффект действия. Из этого следует, что фармацевтическому работнику необходимо обращать внимание не только на производителя ЛП, но и на страну-производителя субстанции этого ЛП. Рассмотрим данный аспект на примере статинов, так как в настоящее время эта фармакотерапевтическая группа является одной из самых часто назначаемых [12,13]. Анализ назначений статинов в ряде регионов России показал, что в 95,3% случаев назначения статинов врачи выбирают из двух препаратов: Аторвастатин и Розувастатин, российский фармацевтический рынок которых включает более 45 торговых наименований [2]. Анализ соответствия производителей ЛП



и фармацевтической субстанции (на примере группы статинов) подтверждает мнение о том, что зачастую производитель ЛП и производитель фармацевтической субстанции не совпадают (табл. 1).

Таким образом, провизору следует обращать внимание на производителя субстанции и информировать об этом пациента при выборе ЛП.

Анализ инструкций по медицинскому применению ЛП показал, что иногда ЛП под разными торговыми наименованиями в рамках одного МНН могут отличаться не только по качеству субстанции, но и по составу вспомогательных веществ. Известно, что вспомогательные вещества добавляются в ЛП для придания необходимых физико-химических свойств [14]. Вспомогательные вещества могут ускорять или замедлять всасывание лекарственных веществ из лекарственных форм, влиять на фармакокинетику, оказывать влияние на терапевтическую эффективность лекарственного препарата [14]. Так, например, в оболочке таблеток Роксеры (Розувастатин) содержится метиоакрилат и бутилметакрилат, которых нет в составе оболочки Розукарда (Розувастатин) и Крестора (Розувастатин). Известно, что метиоакрилат и бутилметакрилат

относятся к 4-му классу опасности вспомогательных веществ. Хотя данные вспомогательные вещества разрешены к применению в составе таблеток и отвечают требованиям нормативных документов, они могут влиять на качество ЛП. Кроме того, разные вспомогательные вещества могут вызывать индивидуальную непереносимость ЛС и аллергические реакции. Данные реакции не поддаются прогнозированию, но должны учитываться при назначении ЛС конкретному больному с учетом особенностей организма и возможных лекарственных взаимодействий, а также регистрироваться при мониторинге побочных реакций ЛП в процессе лечения.

Еще одним важным фактором, который следует учитывать при выборе торгового названия рецептурного препарата, является его срок годности. Анализ показал, что ЛП одного МНН имеют разные сроки годности. Так, например, Торвакард (Аторвастатин) имеет срок годности 4 года, Липримар (Аторвастатин) – 3 года, Аторис (Аторвастатин) – 2 года. Более длительный срок годности может свидетельствовать о большей стабильности действующего вещества.

Для оптимизации консультативной помощи населению, осуществляемой фармацев-

Таблица 1

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛП РОЗУВАСТАТИН И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Торговое название	МНН	Производитель	Субстанция*
Крестор	Розувастатин	АстраЗенека (Великобритания)	Великобритания
Мертенил	Розувастатин	ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)	Индия
Розистарк	Розувастатин	БЕЛУПО, Республика Хорватия	Хорватия
Розарт	Розувастатин	Активис Групп, Исландия	Индия
Розукард	Розувастатин	Зентива к.с., Чешская Республика	Чехия
Тевастор	Розувастатин	Тева Фармацевтические Предприятия	Израиль

\* Данные с сайта Государственного реестра лекарственных средств



тическими работниками, нами предложен методический подход выбора торгового наименования рецептурного препарата в рамках одного МНН. Исходной информацией для начала процесса выбора ЛП является его МНН. На первом этапе фармацевтический работник акцентирует внимание на преимущества референтного ЛП и его отличия от воспроизведенных ЛП. При отказе пациента от референтного ЛП фармацевтический работник объясняет различия между ЛП в ряду воспроизведенных ЛП. На следующем этапе следует учесть переносимость конкретных воспроизведенных ЛП на основании предыдущего опыта применения их пациентом. Также фармацевтический работник информирует пациента о производителях, качестве субстанций ЛП и его цене. Кроме того, провизор может подчеркнуть дополнительные преимущества данного ЛП, такие как экономичная упаковка и срок хранения.

По нашему мнению, реализация предложенных аспектов по обоснованному выбору торговых наименований ЛП с позиций профессионального подхода будет способствовать внедрению концепции рационального использования лекарств в рамках решения приоритетной социально-экономической задачи государственной политики в системе лекарственного обеспечения населения РФ.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Pharma-Q «Мнение провизоров, фармацевтов» [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://healthcare.ipsos-comcon.ru/specialisations/syndicated\\_studies/pharma-q](http://healthcare.ipsos-comcon.ru/specialisations/syndicated_studies/pharma-q) – Загл. с экрана.*
2. *Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>*
3. *Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации [Электронный ресурс]: Приказ Минздрава России от 13.02.2013 №66 (ред. от 07.04.2016) // Консультант Плюс: Законодательство. – [2016]. – (Технология проф).*
4. *Миронова М. М. Требования к производству вспомогательных веществ, используемых в составе лекарственных средств (Обзор) / М. М. Миронова, Е. Л. Ковалева // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. №5. С. 52–56.*
5. *Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 12.03.2014) // Консультант Плюс: Законодательство. – [2016]. – (Технология проф).*
6. *Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации [Электронный ресурс]: Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 №ФЗ-323 // Консультант Плюс: Законодательство. – [2016]. – (Технология проф).*
7. *Ручкин И. В. Анализ выбора фармацевтическими работниками конкретных торговых наименований при отпуске рецептурных лекарственных препаратов / И. В. Ручкин, Л. Ю. Яковлев, Е. Е. Чупандина // Вестник ВГУ, серия «Химия. Биология. Фармация». 2014, №4. С. 127–130.*
8. *Кирщина И. А. О перспективах фармацевтического обслуживания населения с позиции профессиональной бдительности специалистов / И. А. Кирщина, А. В. Солонина, А. Д. Каткова // Биозащита и биобезопасность. 2013. Т. 5. №4. С. 21–25.*
9. *Духанин А. С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: мифы и реальность / А. С. Духанин, Н. Л. Шимановский // Международный медицинский журнал. 2014, №1. С. 81–88.*
10. *Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Электронный*

- ресурс] – Режим доступа: <http://www.access-data.fda.gov/scripts/cder/ob/> – Загл. с экрана.
11. Фармацевтический рынок России: Итоги 2015 года [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.dsm.ru/news/215/> – Загл. с экрана.
  12. Габдрафикова Ю. С. Дифференцированный выбор статинов при некоторых полиморбидных состояниях / Ю. С. Габдрафикова, И. А. Кирицина, С. Е. Козлов, А. В. Солонина // Медицинский альманах. 2016, №2 (42). – С. 144–147.
  13. Ухолкина Г. Б. Статины – прошлое, настоящее, будущее / Российский медицинский журнал. 2013, №4, С. 199–204.
  14. Кукес В. Г., Морозова П. Н. Нежелательные эффекты лекарственных средств: учебное пособие. – Москва: Русский врач, 2006.
  15. Марцевич С. Ю. Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиции доказательной медицины / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, В. В. Якусевич // Вести кардиологии. 2010. С. 11–21.
  16. Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения [Электронный ресурс]: Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 №1175 (ред. от 21.04.2016) // Консультант Плюс: Законодательство. – [2016]. – (Технология проф).

## JUSTIFICATION AND IMPLEMENTATION OF RATIONAL CHOICE DRUGS BY TRADE NAMES – PROFESSIONAL APPROACH OF PHARMACIST

**Yu.S. Gabdrifkova, I.A. Kirschina, A.V. Soloninina**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia*

*In the scientific article is justified the importance of a professional approach in the delivery of drugs. The authors emphasized the role of pharmaceutical professionals in the healthcare system with a view to ensuring rational use of drugs. This publication is described the most significant approaches to the selection of trade names of a medicinal product within the same international nonproprietary names for pharmaceutical positions with vigilance and their rational use. The developed approaches are considered on the example of statins. The authors proposed a methodical approach of selecting the brand name of a prescription drug within the same international nonproprietary names, which will help to optimize the advice to the population, carried out by pharmaceutical specialists.*

**Keywords:** pharmaceutical specialists, rational choice of drugs

УДК 615.014.4

## ГАРМОНИЗАЦИЯ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРАВИЛ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО И ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

**А.А. Дельцов**, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии» (ФГБОУ ВО МГАВМиБ) – МВА имени К.И. Скрябина, [Deltsov-81@mail.ru](mailto:Deltsov-81@mail.ru)

**И.В. Косова**, доктор фарм. наук, зав.кафедрой менеджмента и маркетинга в фармации ФПК МР ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), [kosovaira@mail.ru](mailto:kosovaira@mail.ru)

*Проведен анализ соответствия нормативно-правового регулирования хранения лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения в свете действующего законодательства и дана оценка соблюдения правил хранения лекарственных средств ветеринарными аптечными организациями. На основании результатов исследований выявлено, что часть ветеринарных организаций осуществляет свою деятельность с нарушением правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения, что вызывает опасения относительно их качества и безопасности и требует ужесточения мер контроля.*

**Ключевые слова:** лекарственные средства, фармация, ветеринария, качество, аптечные организации

В соответствии с федеральным законом от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» лекарственные средства (ЛС) – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом

человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

Хранение ЛС – это один из этапов товародвижения, при котором должна обеспечиваться неизменность либо минимально допустимое изменение их исходных свойств. Поэтому вполне логичным является предположение о том, что требования к хранению лекарственных средств должны быть аналогичны как в медицине, так и в ветеринарии.

Ранее нами были установлены особенности и недостатки в нормативно-правовом регулировании оборота ЛС для ветеринарного применения, в частности нарушения правил хранения ЛС в ветеринарных аптечных организациях. Однако на момент исследования отсутствовал нормативный документ, регламентирующий хранение ЛС для ветеринарного применения, поэтому мы сравнивали полученные данные с требованиями приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 г. №706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств».

В связи с вступлением в силу приказа Министерства сельского хозяйства РФ от 15.04.2015 г. №145 «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения» **целью** наших исследований стала сравнительная оценка нормативных документов, регламентирующих хранение ЛС в медицине и ветеринарии, и фактическая оценка соответствия работы ветеринарных организаций принятому нормативному документу.

В процессе исследования применялись социологические методы (анкетирование, интервьюирование), метод наблюдения, методы статистического анализа.

Всего нами было обследовано 130 ветеринарных аптечных организаций в г. Москве и Московской области, большинство из которых (71%) являются структурными подразделениями ветеринарных клиник, остальные являются структурными подразделениями зоомагазинов и животноводческих хозяйств.

В результате исследований можно сделать вывод, что приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 15.04.2015 г. №145 «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения» практически полностью повторяет требования приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 г. №706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств».

И тот и другой документ имеют общие положения, которые устанавливают требования к помещениям для хранения ЛС, в одном случае для медицинского, а в другом случае для ветеринарного применения.

В соответствии с приказом Министерства сельского хозяйства РФ от 15.04.2015 г. №145 «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения» внутренние поверхности ограждающих конструкций (стены, перегородки, потолки) в помещениях для хранения ЛС

для ветеринарного применения должны быть гладкими и допускать возможность проведения влажной уборки.

В результате наших исследований установлено, что наиболее часто для отделки поверхности стен и потолков в помещениях ветеринарных аптечных организаций используют масляную краску и плитку (табл. 1).

Как видно из представленных данных, реже используют обои, т.к. данный вид отделки затрудняет регулярное проведение влажной уборки.

Далее приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 15.04.2015 г. №145 «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения» регламентирует требования к техническому оснащению и оборудованию помещений, а именно: помещения для хранения ЛС должны быть оборудованы системой принудительной или естественной вентиляции. В результате наших исследований установлено, что системой вентиляции оборудованы только 70% торговых залов, 37% помещений для приема, распаковки поступающей продукции и формирования заказов и 66% помещений для хранения ЛС.

Кроме того, помещения для хранения ЛС должны быть оборудованы стеллажами, шкафами, поддонами (подтоварниками). В результате наших исследований установлено,

Таблица 1

### ХАРАКТЕР ОТДЕЛКИ ПОМЕЩЕНИЙ ВЕТЕРИНАРНЫХ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Масляная краска	Плитка	Панели	Обои
<i>Характер отделки поверхности стен</i>			
37%	34%	19%	10%
<i>Характер отделки поверхности потолков</i>			
35%	23%	23%	19%

Таблица 2

**ОБОРУДОВАНИЕ, ИСПОЛЬЗУЕМОЕ  
ДЛЯ ХРАНЕНИЯ И ВЫКЛАДКИ ЛС**

Витрины	Стеллажи для товаров	Шкафы	Столы
<i>Торговый зал</i>			
78%	78%	69%	–
<i>Помещение для приема и распаковки поступающей продукции</i>			
–	35%	29%	29%
<i>Помещения для хранения ЛС и ИМН</i>			
–	63%	56%	–

что только 63% помещений оборудованы стеллажами и 56% – шкафами (табл. 2).

В соответствии с приказом Министерства сельского хозяйства РФ от 15.04.2015 г. №145 «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения» в помещениях для хранения ЛС стеллажи (шкафы) должны быть установлены таким образом, чтобы обеспечить свободный доступ к ЛС персонала и, при необходимости, погружных устройств, а также доступность стеллажей (шкафов), стен, пола для уборки. Стеллажи

для хранения лекарственных средств в помещениях площадью более 10 м<sup>2</sup> должны быть установлены следующим образом:

- расстояние до наружных стен – не менее 0,6 м;
- расстояние до потолка – не менее 0,5 м;
- расстояние от пола – не менее 0,25 м;
- проходы между стеллажами – не менее 0,75 м.

Размещение данных шкафов и стеллажей в помещениях для хранения ЛС в ветеринарных аптечных организациях представлено в табл. 3.

Отметим, что в документе установлены требования для расположения стеллажей в помещениях площадью более 10 м<sup>2</sup>, в связи с чем возникает вопрос расположения стеллажей в помещениях меньшей площади, количество которых составляет 28% (табл. 4).

В соответствии с приказом Министерства сельского хозяйства РФ от 15.04.2015 г. №145 «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения» помещения для хранения ЛС, требующих защиты от воздействия повышенной температуры, должны быть оснащены холодильным оборудованием, укомплектованным термометрами (термографами, терморегистраторами).

Таблица 3

**РАСПОЛОЖЕНИЕ ШКАФОВ И СТЕЛЛАЖЕЙ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ ЛП**

Расстояние до наружной стены										
0,1 м	0,13 м	0,2 м	0,4 м	0,5 м	0,6 м	0,7 м	1 м	1,5 м	3 м	4 м
13%	4%	9%	5%	23%	4%	7%	6%	8%	7%	14%
Расстояние до потолка										
0,02 м	0,1 м	0,5 м	0,6 м	0,7 м	1 м	1,5 м	2 м			
8%	5%	24%	5%	8%	32%	12%	6%			
Расстояние от пола										
0,1 м	0,2 м	0,25 м	0,3 м	0,5 м	1 м	1,5 м	2 м			
10%	27%	7%	14%	8%	18%	4%	12%			



Таблица 4

**ПОМЕЩЕНИЯ ВЕТЕРИНАРНЫХ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ**

Вариации площадей и долевое распределение аптек							
Торговый зал (наличие – 75%)							
14%	3%	3%	10%	3%	47%	10%	10%
10 м <sup>2</sup>	15 м <sup>2</sup>	18 м <sup>2</sup>	20 м <sup>2</sup>	24 м <sup>2</sup>	30 м <sup>2</sup>	45 м <sup>2</sup>	50 м <sup>2</sup>
Помещение для приема и распаковки поступающей продукции (наличие – 25%)							
2%	3%	22%	39%	16%	14%	3%	1%
5 м <sup>2</sup>	15 м <sup>2</sup>	10 м <sup>2</sup>	15 м <sup>2</sup>	20 м <sup>2</sup>	25 м <sup>2</sup>	30 м <sup>2</sup>	40 м <sup>2</sup>
Помещения для хранения ЛС и ИМН (наличие – 72%)							
5%	6%	9%	8%	26%	7%	10%	12%
5 м <sup>2</sup>	7 м <sup>2</sup>	8 м <sup>2</sup>	9 м <sup>2</sup>	10 м <sup>2</sup>	12 м <sup>2</sup>	20 м <sup>2</sup>	30 м <sup>2</sup>
Административно-бытовые помещения (наличие – 36%)							
5%	41%	37%	9%	8%			
8 м <sup>2</sup>	10 м <sup>2</sup>	15 м <sup>2</sup>	20 м <sup>2</sup>	25 м <sup>2</sup>			

В качестве недостатка необходимо отметить, что 31% ветеринарных аптечных организаций не имеют в своих помещениях холодильников для хранения термолабильных ЛС, хотя в их ассортименте должны быть иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) (на данный момент зарегистрировано 670 ИЛП для применения в ветеринарии). Таким образом, нарушаются правила хранения данных ЛП и, соответственно, не обеспечиваются их качество и безопасность.

Помещения для хранения ЛС должны быть оснащены приборами для регистрации параметров воздуха (термометрами, гигрометрами (электронными гигрометрами) или психрометрами). В помещениях для хранения ЛС площадью более 10 м<sup>2</sup> измерительные части этих приборов должны размещаться на расстоянии не менее 3 м от дверей, окон и отопительных приборов.

Приборы и (или) части приборов, с которых производится визуальное считывание

показаний, должны располагаться в доступном для персонала месте на высоте 1,5–1,7 м от пола.

Установлено, что в помещениях для хранения ЛС у 69% ветеринарных аптечных организаций имеется термометр, у 19% – гигрометр и у 12% – психрометр. Размещение данных приборов, а также шкафов и стеллажей в помещениях для хранения ЛС в ветеринарных аптечных организациях представлено в табл. 5.

Выявлено, что на требуемой высоте приборы расположены только у 71% ветеринарных аптечных организаций. Расположение шкафов и стеллажей для хранения ЛС до наружной стены соответствует требованиям только у 46%, расстояние до потолка – у 87%, расстояние от пола – у 63% обследованных объектов.

Следует отметить некоторую разницу в документах, утверждающих правила хранения ЛС для ветеринарного и медицинского применения. Так, например, глава «Хранение

**РАЗМЕЩЕНИЕ ПРИБОРОВ (ТЕРМОМЕТР, ГИГРОМЕТР, ПСИХРОМЕТР)**

Высота от пола и нагревательных приборов							
1 м	1,4 м	1,5 м	1,6 м	1,7 м	1,8 м	2 м	3 м
6%	4%	47%	15%	9%	6%	9%	4%

дезинфицирующих лекарственных средств» названа «Хранение антисептических лекарственных средств», что с фармакологической точки зрения не является одним и тем же, и, как следствие, в приказе Министерства сельского хозяйства РФ от 15.04.2015 г. №145 «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения» из-за переименования отсутствуют указания по хранению дезинфицирующих ЛС.

Также следует отметить, что приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 15.04.2015 г. №145 «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения» дает отсылку к документу, регламентирующему уничтожение недоброкачественных ЛС, фальсифицированных ЛС и контрафактных ЛС, т.е. постановлению правительства Российской Федерации от 03.09.2010 г. №674 «Правила уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств». Таким образом, нормативный документ, регламентирующий правила по уничтожению ЛС, является единым как для медицины, так и для ветеринарии.

За последние годы значительно возросло число ветеринарных аптечных организаций, что говорит о перспективности развития рынка ветеринарных препаратов. Однако проведенные нами исследования показывают, что значительная часть ветеринарных организаций осуществляет свою деятельность с нарушением правил хранения ЛС для ветеринарного применения, что вызывает опасения

относительно их качества и безопасности. Очевидно, что для устранения нарушений ветеринарным организациям понадобится некоторое время, однако возникает вопрос о глубине контроля в данном отношении. Так, ветеринарные аптечные организации и производители лекарственных средств, имея лицензию на осуществление, соответственно, фармацевтической деятельности или производства ЛС, обязаны соблюдать данные правила хранения в качестве лицензионных требований, за соблюдением которых следит лицензирующий орган (Россельхознадзор).

Правила хранения ЛС для ветеринарного применения распространяются также и на другие организации, осуществляющие обращение ЛС для ветеринарного применения, т.е. ветеринарные клиники, животноводческие хозяйства и т.д., которые в соответствии с законодательством не имеют лицензии на осуществление фармацевтической или какой-либо другой деятельности. Поэтому вопросы контроля данных организаций требуют дальнейшей проработки.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Дельцов А. А. Оценка соответствия ветеринарных аптечных организаций лицензионным требованиям / Дельцов А. А., Косова И. В. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2015. №4. С. 78–83.
2. Дельцов А. А. Анализ сферы обращения лекарственных средств для ветеринарного

- применения / Дельцов А. А., Косова И. В. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2014. №7–8. С. 29–31.
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 г. №706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств».
4. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 15.04.2015 г. №145 «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения».
- 
- 

## THE HARMONIZATION OF LEGAL REGULATION OF DRUGS STORAGE REGULATIONS FOR MEDICAL AND VETERINARY USE

**A.A. Deltsov, I.V. Kosova**

*Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia*

*The article analyzes the compliance of normative legal regulation of drugs storage for medical and veterinary use in accordance with current legislation and gives the assessment of compliance with the rules of storage of medicinal products veterinary pharmacy organizations. Based on the research results revealed that part of the veterinary organization carries out its activities in violation of the veterinary use of medicinal products storage, raising concerns about their quality and safety, and require more stringent control measures.*

**Keywords:** drugs, pharmacy, veterinary science, quality pharmaceutical organizations



*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни*

# Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер \_\_\_\_\_

Торговое наименование: Иннонафактор. МНН: фактор свертывания крови IX (нонаког альфа). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: В02BD09.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: нонаког альфа (rFIX)	250 ME	500 ME	1000 ME
Вспомогательные Вещества, мг:			
гистидин (Eur. Ph.)	3,88	7,76	15,52
сахароза (Eur. Ph.)	25,00	50,00	100,00
глицин (Eur. Ph.)	48,80	97,60	195,20
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,85	11,70	23,40
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56

250 ME эквивалентны 1 мг rFIX.

Растворитель — вода для инъекций по Р №001670/01-170708, Изменения №№1-3 (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия). Описание: аморфная масса белого цвета.

#### Показания к применению

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией В (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови IX) в возрасте 18 лет и старше.

#### Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к белкам хомячков или непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст моложе 18 лет (опыт применения отсутствует).

для ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.





**МОЩНЫЙ  
СОЮЗ**  
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД  
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ<sup>1, 2</sup>

**АЗИЛСАРТАН  
ПРЕВОСХОДИТ  
ДРУГИЕ САРТАНЫ\*  
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ  
ЭФФЕКТЕ<sup>3, 4</sup>**

**ХЛОРТАЛИДОН  
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ  
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ  
БАЗУ<sup>5-9</sup>  
ПО СНИЖЕНИЮ  
РИСКА ССО\*\*  
У ПАЦИЕНТОВ С АГ**

  
**Эдарби® Кло**  
азилсартана медоксомил + хлорталидон

**МОЩНЫЙ СОЮЗ**

Реклама

**Сокращённая информация по применению**

**Торговое название:** Эдарби® Кло. **МНН или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активным веществам и другим компонентам препарата. Рефрактерная гипокалиемия. Анурия. Беременность и период грудного вскармливания. Одновременный приём алискирена и алискиренсодержащих препаратов у пациентов с сахарным диабетом или умеренным или тяжёлым нарушениями функции почек. Тяжёлые формы сахарного диабета. Возраст до 18 лет. Нарушения функции печени тяжёлой степени. Почечная недостаточность тяжёлой степени. **Способ применения и дозы:** препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. **Побочное действие:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлипидемия, гипокалиемия; часто: повышенная утомляемость, головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отёки, крапивница, гипомagnesемия, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышение активности креатинфосфокиназы, тошнота, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, диарея, снижение потенции. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность; нарушение функции почек; нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипокалиемия. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приёмом препарата Эдарби® Кло обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

\* Валсартан, олесартан. \*\* ССО – сердечно-сосудистые осложнения. **1.** Инструкция по применению препарата. **2.** Cushman W.C., et al. Hypertension, 2012; 60: 310–318. **3.** Sica D., et al. J. Clin Hypertens, 2011; 13: 467–472. **4.** White W.B., et al. Hypertension, 2011; 57: 413–420. **5.** Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA, 1979; 242: 2562–2571. **6.** Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation, 1990; 82: 1616–1628. **7.** Dorsch M.P., et al. Hypertension, 2011; 51: 689–694. **8.** SHEP Cooperative Research Group. JAMA, 1991; 265: 3255–3264. **9.** ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA, 2002; 288: 2981–2997.





УДК 615.1:001.4

## АНАЛИЗ СУЩНОСТИ И ДЕФИНИЦИЯ ПОНЯТИЯ «ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ»

**С.Н. Егорова**, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

**А.Р. Хаятов**, аспирант кафедры фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

**Э.А. Коржавых**, доктор фарм. наук, профессор кафедры технологии получения лекарств и организации фармацевтического дела ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Представлены результаты логико-семантического анализа описанных в научной и учебной литературе определений понятия «лекарственное обеспечение» и предложена уточненная дефиниция данного понятия. Обоснованы и сформулированы рабочие дефиниции понятий «лекарственное обеспечение» и «фармацевтическое обеспечение».

**Ключевые слова:** лекарственное обеспечение, фармацевтическая терминология, логико-семантический анализ.

Термин «лекарственное обеспечение» – один из самых распространенных в фармацевтической науке и практике, в образовании. Он широко используется в законах, нормативно-правовых актах, в научной медицинской, фармацевтической, экономической, юридической литературе, а также как общепотребительное слово. Однако, несмотря на это, определение ему в законах и нормативно-правовых документах не дано, вследствие чего существуют расхождения в трактовке, отсутствует четкость в границах термина, имеется неопределенность и неоднозначность понимания. Вследствие этого часто затрудняется

оценка состояния и перспектив лекарственного обеспечения. Кроме того, в отдельных случаях происходит смешение или подмена данного понятия с другими, близкими по смыслу.

В связи с вышеуказанным **цель** настоящего исследования заключалась в уточнении сущности понятия «лекарственное обеспечение», выявлении особенностей его использования и разработке определения данного понятия, адекватного современности.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало две стадии: 1) сравнительный логико-семантический анализ содержания и объема существующих определений понятия «лекарственное обеспечение»; 2) обоснование и формулирование рабочей дефиниции понятия лекарственного обеспечения и 3) разграничение его с понятием фармацевтического обеспечения.

Логико-семантический анализ существующих определений понятия «лекарственное обеспечение» выполнен с использованием методик, описанных в фармацевтической литературе [1,2].

Исследование проводили на массиве из 19 дефиниций и контекстных определений понятия «лекарственное обеспечение», отобранных случайным образом путем контент-анализа профильной литературы за последние 20 лет (всего более 100 источников; 5%-ная выборка).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

*Логико-семантический анализ содержания и объема существующих определений понятия «лекарственное обеспечение».* Установлено, что в самом простом случае понятие «лекарственное обеспечение» можно определить, исходя из смысла составляющих его более общих понятий: «лекарство» (совр. – лекарственное средство) и «обеспечение».

Термин «лекарство» не закреплен нормативно, однако в современной литературе используется как синоним термина «лекарственное средство» (ЛС) [3].

В ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» (2010 г.) приводится определение термина «ЛС»: это вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К ЛС относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты [4].

Понятие «обеспечение» в словарях объясняется как процесс (девербатив от глагола

«обеспечить») – «снабдить чем-нибудь в нужном количестве»; «предоставить достаточные материальные средства к жизни»; «сделать вполне возможным, действительным, реально выполнимым»; «оградить, охранить» (устар.); «создать все необходимые условия для осуществления чего-либо, гарантировать что-либо». В другом значении «обеспечение» означает средства – «то, чем обеспечивают кого-нибудь, что-нибудь» [5, 6].

Стрельцов А.А. [7] рассматривает понятие «обеспечение» (на примере обеспечения информационной безопасности) «с одной стороны, как совокупность средств, инструментов, условий, которые служат решению определенных задач, а с другой – в качестве процесса создания и предоставления упомянутых выше средств и условий». Таким образом, обеспечение представляет собой совокупность деятельности по обеспечению, средств обеспечения и субъектов обеспечения [7]. С определением, данным А.А. Стрельцовым, согласуется определение понятия «обеспечение», приведенное в «Юридическом словаре»: «обеспечение – совокупность принимаемых мер и используемых средств, создание условий, способствующих нормальному протеканию экономических процессов, реализации намеченных планов, программ, проектов, поддержанию стабильного функционирования экономической системы и ее объектов, предотвращению сбоев, нарушений законов, нормативных установок, контрактов» [8].

Принимая во внимание сущность понятий «ЛС» и «обеспечение», можно предположить, что в исходном, общеупотребительном значении под термином «лекарственное обеспечение» понимается *процесс предоставления лекарственных средств* больным и здоровым людям для лечения, профилактики и диагностики заболеваний.

Однако при всей верности такого буквального толкования в бытовом значении оно является недостаточным для научной, более

глубокой и полной трактовки понятия лекарственного обеспечения.

Массив дефиниций был проанализирован на соответствие существующим требованиям к определению понятий: а) наличие признака рода, отражающего принадлежность определяемого объекта к более широкому кругу подобных, родственных предметов, явлений, процессов и характеризующего сходство между этими предметами, явлениями, процессами; признак рода указывает, в какую систему входит определяемый объект; б) наличие признака вида, характеризующего отличие определяемого объекта от подобных предметов, явлений, процессов; признак указывает, какую систему образует данный объект (как подразделяется); в) приведение только существенных признаков понятия, необходимых и достаточных для идентификации понятия и выделения его из ряда родственных объектов; г) адекватность объему выражаемого понятия; д) системность определения и др. [1,9].

В таблице представлены результаты выявления признака рода в 19 существующих определениях и соответствующем контексте из анализируемого массива.

Анализ дефиниций на соответствие требованиям к их структуре и качеству показал, что большинство определений не удовлетворяют вышеприведенным критериям к определению понятий, не являются краткими, содержат несущественные признаки понятия, различаются по объему понятия.

Например, в дефиниции 1 «лекарственное обеспечение» рассматривается как понятие, тождественное «обращению лекарственных средств». В контекстном виде такая же тождественность подразумевается в дефиниции 4. Кроме того, дефиниция 4 состоит из двух предложений, что не отвечает критерию краткости.

Установлено, что в явном виде признак рода присутствует в определениях: 1 – комплексное

понятие, 3 – разновидность социального обеспечения, 4 – составная часть (системы ... медицинской помощи), 5 – многоэтапный процесс (в ЛПУ), 11 – этап (лекарственной помощи) и др. Наиболее распространенным (в 6 дефинициях из 19) является подход, согласно которому анализируемое понятие – это разновидность обеспечения вообще. Достаточно часто лекарственное обеспечение трактуется как совокупность мер (мероприятий), направленных на *обеспечение* населения и ЛПУ *всеми* товарами аптечного ассортимента, прежде всего – лекарственными средствами.

Таким образом, если рассматривать сформированный нами массив дефиниций как совокупность экспертных мнений, то можно утверждать, что отнесение лекарственного обеспечения к виду обеспечения является обоснованным. Вместе с тем важно не просто определить изучаемое понятие, а найти его место в системе научных понятий дисциплины «Управление и экономика фармации».

На основании анализа профильной литературы заключили, что определенные перспективы в этом направлении имеет отнесение лекарственного обеспечения к родовому понятию «лекарственная помощь» (дефиниция 11). Лекарственная помощь определяется Подвязниковой М.В. [27] как «...этап медицинской помощи, заключающаяся в назначении и предоставлении пациенту необходимых лекарственных препаратов... В механизме оказания лекарственной помощи можно выделить несколько этапов: 1) назначение лекарственного препарата; 2) предоставление или приобретение лекарственных препаратов; 3) прием или применение лекарственных препаратов; 4) контроль результата, достигнутого от приема медикаментов».

Для проверки этого утверждения далее методом структурного анализа были изучены *видовые* особенности понятия «лекарственное обеспечение», на основе чего получена структурная модель анализируемой дефиниции.

Таблица

**ПРИЗНАК РОДА\* В СУЩЕСТВУЮЩИХ ДЕФИНИЦИЯХ ТЕРМИНА  
«ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ»**

№ п/п	Дефиниция лекарственного обеспечения или контекст	Источник
1	Лекарственное обеспечение – это <b>комплексное понятие...</b>	[10]
2	К полномочиям органов исполнительной власти субъекта Российской Федерации при обращении лекарственных средств относятся: 1) разработка и реализация региональных программ <b>обеспечения населения лекарственными препаратами</b>	[4]
3	Лекарственное обеспечение есть <b>разновидность социального обеспечения...</b>	[11]
4	Лекарственное обеспечение – <b>составная часть</b> системы организации медицинской помощи населению...	[12]
5	Лекарственное обеспечение в отделениях ЛПУ рассматривается как <b>многоэтапный процесс...</b>	[3]
6	Основной целью Стратегии [лекарственного обеспечения] является формирование ... системы лекарственного обеспечения населения для <b>удовлетворения потребностей здравоохранения</b> страны в лекарственных препаратах ...	[14]
7	Лекарственное обеспечение – <b>обеспечение</b> ... лекарственными средствами и препаратами, изделиями медицинского назначения, диагностическими, дезинфицирующими средствами, парафармацевтической продукцией...	[15], [16], [17], [18], [19], [20]
8	Лекарственное обеспечение – <b>комплекс ... мероприятий</b> , осуществляемых в целях обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения...	[21]
9	Под лекарственным обеспечением понимается <b>совокупность ... мер, ...</b> направленных на обеспечение ... лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения, диагностическими, дезинфицирующими средствами, парафармацевтической продукцией...	[22], [23], [24], [25]
10	Лекарственное обеспечение является <b>системой процессов</b> , включающих...	[26]
11	Лекарственное обеспечение является одним из <b>этапов лекарственной помощи...</b>	[26]

\*Примечание: Родовое понятие выделено полужирным шрифтом

Установлено, что обобщенными видовыми признаками изученных дефиниций (с разной частотой упоминания и последовательностью представления) являются:

- *деятельность* (частота упоминания в 19 дефинициях равна 17): обеспечение, предоставление, разработка, испытание, производство, контроль качества выпускаемых лекарственных средств, упаковка, транспортировка, хранение, реклама, реализация, определение потребности, выписывание, получение, хранение ЛС, информирование о ЛС врачей и больных, удовлетворение потребности и т.д.;

- *средства обеспечения* (ЛС, лекарственные препараты; другие товары аптечного ассортимента, разрешенные к отпуску фармацевтическими организациями: изделия медицинского назначения, диагностические и дезинфицирующие средства, парафармацевтическая продукция, средства коррекции зрения);

- *объекты обеспечения* – здравоохранение страны, общество, население, граждане, потребители, пациенты, больные, врачи, медицинские организации (устар. – лечебно-профилактические учреждения);

- *субъекты обеспечения* – органы управления здравоохранением и фармацевтические организации, органы власти.

На основании проведенного нами анализа заключили, что отличительным видовым признаком анализируемого понятия «лекарственное обеспечение» от других элементов, входящих в родовое понятие «лекарственная помощь», является указание снабженческой деятельности по предоставлению именно ЛС, а не других товаров аптечного ассортимента.

Исходя из вышеизложенного, определение понятия «лекарственное обеспечение» предлагается в следующей формулировке:

**«Лекарственное обеспечение** – элемент лекарственной помощи, включающий

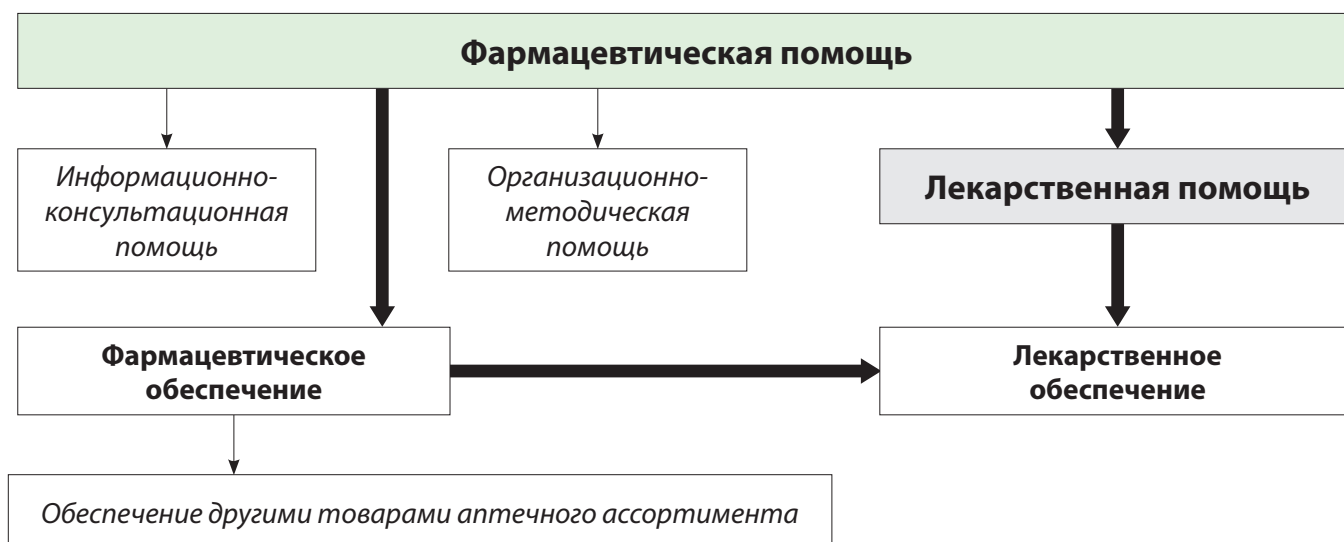
*комплекс мероприятий органов власти, медицинских и фармацевтических организаций по предоставлению индивиду или медицинской организации лекарственных средств с целью профилактики, диагностики, лечения заболеваний и медицинской реабилитации».*

Данное определение отвечает требованию системности, поскольку содержит признак рода – лекарственная помощь (*вышестоящее понятие*), а также наиболее существенные видовые признаки лекарственного обеспечения: указание деятельности (предоставление), средств обеспечения (ЛС), объектов обеспечения (органы власти, медицинские и фармацевтические организации), субъектов обеспечения (индивиды и медицинские организации) и цели (профилактика, диагностика, лечение заболеваний и медицинская реабилитация).

Комплекс мероприятий по лекарственному обеспечению включает в себя разработку мер по предоставлению ЛС бесплатно или на льготных условиях социально незащищенным слоям населения (дополнительное лекарственное обеспечение), планирование потребности в ЛС, организацию закупок ЛС медицинскими организациями, утверждение минимального ассортимента лекарственных препаратов в аптечной организации, необходимых для оказания медицинской помощи и др., направленные на получение необходимых ЛС потребителем.

*Разграничение понятий «лекарственное обеспечение» и «фармацевтическое обеспечение».* Нами установлено, что в современной профильной литературе помимо понятия «лекарственное обеспечение» используется также термин «фармацевтическое обеспечение» [28,29,30]. Между значениями терминов «лекарственный» и «фармацевтический» существует различие, обусловленное сферой их употребления – первый термин означает «относящийся к лекарствам», второй – «относящийся к фармации». Лекарственная помощь





**РИС.** Иерархические родо-видовые взаимосвязи между понятиями «фармацевтическая помощь», «лекарственная помощь», «фармацевтическое обеспечение», «лекарственное обеспечение»

является составной частью фармацевтической помощи.

В существующих дефинициях понятия «лекарственное обеспечение» (см. табл.) в качестве средств обеспечения индивидуумов и медицинских организаций выступают не только ЛС, но и изделия медицинского назначения, диагностические и дезинфицирующие средства, парафармацевтическая продукция, очковая оптика, что отражает объективную реальность, но не соответствует объему определяемого понятия. Фармацевтическим организациям разрешена реализация, кроме указанных, и других групп товаров (предметов и средств личной гигиены, предметов и средств, предназначенных для ухода за больными, новорожденными и детьми, не достигшими возраста трех лет, минеральных вод, продуктов лечебного, детского и диетического питания и др.) [4].

В связи с указанным возникает объективная необходимость в существовании и использовании наряду с понятием «лекарственное обеспечение» более широкого понятия «фармацевтическое обеспечение». По аналогии с дефиницией лекарственного обеспечения термин «фармацевтическое

обеспечение» мы предлагаем определять следующим образом:

**«Фармацевтическое обеспечение** – элемент фармацевтической помощи, представляющий собой комплекс мероприятий органов власти, медицинских и фармацевтических организаций по предоставлению индивиду или медицинской организации товаров, разрешенных к реализации организациями, обладающими лицензией на фармацевтическую деятельность».

Иерархические взаимоотношения между уточненными понятиями представлены на рисунке.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате проведенного логико-семантического анализа обоснованы и сформулированы научные определения понятий «лекарственное обеспечение», «фармацевтическое обеспечение», позволяющие отграничить их друг от друга.

Определено место данных понятий в системе фармацевтического знания в рамках дисциплины «Управление и экономика фармации».

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коржавых Э. А. Анализ родовой и видовой принадлежности понятия «лекарственное средство» / Э. А. Коржавых, Л. В. Бараусова // Сб. тр. НИИФ. – Т. 38. – М., 1999. – Ч. 1. – С. 98–107.
2. Коржавых Э. А. Методика упорядочения фармацевтической терминологии / Э. А. Коржавых, Л. В. Мошкова // Экономический вестник фармации. – 2002. – №8. – С. 55–64.
3. Безопасность лекарственных средств: неблагоприятные реакции на лекарства / Информационный бюллетень ВОЗ №293. – Март 2014 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/ru/>
4. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Статья 6. Полномочия органов исполнительной власти субъекта Российской Федерации при обращении лекарственных средств. URL: <https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html>
5. Ожегов С. И. Словарь русского языка. Под ред. чл.-корр. АН СССР Н. Ю. Шведовой / 20-е изд., стереотип. – М.: Рус. яз., 1988. – С. 342.
6. Толковый словарь Ожегова. URL: <http://enc-dic.com/ozhegov/Obespechenie-19076/>
7. Стрельцов А. А. Организационно-правовое обеспечение информационной безопасности / А. А. Стрельцов // Академия, 2008. – 256 с. URL: <http://www.iisi.msu.ru/UserFiles/File/publications/Streltsov.pdf>
8. Юридический словарь «sell-express.ru». URL: <http://sell-express.ru/o610.html>
9. Коржавых Э. А. Определение понятий «фармацевтический мерчандайзинг» и «аптечный мерчандайзинг» / Э. А. Коржавых, С. Н. Егорова, Г. С. Яровиков // Фармация. – 2012. – №5. – С. 24–26.
10. Катлинский А. В. Лекарственное обеспечение и государственный контроль качества лекарственных средств / А. В. Катлинский // Проблемы управления здравоохранением. – 2002. – №1. – С. 23–25.
11. Хабриев Р. У. Правовое регулирование обращения лекарственных средств / Р. У. Хабриев, Н. В. Путило // Право и экономика. – 2003. – №8. URL: <http://www.center-bereg.ru/f1971.html>
12. Ардашева Н. А. Словарь терминов и понятий по медицинскому праву / Н. А. Ардашева. – СПб: Специальная литература, 2007–528 с. URL: <https://books.google.ru/books?id=IG1JDAAAQBAJ&pg=PT324&lpg=PT324&dq=лекарственное+обеспечение++термин&source>
13. Дремова Н. Б. Фармацевтический порядок в отделениях ЛПУ: терминологические аспекты / Дремова Н. Б., Толкачева И. В. // Главная медицинская сестра. – 2009. – №10. URL: <http://www.zdrav.ru/articles/76071-farmatsevticheskiy-poryadok-v-otdeleniya-h-lpu-terminologicheskie-aspekty-tema-1>
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 февраля 2013 г. №66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и план ее реализации». URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71280004/#ixzz4GNK3R8lk>
15. Закон Республики Дагестан от 8 декабря 2005 года №65 «О лекарственном обеспечении граждан в Республике Дагестан». URL: <http://docs.cntd.ru/document/802046628>
16. Закон Ивановской области от 01.07.2004 г. №103-ОЗ «О лекарственном обеспечении населения Ивановской области». URL: <http://nefrosovet.ru/assets/files/IVANOVO/KINESHMA/Lekarstva.doc>
17. Закон Ярославской области от 18 октября 1999 года №27-з «О лекарственном обеспечении и фармацевтической деятельности на территории Ярославской области» (в ред. Закона ЯО от 17.07.2000 №8-з). URL: <http://docs.cntd.ru/document/934009364>

18. Методические рекомендации «Организация контрольных мероприятий и оценка эффективности реализации дополнительных категорий граждан» (утв. Минздравсоцразвития РФ 07.06.2005 г.). URL: [http://www.consultant.ru/law/ref/ju\\_dict/word/dopolnitelnoe\\_lekarstvennoe\\_obespechenie\\_\(dlo\)/](http://www.consultant.ru/law/ref/ju_dict/word/dopolnitelnoe_lekarstvennoe_obespechenie_(dlo)/)
19. Зверева Е. С. Организационные принципы лекарственного обеспечения в России / Е. С. Зверева // Новая Аптека: Эффективное управление. – 2008. – №7. – С. 24–27.
20. Колоцей И. А. Конституционные основы правового регулирования лекарственного обеспечения / И. А. Колоцей // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Гуманитарные и социальные науки. – 2009. – №2. – С. 71–74.
21. Закон Воронежской области от 26 февраля 2001 года №214-II-ОЗ «О лекарственном обеспечении населения и порядке осуществления фармацевтической деятельности на территории Воронежской области». URL: <http://pravo.levonevsky.org/bazazru/texts15/txt15883.htm>
22. Закон Пермского края от 07.07.1998 г. №144–8 «О лекарственном обеспечении населения на территории Пермского края». URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&prevDoc=155027527&backlink=1&&nd=155014551>
23. Закон Томской области от 16.04.2002 г. №25-ОЗ «О лекарственном обеспечении населения Томской области» URL: <http://www.ttfoms.tomsk.ru/document/e54ea94a-979e-4df0-a9e7-353e8afce9fb>
24. Закон Кемеровской области от 17 февраля 2004 года №7-ОЗ «О здравоохранении» (в ред. Законов Кемеровской области от 27.12.2012 г. №127-ОЗ, от 03.03.2014 г. №11-ОЗ, от 08.05.2014 г. №38-ОЗ, от 12.05.2015 г. №40-ОЗ). URL: <http://medfarm.kemobl.ru/law/General%20documents/index/7-oz.doc>
25. Закон Кабардино-Балкарской Республики от 19 мая 2005 года №33-РЗ «О лекарственном обеспечении населения на территории Кабардино-Балкарской Республики». URL: <http://docs.cntd.ru/document/802057631>
26. Яркаяева Ф. Ф. Теоретические и методические подходы к формированию региональной лекарственной политики: на примере Республики Татарстан: автореферат дисс.... доктора фармацевтических наук: 15.00.01 – Пермь, 2009. – 33 с.
27. Подвязникова М. В. Лекарственная помощь как элемент медицинской помощи: понятие, правовое регулирование / М. В. Подвязникова // Всероссийская научно-практическая интернет-конференция «Законодательство о труде и социальном обеспечении: проблемы и перспективы». – Омск: Омская юридическая академия, 24 мая 2016 года. URL: <http://conf.omui.ru/content/vserossiyskaya-nauchno-prakticheskaya-internet-konferenciya-zakonodatelstvo-o-trude-i>
28. Добрынина Е. А. Проблемы оптимизации фармацевтического обеспечения многопрофильной больницы. Роль главной медицинской сестры / Е. А. Добрынина, Л. А. Тутова, Н. Н. Чайкина, Н. И. Старкова // Наука, образование, общество: тенденции и перспективы развития: материалы Междунар. науч.-практ. конф. (Чебоксары, 13 дек. 2015 г.) – Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2015. – С. 56–61.
29. Котвицкая А. А. Международный опыт и роль больничных касс в системе здравоохранения и фармацевтического обеспечения населения / А. А. Котвицкая, В. П. Ходаковская, А. А. Суриков // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. Т. 22. – №11–2 (154). – С. 10–17.
30. Михайлова Г. В. Экстемпоральное изготовление лекарств как важное звено совершенствования фармацевтического

обеспечения населения / Г. В. Михайлова, М. М. Астраханова, А. С. Гаврилов // В сборнике: Развитие систем фармацевтического обеспечения нужд российского здравоохранения: Материалы конференции

в рамках XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 23–27 апреля 2012 года. – Москва, 2012. – С. 157–160. URL: <http://mai-pharm.narod.ru/olderfiles/1/Sbornik-2012.doc>

---

---

## ANALYSIS OF ESSENCE AND DEFINITION OF THE CONCEPT «PROVISION OF MEDICINES»

**S.N. Egorova, A.R. Hayatov, E.A. Korzhavykh**

*Kazan state medical university, Kazan, Russia*

*The paper gives the results of a logic and semantic analysis of the definition of concept «provision of medicines» and proposes its refined definition. It substantiates and formulates the working definitions of the terms «provision of medicines» and «provision of pharmaceutical goods».*

**Keywords:** provision of medicines, pharmaceutical terminology, logic and semantic analysis

УДК 615.4:615.322.07:582.689

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДНО-СПИРТОВОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ ТРАВЫ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО

**Д.Ф. Иванова**, соискатель кафедры послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, *di.galimova@yandex.ru*, г. Уфа

**Г.М. Латыпова**, доктор фарм. наук, профессор кафедры послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

**Ф.Х. Кильдияров**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

**В.А. Катаев**, доктор фарм. наук, зав. кафедрой послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

**Р.Р. Бейда**, заведующая аптекой ГБУЗ РБ Городская детская клиническая больница №17, г. Уфа

---

В данной работе изучено влияние технологических факторов на выход биологически активных веществ сырья первоцвета весеннего методом математического моделирования. Рассмотрены следующие факторы: способ экстракции, метод очистки. Определены значения  $F$  – критерия для всех изученных факторов. Установлено их влияние на выход биологически активных веществ сырья первоцвета весеннего. Определены оптимальные параметры экстракции.

**Ключевые слова:** первоцвет весенний, полифенольные и тритерпеновые соединения, органические кислоты, технологические факторы, математическое моделирование, параметры экстракции

Поиск новых видов лекарственного растительного сырья и разработка отечественных фармацевтических субстанций растительного происхождения, лекарственных средств растительного происхождения, лекарствен-

ных растительных препаратов приобретает в последние годы все большую актуальность. Препараты растительного происхождения популярны среди специалистов практической медицины и фармации, так как обладают полисистемным и мягким воздействием на организм человека, меньшим количеством побочных явлений, возможностью применения в амбулаторных условиях. Сегодня в мире известно свыше 20 тысяч видов лекарственных растений, из них более 10% произрастает на территории Российской Федерации [1]. Изучение возможности применения отечественных лекарственных растений, расширение отечественной номенклатуры официальных лекарственных средств представляет интерес и является актуальным [1,2].

В качестве импортозамещающих отечественных сырьевых источников комплекса биологически активных веществ (БАВ), содержащего полифенольные соединения, тритерпеновые сапонины, органические кислоты, липофильные соединения, представляют



интерес растения рода *Primula*, широко распространенные на территории РФ [3, 4]. Ранее нами был изучен химический состав, фармакологические свойства первоцвета весеннего (лекарственного) (*Primula veris* L. или *P. officinalis* (L.) Hill.). Последние исследования показали, что трава первоцвета весеннего содержит тритерпеновые сапонины (урсоловая кислота, эсцин), полифенольные соединения, представленные полиметоксилированными флавоноидами (флаван, 8-метоксифлаван, 3' – метоксифлаван и др.), агликонами флавоноидов (апигенин, кверцетин, кемпферол, таксифолин), флавоноидными гликозидами (цинарозид, кверцимеритрин, рутин и др.), кумаринами (дигидрокумарин, О-метоксикумарин, кумарин, умбеллиферон), фенолокислотами и фенилпропаноидами (галловая, салициловая; коричная, кофейная, феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая, цикориевая кислоты), дубильными веществами (танин, катехин). Первоцвет весенний также содержит органические кислоты (аскорбиновая, лимонная, янтарная, щавелевая и др.), аминокислоты (аспарагин, пролин, глицин, серин, цистеин и др.), производные жирных кислот: метиловый эфир пальмитиновой кислоты, метиловый эфир 9,12-октадекадиеновой кислоты, метиловый эфир 9,12,15-октадекатриеновой кислоты, генэйкозан и др. [5].

Известны следующие фармакологические свойства препаратов из первоцвета весеннего: отхаркивающее, потогонное, мочегонное, спазмолитическое, седативное, противовоспалительное, отмечено наличие антимикробной активности [3,4,5]. В экспериментальных исследованиях у травы первоцвета весеннего нами выявлена ангиопротекторная, антиоксидантная, эндотелиопротекторная, противовоспалительная, гепатозащитная активность [3,5,6].

Исследованный химический состав и фармакологические свойства травы первоцвета весеннего показали перспективность создания лекарственной формы на его основе.

**Целью** настоящих исследований явился выбор оптимальной технологии приготовления водно-спиртового извлечения из травы первоцвета весеннего.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились образцы сырья первоцвета весеннего, собранного в различных районах Республики Башкортостан.

Подбор оптимальной технологии приготовления водно-спиртового извлечения из травы первоцвета осуществляли двухфакторным методом математического моделирования [7]. Для оценки результатов исследований в изучаемых образцах определяли количественное содержание флавоноидов в пересчете на рутин. Методика количественного определения была разработана нами ранее [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было изучено влияние двух факторов: А – способ экстракции; В – метод очистки. Изучаемые факторы и их уровни представлены в табл. 1. Для увеличения выхода доминирующей группы БАВ, флавоноидов, в качестве экстрагента использовали спирт этиловый различной концентрации (70%, 96%) [ГФ XIII, ФС.2.1.0036.15]. Экстрагирование проводили методом дробной мацерации. Матрица математического планирования эксперимента

Таблица 1

### ИЗУЧАЕМЫЕ ФАКТОРЫ, ИХ УРОВНИ

А – способ экстракции	В – метод очистки
А1 3-й способ	В1 Отстаивание
А2 2-й способ	В2 Центрифугирование
А3 1-й способ	В3 Фильтрация

Таблица 2

## СХЕМА ЭКСПЕРИМЕНТА

Фактор В	Фактор А		
	А1	А2	А3
В1	водное извлечение №1	водное извлечение №4	водное извлечение №7
В2	водное извлечение №2	водное извлечение №5	водное извлечение №8
В3	водное извлечение №3	водное извлечение №6	водное извлечение №9

(изучаемые факторы, их уровни) представлена в табл. 1.

В ходе реализации схемы эксперимента были получены водно-спиртовые извлечения тремя способами [8,9,10,11].

*1-й способ.* Извлечение получали путем настаивания сырья первоцвета весеннего в соотношении 1:10. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70% и 96%. Объем экстрагента делили на 3 порции. Сырье заливали первой порцией 70% спирта этилового и оставляли настаиваться на сутки. Затем полученную настойку сливали, а сырье заливали второй порцией 70% спирта этилового и снова настаивали 1 сутки. Далее полученную настойку сливали, а сырье заливали третьей порцией 96% спирта этилового, настаивали 1 сутки. По истечении времени полученные настойки объединяли (извлечение №1).

*2-й способ.* Извлечение получали путем настаивания сырья первоцвета весеннего в соотношении 1:10. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70%. Объем экстрагента делили на 3 порции. Сырье заливали первой порцией 70% спирта этилового и оставляли настаиваться на сутки. Затем полученную настойку сливали, а сырье заливали второй порцией 70% спирта этилового и снова настаивали 1 сутки. Далее полученную настойку сливали, а сырье заливали третьей порцией 70% спирта этилового и нагревали в интервале температур 80–90°C 30 минут на водяной бане. По истечении времени полученные настойки объединяли (извлечение №2).

*3-й способ.* Извлечение получали путем настаивания сырья первоцвета весеннего в соотношении 1:10. В качестве экстрагента использовался спирт этиловый 70%. Объем экстрагента делили на 3 порции. Сырье заливали 70% спиртом этиловым и оставляли настаиваться на сутки. Экстракцию проводили трехкратно. По истечении времени полученные настойки объединяли (извлечение №3).

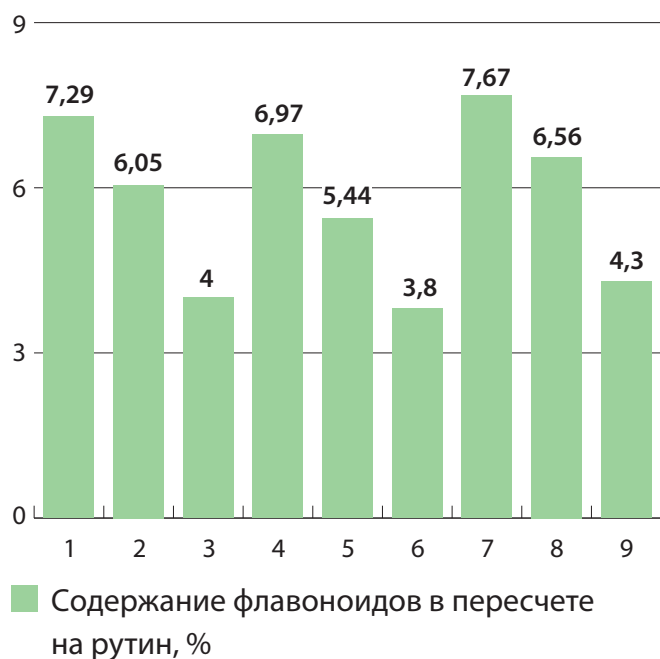
Согласно приведенным данным была составлена схема эксперимента, представленная в табл. 2.

На основании схемы эксперимента была составлена матрица получения извлечения

Таблица 3

## МАТРИЦА ПОЛУЧЕНИЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ СЫРЬЯ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО

№ п/п	Условия экстракции	
	Способ экстракции	Метод очистки
1	3-й способ	Отстаивание
2	3-й способ	Центрифугирование
3	3-й способ	Фильтрация
4	2-й способ	Отстаивание
5	2-й способ	Центрифугирование
6	2-й способ	Фильтрация
7	1-й способ	Отстаивание
8	1-й способ	Центрифугирование
9	1-й способ	Фильтрация



**РИС. 1.** Количественное содержание флавоноидов водно-спиртовых извлечений из травы первоцвета весеннего

из сырья первоцвета весеннего, представленная в табл. 3.

Результаты определения количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин представлены на рис. 1.

Было получено экспериментальное значение F-критерия, и результаты расчета занесены в таблицу дисперсионного анализа (табл. 4).

Полученное Fэксп для всех факторов оказалось выше табличного, что указывает на существенное влияние всех факторов на выход флавоноидов из водно-спиртового извлечения первоцвета весеннего. Особенно значительно

влияние фактора В – метод очистки. Из табл. 3 видно, что наиболее оптимальным методом очистки явился метод отстаивания. Максимальный выход суммы флавоноидов в пересчете на рутин отмечен в водно-спиртовых извлечениях из травы первоцвета весеннего, полученных методом дробной мацерации с использованием в качестве экстрагента спирта этилового 70%, а также с изменением концентрации спирта этилового 70% и 96%.

### ВЫВОДЫ

Методом двухфакторного математического моделирования без повторных наблюдений доказано существенное влияние изучаемых технологических факторов (способ экстракции, метод очистки) на выход биологически активных веществ из сырья первоцвета весеннего.

Определены оптимальные параметры экстракции: способ экстракции – дробная мацерация с использованием в качестве экстрагента спирта этилового 70%; а также с изменением концентрации этилового спирта 70% и 96%; метод очистки – отстаивание.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Киселева Т. Л., Смирнова Ю. А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование

Таблица 4

### ДИСПЕРСНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫХОДА ФЛАВОНОИДОВ, %

Источник изменчивости	Сумма квадратов (SS)	Число степеней свободы (f)	Средний квадрат (MS)	Fэксп.	Fтабл.
Фактор А	0,897266667	2	0,448633	17,2772786	6,94
Фактор В	16,34286667	2	8,171433	314,6893	6,94
Ошибка	0,103867	4	0,025967	–	–
Общая сумма	17,344	8	–	–	–

- номенклатуры и качества. – М.: Издательство Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. – 295 с.
2. Регистр лекарственных средств России / гл. ред. Г. Л. Вышковский. – М.: РЛС-МЕДИА, 2010. – 19-й вып. – 1368 с.
  3. Латыпова Г. М., Бубенчикова В. Н., Катаев В. А., Романова З. Р. Растения рода Первоцвет как перспективные источники профилактических и лекарственных средств // *Здравоохранение Башкортостана*. – Уфа, 2011. – 108 с.
  4. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность / отв. ред. А. Л. Буданцев. – СПб.; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – Т. 2. Семейства Actinidiaceae-Malvaceae, Euphorbiaceae-Naloragaceae. – 513 с.
  5. Латыпова Г. М. Экспериментально-теоретическое обоснование рационального использования растений рода *Primula L.* и рода *Hutulus L.*: автореф. дисс. ... доктора фарм. наук: 14.04.02 / Латыпова Гюзель Минулловна. – Самара, 2015. – 46 с.
  6. Латыпова Г. М., Иксанова Г. Р., Быченко М. А., Иванова Д. Ф. К изучению новых фармакологических свойств растительного экстракта и травы первоцвета весеннего // *Традиционная медицина*. – 2014. – №4 (39). – С. 14–16.
  7. Тенцова А. И., Грошовой Т. А., Головкин В. А., Махкамов С. Н. Методические указания к обработке результатов эксперимента по технологии лекарств. – Ташкент, 1980. – 68 с.
  8. Александрова А. Е. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / А. Е. Александрова, А. П. Арзамасцев, В. Л. Багирова и др. – Санкт-Петербург, СпецЛит. – 2001. – 223 с.
  9. Краснюк И. И., Михайлова Г. В., Денисова Т. В., Скляренко В. И. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 656 с.
  10. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIII изд. – М., 2015 – Т. III. – 1003 с.
  11. Пономарёв В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 202 с.

## OPTIMIZATION OF TECHNOLOGY OF HYDRO-ALCOHOLIC EXTRACT OF THE HERB *PRIMULA OFFICINALIS*

**D.F. Ivanova, G.M. Latypova, F.Kh. Kildiyarov, V.A. Kataev, R.R. Beida**

*Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

*Ufa Children's Clinical Hospital №17, Ufa, Russia*

*The present paper focuses on the effects of technological factors on the outcome of biologics from the *Primula officinalis* using mathematical modeling. The following factors are considered: the methods of extraction and cleaning. The values of F-test for all the factors studied have been determined. Their effects on the outcome of biologics from the *Primula* have been shown. The optimum parameters of the extraction have been determined.*

**Keywords:** *Primula veris L. or P. officinalis (L.) Hill, polyphenol compounds, triterpene, organic acids, technological factors, mathematical modeling, extraction parameters*

УДК 615.03

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ *STELLARIA MEDIA L.*

**Е.А. Хволис**, канд. биол. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ, г. Пермь, [elenahvolis@mail.ru](mailto:elenahvolis@mail.ru)

**С.В. Чащина**, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ, г. Пермь, [physiology@list.ru](mailto:physiology@list.ru)

Статья посвящена получению фитопленок, содержащих сухой экстракт звездчатки средней травы и оценке их биологической активности. Исследуемые фитопленки соответствуют требованиям, предъявляемым к этой лекарственной форме. Установлен выраженный противовоспалительный эффект фитопленок с экстрактом звездчатки средней травы.

**Ключевые слова:** звездчатки средней травы, сухой экстракт, противовоспалительная активность.

Главным источником многих биологически активных веществ является натуральное сырье как животного, так и растительного происхождения. В последнее время в медицинской практике все чаще используются лекарственные препараты растительного происхождения. Это объясняется малой токсичностью лекарственных растений, длительным применением без значительных побочных эффектов, что эффективно при хронических заболеваниях, так как фитотерапия и фитопрофилактика проводятся длительное время.

Перспективным направлением в фармацевтической науке является поиск новых лекарственных растений и расширение ассортимента фитопрепаратов. Одним из таких

растений является представитель рода *Stellaria* семейства гвоздичные (*Caryophyllaceae*) – звездчатка средняя (*Stellaria media L.*). Это распространенное сорное растение, широко применяемое в народной медицине, в гомеопатии в качестве противовоспалительного, болеутоляющего, ранозаживляющего, кровоостанавливающего средства. Из надземной части звездчатки средней выделена доминирующая группа биологически активных веществ – полисахариды [1]. В ПГФА ранее были проведены исследования по разработке дерматологических гелей на водных извлечениях из звездчатки средней травы [2].

В последнее время появилось новое направление с использованием лекарственных растений – создание фитопленок, являющихся разновидностью трансдермальных терапевтических систем (ТТС) и содержащих экстракты растений. Фитопленки используют для местного лечения поражений мягких тканей – ожогов, ушибов, ран. Лекарственные пленки имеют ряд преимуществ перед другими лекарственными формами, таких как пролонгированное действие лекарственных веществ на патологический очаг, точность дозирования, безопасность и значительное ослабление возможных побочных эффектов и аллергических реакций, удобство применения, быстрота наступления эффекта.



**Целью** работы являлась разработка состава и технологии лекарственных пленок, содержащих сухой экстракт звездчатки средней травы, а также оценка их биологической активности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка доброкачественности исходного образца сырья *Stellaria media* проводилась по содержанию суммы полисахаридов, дубильных (окисляемых) веществ и экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной.

Сухой экстракт получали из водного извлечения сырья с применением ультразвука. Экстрагирование проводили в ультразвуковой ванне «Сапфир – У313-12» мощностью 200 Вт, напряженностью 260 Вт, рабочей частотой, равной 35 кГц. Вытяжку из сырья после экстрагирования охлаждали, процеживали и высушивали в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50–60°C, после чего сухую массу превращали в порошок и определяли количество полисахаридов в 0,1 г сухого экстракта.

Для изготовления фитопленок применялась традиционная технология, включающая изготовление раствора полимера, фильтрацию раствора, введение 1% сухого экстракта в пересчете на сухую массу фитопленки, гомогенизацию и деаэрацию поливочного раствора. Оценка качества фитопленок проводилась

по следующим показателям: внешний вид, средняя масса, размеры (толщина), время растворения, pH водного раствора, потеря массы при высушивании.

Противовоспалительная активность фитопленок изучена в опытах на белых нелинейных крысах обоего пола массой 190–220 г с использованием модели каррагенинового асептического воспаления. Испытание биологической активности осуществлялось в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы нами была проведена оценка доброкачественности исходного образца сырья, заготовленного в период цветения в Республике Марий Эл (п. Оршанка), по содержанию суммы полисахаридов, дубильных (окисляемых) веществ и экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной. Результаты представлены в табл. 1.

Анализ показал, что содержание полисахаридов в образце сырья согласуется с литературными данными [1].

На следующем этапе работы были получены сухие экстракты на основе водных и спиртовых извлечений с применением ультразвука. Экстракция с ультразвуковой обработкой

Таблица 1

### КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ НАЗЕМНОЙ ЧАСТИ STELLARIA MEDIA

Объект исследования	Содержание, %		
	полисахаридов	окисляемых (дубильных) веществ	экстрактивных веществ, извлекаемых водой
Трава звездчатки средней	8,34	0,89	32,19

### СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ В СУХИХ ЭКСТРАКТАХ НА ОСНОВЕ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ *STELLARIA MEDIA*

Факторы, влияющие на экстрагирование			Содержание полисахаридов, %
Вид экстрагента	Температура экстрагирования, °С	Время экстрагирования, мин.	
Вода	30	7	3
Этанол 25%	40	7	0,56
Этанол 40%	30	7	2,1
Этанол 25%	30	5	0,89
Этанол 25%	30	7	1,8
Этанол 40%	30	3	0,67

показала наибольший выход полисахаридов по сравнению с СВЧ-экстрагированием и методом бисмацерации [2].

Далее нами было изучено влияние на эффективность экстрагирования с применением ультразвука таких факторов, как температура, вид экстрагента и время воздействия ультразвука на сырье. Данные представлены в табл. 2.

Для дальнейшего исследования и создания фитопленок были отобраны 3 образца сухих экстрактов с максимальным выходом суммы полисахаридов.

Подбор оптимальной пленочной матрицы для фитопленок был осуществлен на основании литературных данных [3]. В состав матрицы входили натрий-карбоксиметилцеллюлоза (далее Na-КМЦ), натрия альгинат (далее Na альгинат). В качестве пластификатора использовали глицерин. Было приготовлено 6 композиций фитопленок. Составы полученных композиций представлены в табл. 3.

Предварительную оценку качества полученных фитопленок проводили по таким показателям, как внешний вид, средняя масса, размеры (толщина), время растворения, рН

водного раствора, потеря массы при высушивании.

По внешнему виду полученные фитопленки представляли собой эластичные пластины светло-коричневого цвета, без механических включений и пузырьков, хорошо отстающие от подложки. Средняя масса пленок варьировала от 0,02 до 0,03 г, толщина составляла 0,12–0,17 мм, потеря в массе при высушивании 9–10%, водный раствор пленок имел нейтральную реакцию среды. Время растворения пленок составило от 15 до 19 мин. (табл. 4). Установлено, что исследуемые фитопленки соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Для оценки фармакологической эффективности были выбраны фитопленки, содержащие сухой экстракт, полученный этиловым спиртом 40% (температура экстрагирования 30°C, время экстрагирования 7 мин.). Основа пленки содержала натрия альгинат. Выбранный состав 1Б обеспечивал наибольший выход полисахаридов в фитопленках.

Противовоспалительная активность изучена на белых нелинейных крысах обоего пола массой 190–220 г. В эксперименте

Таблица 3

**СОСТАВ ФИТОПЛЕНОК, СОДЕРЖАЩИХ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ STELLARIA MEDIA**

№ п/п	Действующие вещества пленок	Содержание компонентов в пленочной матрице, %			
		Na КМЦ	Na альгинат	Глицерин	Вода
1А	Сухой экстракт, полученный водой при t=30°C, время экстрагирования 7 мин.	1,5	–	1	47,5
1Б	Сухой экстракт, полученный водой при t=30°C, время экстрагирования 7 мин.	1	1	1,5	46,5
2А	Сухой экстракт, полученный этиловым спиртом 40% при t=30°C, время экстрагирования 7 мин.	1,5	–	1	47,5
2Б	Сухой экстракт, полученный этиловым спиртом 40% при t=30°C, время экстрагирования 7 мин.	1	1	1,5	46,5
3А	Сухой экстракт, полученный этиловым спиртом 25% при t=30°C, время экстрагирования 7 мин.	1,5	–	1	47,5
3Б	Сухой экстракт, полученный этиловым спиртом 25% при t=30°C, время экстрагирования 7 мин.	1	1	1	46,5

использовано 30 животных, разделенных на 3 группы по 10 крыс в контрольной и опытных группах.

Эксперименты проведены с использованием модели каррагенинового асептического воспаления, вызываемого субплантарным

Таблица 4

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ФИТОПЛЕНОК**

Показатель	1А	1Б	2А	2Б	3А	3Б
Средняя масса пленки, г	0,0348 ± 0,011	0,0281 ± 0,005	0,0352 ± 0,009	0,0278 ± 0,006	0,0346 ± 0,009	0,0285 ± 0,004
Толщина, мм	0,175 ± 0,02	0,134 ± 0,01	0,165 ± 0,02	0,124 ± 0,02	0,168 ± 0,01	0,139 ± 0,02
Время растворения, мин.	15 ± 0,03	19 ± 0,05	17 ± 0,02	18 ± 0,03	16 ± 0,08	17 ± 0,02
Потеря в массе при высушивании, %	9,39 ± 0,13	8,97 ± 0,21	10,88 ± 0,18	9,25 ± 0,15	8,55 ± 0,25	8,14 ± 0,15
pH	6,1 ± 0,02	7,1 ± 0,05	6,5 ± 0,03	6,9 ± 0,06	6,3 ± 0,01	7,5 ± 0,02

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФИТОПЛЕНОК  
С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ STELLARIA MEDIA**

Исследуемый объект	Исходный объем	Через 1 ч		Через 4 ч		Торможение отека через 4 ч, %
		Объем	%	Объем	%	
Контроль	1,14 ± 0,04	1,25 ± 0,04	17,5 ± 7,4	1,94 ± 0,08	71,6 ± 9,8	-
Основа	1,06 ± 0,09	1,39 ± 0,12	28,9 ± 9,2	1,62 ± 0,04	60,2 ± 12,3	15,9
Состав 1Б	1,29 ± 0,06	1,46 ± 0,06	13,2 ± 3,8	1,69 ± 0,05*	31,5 ± 7,1*	56,0

\*- различие достоверно по сравнению с контролем при  $p \leq 0,05$

введением 0,1 мл 1% водного раствора каррагенина [5]. За 30 мин. до введения флогена на поверхность задней конечности животных опытных групп наносили предварительно смоченную водой пленку размером 1,5 × 1,5 см. Объем стопы измеряли онкометрически до опыта и через 1 и 4 часа после введения каррагенина. Расчет прироста отека воспаленной стопы проводили в сравнении с исходным объемом. Торможение отека вычисляли в процентах в сравнении с контролем [4].

Результаты исследования противовоспалительной активности представлены в табл. 4.

Исследования показали, что фитопленки, содержащие экстракт *Stellaria media*, оказывают выраженное противовоспалительное действие, что выражалось в достоверном уменьшении воспалительного отека по сравнению с контрольной группой и животными, на конечности которых наносили пленки без растительного экстракта.

Таким образом, проведенные эксперименты показали возможность создания фитопленок на основе извлечений из звездчатки средней травы, которые отвечают требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме, и обладают противовоспалительной активностью.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Горина Я. В. Фармакогностическое исследование некоторых видов рода *Stellaria* и возможность их использования в медицинской практике: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 14.04.02: защищена 13.03.12 / Горина Яна Валерьевна. – Пермь, 2012. – 25 с.
2. Батина Е. Н. Биофармацевтическое изучение гелей на основе водных извлечений из травы звездчатки средней / Е. Н. Батина, Н. С. Корепанова, Е. А. Хволис // Вестник Пермской фармацевтической академии: Научно-практический журнал. – 2013, №12. – С. 187–191.
3. Алексеева И. В. Разработка состава, технологии и оценки качества фитопленок на основе сухих растительных экстрактов / И. В. Алексеева, К. Л. Соловьев, Т. А. Веселкова // Современные проблемы науки и образования. – 2012, №5. Режим доступа: [www.science-education.ru/105-7174](http://www.science-education.ru/105-7174)
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. – Москва: Гриф и Ко, 2012. – 944 с.
5. Пучкан Л. А., Головкин В. А., Стец В. Р. Биофармацевтическое изучение бутадион-диметроловой мази // Фармация. – 1985, №1. – С. 44–47.

## DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF PHYTOFILMS ON THE BASIS OF EXTRACTS FROM STELLARIA MEDIA L.

**E.A. Khvolis, S.V. Chashchina**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia*

*Article is devoted to receiving the phytofilms containing *Stellaria media* L. dry extract and an assessment of their biological activity. The studied phytofilms meet to requirements imposed to this dosage form. The expressed anti-inflammatory effect of phytofilms with *Stellaria media* L. extract is established.*

**Keywords:** *Stellaria media* L., dry extract, anti-inflammatory activity



УДК 611.311.615.4

## АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ КОМПОНЕНТОВ В СОСТАВЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ОБРАБОТКИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ

**А.В. Герасимова**, студентка, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

**А.А. Лузин**, канд. фарм. наук, доцент, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

**О.В. Нестерова**, доктор фарм. наук, профессор, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

*Проанализирована частота встречаемости природных компонентов в составе эндодонтических материалов. Определены направления применения и фармакологические свойства камфоры, тимола, эвгенола, гваякола, ментола, мятного и анисового масел. Доказана целесообразность использования природных компонентов в эндодонтии, а также представлены причины, указывающие на необходимость стандартизации природных веществ в составе стоматологических материалов.*

**Ключевые слова:** эндодонтия, стандартизация, тимол, эвгенол, камфора, ментол, гваякол

Современный рынок стоматологических материалов предлагает большой выбор эндодонтической продукции, в частности материалы, содержащие ингредиенты природного и синтетического происхождения. Индивидуальные предпочтения стоматологов, на наш взгляд, должны формироваться в том числе и по анализу состава компонентов с учетом их возможного воздействия на организм пациента. Исходя из вышеизложенного, мы сочли целесообразным и актуальным осуществление анализа ассортимента и выявление перспектив использования эндодонтических

стоматологических материалов компаний-производителей, наиболее широко представленных на российском рынке.

**Цель:** осуществить анализ ассортимента и выявить перспективу использования эндодонтических материалов компаний-производителей, представленных на российском рынке.

Эндодонтическое вмешательство – довольно сложный процесс, одним из необходимых условий которого является максимально возможное удаление микробных биопленок, находящихся непосредственно внутри корневого канала [1]. Важным фактором является не только уничтожение микроорганизмов, но и предотвращение их роста и размножения. Не секрет, что компоненты эфирных масел, такие как тимол, гваякол, камфора и некоторые другие, обладают антибактериальными, антифунгицидными и антисептическими свойствами [1, 2, 3]. Доказано, что пары антисептических средств проходят за апекс [4] и отрицательно (например, в случае крезола, хлорфенола) или же благотворно (в случае камфоры, тимола) влияют на периапикальную область.

Вещества природного происхождения остаются актуальными и на сегодняшний день, несмотря на быстрое развитие химической промышленности и синтез веществ, практически

идентичных натуральным компонентам. Примеси, не всегда отделяемые при синтезе, сопутствуют получаемому на выходе продукту и могут вовсе не являться нейтральными или положительными по своему влиянию на организм человека. К примеру, отличить эвгенол, полученный синтетическим путем, от природного можно по наличию в первом примеси изоэвгенола, обладающего более заметным раздражающим действием [5]. Кроме того, рассмотренные нами натуральные компоненты не вызывают привыкания и справляются со своими обязанностями гораздо успешнее их синтетических собратьев. Поэтому препараты, содержащие природные вещества, по-прежнему применяются в стоматологической практике как в России, так и за рубежом. Это обуславливает важность стандартизации данных компонентов с целью контроля их подлинности и количественного состава.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной нами цели были использованы документальные, системные, структурно-логические методы, контент-анализ, мониторинг научных статей периодических изданий, инструкции предприятий-изготовителей.

Нами был проведен анализ ассортимента средств эндодонтического лечения среди фирм-производителей: Septodont (табл. 1), «Омега-Дент» (табл. 2), «ВладМиВа» (табл. 3), «Техно-Дент» (табл. 4). Всего было рассмотрено 117 стоматологических препаратов. Из них 38 (32,48%) содержат гваякол, компоненты эфирных масел или же сами эфирные масла (рис. 1). А именно: тимол, эвгенол, камфору, ментол, масло перечной мяты, анисовое масло, а также масло мятное (сортовую смесь). Существует определенное количество патентов РФ об изобретении тимолсодержащих паст для пломбирования корневых каналов [6,7],

эвгенолсодержащего материала для пломбирования корневых каналов зубов при лечении деструктивных форм хронического периодонтита [8].

Рассмотрим по отдельности каждый компонент из перечисленных выше.

### Тимол (*Thymol*)

Содержится в эфирных маслах тимьяна обыкновенного (*Thymus vulgaris* L.) до 42%, тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.) до 30%, душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.), айована душистого (*Trachyspermum ammi* L.), концентрация в эфирном масле которого при анализе ГХ/МС оказалась равной 63,40% [9].

Тимол является производным фенола, но в отличие от фенола тимол менее токсичен, меньше раздражает слизистые оболочки, оказывает бактерицидное действие на кокковую флору, менее активен в отношении грамотрицательных палочек. Активен в отношении патогенных грибов [10]. Бразильские ученые исследовали эфирное масло *Lippie sidoides Cham.* и установили, что тимол является основным его компонентом (56,7%). При этом была протестирована активность тимола в отношении кариесогенных микроорганизмов рода *Streptococcus*, а также *Candida albicans*. Было выявлено, что эфирное масло и его основные компоненты обладают мощной антимикробной активностью. Наиболее чувствительными микроорганизмами оказались *S. albicans* и *S. mutans* [2]. Интересным фактом является информация, полученная рядом других авторов, которые, проведя анализ эфирного масла *Lippie sidoides Cham.*, не обнаружили тимол среди основных составляющих [11]. По некоторым данным, тимол и его эфирные масла в сочетании с хлоргексидином биглюконатом имеют повышенную антимикробную активность против *S. mutans* и *Leptospermum plantarum*, которые, в свою очередь, содержатся в слюне. Именно поэтому комбинация данных веществ в стоматологических препаратах может быть

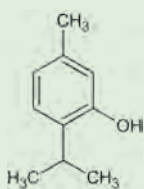
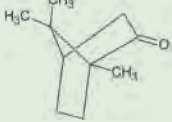
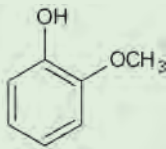
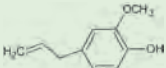
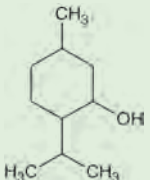
использована для повышения степени удаления микробной биопленки и смазанного слоя, например, при антисептической обработке корневых каналов [12].

Обратимся к исследованиям, направленным на оценку свойств препаратов, содержащих тимол (Cresophene, Endosolv E).

Cresophene после 2 мин. экспозиции тормозит рост 21 вида бактерий и единственный из тестируемых препаратов проявляет антибактериальную активность против 4 видов после разбавления в 100 раз. Endosolv E, хоть и обладает хорошей растворяющей способностью, антибактериальные свойства против

Таблица 1

### СПЕКТР ЭНДОДОНТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ КОМПАНИИ SERTODONT (ФРАНЦИЯ), СОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Природные компоненты	Тимол 	Камфора 	Гваякол 	Эвгенол 	Масло перечной мяты	Анисовое масло	Ментол 
Названия материалов	<b>Endometasone N</b> – порошок для замешивания	<b>Cresopate</b> – паста для пломбирования корневых каналов	<b>Anesthopulpe</b> – болеутоляющее средство при пульпите	<b>Endometasone liquid</b> – жидкость для замешивания	<b>Endometasone liquid</b> – жидкость для замешивания	<b>Endometasone liquid</b> – жидкость для замешивания	<b>Tempophore</b> – йодоформная паста для лечения периодонтитов
	<b>Endomet Plain Power</b> – материал для пломбировки каналов	<b>Caustinerf arsenical</b> – девитализирующая мышьяковистая паста	<b>Rockle's</b> – жидкость для антисептической обработки корневых каналов	<b>Pulperyl</b> – болеутоляющее и антисептическое средство			
	<b>Endosolv E</b> – жидкость для распломбировки корневых каналов	<b>Tempophore</b> – йодоформная рассасывающаяся паста для лечения периодонтитов		<b>Endobtur</b> – материал для пломбировки корневых каналов			
	<b>Tempophore</b> – йодоформная рассасывающаяся паста для лечения периодонтитов			<b>Quickset</b> – материал для временных реставраций			
	<b>Cresophene</b> – жидкость для антисептической обработки корневых каналов						

Всего проанализировано препаратов (ов) – 26

Из них содержат природные компоненты – 13 (50%)

Из них содержат более 1 природного компонента – 2

*Enterococcus faecalis*, частого виновника неудачного лечения корневых каналов, проявляется в меньшей степени, чем вместе с ним исследуемый RC Solve [13].

### Камфора (*Camphora*)

Сырьем для получения полусинтетической L-камфоры используется эфирное масло пихты сибирской (*Abies sibirica* Ledeb.). Природную D-камфору получают из различных частей камфорного лавра (*Cinnamomum camphora* L.) до 75%, базилика камфорного (*Ocimum basilicum* L.) и некоторых других растений.

Из всех обнаруженных нами натуральных компонентов наиболее часто в составе средств эндодонтического лечения встречается камфора: как в составе девитализирующих паст, паст для пломбирования корневых каналов, так и в обезболивающих и антисептических средствах. Камфора является антисептиком широкого спектра действия. Особенно это важно при эндодонтическом лечении первичных зубов вследствие сложной химико-механической обработки корневых каналов [14]. Камфора смягчает токсическое действие на организм фенолов, которые являются

Таблица 2

## СПЕКТР ЭНДОДОНТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ КОМПАНИИ «ОМЕГА-ДЕНТ» (РОССИЯ), СОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Природные компоненты	Тимол	Камфора	Гваякол	Эвгенол	Ментол	Мятное масло
Названия материалов	Камфорфен-В – паста для пломбирования корневых каналов	Камфорфен-В – паста для пломбирования корневых каналов	Гваяфен – жидкость для антисептической обработки корневых каналов	Эвгенол – жидкость для пломбирования корневых каналов 99,6%	Камфорфен-В – паста для пломбирования корневых каналов	Гуттасилер – средство для пломбирования корневых каналов
	Камфорфен-А – паста для пломбирования корневых каналов	Жидкость антисептическая	Гваяфен форте – жидкость для антисептической обработки корневых каналов	Гуттасилер – средство для пломбирования корневых каналов		
	Гуттасилер – средство для пломбирования корневых каналов	Камфорфен – материал для антисептической обработки корневых каналов		Цинкооксидэвгеноловая паста		
Названия материалов	Камфорфен – материал для антисептической обработки корневых каналов					
	Эвгенат – жидкость для распломбировки корневых каналов					

Всего проанализировано препаратов (ов) – 23

Из них содержат природные компоненты – 10 (43,48%)

Из них содержат более 1 природного компонента – 5

Таблица 3

### СПЕКТР ЭНДОДОНТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ КОМПАНИИ «ВЛАДМИВА» (РОССИЯ), СОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Природные компоненты	Тимол	Камфора	Эвгенол	Ментол
Названия материалов	Тиэдент порошок + жидкость – средство для пломбирования корневых каналов	Крезодент жидкость – средство для антисептической обработки корневых каналов	Пульпевит №2 – жидкость для антисептической обработки корневых каналов	Девит-П – девитализирующая паста
		Крезодент паста	Пульподент порошок + жидкость – средство для лечения пульпитов	
		Иодент нетвердеющая паста	Тиэдент порошок + жидкость – средство для пломбирования корневых каналов	
		Девит-А – девитализирующая паста	Девит-А – паста с анестезирующим и антисептическим действием	
		Девит-П – девитализирующая паста	Девит АРС – девитализирующая паста	
		Иодент твердеющая паста – материал для пломбирования каналов зубов	Эодент длительного отв. – средство для пломбирования корневых каналов	

Всего проанализировано препаратов (ов) – 48

Из них содержат природные компоненты – 10 (20,83%)

Из них содержат более 1 компонента – 4

составной частью некоторых препаратов [15]. Обладает мягким обезболивающим эффектом. Камфора может вызвать негативное воздействие на ЦНС и почки, привести к отравлению, проявляющемуся судорогами, тошнотой, депрессией, асистолией, и даже к смерти, однако

в дозах, применяемых в стоматологии, безвредна.

Эфирное масло, основным компонентом которого является камфора, обладает антибактериальной активностью за счет ингибирования некоторых факторов вирулентности

Таблица 4

### СПЕКТР ЭНДОДОНТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ КОМПАНИИ TENNODENT (РОССИЯ), СОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

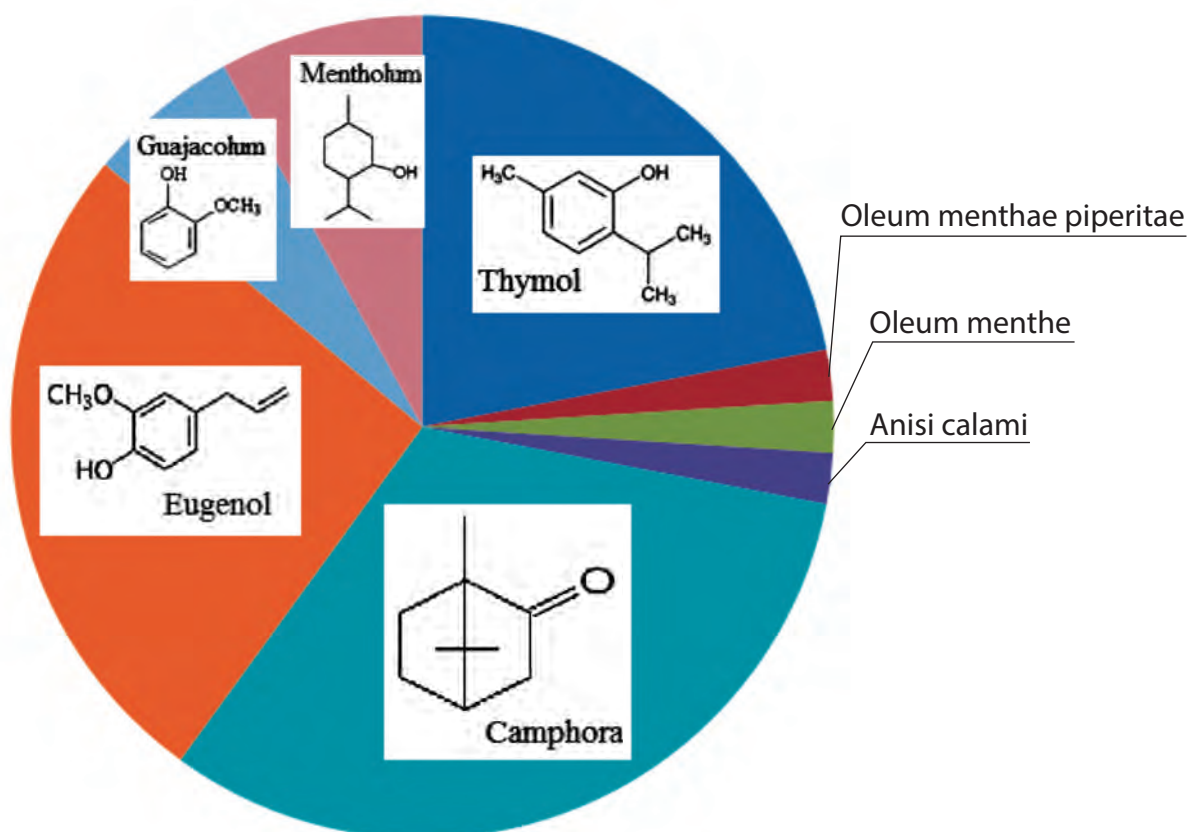
Природные компоненты	Тимол	Камфора	Эвгенол
Названия материалов	Эвгетин – цинкоксидэвгеноловый материал для пломбировки каналов	Иодотин нетвердеющая паста – средство для лечения пульпитов	Крезотин жидкость №2 – обезболивающее и антисептическое средство
		Иодотин твердеющая паста	
		Крезотин жидкость №1 – обезболивающее и антисептическое средство	

Всего проанализировано препаратов (ов) – 20

Из них содержат природные компоненты – 5 (25%)

Из них содержат более 1 природного компонента – 1





**РИС. 1.** Соотношение природных компонентов, встречающихся в различных средствах эндодонтического лечения (камфора 29%, эвгенол 27%, тимол 24%, гваякол 8%, ментол 6%, масло перечной мяты 2%, анисовое масло 2%, мятное масло 2%).

бактерий *S. mutans* [16]. При тестировании масла *Rosmarinus officinalis* L. антимикробная способность по отношению к патогенным микроорганизмам ротовой полости отдельных компонентов, в том числе и камфоры, оказалась выше, чем самого масла [17].

### Гваякол (*Guajacolum*)

Содержится в дегте преимущественно гваякового дерева (*Guaiacum officinale*). Древесный креозот, основным компонентом которого и является гваякол, в отличие от каменноугольного креозота не считается канцерогеном, поэтому лекарственные препараты, активным веществом которых он является, продаются и применяются в различных странах в течение длительного времени [18]. Гваякол используется в стоматологии при обезболивании пульпы. Обладает способностью индуцировать клеточную

пролиферацию, возможно, благодаря тому, что является мощным акцептором активных радикалов [19]. Гваякол представляет собой цитотоксическое соединение. Так, концентрация полумаксимального ингибирования ДНК клеток гваяколом, эвгенолом и тимолом оказалась равной 9,8; 0,9 и 0,5 ммоль/л, соответственно. Однако эти фенольные соединения не вызвали одонитивый разрыв ДНК в культуре фибробластов пульпы, что свидетельствует об отсутствии генотоксичности по отношению к клеткам пульпы *in vitro*. В любом случае следует осторожно использовать препараты, содержащие гваякол, с целью предупреждения преапекального и пульпозного раздражений [20]. Результаты исследования показали, что гваякол может стимулировать экспрессию генов мРНК, ассоциированных с репаративным дентиногенезом [21].

### *Эвгенол (Eugenol)*

Эвгенол содержится главным образом в эфирных маслах гвоздичного дерева (*Syzygium aromaticum* L.) – до 85%, эвгенольного базилика (*Ocimum gratissimum* L.) – 70–80%, колурии (*Coluria*) – 70–80% [22].

Эвгенол составляет основу жидкости для замешивания цинкоксидэвгенолового цемента, входит в состав девитализирующих паст, средств для антисептической обработки корневых каналов, а также препаратов для лечения пульпитов. Широкое применение эвгенола обусловлено его местнообезболивающим, антибактериальным и противовоспалительным действием [5].

При повторном лечении корневых каналов, запломбированных с использованием гуттаперчевых штифтов цинкоксидэвгеноловой пастой и AN Plus, удаление первого герметика проходило легче [23]. Такое свойство пасты, совсем нехарактерное, например, резорцинформальдегидным пломбировочным материалам, безусловно, ускоряет работу врача. Антисептическое действие пасты, обусловленное наличием эвгенола, продолжается в течение нескольких часов, что обеспечивает стерилизацию органических остатков пульпы. Известно, что пары эвгенола нарушают полимеризацию органической матрицы композита. Однако при изучении нового двойного композита, основанного на включении eugenol methacrylate monomer (EgMA) в системы смол Bis-GMA/TEGDMA, было обнаружено, что первоначально степень полимеризации оказывается ниже, чем в композите, не содержащем EgMA. При измерении через 24 часа степень отверждения с EgMA была выше, чем без него. Более того, при добавлении EgMA повышалась энтальпия реакции полимеризации, что снизило вероятность повреждения тканей ротовой полости [24]. Исследование показало, что добавление в стоматологические композиты эвгенола является вполне возможным способом

повышения антибактериальной активности полимеризуемых композиций. Так, эвгенол ингибирует рост ряда микроорганизмов, в том числе и факультативных анаэробов, выделенных из зараженных корневых каналов. В частности, была выявлена относительно высокая антимикробная активность полимеризуемых композиций в сочетании с EgMA против *E. faecalis*, *S. mutans* и *Propionibacterium acnes* [25].

### *Ментол (Mentholum)*

Содержится преимущественно в эфирных маслах мяты перечной (*Mentha piperita* L.) 45–92%, мяты полевой (*Mentha arvensis* L.), мяты длиннолистной (*Mentha longifolia* L.) [26].

Применяется в эндодонтии и в пастах при лечении периодонтитов, в девитализирующих пастах, в материалах для пломбирования каналов.

Ментол при попадании на слизистую вызывает возбуждение холодовых рецепторов, что способствует сужению поверхностных сосудов и рефлекторному расширению сосудов внутренних органов. Оказывает местнообезболивающее, антисептическое и раздражающее действие [10].

### *Масло мяты перечной*

Эфирное масло в основном состоит из L-ментола (41–65%),  $\alpha$ -пинена,  $\beta$ -пинена, L-лимонена, дипентена,  $\alpha$ -фелландрена, цинеола, пулегона, жасмона и эфиров ментола уксусной и валерьяновой кислот. Основные качества масла связаны преимущественно с высоким содержанием ментола.

### *Масло мятное (сортовая смесь)*

Состоит из эфирных масел различных видов мяты, основным компонентом которых является ментол (преимущественно *Mentha piperita* L., *Mentha arvensis* L., *Mentha longifolia* L.). Масло мяты курчавой (*Mentha crispa* L.) содержит линалоол (50–75%) и карвон

(12–13%) [26]. Линалоол обладает успокаивающим действием на нервную и сердечно-сосудистую систему. Таким образом, смесь различных масел обеспечивает комбинирование свойств БАВ, входящих в состав стоматологического материала.

### **Анисовое масло (*Anisi calami*)**

Содержится в плодах и зеленых частях аниса обыкновенного (*Pimpinella anisum* L.). Состоит главным образом из двух изомерных соединений: анетола (80–90%) и метилхавикола (10%). Обладает антисептическим действием [1].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Проанализировав материалы для эндодонтического лечения на предмет содержания природных компонентов, можно сказать, что достаточно большое количество средств (32,5%) включает в свой состав компоненты природного происхождения. Наиболее часто встречаются камфора, эвгенол и тимол. Комбинируя данные компоненты, получают широкий спектр фармакологических свойств БАВ. Достоверность содержания именно природных (или полусинтетических), а не синтетических веществ, остается неопределенной.

## **ВЫВОДЫ**

Исходя из вышеизложенных свойств природных компонентов, очевидна целесообразность применения их в составе средств эндодонтического лечения. Результаты исследований, проводимых ранее и в настоящее время, позволяют по-другому и более эффективно использовать природные компоненты. Таким образом, появляется возможность свести к минимуму нежелательные качества [24] или же повысить эффективность лечебных

свойств [12]. От источника и пути получения эфирных масел, их компонентов, гваякола зависит спектр свойств представленных на рынке продуктов, содержащих данные компоненты, что диктует необходимость стандартизации контроля качества эндодонтических препаратов наравне с лекарственными средствами.

## **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Venkateshbabu N., Anand S., Abarajithan M., Sheriff S. O., Jacob P. S., Sonia N. *Natural Therapeutic Options in Endodontics – A Review // Open Dent. J.* – 2016. – 1. – P. 214–216.
2. Botelho M. A., Nogueira N. A., Bastos G. M., Fonseca S. G., Lemos T. L., Matos F. J., Montenegro D., Heukelbach J., Rao V. S., Brito G. A. *Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippiasidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens // Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2007. – 40 (3). – P. 349–356.
3. Sharifi-Rad J., Sharifi-Rad M., Hoseini-Alfatem S. M., Iriti M., Sharifi-Rad M., Sharifi-Rad M. *Composition, Cytotoxic and Antimicrobial Activities of *Satureja intermedia* C. A. Mey Essential Oil // Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – 16 (8). – P. 17812–17825.
4. Kirzioğlu Z. *An in vitro study of the diffusibility of intracanal medicaments // Quintessence Int.* – 1990. – 21 (8). – P. 649–653.
5. Шабалина А. Э. *Разработка и совершенствование методов стандартизации стоматологических средств и материалов, содержащих эвгенол: автореф. дисс. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук.* – М., 2008. – 135 с.
6. Шилов Ю. В., Ольшанецкая Н. В. *Состав для пломбирования корневых каналов зубов // Патент России №2481817.* 2013. Бюлл. № 14.
7. Антонова Н. И., Егорова Г. Ю., Лисичкина И. Н., Шилов Ю. В. *Состав для пломбирования*

- корневых каналов зубов // Патент России №2253432. 2005. Бюлл. №16.
8. Сирак С. В., Щетинин Е. В., Ходжаян А. Б., Арутюнов А. В., Сирак А. Г., Паразян Л. А., Гевандова М. Г. Материал для пломбирования корневых каналов зубов при лечении деструктивных форм хронического периодонтита // Патент России №2569762. 2015. Бюлл. №33.
  9. Sharifzadeh A., Shokri H. Antifungal activity of essential oils from Iranian plants against fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible *Candida albicans* // *Avicenna J. Phytomed.* – 2016. – 6 (2). – P. 215–222.
  10. Турова А. Д. Лекарственные растения СССР и их применение / А. Д. Турова, Э. Н. Сапожникова. – 4-е изд. стереотип. – М.: Медицина, 1984, – 304 с.
  11. Sandra Ribeiro de Moraes, Thiago Levi Silva Oliveira, Maria Teresa Freitas Bara, Edemilson Cardoso da Conceicao, Maria Helena Rezende, Pedro Henrique Ferri, Jose Realino de Paula. Chemical Constituents of Essential Oil from *Lippiasidoides Cham. (Verbenaceae) Leaves Cultivated in Hidrolandia, Goias, Brazil* // *Hindawi Publishing Corporation. International Journal of Analytical Chemistry.* 2012.
  12. Filoche S. K., Soma K., Sissons C. H. Antimicrobial effects of essential oils in combination with chlorhexidine digluconate // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2005. – 20 (4). – P. 221–225.
  13. Subbiya A., Padmavathy K., Mahalakshmi K. Evaluation of the antibacterial activity of three gutta-percha solvents against *Enterococcus faecalis* // *Int. J. Artif. Organs.* – 2013. – 36 (5). – P. 358–362.
  14. Reddy S., Ramakrishna Y. Evaluation of antimicrobial efficacy of various root canal filling materials used in primary teeth: a microbiological study // *J. Clin. Pediatr. Dent.* – 2007. – 31 (3). – P. 193–208.
  15. Белик Л. П., Козловская Л. В., Вислович И. А. Терапия хронического пульпита временных зубов у детей методом девитальной пульпотомии // *Современная стоматология.* – 2010. – №1. – С. 59–60.
  16. Kim B. S., Park S. J., Kim M. K., Kim Y. H., Lee S. B., Lee K. H., Choi N. Y., Lee Y. R., Lee Y. E., You Y. O. Inhibitory Effects of *Chrysanthemum boreale* Essential Oil on Biofilm Formation and Virulence Factor Expression of *Streptococcus mutans* // *Evidence-based Complement. Alternat. Med.* – 2015. – 2015.
  17. Bernardes W. A., Lucarini R., Tozatti M. G., Flauzino L. G., Souza M. G., Turatti I. C., Andrade e Silva M. L., Martins C. H., da Silva Filho A. A., Cunha W. R. Antibacterial activity of the essential oil from *Rosmarinus officinalis* and its major components against oral pathogens // *Z. Naturforsch. C.* – 2010. – 65 (9-10). – P. 588–593.
  18. Kuge T., Shibata T., Willett M. S., Turck P., Traul K. A. Lack of oncogenicity of wood creosote, the principal active ingredient of Seirogan, an herbal antidiarrheal medication, in Sprague-Dawley rats // *Int. J. Toxicol.* – 2001. – 20 (5). – P. 297–305.
  19. Mimurai T., Yazaki K., Sawaki K., Ozawa T., Kawaguchi M. Hydroxyl radical scavenging effects of guaiacol used in traditional dental pulp sedation: reaction kinetic study // *Biomed. Res.* – 2005. – 26 (4). – P. 139–145.
  20. Chang Y. C., Tai K. W., Huang F. M., Huang M. F. Cytotoxic and nongenotoxic effects of phenolic compounds in human pulp cell cultures // *J. Endod.* – 2000. – 26 (8). – P. 440–443.
  21. Kato T., Shirayama K., Tsutsui T. W. Induction of mRNA expression of osteogenesis-related genes by guaiacol in human dental pulp cells // *Odontology.* – 2010. – 98 (2). – P. 165–169.
  22. Химическая энциклопедия в 5 томах. Гл. ред. Н. С. Зефирова. – М.: Большая Российская Энциклопедия, 1998. – Т. 5. – 800 с.
  23. Kanaparthi A., Kanaparthi R. The Comparative Efficacy of Different Files in The Removal of Different Sealers in Simulated Root Canal Retreatment – An In-vitro Study // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – 10 (5). – P. 130–133.

24. Almaroof A., Rojo L., Mannocci F., Deb S. A resin composite material containing an eugenol derivative for intracanal post cementation and core build-up restoration // *Dent. Mater.* – 2016. – 32 (2). – P. 149–160.
25. Дудченко Л. Г. Пряно-ароматические и пряно-вкусовые растения: Справочник / Л. Г. Дудченко, А. С. Козьяков, В. В. Кривенко. – К.: Наук. думка, 1989. – С. 161–163.

---

---

## ANALYSIS OF ASSORTMENT AND PROSPECTS FOR THE USE FOR NATURAL COMPONENTS IN THE COMPOSITION OF DENTAL ENDODONTIC MATERIALS

**A.V. Gerasimova, A.A. Luzin, O.V. Nesterova**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

*The frequency of natural components occurrence in the composition endodontic material was analyzed. The direction of using and pharmaceutical properties of camphor, thymol, eugenol, guaiacol, menthol, anise and mint oil were considered. Expediency of using natural components in endodontics was proved and besides reasons, pointing to necessity of natural components standardization in the composition of endodontic material, were given.*

**Keywords:** endodontics, standardization, thymol, eugenol, camphor, menthol, guaiacol



НЕ МОЖЕТЕ ДОБАВИТЬ ДНЕЙ К ЖИЗНИ ТЯЖЕЛО БОЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ?  
ДОБАВЬТЕ ЖИЗНИ К ИХ ДНЯМ!



ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА С ФЕНТАНИЛОМ | 72 ЧАСА КОНТРОЛИРУЕМОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ



- Эффективность сравнима с морфином<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup>
- На 65% меньше относительный риск (RR) развития констипации по сравнению с пероральным морфином<sup>4</sup>
- На 43% меньше относительный риск (RR) проявления тошноты и рвоты по сравнению с пероральным морфином<sup>4</sup>
- На 41% ниже относительный риск (RR) проявления головокружений и сонливости по сравнению с пероральным морфином<sup>4</sup>
- Минимальный риск передозировки<sup>7, 8</sup>
- Самый низкий риск злоупотребления среди наркотических анальгетиков<sup>9, 10</sup>

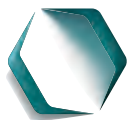
1. Ahmedzai S, Brooks D. J Pain Symptom Manage 1997;13:254-61. 2. Wong JO, et al. Acta Anaesthesiol Sin 1997;35:25-32. 3. Payne R, et al. Clin Oncol 1998;16:1588-93. 4. Yang Q, et al. J Exp Clin Cancer Res 2010;29:67. 5. Zhu YL, et al. Chin J Cancer Res 2011;23:317-22. 6. Hadley G, et al. Cochrane Database Syst Rev 2013. 7. Wagner T, et al. Poster presented at 6th Congress of European Federation of IASP. Sept. 2009. 8. Marier JF et al. Pharmacokinetics, Tolerability, and Performance of Novel Matrix Transdermal Delivery System of Fentanyl to the Commercially Available Reservoir Formulation in Healthy Subjects. J. Clin. Pharmacol. 2006; 46; 642 9. Nowak S, et al Pain Medicine 2004; 2; 59-65 10. Stephen A Bulter et al.; Harm Reduction Journal, 2006.

**Фендивия (фентанил). Сокращенная информация по применению. Торговое название препарата:** Фендивия. **МНН:** фентанил. **Лекарственная форма:** трансдермальная терапевтическая система, дозировка 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч. **Показания к применению:** хронический болевой синдром сильной и средней выраженности, требующий обезболивания наркотическими анальгетиками: боли, вызванные онкологическим заболеванием; болевой синдром неонкологического генеза, требующий многократного обезболивания наркотическими анальгетиками (например, невропатические боли, артриты и артрозы, фантомные боли после ампутации конечностей). **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам; угнетение дыхательного центра, в том числе острое угнетение дыхания; раздраженная, облученная или поврежденная кожа в месте аппликации; возраст до 18 лет; препарат не следует применять для лечения острой или послеоперационной боли, тяжелой порочения ЦНС, одновременное применение ингибиторов МАО или прием в течение 14 дней после их отмены, диарея на фоне псевдомембранозного колита, токсическая диспепсия. **Способ применения и дозы:** препарат применяется трансдермально. Активное действующее вещество высвобождается в течение 72 часов. Необходимая дозировка фентанила подбирается индивидуально и должна оцениваться регулярно после каждого применения. Трансдермальный пластырь не следует делить или разрезать. **Подробное описание способа применения содержится в инструкции по применению. Побочное действие:** наиболее опасным побочным действием является угнетение дыхания. **Очень частые:** сонливость, гиперсомния, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, запор, потливость, зуд. **Частые:** непроизвольные мышечные сокращения, гипестезия, ощущение сердцебиения, зевота, ринит, боли в области живота, хсеростомия, диспепсия, кожная реакция в месте аппликации. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью:** при хронических заболеваниях легких; внутричерепной гипертензии; опухолей мозга; черепно-мозговых травмах; брадикардии; артериальной гипотензии; почечной и печеночной недостаточности; у пациентов с печеночной или почечной коликой, в том числе в анамнезе; желчно-каменной болезни; гипотиреоз; у пожилых, истощенных и ослабленных пациентов; острых хирургических заболеваний органов брюшной полости до установления диагноза; общем тяжелом состоянии; доброкачественной гипертрофии предстательной железы; стриктурах мочеиспускательного канала; лекарственной зависимости; алкоголизме; суицидальной наклонности; гипертермии; одновременном приеме инсулина, глюкокортикостероидов, гипотензивных лекарственных средств. Препарат Фендивия относится ко II списку наркотических препаратов. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Уса́чьева, 2, стр. 1, т: (495) 933 5511, ф: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru  
Рег. номер МЗ РФ: ЛСР-005232/09-300609. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению. Дата выпуска рекламы: март 2017г.



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.



**Generium**  
Pharmaceutical

*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной  
жизни*



# Октофактор

Мороктоког альфа

Регистрационный номер: ЛП-002015 от 26.02.2013  
Торговое название препарата: Октофактор. МНН: мороктоког альфа.  
Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора  
для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество:	250 ME	500 ME	1000 ME	2000 ME
мороктоког альфа				

Вспомогательные вещества, мг:

натрия хлорид (Eur. Ph.)	36,00
сахароза (Eur. Ph.)	12,00
гистидин (Eur. Ph.)	6,00
кальция хлорид (Eur. Ph.)	1,00
полксамер 407 (Eur. Ph.)	0,40

1 флакон с растворителем содержит:  
натрия хлорида раствор 0,9 % для инъекций — 5 мл.  
Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство.  
Код АТХ: B02BD02

**Описание:** Аморфная масса от белого до белого со слегка  
желтоватым оттенком цвета.

#### Характеристика препарата:

Активное вещество препарата - рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII продуцируется модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка CHO 2H5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

#### Показания к применению:

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 18 лет и старше.  
Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

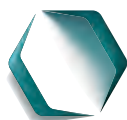
#### Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам хомячков, а также непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст младше 18 лет (опыт применения отсутствует).

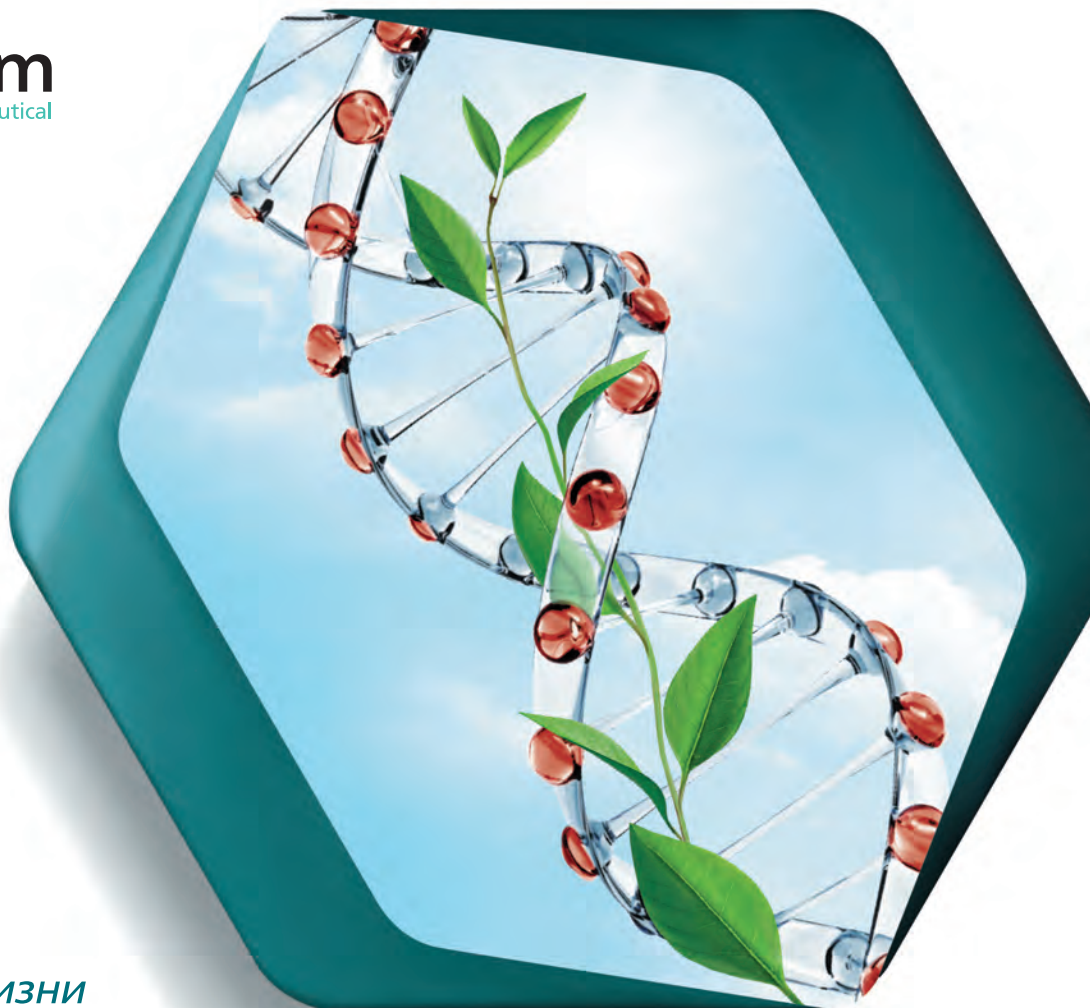
ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726  
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.  
[www.generium.ru](http://www.generium.ru)





**Generium**  
Pharmaceutical



*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни*

## Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

### Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

### Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726  
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.  
[www.generium.ru](http://www.generium.ru)



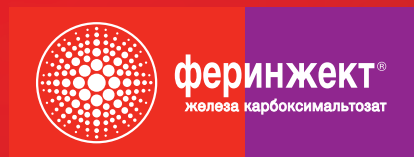
≡ Vifor Pharma

**Инновационная форма  
внутривенного железа**

**Возможность вводить  
до 1000 мг железа  
за одну короткую  
инфузию (15 мин.)  
без введения  
тест-дозы**

**Не содержит декстран**

**Оригинальный препарат  
из Швейцарии**



Искусство ферротерапии

**Сокращенная информация по применению.**

**Торговое название препарата:** Феринжект® (Ferinjekt®). **Регистрационный номер:** ЛСР-008848/10. **МНН или группировочное название:** железа карбоксимальтозат. **Активное действующее вещество:** железа карбоксимальтозат 156–208 мг; эквивалентно содержанию железа 50 мг в 1 мл. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** Железодефицитная анемия в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. **Способ применения и дозы:** Феринжект® может вводиться внутривенно капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела). Нельзя вводить внутривенно капельно 1000 мг железа (20 мл Феринжект®) более 1 раза в неделю. Феринжект® может вводиться внутривенно струйно в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; дети в возрасте до 14 лет. **С осторожностью:** Нарушение функции печени, хронические заболевания почек, пациенты на гемодиализе, получающие однократные дозы железа более 200 мг, острая и хроническая инфекция, бронхиальная астма, экзема, atopическая аллергия, натрий-контролируемая диета (1 мл препарата содержит до 5,5 мг натрия). Прекратить применение при текущей бактериемии. Феринжект® не исследовался у детей до 14 лет. **Побочное действие:** часто – головная боль, головокружение, повышение артериального давления, тошнота, реакции в области инъекции. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.

**Полная информация содержится в инструкции по применению.**

Дата выхода рекламы: март 2017 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1,  
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.

Информация для специалистов здравоохранения.  
Пер. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания.

На правах рекламы





# ЭБРАНТИЛ®

урапидил  
для внутривенного применения

**Надёжный контроль  
гипертензивных кризов**



**Сокращённая инструкция по применению медицинского препарата Эбрантил®.** Торговое название препарата: Эбрантил®. Активное вещество: урапидила гидрохлорид 5,47 мг (что соответствует 5,0 мг урапидила). **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** гипертонический криз, рефрактерная и тяжёлая степень артериальной гипертензии, управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату, аортальный стеноз, открытый Боталлов проток, возраст до 18 лет, беременность, период лактации. **С осторожностью:** пожилой возраст, нарушение функции печени и/или почек, гиповолемия. **Способ применения и дозы:** Эбрантил® вводят внутривенно струйно или путём длительной инфузии – лёжа. Гипертензивный криз, тяжёлая степень артериальной гипертензии, рефрактерная гипертензия: внутривенно 10–50 мг медленно вводят под контролем артериального давления (АД). Управляемое (контролируемое) снижение артериального давления при его повышении во время и/или после хирургической операции: непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на уровне, достигнутом с помощью внутривенного введения. **Побочное действие:** часто встречающиеся от 1 до 10 %: тошнота, головокружение, головная боль, утомляемость, протеинурия. Большинство побочных эффектов обусловлено резким падением АД и исчезает через несколько минут после применения препарата. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Полная информация по препарату – в инструкции по применению.



# Эффективное таргетное лечение мРПЖ сразу при прогрессии на АДТ\*



для приема 1 раз в день

## Зитига®

абиратерона ацетат

Каждый день - это мой день!



2,9  
ГОДА

Общая выживаемость **ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПОСЛЕ АДТ**

2,8  
ГОДА

**БЕЗ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ**

2,2  
ГОДА

От начала лечения **ДО НАЗНАЧЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ**

1,4  
ГОДА

**БЕЗ ПРИЗНАКОВ РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОГРЕССИИ**

\* Препарат Зитига® в комбинации с преднизолоном предназначен для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Зитига®

**Регистрационный номер** – ЛП 001632  
**Торговое название препарата** – Зитига®  
**Международное непатентованное название** – абиратерон  
**Лекарственная форма** – таблетки  
**Состав.** Каждая таблетка содержит: активное вещество абиратерона ацетат – 250 мг, вспомогательные вещества  
**Фармакотерапевтическая группа** – другие антагонисты гормонов и их прочие аналоги  
**Показания к применению:** Препарат Зитига® в комбинации с преднизолоном предназначен для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы  
**Противопоказания:** гиперчувствительность к активному компоненту или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции печени.  
**С осторожностью:** дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Следует с осторожностью назначать препарат Зитига® пациентам, больным раком предстательной железы с нарушением функции почек тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Зитига® у таких пациентов отсутствуют. Следует проявлять осторожность при лечении больных, состояние которых может ухудшаться при повышении артериального давления или развитии гипокalemии, например, больных с сердечной недостаточностью, с недавно перенесенным инфарктом миокарда или желудочковой аритмией; фракцией выброса левого желудочка менее 50%, сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA.  
**Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза препарата Зитига® составляет 1 г (4 таблетки по 250 мг) 1 раз в день за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Препарат Зитига® применяется вместе с низкими дозами

преднизолона. Рекомендуемая доза преднизолона составляет 10 мг/сут. **Препарат нельзя принимать с пищей.** В течение 1 часа после приема препарата не рекомендуется прием пищи. До начала лечения препаратом Зитига®, каждые 2 недели в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежемесячно следует измерять активность сывороточных трансаминаз и концентрацию билирубина. Артериальное давление, концентрацию калия в крови и степень задержки жидкости в организме следует оценивать ежемесячно. При пропуске очередной суточной дозы препарата Зитига®, преднизолона на следующий день следует принять обычную дозу пропущенного препарата. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется. Препарат Зитига® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени, и только в том случае, если польза от лечения явно перевешивает возможный риск. Препарат Зитига® нельзя назначать пациентам с нарушениями функции тяжелой степени. Если в ходе лечения препаратом у пациентов развились признаки гепатотоксичности (повышение активности аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы или концентрации билирубина в 3 раза превышающей верхнюю границу нормы), терапию следует немедленно прекратить до полной нормализации показателей функции печени. Повторную терапию у пациентов с нормализовавшимися показателями функции печени можно начать с уменьшенной дозы 500 мг (две таблетки) один раз в день. В этом случае контроль активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина должен осуществляться, как минимум, каждые две недели в течение трех месяцев, а затем – ежемесячно. Если признаки гепатотоксичности возникают при приеме дозы 500 мг, терапию препаратом Зитига® следует прекратить. Если у пациентов в любой

период терапии развивается тяжелая форма гепатотоксичности (активность аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы превышает верхнюю границу нормы в 20 раз), препарат Зитига® следует отменить, повторное назначение препарата у таких пациентов невозможно.  
**Побочное действие:** нежелательными явлениями при лечении препаратом Зитига® являются периферические отеки, гипокalemия, повышение артериального давления, инфекции мочевыводящих путей, гематурия, сепис, увеличение активности аспартатаминотрансферазы, увеличение активности аланинаминотрансферазы, диспепсия, переломы (за исключением патологических переломов), сердечная недостаточность, в том числе острая сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, уменьшение фракции выброса левого желудочка, стенокардия, аритмия, фибрилляция предсердий, тахикардия, инфаркт миокарда, недостаточность функции надпочечников, гипертриглицеридемия, аллергический пурпура, рабдомиолиз, миопатия, диарея, кожная сыпь.  
**Передозировка:** данные о передозировке препаратом Зитига® ограничены. При передозировке прием препарата прекратить, проводить общие поддерживающие мероприятия, включая контроль аритмии и функции печени.  
**Особые указания:** препарат Зитига® может вызвать повышение артериального давления, гипокalemии и задержку жидкости из-за повышения концентрации минералокортикоидов вследствие ингибирования фермента CYP17. Перед началом применения препарата Зитига® следует скорректировать гипокalemии и повышение артериального давления. При развитии клинических симптомов бина должен осуществляться, как минимум, каждые две недели и признаков, позволяющих предположить нарушение функции печени, следует немедленно измерить активность сывороточных трансаминаз и уровень билирубина сыворотки. Коррекция дозы препарата Зитига® в случае развития нарушений функции печени, а также алгоритм возобновления терапии с рекомендациями по последующему мониторингу печеночных проб приведены в разделе «Способ применения и дозы». **Препарат Зитига® не предназначен для применения у женщин.** При приеме абиратерона необходимо соблюдать эффективные меры контрацепции. При отмене преднизолона следует проявлять осторожность и контролировать признаки недостаточности функции коры надпочечников. Если применение препарата Зитига® продолжается после отмены глюкокортикостероидов, то следует контролировать появление симптомов избытка минералокортикоидов. У пациентов, получающих преднизолон при развитии стрессовых ситуаций может потребоваться повышенная доза глюкокортикостероидов перед, во время и после стрессовой ситуации. Безопасность и эффективность одновременного назначения препарата Зитига® и цитотоксической химиотерапии не установлены. Зитига® содержит 1 ммоль (27,2 мг) натрия в каждой дозе (четыре таблетки), что необходимо принимать во внимание при лечении пациентов, получающих диету с контролируемым содержанием натрия.  
**Внимание на вождение автомобиля и работу с механизмами:** препарат Зитига® не влияет или оказывает ничтожно малое влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами.  
**Условия хранения:** при температуре не выше 30°C. Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.  
**Условия отпуска из аптек:** По рецепту.  
**Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2. Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58



По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращайтесь в представительство компании Янссен, фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2, тел. 8 (495) 755-83-57, факс 8 (495) 755-83-58; бесплатный номер для России 8-800-700-88-10. [www.janssencil.ru](http://www.janssencil.ru)

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТУ ПРЕПАРАТА ЗИТИГА® (ZYTIKA®) ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

# Для «железного» здоровья беременных пациенток\*

- Восстановление уровня гемоглобина и запасов железа<sup>1-2</sup>
- Хорошая переносимость<sup>1-2</sup>
- Высокая приверженность к лечению<sup>1-2</sup>



\* Для пациентов с железодефицитной анемией, латентным дефицитом железа и повышенной потребностью в железе<sup>3</sup>.

\*\* Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии) составляет 3–5 месяцев до нормализации содержания гемоглобина<sup>3</sup>.

1. Ortiz R et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:1347–1352.
2. Ortiz R et al. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2012; 25(2): 206.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Мальтофер®.

Сокращенная инструкция по применению

**Торговое название:** Мальтофер® (Maltofer®). МНН или группировочное название: железа (III) гидроксид полимальтозат. Активное действующее вещество: железа (III) гидроксид полимальтозат. **Лекарственная форма:** таблетки жевательные. **Показания к применению:** лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, донорства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. Перегрузка железом. Нарушение утилизации железа. Анемия, не связанная с дефицитом железа. Детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Мальтофер® следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Мальтофер®, таблетки жевательные 100 мг можно разжевывать или глотать целиком. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей старше 12 лет и взрослых:** от 100 до 300 мг железа (1–3 таблетки) в сутки в течение 3–5 месяцев до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить в течение нескольких недель в дозе для лечения дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** от 200 до 300 мг железа (2–3 таблетки) в сутки до достижения нормального содержания гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить как минимум до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возросших в связи с беременностью потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии у детей старше 12 лет и взрослых:** по 100 мг (1 таблетка) в сутки в течение 1–2 месяцев. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень частые ( $\geq 1/10$ ): изменение цвета кала; частые ( $\geq 1/100, < 1/10$ ): диарея, тошнота, диспепсия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Особые указания:** предполагается, что прием препарата Мальтофер® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 жевательная таблетка содержит 0,04 хлебных единиц.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выпуска рекламы: февраль 2017 г.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1.

Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.

Рег. удостоверение: П N 011981/03 от 11.10.2011 г.





## 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](mailto:journal@humanhealth.ru)

**Статьи, оформление которых не соответствует правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлегией.**

# Алзепил

Донепезил таб. 5 и 10 мг, № 28



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ<sup>1</sup>

1. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, М. 2010;256 с.



Перед назначением препарата  
ознакомьтесь с полным текстом инструкции  
по медицинскому применению

**Показания к применению.** Симптоматическое лечение деменции Альцгеймеровского типа легкой, средней и тяжелой степени. **Противопоказания.** Гиперчувствительность (в т.ч. к производным пиперидина). Беременность и период лактации. Детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных). **С осторожностью:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, нарушения ритма сердца, общая анестезия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, одновременный прием НПВП, холиноблокаторов или др. ингибиторов холинэстеразы. **Беременность и период лактации.** Опыта применения препарата во время беременности и в период лактации нет. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. Поэтому применение во время беременности противопоказано, в случае необходимости приема препарата в период лактации, необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **Особые указания.** После прекращения лечения наблюдается постепенное уменьшение действия Алзепила®, сведений о синдроме «отмены» в случае резкого прекращения приема препарата нет. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат рекомендуется принимать вечером перед сном. Лечение начинают с приема 5 мг один раз в день и продолжают в течении не менее 4 нед. чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии. Через 1 мес дозу препарата Алзепил® можно повысить до 10 мг один раз в день, что является максимальной суточной дозой. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, а также с нарушением функции почек не нуждаются в изменении схемы лечения, т.к. эти состояния не влияют на клиренс донепезила. **Побочные эффекты.** Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, редко: синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада. Со стороны центральной нервной системы и периферической нервной системы: часто: обморок\*, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, мышечные судороги, бессонница, галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение, нечастые: судорожные припадки\*, редко: экстрапирамидные симптомы. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень частые: диарея, тошнота, частые: рвота, диспепсия, анорексия, желудочно-кишечные расстройства, нечастые: кровотечения из желудочно-кишечного тракта, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Со стороны почек, органов мочевого выделения и печени: часто: недержание мочи, редко: нарушение функции печени, в том числе гепатит. Со стороны кожи и подкожной ткани: частые: сыпь, кожный зуд. Прочее: боль различной локализации, «простуда». \* При обследовании пациентов с обмороками или судорожными припадками следует учитывать возможность сердечной блокады. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению**

РУ: ЛП-000228

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС». Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



ALZ\_M\_1\_15

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >