



Технический Комитет по  
Стандартизации ТК 450  
«Лекарственные Средства»

## **ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**





## Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

*В 2018 году нам исполнилось 5 лет. Первый серьёзный рубеж для нового научно-практического журнала, который мы прошли вместе с нашим редакционным составом и партнерскими организациями. За отчетный срок нам удалось войти в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Мы отражены в РИНЦ, а также скрупулезно работаем для будущего индексирования в известных международных базах данных. Начиная с 2019 года запланирован выпуск англоязычной версии и более широкого привлечения к сотрудничеству европейских специалистов. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.*

*С уважением,*

*Главный редактор, профессор*

*А.А. Маркарян*

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

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661  
от 10 апреля 2013 года

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

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

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

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

**Корректор:**

Дидевич Алексей Владимирович

**Верстка:**

Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22

8 (926) 917 61 71

E-mail: journal@humanhealth.ru

www.humanhealth.ru

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

Издательство

РООИ «Здоровье человека»

E-mail: izdat@humanhealth.ru

**Полиграфическое сопровождение:**

типография

«Московский печатный двор»

Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,

www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.

Заказ №2602-19

# ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

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

## Главный редактор



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

## Заместители главного редактора



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



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

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Арзамасцев Е.В., д.м.н., профессор (Москва)  
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>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ, НАЗНАЧАЕМОМ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ, ПО ТРЕБОВАНИЯМ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОПЕЙ</b>	<b>4</b>
П.Б. Лубсандоржиева, Е.В. Ферубко, Т.Д. Даргаева	
<b>АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ, ФОРМИРУЮЩИХ СТРУКТУРУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ</b>	<b>16</b>
Д.А. Белогорцев, Н.М. Бат, Н.А. Губриева	
<b>СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ПРЕДПРИЯТИЯ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК НЕОБХОДИМОСТЬ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ВЫПУСКАЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ</b>	<b>24</b>
А.Е. Феофилова, А.В. Фотеева, Н.Б. Ростова	
<b>ПРИМЕНЕНИЕ ЙОДОМЕТРИИ И АЛКАЛИМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «МЕТАПРОЗОЛЬ»</b>	<b>35</b>
Т.Г. Евстафьева, Н.С. Бессонова, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко	
<b>ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ IN VITRO ТАБЛЕТОК С СИЛДЕНАФИЛОМ</b>	<b>42</b>
И.А. Савченко, И.Н. Корнеева, Е.А. Лукша, В.В. Подгурская	
<b>ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИИ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-ПИРРОЛИН-2-ОНА</b>	<b>48</b>
Т.И. Ярыгина, Ю.Н. Карпенко, О.Е. Саттарова	
<b>ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ИЗОЛИКВИРИТИГЕНИНА ПО ОТНОШЕНИЮ К КЛЕТКАМ ОПУХОЛЕВОГО И НЕОПУХОЛЕВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ</b>	<b>53</b>
С.И. Павлова, Н.А. Андреева, В.Б. Хобракова	
<b>ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА СУХОГО <i>FERULOPSIS HYSTRIX</i></b>	<b>63</b>
С.М. Салчак, Я.Г. Разуваева, К.Д. Аракчаа, А.А. Торопова, З.Г. Самбуева, И.Г. Николаева	
<b>КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИБУПРОФЕНА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ</b>	<b>69</b>
Е.А. Ситникова, Е.П. Рогожникова, С.Г. Марданлы, В.А. Киселева	
<b>ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ЛАПЧАТКИ ПРЯМОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ЕГО ОСНОВЕ</b>	<b>75</b>
Д.В. Веселова, Л.П. Лежнева, А.М. Темирбулатова, А.А. Чахирова	

# CONTENTS

---

---

<b>THE COMPARATIVE ANALYSIS OF INDICATORS OF QUANTITATIVE DEFINITION OF ACTIVE INGREDIENTS IN THE MEDICINAL VEGETABLE RAW MATERIALS APPOINTED AT DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM ACCORDING TO REQUIREMENTS OF SOME PHARMACOPOEIAS</b>	<b>4</b>
<b>P.B. Lubsandorzheva, E.V. Ferubko, T.D. Dargaeva</b>	
<b>ANALYSIS OF THE CONDITION OF THE INTERACTION OF ORGANIZATIONS FORMING THE STRUCTURE OF THE MEDICINAL PROVISION OF TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE KRASNODAR REGION</b>	<b>16</b>
<b>D.A. Belogortsev, N.M. Bat, N.A. Gubrieva</b>	
<b>THE RISK MANAGEMENT SYSTEM OF THE ENTERPRISE-MANUFACTURER OF DRUGS AS THE NEED TO ENSURE THE QUALITY OF THE PRODUCTS</b>	<b>24</b>
<b>A.Ye. Feofilova, A.V. Foteeva, N.B. Rostova</b>	
<b>APPLICATION OF IODOMETRY AND ALKALIMETRY IN THE ANALYSIS OF THE «METAPROZOL» SOFT MEDICINE FORM</b>	<b>35</b>
<b>T.G. Evstafieva, N.S. Bessonova, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko</b>	
<b>THE INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY OF IN VITRO TABLETS WITH SILDENAFIL</b>	<b>42</b>
<b>I.A. Savchenko, I.N. Korneeva, E.A. Luksha, V.V. Podgurskaya</b>	
<b>SUBSTANCE QUALITY CONTROL OF A NEW BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVE OF 3- PYRROLINE-2-ON</b>	<b>48</b>
<b>T.I. Yarygina, J.N. Karpenko, O.E. Sattarova</b>	
<b>ISOLIQUIRITIGENIN CYTOTOXICITY AGAINST TO TUMOR AND NON-TUMOR CELLS</b>	<b>53</b>
<b>S.I. Pavlova, N.A. Andreeva, V.B. Khobrakova</b>	
<b>PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF FERULOPSIS HYSTRIX DRY EXTRACT</b>	<b>63</b>
<b>S.M. Salchak, Ya.G. Razuvaeva, K.D. Arakchaa, A.A. Toropova, Z.G. Sambueva, I.G. Nikolaeva</b>	
<b>IBUPROFEN QUANTIFICATION TO INCREASE THE SHELF LIFE OF THE DRUG</b>	<b>69</b>
<b>E.A. Sitnikova, E.P. Rogozhnikova, S.G. Mardanly, V.A. Kiseleva</b>	
<b>TECHNOLOGICAL RESEARCH IN THE DEVELOPMENT OF POTENTILLA RECTA L. EXTRACT OF DRY AND DRUG FORM ON ITS BASIS</b>	<b>75</b>
<b>D.V. Veselova, L.P. Lezhneva, A.M. Temirbulatova, A.A. Chakhirova</b>	

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ, НАЗНАЧАЕМОМ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ, ПО ТРЕБОВАНИЯМ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОПЕЙ

**П.Б. Лубсандоржиева**, доктор фарм. наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ, [brunsic@mail.ru](mailto:brunsic@mail.ru)

**Е.В. Ферубко**, канд. мед. наук, зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ «ВИЛАР»), г. Москва

**Т.Д. Даргаева**, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела стандартизации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ «ВИЛАР»), г. Москва

Представлены результаты сравнительного анализа методов количественного определения действующих веществ в лекарственном растительном сырье, назначаемом при лечении заболеваний органов пищеварения, по требованиям российской, европейской, японской, аюрведической, китайской (Гонконг) фармакопей. Для стандартизации сырья с антимикробными, вяжущими, ветрогонными, противовоспалительными, обволакивающими, противоязвенными, спазмолитическими, желчегонными, слабительными, кровоостанавливающими, гепатопротекторными, возбуждающими аппетит свойствами применяются спектрофотометрические, титриметрические, хроматографические (ВЭЖХ и ГЖХ) методы. Установлено, что в рассматриваемых фармакопеях используется унифицированный подход к стандартизации (эфирные масла, глицирризиновая кислота, антоцианы), а в иных случаях отличительными особенностями является выбор действующих веществ для разработки методик анализа различного химического класса и стандартных образцов. Современное

развитие фармации подразумевает постепенное замещение спектрофотометрических методов анализа общего содержания группы веществ хроматографическими методами анализа доминирующих и маркерных веществ в фармакопеях.

**Ключевые слова:** фармакопея, лекарственное растительное сырье, методы количественного определения

Заболеваниям органов пищеварения присуща хронизация патологического процесса, что предусматривает длительное применение лекарственных средств. С этой точки зрения высокое качество лекарственных средств, обеспечивающее эффективность фитотерапии при лечении заболеваний органов пищеварения, приобретает важное значение. Неизменное качество, обеспечивающее воспроизводимость фармакотерапевтических эффектов растительных препаратов, может обеспечить только их соответствие требованиям нормативных документов, разработанных на современном уровне науки и техники.

Лекарственное растительное сырье (ЛРС), включенное в Фармакопею РФ XIV издания (ГФ РФ XIV), применяемое для лечения заболеваний органов пищеварения, можно разделить на группы ЛРС по их фармакологическим свойствам: антимикробные, вяжущие, ветрогонные, противовоспалительные (плоды черемухи, черники, фенхеля, укропа, корневища лапчатки прямостоячей, змеевика, кровохлебки лекарственной, соплодия ольхи, трава зверобоя), обволакивающие (семена льна, корни алтея), противоязвенные (плоды облепихи, кориандра, листья подорожника, корни солодки, цветки календулы), спазмолитические (цветки ромашки, трава красавки), желчегонные (цветки пижмы обыкновенной, бессмертника песчаного, листья мяты перечной, столбики с рыльцами кукурузы, плоды шиповника), слабительные (листья сенны, плоды жостера слабительного, корни ревеня, кора крушины), кровоостанавливающие (листья крапивы, трава горца перечного), гепатопротекторы (плоды расторопши пятнистой), горечи (корни одуванчика, листья вахты трехлистной, трава золототысячника зонтичного, корневища аира болотного, трава полыни горькой) [1].

Уровень стандартизации ЛРС по действующим веществам в ГФ РФ неуклонно растет, за последние два десятилетия проводятся целенаправленные исследования по совершенствованию методов стандартизации ЛРС. Актуальной проблемой современной отечественной фармации стала гармонизация методов стандартизации ЛРС в ГФ РФ с фармакопеями стран ЕАЭС [2] в рамках единого экономического пространства. По аналогии с европейскими странами, имеющими единую фармакопею, страны Тихоокеанского региона – Китай, Южная Корея, Вьетнам, Япония – начали процесс гармонизации фармакопей традиционных медицинских систем [3]. Во многих работах проведен обзор фармакогностических методов анализа ЛРС в фармакопеях [2,4,5]. Наиболее информативным

изданием из крупных фармакопей в открытом доступе является Фармакопея китайской медицины в издании Гонконга [6], в которой большинство методик стандартизации ЛРС разработано с использованием ВЭЖХ или ГЖХ методов, с идентификацией маркерных и мажорных соединений.

**Цель** данной работы – рассмотреть методы стандартизации (количественное определение действующих веществ) ЛРС, применяемых для лечения заболеваний органов пищеварения в Государственной фармакопее РФ (ГФ РФ XIV изд.) в сравнительном аспекте с европейской (EU 8.0, 9.0), японской (JP 17-е изд.), аюрведической (API) и китайской (CP) фармакопеями.

В табл. 1 приведены данные о методах количественного определения (МКО) действующих веществ ЛРС, для которых имеются фармакопейные статьи в двух и более фармакопеях, в иных случаях приводятся данные о других видах того же рода [1,6–10].

Приведенные в табл. 1 данные свидетельствуют о том, что подходы к стандартизации ЛРС носят противоречивый характер как с точки зрения используемого стандартного вещества, так и в плане нормируемого показателя. Из рассматриваемых видов для корней солодки совпадает выбор стандартного вещества – глицирризиновой кислоты в фармакопейных статьях большинства стран, для плодов расторопши пятнистой – флаволигнанов, норма содержания которых различна, такая же картина с МКО плодов черники. Норма содержания суммы алкалоидов в пересчете на гиосциамин в траве красавки в ГФ XIV и EU 8.0 одинаковое (не менее 0,3–0,35%), хотя методы определения разные (СФ и титриметрия), в Японской фармакопее определяют содержание гиосциамина (не менее 0,4%) более точным методом ВЭЖХ.

Наиболее гармонизированы методы стандартизации эфиромасличного ЛРС, что связано, возможно, с большей востребованностью эфиромасличного сырья в мировой экономике в области фитотерапии, косметической

### МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Наименование растительного сырья	Метод количественного определения (МКО), действующие вещества (определяемое вещество или стандартное вещество для пересчета): норма их содержания, в %, не менее				
	ГФ РФ XIV	EU 8.0	JP 17	API	СР
Трава зверобоя прдырявлен-ного – herba hyperici – <i>Hypericum perforatum</i> L., <i>H. maculatum</i> Grantz	СФ, сумма флавоноидов (рутин): 1,5	СФ, сумма гиперидинов (гиперидин): 0,08	–	–	<i>H. japonica</i> , ВЭЖХ, сумма изокверцитрина и кверцитрина: 0,53
Корневища зме-евика rhizomata bistortae – <i>Polygonum bistorta</i> , <i>P. carneum</i>	ТМ, ДВ (таннин): 15,0	СФ, таннины (пирогаллол): 3,0	–	–	ВЭЖХ, хлоро-геновая к-та: 0,10; ЭВ (вода): 29,0; ЭВ (спирт): 21,0
Корневища и кор-ни кровохлебки лекарственной – rhizomata et radices sanguisorbae – <i>Sanguisorba officinalis</i> L.	ТМ, ДВ (таннин): 14,0	СФ, таннины (пирогаллол): 5,0	–	–	ВЭЖХ, ziу-Glcl: 1,5; ziу-Glcll: 0,091; ЭВ (вода): 30,0; ЭВ (спирт): 32,0
Плоды черники – fructus myrtilli – <i>Vaccinium myrtillus</i> L.	СФ, антоцианы (антоцианин-3-О-глюкозид): 0,5	СФ, антоцианы (антоцианин-3-О-глюкозид): 0,3	–	–	–
Плоды фенхеля – fructus foeniculi – <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	ЭМ: 3,0	ЭМ: 40 mL/kg; в ЭМ фенхон: 15,0; анетол: 60,0	–	ЭМ: 1,4; ЭВ (вода): 1,0; ЭВ (спирт): 4,0	–
Корни алтея – radices althaeae – <i>Althaea officinalis</i> L., <i>A. armeniaca</i> Tell.	ЭВ (вода): 15,0	МКО отсутствует	–	ЭВ (вода): 21,0; ЭВ (спирт): 8,0	–
Корни одуванчика- radices taraxaci – <i>Taraxacum officinale</i> Wigg.	ЭВ (вода): 40,0	МКО отсутствует	–	–	–

## Продолжение таблицы 1

Наименование растительного сырья	Метод количественного определения (МКО), действующие вещества (определяемое вещество или стандартное вещество для пересчета): норма их содержания, в %, не менее				
	ГФ РФ XIV	EU 8.0	JP 17	API	СР
Листья вахты трехлистной – folia <i>menyanthidis trifoliatae</i> – <i>Menyanthes trifoliata</i> L.	СФ, сумма флавоноидов (рутин): 1,0	МКО отсутствует	–	–	–
Трава золототысячника – herba <i>centaurii</i> – <i>Centaurium erythraea</i> Rafn., <i>C. pulchellum</i> (Sw) Druce	СФ, сумма ксантонов (алпизарин): 0,9	МКО отсутствует	–	–	–
Корневища аира болотного – rhizomata <i>calami</i> – <i>Acorus calamus</i> L.	ЭМ: 2,0 (цельное), 1,5 (изм.)	–	–	ЭМ: 2,0; ЭВ (вода): 16,0; ЭВ (спирт): 9,0	<i>A. tatarinowii</i> ЭМ: 1,0; ГЖХ, α-азарон в ЭМ: 0,076
Трава полыни горькой – herba <i>artemisiae absinthii</i> – <i>Artemisia absinthium</i> L.	ЭМ: 0,2; СФ, сумма флавоноидов (рутин): 0,3; ЭВ (70% спирт): 20,0	ЭМ: 2,0 mL/kg	<i>A. capillaris</i> (цветки), ЭВ (спирт): 15,0; <i>A. princeps</i> , <i>A. montana</i> (листья), ЭВ (спирт): 16,0	–	<i>A. annua</i> , ГЖХ (артемизинин): 0,046; <i>A. argui</i> , листья, ГЖХ (кариофиллен оксид (0,036); <i>A. scoparia</i> , ВЭЖХ (хлорогеновая кислота): 0,5
Листья подорожника – folia <i>Plantaginis majoris</i> – <i>Plantago major</i> L.	ГМ, ПС: 12,0; ЭВ (70% спирт): 20,0	<i>P. lanceolata</i> : СФ, сумма о-дигидроксикоричных кислот (актеозид): 1,5	<i>P. asiatica</i> : ЭВ (спирт): 14,0	–	<i>P. asiatica</i> , <i>P. depressa</i> : ВЭЖХ, общее содержание (плантамайозид, актеозид): 0,11
Корни солодки голой – radices <i>Glycyrrhiza glabra</i> L., <i>G. uralensis</i> L.	СФ (глицирризиновая к-та): 6,0	ВЭЖХ, 18β-глицирризиновая к-та: 4,0	ВЭЖХ, глицирризиновая к-та: 2,5	ЭВ (вода): 20,0; ЭВ (спирт): 10,0	<i>G. uralensis</i> , <i>G. inflata</i> : ВЭЖХ, глицирризиновая к-та: 2,0; ликвиритин: 1,0

Наименование растительного сырья	Метод количественного определения (МКО), действующие вещества (определяемое вещество или стандартное вещество для пересчета): норма их содержания, в %, не менее				
	ГФ РФ XIV	EU 8.0	JP 17	API	СР
Плоды кориандра – fruits <i>Coriandrum sativum</i> L.	ЭМ (цельное сырье): 0,5	–	–	ЭМ: 0,3; ЭВ (вода): 19,0; ЭВ (спирт): 10,0	–
Цветки календулы лекарственной – flores calendulae – <i>Calendula officinalis</i> L.	СФ, сумма флавоноидов (рутин): 1,0; ЭВ (вода): 35,0; ЭВ (70% спирт): 35,0	СФ, флавоноиды (гиперозид): 0,4	–	–	–
Цветки ромашки аптечной – flores chamomillae – <i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauschert ( <i>Matricaria chamomilla</i> L.)	ЭМ: 0,3 (изм.); СФ, сумма флавоноидов (рутин): 1,2; ЭВ (вода): 18,0	ГЖХ, ЭМ: 4,0 mL/kg; ВЭЖХ, сумма флавоноидов (апигенин-7-глюкозид): 0,25	–	–	–
Листья мяты перечной – folia menthae piperitae – <i>Mentha piperita</i> L.	ЭМ: 1,0 (цельное), 0,8 (изм.); сумма флавоноидов (лютеолин): 0,6	ЭМ: 12,0 mL/kg	<i>M. arvensis</i> : ЭМ: 0,4 mL (из 50,0 г сырья)	–	–
Плоды шиповника – fructus rosae – <i>Rosa</i> sp.	СФ, АК: 0,2; сумма каротиноидов (β-каротин): 300 мг%; сумма флавоноидов (рутин): 0,4	СФ, АК: 0,3	<i>R. multiflora</i> , МКО отсутствует	<i>R. sentifolia</i> , МКО отсутствует	<i>R. laevigata</i> Michx., ВЭЖХ, (+) – катехин: 0,039
Расторопша пятнистая, плоды – silybi mariani fructus – <i>Silybum marianum</i>	ВЭЖХ, сумма флаволигнаны (силибин): 2,4; жирное масло: 15,0; ЭВ (80% спирт): 4,0	ВЭЖХ, силибинин: 1,5	–	–	–

Окончание таблицы 1

Наименование растительного сырья	Метод количественного определения (МКО), действующие вещества (определяемое вещество или стандартное вещество для пересчета): норма их содержания, в %, не менее				
	ГФ РФ XIV	EU 8.0	JP 17	API	СР
Листья сенны – <i>folia cennae – Cassia acutifolia</i> Del.	СФ, сумма агликонов антраценового ряда (хризофановая к-та): 1,35	СФ, сумма гидроксиантраценгликозидов (сеннозид В): 2,5	–	–	–
Корни ревеня – <i>radices Rhei – Rheum palmatum L. var tanguticum</i> Maxim.	СФ, сумма производных антрацена (франгулоэмодин): 2,0	СФ, сумма гидроксиантраценпроизводных (реин): 2,2	ВЭЖХ, сеннозид А: 0,25	–	ВЭЖХ, общее содержание (эмодин, алоэ-эмодин, хризофанол, реин, фисцион): 1,5
Кора крушины – <i>cortex frangulae – Frangula alnus</i> Mill. ( <i>Rhamnus frangula</i> L.)	СФ, сумма антрагликозидов (франгулин А, или истизин): 4,5	СФ, сумма глюкофрангулинов (глюкофрангулин А): 7,0	–	–	–
Листья крапивы – <i>folia urticae – Urtica dioica</i> L.	СФ, сумма оксикоричных к-т (хлорогеновая к-та): 0,3	ВЭЖХ, сумма кофеилаб-лочныхк-т (хлорогеновая к-та): 0,3	–	–	–
Трава красавки – <i>herba belladonnae, herba atropae belladonnae – Atropa belladonna</i> L.s.l.	ТМ, сумма алкалоидов (гиосцимин): 0,35; но не более 0,4; листья: 0,3	Листья, ТМ, сумма алкалоидов (гиосцимин): 0,3	Корни, ВЭЖХ (гиосцимин): 0,4	–	–

Примечание: знак «–» означает отсутствие данных; АК – аскорбиновая кислота, ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ГЖХ – газожидкостная хроматография; ГМ – гравиметрия, ДВ – дубильные вещества, МКО – метод количественного определения; СФ – спектрофотометрия, ТМ – титриметрия, ПС – полисахариды, ЭВ – экстрактивные вещества, ЭМ – эфирные масла

и пищевой промышленности. По некоторым видам эфиромасличного сырья существуют согласованные международные требования к рекомендуемому составу (плоды кориандра, листья мяты перечной и др.) [11], нормируемые

показатели и наличие веществ – маркеров в хроматографическом профиле. Сравнительное изучение критериев стандартизации ЛРС и эфирного масла, регламентируемых фармакопеями стран ЕАЭС (РФ, Казахстан, Беларусь)

и Европейского союза (ЕС), показало, что в ГФ XIII отсутствует такой важный параметр, как хроматографический профиль с указанием маркеров [5]. В ГФ РФ XIV этот пробел устранен для плодов фенхеля: на хроматограмме (ГЖХ) ЭМ плодов требуется идентификация фенхона и анетолы по временам удерживания.

Для корневищ аира болотного в ГФ РФ XIV так и не появилось требование ограничения содержания в ЭМ  $\beta$ -азарона, обладающего сильным абортивным, аллергическим и канцерогенным действием. С учетом процессов глобализации и предотвращения проникновения заведомо токсичного сырья на российский рынок представляется актуальным предусматривать в нормативных документах такие ограничения.

Стандартизация слабительных средств (листья сенны, корни ревеня, кора крушины) проведена по содержанию антраценпроизводных, но используются разные стандартные вещества для пересчета в СФ методиках – хризофановая кислота, франгулоэмодин, глюкофрангулин А, сеннозид В, реин, в методиках ВЭЖХ – сеннозид А, эмодин, алоэ-эмодин, фисцион, хризофанол. Нормы содержания антраценпроизводных, определяемые СФ методом в листьях сенны, в фармакопеях РФ и Евросоюза отличаются почти в 2 раза (1,35 и 2,5% соответственно).

Для корней алтея лекарственного, одуванчика, для которых характерно большое содержание водорастворимых полисахаридов (ПС), отсутствуют методики их количественного определения в ГФ РФ XIV и EU 8.0. За последнее десятилетие российскими учеными были предложены ВЭЖХ методика качественного и количественного определения связанных сахаров полисахаридного комплекса [12] и антрон-серный метод определения суммы полисахаридов в корнях алтея, листьях подорожника, а также резорциновый метод определения глюкофруктозанов в пересчете на фруктозу в корнях одуванчика лекарственного.

Существующие фармакопейные методы (гравиметрический, пикриновый, фенол-серный, карбазольный) по аналитической характеристике, безопасности, правильности результатов не соответствуют современным требованиям [13].

В настоящее время стандартизация ЛРС, содержащих фенольные соединения, является одной из нерешенных в полной мере проблем отечественной фармации. Гармонизация методических и методологических подходов к анализу особенно актуальна для ЛРС, содержащих флавоноиды, которые имеют статус второй группы действующих веществ во многих видах ЛРС, включая эфиромасличное сырье: цветки пижмы обыкновенной, цветки ромашки аптечной, листья мяты перечной, трава полыни горькой [14].

Нерешенным вопросом можно считать стандартизацию листьев подорожника. Российскими учеными для листьев подорожника большого были предложены СФ методики определения суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид, являющийся одним из основных флавоноидов [15], и в пересчете на байкалин [16], ВЭЖХ/МС методика определения иридоидов – каталпола и аукубина – как маркерных веществ в листьях подорожника большого и п. ланцетного [17]. В фармакопеях EU 8,0, JP, API, CP применяются другие виды подорожника, для стандартизации которых используются стандартные вещества: актеозид, кофеоилфенилэтаноидный гликозид – плантамайорозид. Очевидно, что и флавоноиды, и иридоиды наряду с полисахаридами определяют фармакотерапевтический эффект листьев подорожника и их количественное содержание должно характеризовать качество этого сырья.

С развитием фармакологии выявляются дополнительные фармакологические свойства у многих растений. Так, трава зверобоя, используемая в РФ в качестве противовоспалительного, антимикробного и вяжущего средства, используется как источник для получения

антидепрессантных средств в Европе и стандартизируется по содержанию гиперцицинов. Гиперицин, гиперфорин, гиперозид, бисапигенин, содержащиеся в траве зверобоя, проявляют антидепрессантный эффект, что не было подтверждено для рутина, по содержанию которого стандартизируется этот вид сырья в ГФ РФ XIV [18]. В РФ используется 2 вида зверобоя, и для стандартизации зверобоя продырявленного предложена СФ методика определения флавоноидов с использованием расчетного показателя поглощения, учитывающего количественное соотношение двух главных флавоноидов – гиперозида и рутина, для травы зверобоя пятнистого – использование стандартного образца гиперозида как доминирующего флавоноида [19]. По данным [20], предложенный в качестве определяемого вещества бисапигенин [18] характерен лишь для зверобоя продырявленного.

Цветки календулы лекарственной являются одним из наиболее изученных видов ЛРС в химическом и фармакологическом аспекте. За последние 10 лет (2008–2018 гг.) было опубликовано более 200 статей и обзоров по химии и фармакологии цветков календулы лекарственной (поиск в системе Scopus по ключевым словам *calendula officinalis flower*, дата обращения 04.12.2018). И тем не менее для этого вида сырья до сих пор нет согласованных данных о маркерных флавоноидах, в качестве стандартного вещества для расчета количества флавоноидов предлагается рутин (ГФ РФ XIV). С использованием метода ВЭЖХ выявлено, что преобладающими флавоноидами в цветках календулы являются производные изорамнетина – тифанеозид, нарциссин, изорамнетин-3-О-(6"-ацетил)-β-D-глюкопиранозид, из производных кверцетина – мангаслин и календофлавобиозид, и для характеристики сырья предложены СФ методика определения суммы флавоноидов (не менее 1,2%) и фенилпропаноидов (не менее 0,2%) с предварительной очисткой извлечения

на колонке с полиамидом и ВЭЖХ методика идентификации флавоноидов [21,22]. Проблема стандартизации цветков календулы – в малодоступности маркерных веществ – нарциссина, тифанеозида и др., для расчета количества суммы флавоноидов в пересчете на них необходимы количественные значения удельных показателей поглощения при выбранных аналитических длинах волн. Такие данные в отечественной литературе пока отсутствуют.

Цветки ромашки – один из наиболее популярных видов сырья на мировом рынке как источник эфирного масла с высоким содержанием хамазулена – технологического артефакта, применяемого не только в лечебных целях, но и в парфюмерии, пищевой промышленности в качестве ароматизатора. Проведен сравнительный анализ методов стандартизации цветков ромашки в ГФ РФ XIII, европейской, британской, американской (США) фармакопеех [23]. Для второй группы действующих веществ ромашки – флавоноидов – российскими учеными предложены: СФ методика определения водорастворимых флавоноидов [24], ВЭЖХ методика определения космосина [25]. В последней работе смягчены жесткие условия щелочного гидролиза ацилированных производных апигенина – основных компонентов флавоноидного состава цветков ромашки, учитывается преобладание в сумме флавоноидов апигенина-7-О-(4"-ацетил-6"-малонил)-глюкопиранозид, его малодоступность, и вследствие этого – выбор более коммерчески доступного космосина в качестве определяемого вещества [25].

В научной литературе, как и в фармакопейных статьях разных стран (табл. 1), нет единого мнения об основных действующих веществах корневищ и корней кровохлебки лекарственной, и фармакологические исследования последних лет сосредоточены на выяснении механизма противовоспалительного, противоопухолевого, антилипогенного

действия и вклада отдельных веществ, экстрактов и очищенных фракций в эти эффекты [26–28]. Известно, что основные компоненты корневищ и корней кровохлебки лекарственной – тритерпеновые гликозиды (зиюгликозиды I и II) и таннины (sanguin H-6) – оказывают противоопухолевую активность, индуцируя апоптоз, прерывая клеточный цикл, ингибируют пролиферативный онкогенез [26]. Наиболее эффективную антилипогенную активность в опытах с 3T3-L1 клетками *in vitro* без проявления цитотоксичности показала этилацетатная фракция корневищ и корней кровохлебки лекарственной, и основные компоненты фракции – изорамнетин-3-O-D-глюкуронид и эллаговая кислота – обладали такой активностью [27]. Таким образом, столь ценный спектр фармакологических эффектов корневищ и корней кровохлебки лекарственной обусловлен тритерпеновыми сапонинами, эллаготанинами, флавоноидами, что подразумевает наличие нескольких методик стандартизации.

Хлорогеновая кислота используется в качестве стандартного вещества при определении содержания гидроксикоричных кислот (ГКК) в листьях крапивы в ГФ РФ XIV и EU 8.0 (кофеоляблочные кислоты), в корневищах змеевика (ВЭЖХ метод) в Фармакопее РФ, содержание ГКК в листьях подорожника в EU 8.0 рассчитывают в пересчете на актеозид (табл. 1). В дополнение к фармакопейной статье для листьев крапивы российскими учеными предложен СФ метод определения хлорофилла в одной пробе с ГКК [29], и, учитывая, что хлорофилл вносит существенный вклад в фармакотерапевтический эффект хлорофиллсодержащих препаратов крапивы, такой подход представляется рациональным.

ВЭЖХ анализ 67 видов ЛРС и пищевых видов на содержание ГКК показал, что некоторые виды ЛРС отличаются высоким их содержанием и ГКК могут быть индикаторными веществами для травы крапивы двудомной (кофеоляблочная кислота), листьев мяты перечной

(розмариновая кислота), корней одуванчика лекарственного (цикориевая кислота) [30]. Известно, что фенольные кислоты могут оказывать благоприятное воздействие на ЖКТ до абсорбции, защищая органы пищеварения от канцерогенных веществ, высвобождаемых из пищевой матрицы, затем они метаболизируются в кишечнике и печени, теряя окислительно-восстановительный потенциал [31,32]. Следует отметить, что из-за повсеместного распространения фенольных кислот в растениях, вовлеченности их в процессы первичного и вторичного метаболизма природных соединений в качестве предшественников рассматривание этого класса соединений как основной группы действующих веществ, обеспечивающих фармакотерапевтическую эффективность растительных средств, не выдерживает критики.

Внедрение методов ВЭЖХ, ВЭЖХ/МС открывает возможности пересмотра существующих подходов к стандартизации ЛРС, более точного выбора стандартного вещества из числа доминирующих соединений. Так, последние исследования показали, что доминирующим антраценпроизводным соединением листьев кассии остролистной является не реин, а близкий к нему по хроматографической подвижности, физико-химическим и спектральным характеристикам 1,7-дигидрокси-3-карбоксиянтрахинон, также в фенольном комплексе доминируют 8-O-β-D-глюкопиранозид торахризона и кемпферол-3-O-гентиобиозид, имеющие диагностическое значение [14].

## ВЫВОДЫ

Сравнительное изучение методов количественного определения действующих веществ в лекарственном растительном сырье по методикам, изложенным в некоторых фармакопеях, показало, что используется

унифицированный подход к стандартизации (эфирные масла, глицирризиновая кислота, антоцианы), а в иных случаях отличительными особенностями является выбор действующих веществ для разработки методик анализа различного химического класса и стандартных образцов. Современное развитие фармации подразумевает постепенное замещение спектрофотометрических методов анализа общего содержания группы веществ хроматографическими методами анализа доминирующих и маркерных веществ в фармакопеях.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственная фармакопея РФ XIV издания. – М., 2018. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopoeia-14-izdaniya/>
2. Мусеев Д.В. Экспериментально-теоретическое обоснование условий переработки, хранения и определения сроков годности лекарственного растительного сырья: дисс. ... доктора фарм. наук. – Витебск, 2017. – 421 с.
3. *Comparative studies on Pharmacopoeial definitions, requirements and information for crude drugs among FNN member countries in 2007 (reorganized edition with explanatory notes of tables / The Sub-Committee I of the Western Pacific regional forum for the harmonization of herbal medicines (FNN)* [Электронный ресурс]. FNN\_compar\_table\_with\_intro\_ver1\_20110414
4. Duțu L.E. *Pharmacognostic methods for analysis of herbal drugs, according to European Pharmacopoeia // Promising Pharmaceuticals. Dr. Purusotam Basnet (Ed.), In Tech.* – 2012. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.intechopen.com/books/promising-pharmaceuticals/pharmacognostic-methods-for-analysis-of-herbal-drugs-according-to-european-pharmacopoeia>
5. Тернинко И.И., Нгуен Тхи Хай Иен. Критерии стандартизации лекарственного растительного сырья в фармакопеях стран ЕАЭС и ЕС // *Фармация.* – 2016. – Т. 65, №8. – С. 5–8.
6. *Hong Kong Chinese Materia Medica standarts* [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.cmd.gov.hk/hkcmms/vol1/index\\_eng.html](http://www.cmd.gov.hk/hkcmms/vol1/index_eng.html)
7. *The Ayurvedic Pharmacopoeia of India. Vol. I-V.* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://ayush.gov.in/sites/default/files/>
8. *European Pharmacopoeia.* – 8th ed. – Strasbourg: EDQM Council of Europe. – 2014.
9. *European Pharmacopoeia.* – 9th ed. – 2017. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://online6.edqm.eu/ep900/>
10. *Japanese Pharmacopoeia 17th edition. English version / The Ministry of health, labour and welfare.* – 2016. – 2643 pp. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17\\_REV\\_1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17_REV_1.pdf) (дата обращения: 27.12.2018)
11. Войткевич С.А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии. – М.: Пищевая промышленность, 1999. – 282 с.
12. Голубева И.С. Исследования по стандартизации сырья и препаратов алтея: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. – М., 2009. – 26 с.
13. Оленников Д.Н. Структурно-функциональное исследование биополимеров растительного и базидиального происхождения и совершенствование методов их анализа: дисс. ... доктора фарм. наук. – Улан-Удэ, 2012. – 310 с.
14. Куркин В.А., Авдеева Е.В., Куркина А.В. и др. Актуальные аспекты стандартизации видов лекарственного растительного сырья, включенных в Государственную фармакопею РФ XIII издания // *Известия Самарского научного центра РАН.* – 2016. – Т. 18, №2 (3). – С. 730–736.

15. Соснина С.А. Сравнительное фармакогно- стическое изучение, стандартизация сы- рья и препаратов видов рода *Plantago* L.: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Пермь, 2009. – 25 с.
16. Оленников Д.Н., Самуэльсен А.В., Танха- ева Л.М. Подорожник большой (*Plantago major* L.). Химический состав и примене- ние // Химия растительного сырья. – 2007. – №2. – С. 37–50.
17. Жогова А.А. Разработка методик иденти- фикации и определения содержания ири- доидов в лекарственном растительном сырье: дисс. ... канд. фарм. наук. – 2015. – М. – 166 с.
18. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Зими- на Л.Н. Антидепрессантная активность препаратов травы зверобоя // Фарма- ция. – 2010. – №5. – С. 40–41.
19. Зимица Л.Н., Куркин В.А., Рыжов В.М. Срав- нительное исследование компонентно- го состава травы фармакопейных видов зверобоя методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Химия растительного сырья. – 2013. – №1. – С. 205–208.
20. Кащенко Н.И. Фитохимическое исследова- ние и совершенствование методов стан- дартизации цветков и травы календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.): ав- тореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Улан-Удэ, 2014. – 22 с.
21. Olennikov D.N. Isoramnetin and quercetin de- rivatives as anti-acetylcholinesterase principles of marigold (*Calendula officinalis*) flowers and preparations // International Journal of mo- lecular sciences. – 2017. – Vol. 18, №8. – P. 1685. doi: 10.3390/ijms 18081685
22. Загоруйко Е.Ю., Ожигова М.Г. Подхо- ды к стандартизации цветков ромаш- ки аптечной (*Chamomilla recutita* flores) в российской и зарубежных фармакопеях // Фармация и фармакология. – 2017. – Т. 5, №2. – С. 135–149.
23. Хазиев Р.Ш., Тынчерова А.А. Стандар- тизация цветков ромашки аптечной по содержанию водорастворимых флаво- ноидов // Вопросы биологической, медицин- ской и фармацевтической химии. – 2013. – №5. – С. 16–20.
24. Кащенко Н.И., Оленников Д.Н. Количествен- ный анализ флавоноидов в цветках ро- машки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.) методом микроколоночной ВЭЖХ-УФ // Хи- мия растительного сырья. – 2016. – №4. – С. 107–115.
25. Jang E., Inn K.-S., Jang Y.P. et al. Phytothera- peutic activities of *Sanguisorba officinalis* and its chemical constituents: A review // American Journal of Chinese Medicine. – 2018. – Vol. 46, №2. – P. 299–318.
26. Im S.H., Wang Z., Lim S.S. et al. Bioactivity-guid- ed isolation and identification of anti-adipogen- ic compounds from *Sanguisorba officinalis* // Pharmaceutical Biology. – 2017. – Vol. 55 (1). – P. 2057–2064.
27. Su X.D., Ali I., Arooj M. et al. Chemical constitu- ents from *Sanguisorba officinalis* L. and their inhibitory effects on LPS-stimulated pro-inflam- matory cytokine production in bone marrow- derived dendritic cells // Archives of Pharmacal Research. – 2018. – Vol. 41 (5). – P. 497–505.
28. Коломиец Н.Э., Калинкина Г.И., Сапроно- ва Н.Н. Стандартизация листьев крапи- вы двудомной // Фармация. – 2011. – №6. – С. 22–24.
29. Медведев Ю.В. Исследование содержания фенолокислот в лекарственном и пище- вом растительном сырье методом ВЭЖХ: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – М., 2010. – 24 с.
30. Heleno S.A., Martins A., Queiros M.J. R. P., Fer- reira I.C. F. R. Bioactivity of phenolic acids: Me- tabolites versus parent compounds: a review // Food Chemistry. – 2015. – Vol. 173. – P. 501–513.
31. Lafay S., Gil-Izquierdo A. Bioavailability of phe- nolic acids // Phytochem. Rev. – 2008. – Vol. 7. – P. 301–311.

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF INDICATORS OF QUANTITATIVE DEFINITION OF ACTIVE INGREDIENTS IN THE MEDICINAL VEGETABLE RAW MATERIALS APPOINTED AT DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM ACCORDING TO REQUIREMENTS OF SOME PHARMACOPOEIAS

**P.B. Lubsandorzhieva<sup>1</sup>, E.V. Ferubko<sup>2</sup>, T.D. Dargaeva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS, Ulan-Ude, Russia

<sup>2</sup> All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

*In article results of comparative analysis of methods of quantitative definition of active substances in the medicinal plant raw materials appointed at treatment of diseases of digestive system according to requirements Russian, European, Japanese, Ayurvedic, Chinese (Hong Kong) pharmacopeias are provided. Spectrophotometric, titrimetric, chromatographic (HPLC and GC) methods are applied to standardization of raw materials with the antimicrobial, knitting, carminative, antiinflammatory, enveloping, antiulcerogenic, spasmolytic, cholagogue, laxative, styptic, hepatoprotective, orexigenic properties. It is established that in the considered pharmacopeias the unified approach to standardization is used (essential oils, glycyrrhizic acid, anthocyanins), and in other cases distinctive features is the choice of active ingredients for development of techniques of the analysis of various chemical class and standard samples. Modern development of pharmacy means gradual replacement of spectrophotometric methods of the analysis of the general keeping of group of substances with chromatographic methods of the analysis of the dominating and marker substances in pharmacopeias.*

**Keywords:** pharmacopoeia, medicinal plant raw materials, methods of quantitative definition

УДК 616-002.5:615.03:470.620

## АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ, ФОРМИРУЮЩИХ СТРУКТУРУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

**Д.А. Белогорцев**, аспирант кафедры фармации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «КубГУ»), г. Краснодар

**Н.М. Бат**, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «КубГУ»), г. Краснодар

**Н.А. Губриева**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «КубГУ»), г. Краснодар

Приведена структура организаций, взаимодействующих в системе лекарственного обеспечения больных туберкулезом в Краснодарском крае. Внешняя среда структуры формируется Министерством здравоохранения Российской Федерации и заводами – производителями противотуберкулезных лекарственных препаратов, осуществляющими организационные мероприятия по лекарственному обеспечению и поставки лекарственных препаратов в край. Внутреннюю среду объединяют Министерство здравоохранения Краснодарского края; медицинские организации – противотуберкулезные диспансеры и их филиалы, отделения, кабинеты, осуществляющие организационные мероприятия, лечение стационарных и амбулаторных больных; противотуберкулезные санатории, осуществляющие реабилитационное лечение больных туберкулезом; фармацевтические оптовые и аптечные организации, осуществляющие обеспечение медицинских организаций, санаториев и больных лекарственными препаратами. По результатам анализа предложена модель организационной функциональной взаимосвязи организаций, входящих в структуру лекарственного обеспечения больных туберкулезом в Краснодарском крае.

**Ключевые слова:** противотуберкулезные лекарственные препараты, противотуберку-

лезные диспансеры, фармацевтические организации

Лекарственное обеспечение больных туберкулезом является одним из приоритетных направлений в системе здравоохранения России. В наше время уровень лекарственного обеспечения больных туберкулезом зависит от качества коммуникативных взаимодействий организаций, входящих в данную систему [1–4]. Анализ состояния организационной структуры системы лекарственного обеспечения больных туберкулезом в Краснодарском крае (далее – КК) является актуальным для установления организации доступности назначения лекарственных препаратов и лечения стационарных и амбулаторных больных туберкулезом в крае.

**Цель** исследования: установление функциональной взаимосвязи организаций, входящих в структуру лекарственного обеспечения больных туберкулезом в Краснодарском крае.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе исследования использованы данные статистической отчетности ГБУЗ

«Медицинский информационно-аналитический центр» Министерства здравоохранения Краснодарского края, показатели медицинских и фармацевтических организаций края. Для проведения анализа использованы ситуационный и группировочный методы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале нашего исследования нами проведено ранжирование организаций, осуществляющих лекарственное обеспечение больных туберкулезом, по принадлежности к внешней и внутренней среде края.

Внешнюю среду края формирует Министерство здравоохранения Российской Федерации (далее – Минздрав России) и заводы – производители лекарственных препаратов. Минздрав России является федеральным органом исполнительной власти, и положением, утвержденным постановлением правительства

РФ от 19.06.2012 №608, на Минздрав России возложены функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере обращения лекарственных средств, организации профилактики заболеваний, в том числе заболеваний туберкулезом. Кроме того, Минздрав России осуществляет функции государственного заказчика федеральных целевых программ; организует деятельность по предоставлению медицинской реабилитации и долечиванию в санаторно-курортных учреждениях после оказания специализированной медицинской помощи [5].

От заводов – производителей и их консигнационных складов в России через фармацевтические (оптовые) организации края осуществляются поставки в КК противотуберкулезных лекарственных препаратов (далее – ПТЛП) (рис. 1).

Анализ полученных результатов показал, что поступающие в край ЛП

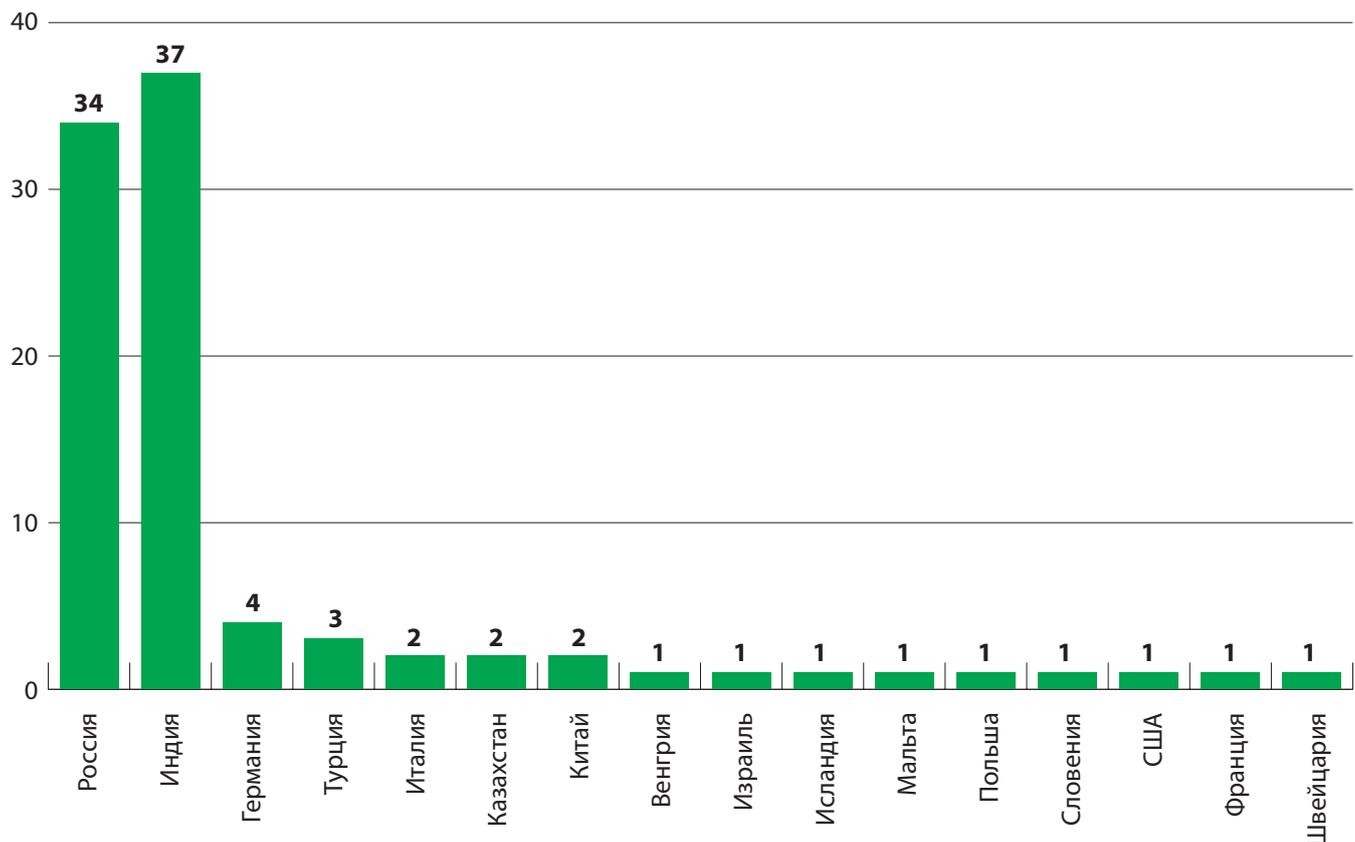


РИС. 1. Страны – производители противотуберкулезных лекарственных препаратов

противотуберкулезного действия выпускают-ся 94 заводами-производителями, в том числе 34 отечественных и 60 зарубежных из 15 стран (Индия – 37, Германия – 4, Турция – 3, Италия, Китай, Казахстан – по 2, остальные страны – по 1 заводу). Данными заводами производится 190 торговых наименований ПТЛП, в том числе: в России – 85; Индии – 75; Германии – 8; Республике Беларусь – 4; Китае, Казахстане, Италии и Турции – по 2; в остальных странах – по 1 торговому наименованию.

Внутреннюю среду Краснодарского края по организации обеспечения больных туберкулезом лекарственными препаратами формируют функционально взаимодействующие между собой организации: Министерство здравоохранения Краснодарского края (далее – МЗ КК), медицинские организации (противотуберкулезные диспансеры и их филиалы, отделения и кабинеты больниц),

противотуберкулезные санатории, фармацевтические оптовые и аптечные организации.

Постановлением главы администрации (губернатора) КК от 28.06.2012 №742 регламентировано осуществление МЗКК полномочий государственного управления и координации деятельности в области охраны здоровья населения в крае, организации обеспечения граждан лекарственными препаратами для медицинского применения, разработки и реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; организации специализированной медицинской помощи в медицинских организациях подведомственных МЗКК государственных унитарных предприятий, государственных учреждений здравоохранения [6].

Далее проведенный анализ действующих нормативных документов, регламентирующих виды медицинских и аптечных организаций,

Таблица 1

### АНАЛИЗ ОРГАНИЗАЦИЙ, ОКАЗЫВАЮЩИХ МЕДИЦИНСКУЮ И ЛЕКАРСТВЕННУЮ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

№ п/п	Наименование медицинской организации, месторасположение	Стационар		Аптека
		круглосуточный	дневной	
		количество коек		
<b>Обслуживающие взрослое население</b>				
1	ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ КК, г. Краснодар	540	65	Аптека ГЛФ
1.1	филиал, г. Горячий ключ	25	0	
1.2	филиал, Красноармейский р-н, ст. Новомышастовская	170	0	
1.3	филиал, г. Приморско-Ахтарск	15	10	
1.4	филиал, ст. Выселки	20	10	
2	ГБУЗ «Армавирский противотуберкулезный диспансер» МЗ КК, г. Армавир	160	30	Аптека ГЛФ
2.1	филиал, г. Курганинск	70	0	
2.2	филиал, Отрадненский р-н, ст. Попутная	25	5	

Окончание таблицы 1

№ п/п	Наименование медицинской организации, месторасположение	Стационар		Аптека
		круглосуточный	дневной	
		количество коек		
3	ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 1» МЗ КК, г. Сочи	211	15	Аптека ГЛФ
3.1	филиал, г. Туапсе	0	10	
4	ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 4» МЗ КК, г. Кропоткин	109	16	Аптека ГЛФ
4.1	филиал, Гулькевичский район, пос. Красносельский	48	12	
4.2	филиал, Тбилисский, р-н, с. Шереметьевская	45	0	
5	ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 6» МЗ КК, г. Белореченск	60	15	Аптека ГЛФ
5.1	филиал, г. Апшеронск, ул. Юдина, 40	75	20	
5.2	филиал, г. Усть-Лабинск	45	8	
6	ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 7» МЗ КК, г. Ейск	50	0	Аптека ГЛФ
6.1	филиал, Каневской р-н, ст. Новоминская	95	0	
6.2	филиал, ст. Старощербиновская	90	0	
6.3	филиал, Куцевский р-н, ст. Шкуринская	30	0	
6.4	филиал, ст. Староминская	30	0	
7	ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №12» МЗ КК, г. Славянск-на-Кубани	60	10	Аптека ГЛФ
7.1	филиал, г. Темрюк	70	10	
7.2	филиал, амбулаторное отделение: г. Крымск, стационар с. Кеслерово	60	0	
8	ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №23» МЗ КК, г. Новороссийск	200	0	Аптека ГЛФ
8.1	филиал, г. Геленджик	75	0	
Итого:		2378	236	8
<b>Обслуживающие детское население</b>				
9	ГБУЗ «Специализированная клиническая детская инфекционная больница», туберкулезное отделение, г. Краснодар	70	0	Аптека ГЛФ
Итого:		70	0	1

обслуживающих стационарных и амбулаторных больных, показал, что приказом Минздрава России от 06.08.2013 №529н утверждена номенклатура противотуберкулезных медицинских организаций: специализированная противотуберкулезная больница (в том числе детская), противотуберкулезный диспансер [7], а также приказом Минздрава России от 27.07.2010 №553н утверждены виды аптечных организаций: аптека, аптечный пункт [8] (данном приказом не регламентируется специализация аптечных организаций согласно номенклатурной специализации медицинских организаций).

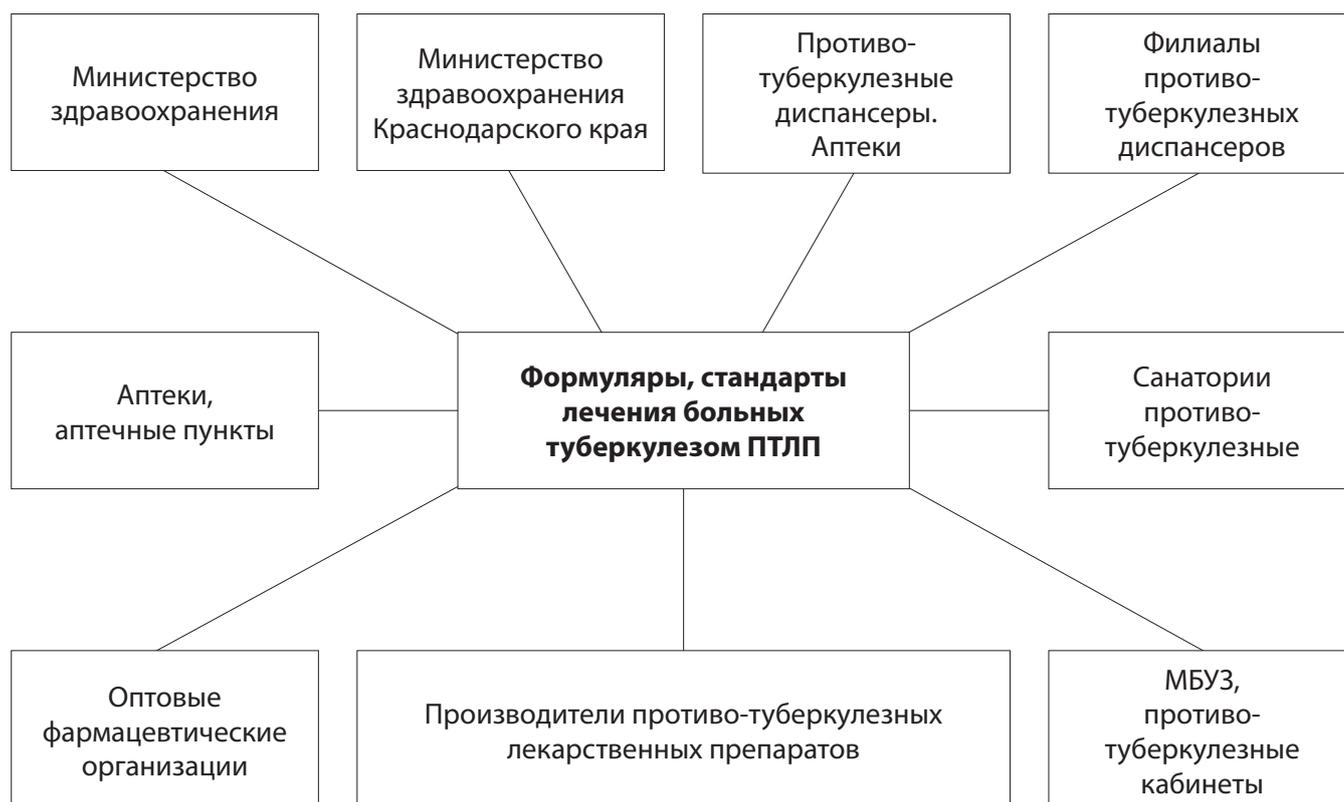
В процессе исследования полученные показатели за 2017 год по медицинским и аптечным организациям края нами ранжированы: по наименованиям, месторасположению, по видам стационаров, количеству коек и наличию в структуре диспансера аптечных организаций (табл. 1).

Установлено, что в КК функционирует 8 противотуберкулезных диспансеров и 18 их филиалов, обслуживающих взрослое население. Географическое расположение противотуберкулезных диспансеров (табл. 1) позволяет судить о равномерности их расположения в крае, доступности для больных и существенно облегчает посещение больных близкими людьми. В противотуберкулезных диспансерах имеются стационарное (круглосуточный, дневной) и амбулаторное отделения. Всего в противотуберкулезных диспансерах насчитывается 2614 койко-мест, в том числе круглосуточный стационар на 2378 коек, дневной стационар на 236 коек. Для лечения заболеваний туберкулеза у детей от 0 до 17 лет при государственном бюджетном учреждении здравоохранения (ГБУЗ) «Специализированная клиническая детская инфекционная больница» организовано противотуберкулезное отделение на 70 койко-мест, действует аптечная организация для обеспечения детей

ПТЛП. На 01.01.2018 г. численность пациентов с заболеванием туберкулезом, состоящих на учете в медицинских организациях, составило: 5351 взрослого населения, средняя длительность лечения 86,7 дня (2,9 мес.), численность детей – 457, средняя длительность пребывания детей в стационаре составила 98,6 дней (3,3 мес.) [9].

Также установлено, что при 8 противотуберкулезных диспансерах организованы аптеки готовых лекарственных форм и в целях большей доступности для населения края в 47 муниципальных округах КК при муниципальных бюджетных учреждениях здравоохранения (МБУЗ) организованы противотуберкулезные кабинеты [9], осуществляющие амбулаторный прием пациентов, выписывающие бесплатные рецепты больным для получения ПТЛП в аптечных организациях, обслуживающих льготные категории граждан.

Анализ результатов исследования показал, что на территории края для реабилитации больных организованы 6 противотуберкулезных санаториев на 962 койко-мест, в том числе для взрослого населения – 1 на 300 койко-мест, для детей – 5 на 662 койко-мест: ГБУЗ МЗ КК «Детский санаторий «Ласточка» для лечения туберкулеза всех форм» на 175 коек (г. Геленджик, п. Кабардинка), ГБУЗ МЗ КК «Детский санаторий для больных туберкулезом «Горный воздух» на 180 коек (г. Сочи, п. Лоо), ГБУЗ «Детский санаторий для больных и инфицированных туберкулезом «Василек» на 105 коек (г. Краснодар, п. Белозерный), филиал ГБУЗ «Детский санаторий для больных и инфицированных туберкулезом «Василек» на 60 коек (г. Краснодар, п. Пашковский), ФГБУ «Детский противотуберкулезный санаторий «Пионер» на 142 койки (г. Сочи, п. Совет-Квадже), ФГБУ «Туберкулезный санаторий «Голубая бухта» для взрослых на 300 коек (г. Геленджик). В 2017 году число взрослого населения, размещенного



**РИС. 2.** Структура модели организаторской системы лекарственного обеспечения больных туберкулезом в Краснодарском крае

в санаториях, составило 3232 человека, средняя длительность пребывания в санатории – 25 дней. В детских санаториях прошли реабилитацию 2537 человек, средняя длительность пребывания в санатории составила 77,4 дня [9]. Противотуберкулезные санатории обеспечиваются ПТЛП через оптовые и аптечные организации края.

Установлено, что логистические поставки в край от заводов – производителей ПТЛП осуществляются в основном дистрибьюторами – оптовыми организациями (данные на 01.01.2019 г.): ГУП КК «Кубаньфармация», ЗАО «Центр внедрения «Протек-30», ЗАО «НПК Катрен», ООО «Биофарма», ООО «Профарм», ЗАО «Корал-Мед», ООО «Медстайл».

По результатам проведенных исследований нами составлена функциональная структура организаций (модель организаторской) в системе лекарственного обеспечения больных туберкулезом в КК, рис. 2.

## ВЫВОДЫ

Нами установлена функциональная взаимосвязь организаций, входящих в структуру лекарственного обеспечения больных туберкулезом в КК. Внешняя среда структуры формируется Министерством здравоохранения Российской Федерации и заводами – производителями противотуберкулезных лекарственных препаратов. Внутреннюю среду объединяют Министерство здравоохранения Краснодарского края; медицинские организации – противотуберкулезные диспансеры и их филиалы, отделения, кабинеты; противотуберкулезные санатории; фармацевтические оптовые и аптечные организации. По результатам анализа предложена модель организаторской функциональной взаимосвязи организаций, входящих в структуру лекарственного обеспечения больных туберкулезом в Краснодарском крае.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бат Н.М. Организационная структура лекарственного обеспечения больных туберкулезом в Адыгее / Н.М. Бат, Р.С. Скулкова // Фармация. – 2004. – Т. 53, №4. – С. 22–24.
2. Бат Н.М. Современные проблемы организации лекарственной помощи больным туберкулезом в Северо-Кавказском районе / Н.М. Бат // Кубанск. науч. мед. вестн. – 2004. – №1 (68). – С. 9–15.
3. Бат Н.М. Теоретические основы формирования системы управления на региональном уровне качеством лекарственной помощи больным туберкулезом: дисс. ... доктора фарм. наук. – Пятигорск: ГОУ ВПО ПГФА, 2004. – 280 с.
4. Панова И.С. Внедрение новой модели лекарственного обеспечения в практику противотуберкулезной службы / Панова И.С. // Медицинская наука и образование Урала. 2016. Т. 17. №2 (86). С. 95–98.
5. Об утверждении положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации: Постановление правительства Российской Федерации от 19.06.2012 №608 (ред. 10.01.2019). [Электронный ресурс] <http://www.consultant.ru/>
6. О Министерстве здравоохранения Краснодарского края: Постановление главы администрации (губернатора) Краснодарского края от 28.06.2012 №742 (ред. 10.01.2019). [Электронный ресурс] <http://www.minzdravkk.ru/>
7. Об утверждении номенклатуры медицинских организаций: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.08.2013 №529н (ред. 10.01.2019). [Электронный ресурс] <http://www.consultant.ru/>.
8. Об утверждении видов аптечных организаций: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.07.2010 №553н (ред. 10.01.2019). [Электронный ресурс] <http://www.consultant.ru/>
9. Данные ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Министерства здравоохранения Краснодарского края за 2017 год (ред. 10.01.2019). [Электронный ресурс] <http://www.miackuban.ru/>

---



---

## ANALYSIS OF THE CONDITION OF THE INTERACTION OF ORGANIZATIONS FORMING THE STRUCTURE OF THE MEDICINAL PROVISION OF TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE KRASNODAR REGION

**D.A. Belogortsev, N.M. Bat, N.A. Gubrieva**  
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

*The structure of organizations interacting in the system of drug supply of tuberculosis patients in the Krasnodar region is shown. The external environment of the structure is forming by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation and manufacturers of anti-tuberculosis drugs, respectively, carrying out organizational measures for drug supply and supply of drugs to the region). The internal environment is united by the Ministry of Healthcare of Krasnodar region; medical organizations – anti-tuberculosis dispensaries and their branches, departments, offices, carrying out organizational measures, treatment*

*of inpatient and outpatient patients; anti-tuberculosis sanatoriums, carrying out rehabilitation treatment of tuberculosis patients; pharmaceutical wholesale and pharmacy organizations, providing medical organizations, sanatoriums and patients with medicines. Based on the results of the analysis, a model of the organigram of the functional relationship of organizations included in the structure of drug supply of tuberculosis patients in the Krasnodar region is suggested.*

**Keywords:** anti-tuberculosis drugs, anti-tuberculosis dispensaries, pharmaceutical organizations

УДК 338.242.2:614.272

## СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ПРЕДПРИЯТИЯ-ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК НЕОБХОДИМОСТЬ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ВЫПУСКАЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ

**А.Е. Феофилова**, начальник отдела по работе с регуляторными органами, ООО «Парма Клиникал», [nutamds@mail.ru](mailto:nutamds@mail.ru)

**А.В. Фотева**, канд. мед. наук, генеральный директор ООО «Парма Клиникал», [a.foteeva@parmaclinical.ru](mailto:a.foteeva@parmaclinical.ru)

**Н.Б. Ростова**, доктор фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, профессор кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, [n-rostova@mail.ru](mailto:n-rostova@mail.ru)

В статье определяется необходимость применения риск-ориентированного подхода управления качеством на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата – от фармацевтической разработки до выхода препарата на рынок. Описаны стадии процесса управления рисками. Сформулированы риски на примере процесса государственной регистрации ЛП. Для выявления причин возникновения рисков в процессе государственной регистрации ЛП был использован метод причинно-следственной диаграммы (Cause-Effect Diagram, CED), или диаграмма Исикавы.

Приведенные в статье данные по формулированию риска, выявлению ряда причин его возникновения с помощью статистического метода качественной оценки (CED) позволяют разработать план реагирования на риски, содержащий перечень обоснованных мер воздействия на риск. В статье показано, что риск-ориентированный подход в компании должен быть применен для всех организационных процессов, включая стратегическое планирование и процессы управления проектами и изменениями.

**Ключевые слова:** система управления рисками, риск-ориентированная модель, каче-

ство лекарственного препарата, реестр значимых рисков

Современная государственная политика в части лекарственной безопасности в РФ направлена на поддержку и защиту интересов отечественных производителей лекарственных средств (далее ЛС), которая выражается в ряде мер на различных этапах создания лекарственных препаратов (далее ЛП): от фармацевтической разработки до регистрации, обеспечивающей выход ЛС на рынок. Текущий уровень развития науки, информационных технологий диктует высокие стандарты качества ЛП, оптимальное использование которых позволяет добиться конкурентного преимущества и занять лидирующие позиции для компаний, занимающихся разработкой, регистрацией и производством ЛП.

Российские фармацевтические производители как для достижения этих целей, так и для устойчивой эффективности своей деятельности в современных условиях государственной регламентации сферы обращения ЛС, конкурентных отношений и процессе перехода

в ЕАЭС становятся динамично развивающимися объектами.

Несмотря на определенную регламентацию каждого из этапов создания ЛП, всегда существует потенциальная возможность возникновения ошибки или неточности на различных стадиях процесса, не подпадающих под действие нормативных требований, что в рамках системы управления представляет собой определенный риск, приводящий, как правило, к созданию ЛП, не отвечающего требованиям регуляторных органов в части вывода на рынок эффективных и безопасных ЛС.

На данный момент требования рынка ЛС к представленным на нем препаратам достаточно высоки. Именно поэтому для обеспечения надлежащего качества продуктов, а также для развития и продвижения компаний на рынке обращения лекарственных средств необходимо учесть все критические факторы при проектировании, фармацевтической разработке и последующем внедрении процессов и препаратов в производство.

Одним из подходов к управлению вышеописанными процессами является создание эффективной системы управления рисками для качества ЛП.

Исходя из современных представлений о системе управления рисками, «риск» – это влияние неопределенности на цели, а «управление рисками» – это скоординированная деятельность по управлению организацией или проектом в отношении риска, направленная на обеспечение разумной гарантии достижения целей организации в рамках заданного уровня склонности к риску. В области разработки, производства и вывода ЛП на рынок система управления рисками направлена на достижение следующих целей:

- предотвращение или снижение потенциального ущерба для качества ЛС для производства качественных, эффективных и безопасных препаратов;

- управление системой качества фармацевтической компании;
- выбор критических параметров и минимизация рисков.

Под риск-ориентированным подходом к управлению качеством в области разработки, производства и вывода ЛП мы понимаем идентификацию и систематизацию рисков, составление реестра рисков, планирование и осуществление действий по их уменьшению, включая оценивание результативности ранее совершенных действий на всех этапах – от фармацевтической разработки до вывода препарата в сферу обращения лекарственных препаратов.

Внедрение риск-ориентированной модели управления качеством, включающей в себя процессы анализа рисков в целом и управления рисками основных бизнес-процессов, является актуальной задачей компаний – производителей ЛС и инструментом для достижения их целей. Данный подход вытекает из риск-ориентированного мышления и должен перерасти в культуру управления рисками для увеличения его эффективности.

Для компаний, зона ответственности которых включает в себя все этапы жизненного цикла ЛП, начиная от проектирования, фармацевтической разработки, государственной регистрации, производства и заканчивая выходом в обращение, возможно сформулировать следующее определение системы управления рисками.

**Система управления рисками** – это комплекс правил, документов и мероприятий по идентификации, оценке рисков, мониторингу и контролю их уровня, а также реагированию на риски. Процессы анализа рисков в целом и управления рисками основных бизнес-процессов компаний – производителей ЛС является актуальной задачей.

Основы процесса управления рисками представлены на схеме 1 [1].

Этап **установления ситуации** – конкретизация внешних характеристик среды и внутренних условий компании. Определение

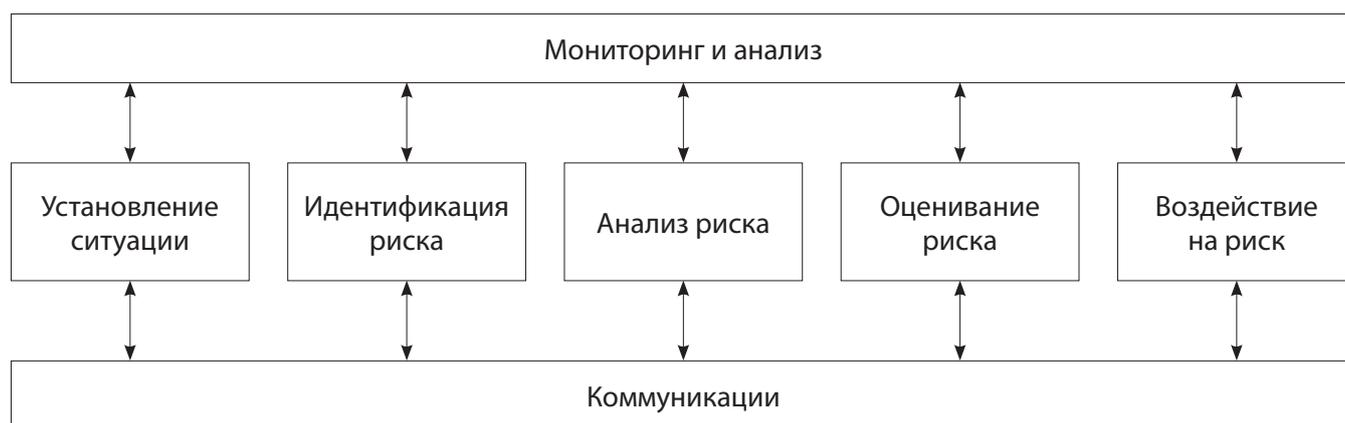


СХЕМА 1. Процесс управления рисками

требований к деятельности, критериям риска и особенностям анализа.

**Идентификация риска** – обнаружение источников риска и причин, которые могут привести к рисковому событию с позитивным или негативным влиянием на достижение запланированных результатов (составление матрицы ответственности, наличие «документа» на каждый риск).

**Анализ рисков** заключается в определении вероятности возникновения рисков ситуации и тяжести ее последствий (конкретизация уровня риска, источников и причин его возникновения, масштаба потенциальных последствий; выявление и оценка подходов и инструментов контроля рисков). Для этого могут быть применены следующие методы:

- экспертная оценка (на основании опыта, знаний, компетенций специалистов компании в данном вопросе);
- метод диаграммы связей (Mind Map, ММ, декомпозиция общих этапов процесса на конкретные задачи, указывается идентифицируемый риск и основные причины возникновения);
- метод анализа дерева отказов (Fault Tree Analysis, FTA, анализ причин возникновения рисков и взаимосвязей между ними);
- метод причинно-следственной диаграммы (Cause-Effect Diagram, CED), или диаграмма Исикавы.

**Оценивание риска** – снижение уровня риска с установленными критериями и установление критичности несоответствия. Дает основание для принятия решения о приоритетах, масштабе и характере воздействия на риск.

**Воздействие на риск** – разработка и применение обоснованных мер воздействия на риск с целью увеличения потенциальной выгоды и сокращения потенциальных потерь, возникающих вследствие реализации риска.

**Мониторинг и анализ** – информирование о рисках, процедура мониторинга (система сравнения лимитов риска), критическое наблюдение и оценка состояния с целью идентификации изменений относительно модели желаемого состояния (реализуется по критериям, показателям и подходам в управлении риском) [2].

Формулирование рисков является ключевым моментом в формировании системы управления рисками. Результаты процесса формулирования рисков для производителей ЛС на примере такого этапа жизненного цикла ЛП, как государственная регистрация в регулирующем органе, можно увидеть в табл. 1. Исходя из данных табл. 1, очевидно, что формулирование рисков процесса государственной регистрации ЛП и подготовки регистрационного досье для государственной регистрации позволяет идентифицировать источники риска, объекты его воздействия, провести анализ сценариев возникновения опасных событий

Таблица 1

### ФОРМУЛИРОВАНИЕ РИСКОВ НА ПРИМЕРЕ ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЛП

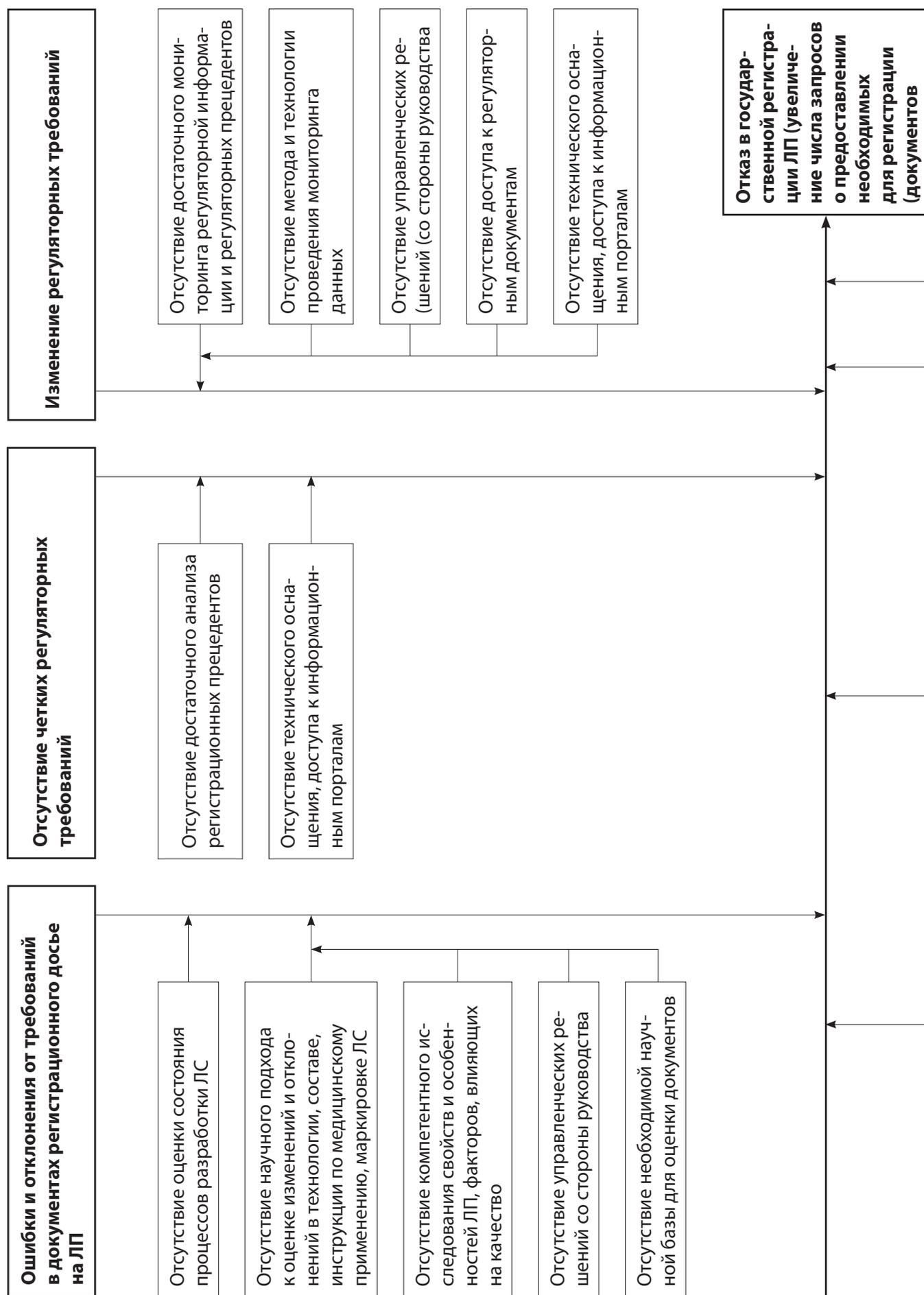
№	Причина реализации риска	Событие (риск)	Последствия	Вероятность возникновения	Тяжесть последствий	Влияние последствий	Меры по минимизации и устранению
1	<p>1. Отсутствие оценки состояния процессов разработки ЛС.</p> <p>1.1. Отсутствие научного и системного подхода к оценке изменений в технологии, составе, инструкции по медицинскому применению, маркировке ЛП.</p> <p>1.1.1. Отсутствие компетентного исследования свойств и особенностей ЛП, факторов, влияющих на качество.</p> <p>1.1.2. Отсутствие управленческих решений со стороны руководства.</p> <p>1.1.3. Отсутствие необходимой научной базы для оценки документов.</p>	<p>Ошибки и отклонения от требований в документах регистрационного досье на ЛП</p>	<p>1. Увеличение числа запросов со стороны регуляторных органов.</p> <p>2. Отказ в государственной регистрации ЛП.</p>	<p>Высокая – 50–70%, «весьма вероятно»</p>	<p>Средняя</p>	<p>Влияет на доходы компании</p>	<p>Провести компетентное исследование особенностей ЛП, факторов, которые влияют на его качество.</p> <p>Оценить физико-химические, технологические свойства действующих веществ, вспомогательных веществ используемых в составе с точки зрения их совместимости и взаимодействия между собой.</p> <p>Произвести оценку технологии производства ЛП.</p> <p>Изучить свойства материалов первичной упаковки, оценить возможность взаимодействия материала первичной упаковки с ЛП.</p> <p>Оценить документацию на поставщиков активной фармацевтической субстанции (далее АФС):</p> <p>Проверить актуальность состояния полного досье на производимую субстанцию. Полные сведения о производстве и характеристиках АФС, наличие сертификата соответствия требованиям фармакопейной монографии (Certificate of Suitability).</p> <p>Со стороны руководства:</p> <p>Контроль и анализ результатов исследований и экспериментальных работ по разработке ЛС и условий их проведения.</p> <p>Анализ ошибок и отклонений от требований установленных процедур по регуляторным вопросам.</p> <p>Оценка корректирующих и предупреждающих мероприятий по улучшению качества работ.</p>

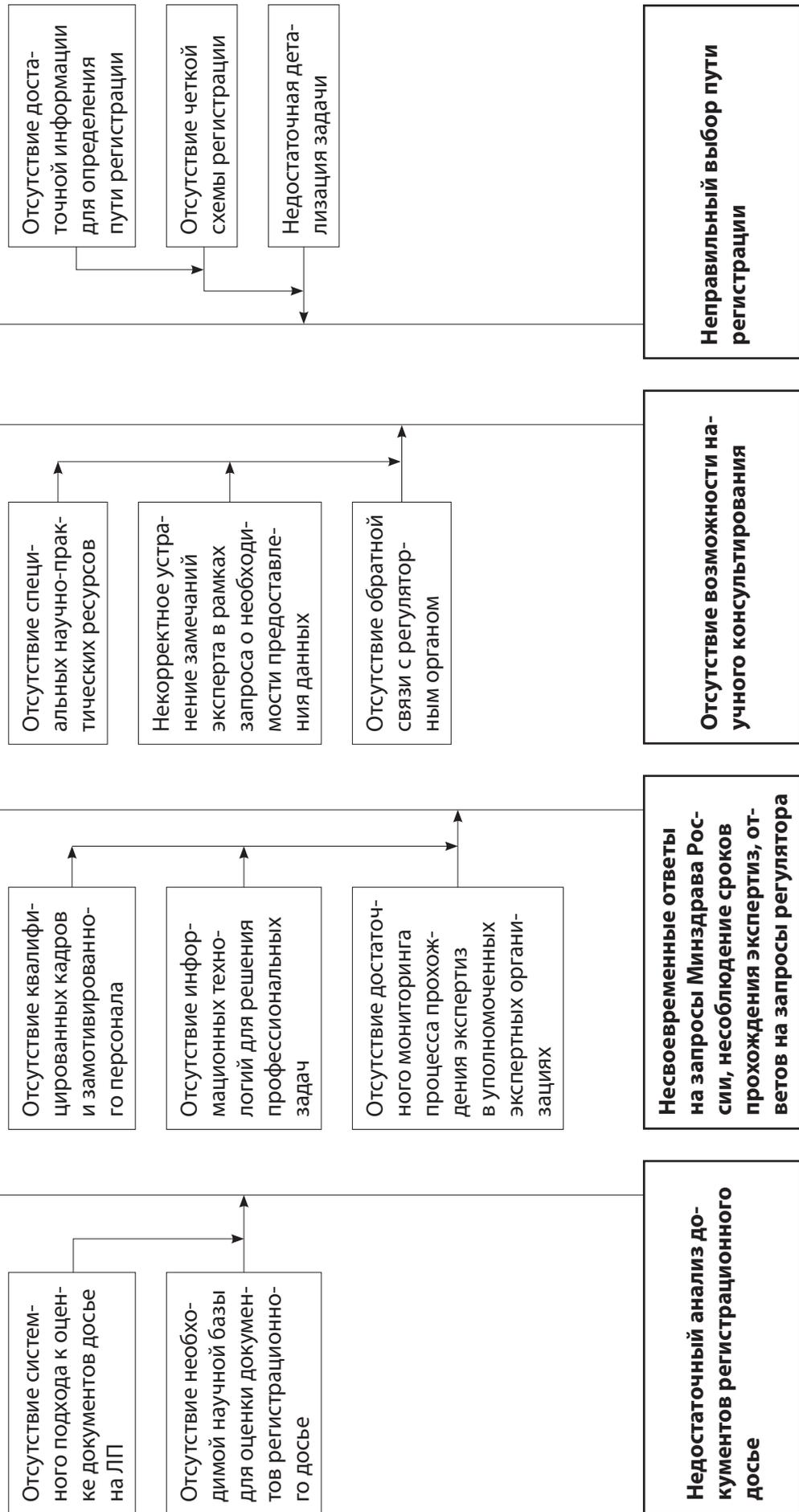
Продолжение таблицы 1

№	Причина реализации риска	Событие (риск)	Последствия	Вероятность возникновения	Тяжесть последствий	Влияние последствий	Меры по минимизации и устранению
2	1. Отсутствие достаточного анализа регистрационных прецедентов конкурентов. 2. Отсутствие технического оснащения, доступа к информационным порталам.	Отсутствие четких регуляторных требований	1. Увеличение числа запросов со стороны регуляторных органов. 2. Отказ в государственной регистрации ЛП.	Средняя – 20–50%	Средняя	Влияет на ходы компании	Обеспечение ресурсами и возможностью доступа к базам данных для контроля регуляторной документации. Поиск и анализ законодательной, нормативной информации. Оценка корректирующих и предупредительных мероприятий по улучшению качества работ.
3	1. Отсутствие достаточного мониторинга регуляторной информации и регуляторных прецедентов. 1.1. Отсутствие метода и технологии проведения мониторинга данных. 1.2. Отсутствие управленческих решений (со стороны руководства). 1.3. Отсутствие доступа к регуляторным документам. 1.4. Отсутствие технического оснащения, доступа к информационным порталам.	Изменение регуляторных требований	1. Увеличение числа запросов со стороны регуляторных органов. 2. Отказ в государственной регистрации ЛП.	Средняя – 20–50%, «50:50»	Средняя	Влияет на ходы компании	Определение метода мониторинга регуляторной информации. Контроль за выполнением мониторинга. Обеспечение ресурсами и возможностью доступа к базам данных для изменения регуляторной документации. Оценка корректирующих и предупредительных мероприятий по улучшению качества работ.

Окончание таблицы 1

№	Причина реализации риска	Событие (риск)	Последствия	Вероятность возникновения	Тяжесть последствий	Влияние последствий	Меры по минимизации и устранению
4	1. Отсутствие доступа к точному мониторингу процесса прохождения экспертиз в полномочных экспертных организациях. 1.1. Отсутствие метода и технологии проведения мониторинга данных. 1.2. Отсутствие информационных технологий для решения профессиональных задач.	Несвоевременные ответы на запросы Минздрава России, несоблюдение сроков проведения экспертиз, ответов на запросы регулятора	1. Увеличение числа запросов со стороны регуляторных органов. 2. Отказ в государственной регистрации ЛП.	Средняя – 20–50%, «50:50»	Средняя	Влияет на доходы компании	Определение метода мониторинга процесса. Оценка корректирующих и предупреждающих мероприятий по улучшению качества работ.
5	1. Отсутствие обратной связи с регулятором. 1.1. Отсутствие специальных научно-практических ресурсов. 1.2. Некорректное устранение замечаний эксперта в рамках запроса о необходимости предоставления данных.	Отсутствие возможности научного консультирования	1. Увеличение числа запросов со стороны регуляторных органов. 2. Отказ в государственной регистрации ЛП.	Средняя – 20–50%, «50:50»	Средняя	Влияет на доходы компании	Разработка мероприятий по формированию рабочих групп для анализа конкурентной практики.
6	1. Недостаточная детализация задачи. 1.1. Отсутствие четкой схемы регистрации. 1.1.1. Отсутствие достаточной информации для определения пути регистрации.	Неправильный выбор пути регистрации	1. Увеличение числа запросов со стороны регуляторных органов. 2. Отказ в государственной регистрации ЛП.	Средняя – 20–50%, «50:50»	Средняя	Влияет на доходы компании	Разработка бизнес-процесса. Проведение анализа конкурентной практики по части регистрации. Выбор приемлемой процедуры регистрации. Определение требуемой защиты результатов интеллектуальной деятельности в соответствии с установленными процедурами. Техническое задание на разработку с исчерпывающей информацией. Оценка корректирующих и предупреждающих мероприятий по улучшению качества работ.





**СХЕМА 2.** Диаграмма CED по анализу причин возникновения рисков на этапе государственной регистрации ЛП

на всех этапах оценки и анализ последствий их возникновения.

В связи с тем, что процесс государственной регистрации ЛП в регуляторных органах (включая подготовку документов регистрационного досье) является достаточно сложным, идентифицированные риски возникают по многим причинам, не все из которых могут быть раскрыты и должным образом описаны только через экспертную оценку задействованных квалифицированных специалистов компании, было принято решение использовать метод причинно-следственной диаграммы (Cause-Effect Diagram, CED), или диаграмму Исикавы.

На схеме 2 представлена CED диаграмма для выявления причин возникновения рисков в процессе государственной регистрации ЛП. «Голова» диаграммы – блок, содержащий формулировку риска, «ребра» – области возникновения риска и варианты конкретных причин для каждой области. Данные, полученные в результате анализа с помощью диаграммы Исикавы, позволяют выявить основные причины возникновения риска. Это необходимо для дальнейшей формулировки предложений по мере воздействия на риски, а также для разработки плана корректирующих и предупреждающих действий по снижению риска до такого уровня, когда риск перестанет быть угрожающим для качества ЛС.

Формулирование риска позволяет выявить ряд причин его возникновения, разработать план реагирования на риски, описывающий возможные стратегии по снижению угроз для качества ЛП. Среди стратегий воздействия на риск можно выделить следующие:

1. Смягчение риска («treat») – лимитирование, диверсификация (формирование структуры управляемых факторов), самострахование (резервирование средств и ресурсов);
2. Принятие риска («tolerate») – наблюдение, готовность к действиям;
3. Избежание риска («terminate») – уход с рынка, закрытие разработки;

4. Перенос риска («transfer») – перенос, страхование (перенаправление риска на другое лицо), хеджирование (исключение или ограничение рисков возможных потерь) [3,4,5].

В рассматриваемом случае риски и причины их возникновения, выявленные для этапа регистрации ЛС, требуют смягчения риска, так как затраты на борьбу с ним ниже, чем его возможное влияние.

Для уменьшения негативных последствий рисков необходимо усилить вовлеченность руководства компании в систему менеджмента качества и активнее использовать каналы для повышения информирования всех задействованных в процессе специалистов. Также требуется постоянная работа по получению дополнительной и актуальной информации, позволяющей принимать своевременные и адекватные меры по реагированию. В случае рисков, на которые разработчик ЛП повлиять не может (например, изменение регуляторных требований, см. табл. 1), возможно разработать и подготовить к реализации план действий в непредвиденных обстоятельствах.

Таким образом, для эффективного функционирования системы управления рисками, способствующей производству качественных, эффективных и безопасных ЛС, необходимо создание внутренних стандартов и процедур компании, проведение обучения руководителей и вовлекаемых (при необходимости) экспертов, распределение ответственности и полномочий должностных лиц компании (составление матриц ответственности по управлению рисками), осуществление постоянного контроля за качеством проводимой оценки всех этапов жизненного цикла ЛС.

Работа системы внутри компании должна быть направлена в первую очередь на:

1. Формирование реестра значимых рисков предприятия – производителя ЛС (сбор данных о слабых местах в деятельности компании) – необходимо для планирования любого процесса в компании – производителе ЛП с учетом

реагирования на риски; для контроля изменений (при разработке нового ЛС или технологии, переносе метода или ЛП с разработки в серийное производство, внесении изменений в оборудование, документацию и т. д.); при проведении квалификации оборудования и валидации процессов, внутривыпускном контроле, оценке условий хранения ЛС, выборе поставщиков сырья, материалов, услуг;

2. Предотвращение появления новых рисков;

3. Стабилизацию имеющейся ситуации в компании путем постоянного мониторинга критических показателей процессов, а также риск-анализа несоответствий, выявляемых инспекциями регуляторных органов при получении разрешительных документов.

## ВЫВОДЫ

Использование риск-ориентированного подхода организации – производителя ЛС способствует повышению конкурентоспособности компании, процессам «безболезненного» перехода в условиях изменения регламентации, выводу на рынок международных интеграционных объединений ЛС, а достигается за счет улучшения процессов управления компании. Мероприятия, связанные с управлением рисками, создают основу для повышения результативности системы менеджмента качества

разработчика и производителя ЛП, достижения более качественных результатов и предотвращения неблагоприятных последствий в области производства и обращения ЛС.

Созданная и эффективно функционирующая система управления рисками для качества ЛП – это комплекс мер, направленный на обеспечение высокого качества производимого ЛП, а следовательно, повышения доверия и удовлетворенности потребителя ЛС.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вяткин В.Н., Гамза В.А., Маевский Ф.В. *Риск-менеджмент: учебник.* – М.: Юрайт, 2017, с. 101–126.
2. Грачева М.В. *Управление рисками в инновационной деятельности: учеб. пособие.* – С.Ю. Ляпина, М.В. Грачева. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2015, с. 142–152.
3. Вишняков Я.Д., Радаев Н.Н. *Общая теория рисков – 2-е изд., испр.* – М.: Академия, 2008, с. 250–300.
4. *Commission Directive 2003/94/EC Laying Down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use // Official Journal of the European Union.* – Brussels, 2003, pp. 1–5.
5. *ICH Q9 Guideline Quality Risk Management, EMA/CHMP/ICH/24235/2006, pp. 5–20.*

---



---

## THE RISK MANAGEMENT SYSTEM OF THE ENTERPRISE-MANUFACTURER OF DRUGS AS THE NEED TO ENSURE THE QUALITY OF THE PRODUCTS

**A.Ye. Feofilova<sup>1</sup>, A.V. Foteeva<sup>1</sup>, N.B. Rostova<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> *Parma Clinical, Perm, Russia*

<sup>2</sup> *Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia*

<sup>3</sup> *Perm State University, Perm, Russia*

*The article identifies the need for risk-based quality management approach from pharmaceutical development to market entry over the life cycle of medicinal product.*

*In the conditions of state policy which supported of domestic manufacturers of medicinal products, high competition, the need for economic efficiency with the aim their own investments in development and production, transition to the Eurasian Economic Union rules or introduction of international integration associations to the market, very high demands are being put on the quality, efficiency and safety of medicinal products.*

*Onewaytoensuremarketentryofhigh-quality,effectiveandsafeproductsisthepresenceofafunctioning system of risk and non-compliance analysis, which is an element of company quality management system.*

*The stages of the risk management process are described in the article. The risks of medicinal product state registration are formulated.*

*To identify the causes of state registration risks the Cause-Effect Diagram (CED) or Ishikawa Diagram was used.*

*The data of risk formulation shown in the article, identifying a number of its reasons with the help of the statistical method of qualitative assessment (CED), make it possible to developing a strategy in responding to risks with a list of risk influencing measures.*

*The article shows that a risk-based approach in a company should be applied to all organizational processes, including strategic planning and all project and change management processes.*

**Keywords:** risk management system, risk-based model, quality of a medicinal product, register of significant risks

УДК 615.074

## ПРИМЕНЕНИЕ ЙОДОМЕТРИИ И АЛКАЛИМЕТРИИ В АНАЛИЗЕ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «МЕТАПРОЗОЛЬ»

**Т.Г. Евстафьева**, аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», г. Тюмень, [evst.tany@mail.ru](mailto:evst.tany@mail.ru)

**Н.С. Бессонова**, канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», г. Тюмень, [bessonov21@mail.ru](mailto:bessonov21@mail.ru)

**Т.А. Кобелева**, доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», г. Тюмень, [kobeleva@tyumsmu.ru](mailto:kobeleva@tyumsmu.ru)

**А.И. Сичко**, доктор фарм. наук, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», г. Тюмень, [sichko@tyumsmu.ru](mailto:sichko@tyumsmu.ru)

Приведены результаты исследования новой лекарственной формы «Метапрозоль». Мазь содержит по 2,0% метамизола натрия и прокаина. В качестве мазевой основы использован гель «Тизоль». Установлено, что содержание метамизола натрия в мази «Метапрозоль» можно определять йодометрическим, а прокаина – алкалиметрическим методом без их предварительного разделения. Это позволяет сократить трудоемкость процесса, обеспечивает возможность проводить анализ из одной навески, избегая сложной пробоподготовки. По данным статистической обработки результатов эксперимента показано, что количественное определение фармакологически активных веществ в этанольной смеси предлагаемыми способами можно осуществлять с относительной погрешностью  $\pm 1,49-2,24\%$ . Это дает возможность использовать их при анализе ингредиентов мази в пределах допустимых норм содержания в граммах и отклонений в процентах. Результаты исследования могут быть применены для установления доброкачественности мази на этапе изготовления и в процессе хранения, а также включены в нормативную документацию в раздел

количественного определения лекарственного препарата «Метапрозоль».

**Ключевые слова:** метамизол натрия, прокаин, гель «Тизоль», алкалиметрия, йодометрия

Актуальным направлением исследований в области фармации является создание и разработка способов анализа новых лекарственных препаратов [2,4]. Перспективными для аптечного и промышленного производства являются мази, изготовленные на основе органического титансодержащего геля «Тизоль» [8,9]. Данная мазевая основа обладает хорошей проводящей функцией, собственными противовоспалительными и анальгезирующими свойствами [1,5,7]. Усиленный обезболивающий эффект делает востребованными мази на основе «Тизоля» в хирургии, офтальмологии, оториноларингологии, проктологии, гинекологии. «Метапрозоль» является новым лекарственным препаратом на тизольной основе, содержащим по 2,0% метамизола натрия и прокаина, поэтому необходимо разрабатывать нормативную документацию по его анализу. Нами была поставлена **цель** – провести исследования и предложить способ

количественного определения фармацевтических субстанций в мази «Метапрозол» с использованием достаточно точных и простых в выполнении объемных методов анализа [3,6,10].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования является мазь «Метапрозол», изготовленная нами на базе Тюменского государственного медицинского университета. Мазь содержит по 2,0% метамизола натрия и прокаина. В качестве мазевой основы использован гель «Тизоль», выпускаемый в Екатеринбурге ООО «Олимп». Для осуществления экспериментальной части использованы фармацевтические субстанции, фармакопейные растворы титрантов, индикаторов и реактивов.

Исходя из структуры фармацевтических субстанций, для количественного анализа применили методы йодометрии и алкалиметрии, создавая оптимальное значение рН среды. Для фиксирования точки конца титрования использовали индикаторы – крахмал и фенолфталеин. Для выбора оптимальных условий анализа и разработки методик количественного определения метамизола натрия и прокаина в мази готовили искусственную смесь, заменяя 95% этиловым спиртом основу – гель «Тизоль», с массовой долей ингредиентов в прописи 2,0%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке способов анализа учитывали физические и химические свойства метамизола натрия, прокаина и основы. По фармакопейной статье предприятия ФСП 42–3157–06 гель «Тизоль» образует мутные растворы с водой в соотношении от 1:1 до 1:10, с этанолом – от 1:1 до 1:3. Поэтому при количественном определении изучаемых фармацевтических субстанций в мази основу необходимо отделять

этанолом и анализировать их в органической фазе. Для выбора оптимальных условий анализа метамизола натрия и прокаина при совместном присутствии готовили этанольную смесь с точной концентрацией ингредиентов согласно прописи, применяя йодометрическое и алкалиметрическое титрование.

Крахмал с йодом в присутствии этанола меняет окраску от синей до фиолетовой, которая затрудняет нахождение точки конца титрования. Поэтому проведен анализ метамизола натрия при различных соотношениях водной и этанольной среды (1:1, 1:2 и 2:1). Титрование данного соединения осуществляли раствором йода с молярной концентрацией эквивалента 0,02 моль/л при различных объемах 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты. По формуле объемного анализа рассчитывали массу метамизола натрия (табл. 1). Установлено, что при добавлении к аликвотной части искусственной смеси 1–3 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты содержание фармацевтической субстанции в анализируемом объекте находится в допустимых по нормативной документации пределах независимо от соотношения водной и органической фаз. При этом прокаин не мешает проведению анализа. Для достоверности опытов провели восемь параллельных определений по следующей методике: в колбу для титрования помещали 0,5 мл искусственной смеси, прибавляли 2 мл этанола, 4 мл воды очищенной, 2 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты, 1 мл крахмала и титровали раствором йода с молярной концентрацией эквивалента 0,02 моль/л до появления синей окраски смеси, не исчезающей в течение 30 секунд. Массовую долю метамизола натрия рассчитывали по формуле объемного титрования. Полученные данные статистически обработали (табл. 2). Относительная погрешность анализа равна  $\pm 1,49\%$ , что позволяет проводить количественное определение лекарственного средства в мази «Метапрозол».

Таблица 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЙОДОМЕТРИЧЕСКОГО ТИТРОВАНИЯ МЕТАМИЗОЛА НАТРИЯ  
В ИСКУССТВЕННОЙ СМЕСИ**

№ п/п	Взято				Найдено, г/10 мл	Допустимые нормы, г
	объем смеси, мл	объем воды, мл	объем этанолa, мл	объем 0,1 моль/л HCl, мл		
1	0,5	4,0	2,0	1,0	0,207	0,170–0,230
2	0,5	4,0	2,0	2,0	0,197	
3	0,5	4,0	2,0	3,0	0,176	
4	0,5	2,0	4,0	1,0	0,204	
5	0,5	2,0	4,0	2,0	0,197	
6	0,5	2,0	4,0	3,0	0,182	
7	0,5	4,0	4,0	1,0	0,228	
8	0,5	4,0	4,0	2,0	0,204	
9	0,5	4,0	4,0	3,0	0,186	

Установлено, что прокаин можно анализировать прямым алкалиметрическим титрованием в этанольной среде в присутствии метамизола натрия. Для определения относительной погрешности анализа проводили параллельные опыты: в колбу для титрования вносили 0,5 мл этанольного раствора искусственной смеси, прибавляли 2 мл этанола, нейтрализованного по фенолфталеину,

3 капли фенолфталеина и титровали смесь 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до образования розового окрашивания. Рассчитывали массовую долю фармацевтической субстанции в процентах и результаты статистически обрабатывали (табл. 3). Относительная погрешность анализа прокаина равна  $\pm 2,24\%$ , что дает основание количественно определять его в мягкой лекарственной форме на основе

Таблица 2

**СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА МЕТАМИЗОЛА НАТРИЯ**

№ п/п	Взято преп., г	V(I <sub>2</sub> ), мл	Найдено,		$\bar{w} - W$	$(\bar{w} - W)^2$	Метрологические характеристики
			г	W, %			
1	0,20	2,95	0,1969	98,47	1,67	2,789	$\bar{w} = 100,14\%$ $S = 1,785$ $S_{\bar{w}} = 0,631$ $\epsilon_{\alpha} = 1,49$ $A = \pm 1,49\%$ $\Delta = \bar{w} \pm \epsilon_{\alpha} = 100,14 \pm 1,49\%$
2	0,20	2,95	0,1969	98,47	1,67	2,789	
3	0,20	3,05	0,2036	101,81	-1,67	2,789	
4	0,20	3,05	0,2036	101,81	-1,67	2,789	
5	0,20	2,95	0,1969	98,47	1,67	2,789	
6	0,20	3,05	0,2036	101,81	-1,67	2,789	
7	0,20	2,95	0,1969	98,47	1,67	2,789	
8	0,20	3,05	0,2036	101,81	-1,67	2,789	

Таблица 3

**СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА ПРОКАИНА**

№ п/п	Взято преп., г	V(NaOH), мл	Найдено,		$\bar{w} - W$	$(\bar{w} - W)^2$	Метрологические характеристики
			г	W, %			
1	0,20	1,8	0,0982	98,20	2,39	5,7121	$\bar{w} = 100,59\%$ $S = 2,705$ $S_{\bar{w}} = 0,956$ $\epsilon_{\alpha} = 2, 26$ $A = \pm 2,24\%$ $\Delta = \bar{w} \pm \epsilon_{\alpha} = 100,59 \pm 2,26\%$
2	0,20	1,85	0,1009	100,93	-0,34	0,1156	
3	0,20	1,9	0,1037	103,66	-3,07	9,4249	
4	0,20	1,8	0,0982	98,20	2,39	5,7121	
5	0,20	1,9	0,1037	103,66	-3,07	9,4249	
6	0,20	1,8	0,0982	98,20	2,39	5,7121	
7	0,20	1,9	0,1037	103,66	-3,07	9,4249	
8	0,20	1,8	0,0982	98,20	2,39	5,7121	

геля «Тизоль». Метамизол натрия, находящийся в смеси, анализу не мешает.

На искусственной смеси проведена апробация по анализу фармацевтических субстанций при совместном присутствии алкалиметрическим титрованием с йодометрическим окончанием: в колбу для титрования помещали 0,5 мл этанольного раствора смеси, прибавляли 2 мл этилового спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, 3–5 капель фенолфталеина и титровали прокаин 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до образования розового цвета.

К оттитрованной жидкости прибавляли 3 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты, 1 мл раствора крахмала и титровали метамизол натрия раствором йода с молярной концентрацией эквивалента 0,02 моль/л до появления красно-бурой окраски смеси. По формуле объемного титрования рассчитывали массу анализируемых соединений в смеси. В результате эксперимента установлено, что содержание прокаина и метамизола натрия в смеси находится в пределах 0,1836–0,2253 г, что соответствует допустимым отклонениям (табл. 4).

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПРОКАИНА И МЕТАМИЗОЛА НАТРИЯ В ИСКУССТВЕННОЙ СМЕСИ**

№ п/п	Объем смеси, мл	V(NaOH), мл C(NaOH) = 0,02 моль/л	V(I <sub>2</sub> ), мл C(1/2I <sub>2</sub> ) = 0,02 моль/л	Найдено, г		Допустимые нормы, г
				прок.	метам.	
1	0,5	1,90	1,35	0,2073	0,2253	0,170–0,230
2	0,5	2,00	1,35	0,2172	0,2253	
3	0,5	1,95	1,10	0,2128	0,1836	
4	0,5	1,85	1,15	0,2019	0,1919	
5	0,5	1,85	1,10	0,2019	0,1836	
6	0,5	2,00	1,15	0,2082	0,1919	
7	0,5	1,80	1,20	0,1964	0,2003	
8	0,5	1,80	1,10	0,1964	0,1836	

Результаты проведенных исследований позволили разработать и предложить способ количественного определения прокаина и метамизола натрия в мази «Метапрозоль» алкалиметрическим методом с йодометрическим окончанием. Устанавливать содержание соединений в мази более рационально из одной навески, это позволяет сократить время анализа и расход лекарственной формы. **Методика:** в стаканчик помещают точную массу (около 1,5 г) мази, прибавляют 20 мл этанола. Смесь перемешивают, растворяют лекарственные средства и фильтруют через складчатый фильтр, предварительно смоченный этанолом. К 4 мл фильтрата прибавляют 3–5 капель фенолфталеина и титруют 0,02 моль/л раствором гидроксида натрия до образования розового окрашивания. К оттитрованной жидкости прибавляют 3 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты, 1 мл раствора крахмала и проводят титрование раствором йода с молярной концентрацией эквивалента 0,02 моль/л до появления красно-бурой окраски смеси. Ввиду того, что гель «Тизоль» частично растворяется в этаноле, проводят контрольный опыт, титруя алкалиметрически мазевую основу, в тех же условиях с аналогичной массой. Фиксируют объемы титрованных растворов и рассчитывают

массы лекарственных средств по формулам объемного титрования.

Масса прокаина (прок.) в граммах:

$$m \text{ (прок.)} = t \left( \frac{\text{NaOH}}{\text{прок.}} \right) \cdot (V - V_1) \cdot V(\text{общ.}) \cdot P,$$

где  $t \left( \frac{\text{NaOH}}{\text{прок.}} \right)$  – титр раствора гидроксида натрия по прокаину (0,005456 г/мл);  $V(\text{общ.})$  – объем этанола, в котором растворена навеска мази, мл;  $V_1$  – объем раствора, взятый на анализ, мл;  $V$  – объем раствора гидроксида натрия, затраченный на титрование, мл;  $V_1$  – объем раствора гидроксида натрия, затраченный в контрольном опыте, мл;  $a(\text{мази})$  – масса мази, взятая на анализ, г;  $P$  – общая масса мази (10,0 г).

Масса метамизола натрия (метам.) в граммах:

$$m \text{ (метам.)} = t \left( \frac{I_2}{\text{метам.}} \right) \cdot V(I_2) \cdot V(\text{общ.}) \cdot P,$$

где  $t \left( \frac{I_2}{\text{метам.}} \right)$  – титр раствора йода по метамизолу натрия (0,003513 г/мл);  $V(I_2)$  – объем раствора йода, затраченный на титрование, мл.

Результаты проведенных исследований приведены в табл. 5 и 6. Установлено, что содержание

Таблица 5

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПРОКАИНА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «МЕТАПРОЗОЛЬ»**

№ п/п	Навеска, г		V(NaOH), мл K = 1,0	V <sub>1</sub> (NaOH), мл K = 1,0	Найдено		Допустимые нормы	
	мази	геля			г	%	г	± %
1	1,5078	1,5100	1,30	0,20	0,1990	1,99	0,170– 0,230	15,0
2	1,5078	1,5100	1,35	0,20	0,2080	2,08		
3	1,5078	1,5100	1,30	0,20	0,1990	1,99		
4	1,5050	1,5017	1,30	0,20	0,1993	1,99		
5	1,5050	1,5017	1,30	0,20	0,1993	1,99		
6	1,5050	1,5017	1,25	0,20	0,1903	1,90		

**РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА МЕТАМИЗОЛА НАТРИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «МЕТАПРОЗОЛЬ»**

№ п/п	Взято,		V(I <sub>2</sub> ), мл K(I <sub>2</sub> ) = 0,80	Найдено, г	Допустимые нормы	
	г, мази	мл			г	± %
1	1,5078	4,0	1,90	0,1770	0,170–0,230	15,0
2	1,5078	4,0	2,05	0,1910		
3	1,5078	4,0	2,10	0,1957		
4	1,5050	4,0	2,00	0,1866		
5	1,5050	4,0	2,10	0,1959		
6	1,5050	4,0	2,00	0,1866		

прокаина в мази находится в пределах 0,1903–0,2080 г, а метамизола натрия – 0,1770–0,1959 г, что соответствует допустимым нормам отклонений 0,170–0,230 г, представленным в приказе МЗ РФ от 26.10.2015 г. №751н.

производстве, а также включены в нормативную документацию в раздел количественного определения лекарственного препарата «Метапрозоль».

**ВЫВОДЫ**

1. В результате проведенного исследования установлено, что содержание прокаина и метамизола натрия в лекарственном препарате «Метапрозоль» можно определять из одной навески алкалиметрическим методом с йодометрическим окончанием без предварительного разделения ингредиентов мази, что позволяет сократить ее расход и время анализа.

2. Статистическая обработка результатов эксперимента показала, что относительная погрешность анализа изучаемых объектов составляет ±1,49–2,24%.

3. Установлено, что предлагаемая методика позволяет анализировать фармакологически активные соединения в исследуемой мягкой лекарственной форме, изготовленной на основе геля «Тизоль», при допустимых нормах содержания в граммах и отклонениях в процентах.

4. Результаты исследования могут быть применены для установления качества приготовления мази в аптечном и промышленном

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Бачева Н.Н., Илиев К.И., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Изучение физико-химических свойств новых мягких лекарственных форм, изготовленных на основе геля Тизоль // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016. Т. 18. №2. С. 721–725.
2. Бачева Н.Н., Кобелева Т.А., Сичко А.И., Бессонова Н.С., Илиев К.И. Установление качественных и количественных показателей новой лекарственной формы, содержащей тетракаин и кетопрофен, с использованием спектрофотометрии // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2018. №2 (20). С. 11–20.
3. Беляк Л.И., Берлянд А.С., Прокопов А.А. Количественное йодометрическое определение содержания тетрамезина в таблетках // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. №3. С. 53–54.
4. Евстафьева Т.Г., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрии в анализе нового

- лекарственного препарата «Метатетразоль» // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2018. Т. 20. №12. С. 55–59.
5. Илиев К.И., Бачева Н.Н., Ларионов Л.П. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозоль» // Медицинская наука и образование Урала. 2016. Т. 17. №2 (86). С. 127–131.
  6. Кобелева Т.А., Сичко А.И., Илиев К.И. Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе: монография. – Тамбов: Изд-во ООО «Консалтинговая компания «Юком», 2017. – 88 с.
  7. Махотина М.В., Сысуев Б. Б., Петров А.Ю., Емельянова И.В. Исследование реологических характеристик оригинальной основы тизоль-гель и лекарственных композиций на его основе по мануальным прописям // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. №3 (16). С. 44–47.
  8. Смагина Т.А. Возможности использования тизоля для получения геля наружного применения с изониазидом // Академический журнал Западной Сибири. 2014. Т. 10. №5 (54). С. 77.
  9. Смагина Т.А., Емельянова И.В., Чепис М.В. Тизоль – лекарственный препарат и основа для производства композиционных гелей // Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе: сборник материалов Международной научной конференции. – Киров. 2013. С. 71–74.
  10. Яковлев И.П., Юсковец В.Н., Зеленцова А.Б. и др. Синтез, строение, физико-химические свойства и методы анализа новой фармацевтической субстанции – 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо) бензойной кислоты // В мире научных открытий. 2014. №12 (60). С. 90–117.

## APPLICATION OF IODOMETRY AND ALKALIMETRY IN THE ANALYSIS OF THE «METAPROZOL» SOFT MEDICINE FORM

**T.G. Evstafieva, N.S. Bessonova, T.A. Kobleleva, A.I. Sichko**

*Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia*

*The paper presents the results of the study of the new drug form «Metaprozol» containing 2.0% metamizole sodium and procaine, made on the basis of the gel «Tizol». Pharmaceutical substances, pharmacopoeial solutions of titrants, indicators and reagents were used to carry out the experimental part. It was established that the content of metamizole sodium in the ointment «Metaprozol» can be determined by iodometric, and procaine – by alkalimetric methods without their prior separation. This allows you to reduce the complexity of the process, provides the ability to conduct analysis from a single sample, avoiding difficult sample preparation. According to the statistical processing of the experimental results, it was shown that the quantitative determination of pharmacologically active substances in the ethanol mixture using the proposed methods can be carried out with a relative error of  $\pm 1.49$ –2.24%. This makes it possible to use them in the analysis of the ingredients of the ointment within the acceptable standards of content in grams and deviations in percent. The results of the study can be applied to establish the good quality of the ointment at the manufacturing stage and during storage, and are also included in the regulatory documentation in the quantitative definition section of the drug «Metaprozol».*

**Keywords:** metamizole sodium, procain, gel «Tizol», alkalimetry, iodometry

УДК 615.453.6+615.07

## ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ IN VITRO ТАБЛЕТОК С СИЛДЕНАФИЛОМ

**И.А. Савченко**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (ОмГМУ), г. Омск, [irina0458@yandex.ru](mailto:irina0458@yandex.ru)

**И.Н. Корнеева**, канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (ОмГМУ), г. Омск, [korneeva\\_ir\\_nik@mail.ru](mailto:korneeva_ir_nik@mail.ru)

**Е.А. Лукша**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (ОмГМУ), г. Омск, [chet68@mail.ru](mailto:chet68@mail.ru)

**В.В. Подгурская**, ассистент кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (ОмГМУ), г. Омск [verapodgurskaya@mail.ru](mailto:verapodgurskaya@mail.ru)

В данной работе методом *in vitro* с использованием теста «Растворение» проведено сравнительное исследование кинетики растворения препаратов, содержащих силденафил: оригинального средства *Viaagra*® («Пфайзер Инк», США) и воспроизведенных индийских лекарственных средств *Katagra*, *Vigore*, *Suhagra*. Для определения концентрации действующего вещества, перешедшего в среду растворения за определенный промежуток времени, использован метод спектрофотометрии в УФ-диапазоне. Изучены профили растворения для указанных образцов. Показано, что все препараты соответствуют требованиям ОФС «Таблетки» по показателю растворение: через 45 минут в среду растворения высвободилось не менее 75% силденафила. Рассчитаны коэффициенты подобия. Выявлено статистически значимое различие в профилях растворения оригинального препарата и дженериков. Полученные данные можно использовать для обоснованного консультирования пациентов медицинскими и фармацевтическими работниками.

**Ключевые слова:** биодоступность, взаимозаменяемость препаратов, скорость наступления эффекта, силденафил

На фармацевтическом рынке представлены как оригинальные, так и воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики). Последние имеют более низкую стоимость по сравнению с оригинальными лекарственными средствами, но скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы дженерика может отличаться.

Для того чтобы воспользоваться экономическим преимуществом аналогов, не уступающих по качеству, безопасности и эффективности брендам, необходима действенная система контроля их качества, одним из показателей которого является биоэквивалентность воспроизведенного препарата. Оценить кинетику растворения активного вещества возможно с помощью фармакопейного теста «Растворение» [1,2].

В настоящий момент в аптечных организациях представлен широкий ассортимент

препаратов для лечения эректильной дисфункции, и большая часть из них – дженерики [3], что обусловлено окончанием срока действия патента на средство Виагра®.

В связи с вышесказанным целью работы является сравнение кинетики растворения таблеток, содержащих силденафил, разных производителей для обоснованного консультирования пациентов врачами и фармацевтическими работниками.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Объекты исследования

Для проведения испытания использовались таблетки с силденафилом по 100 мг, покрытые оболочкой: Виагра®, «Пфайзер Инк», США; Kamagra Gold 100, «Аджанта Фарма Лтд», Индия; Vigore 100, «Зидус Хелскер Лтд», Индия; Suhagra 100, Cipla, Индия.

### Реактивы

0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (х.ч., ГФ XIV издания, ООО «Омскреактив»); вода очищенная, соответствующая требованиям ФС.2.2.0020.15 «Вода очищенная».

### Приборы и оборудование

Исследование кинетики растворения таблеток *in vitro* проводили на «Приборе для испытания таблеток и капсул на растворение» (ООО «НПК «Текномед»). Прибор состоит из стеклянного сосуда вместимостью 1000 мл, лопастной мешалки и водяной бани для поддержания температуры среды растворения  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Количественное определение силденафила, высвободившегося из таблеток, проводили согласно требованиям общей фармакопейной статьи (ОФС) «Таблетки» ОФС.1.4.1.0015.15 на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) при длине волны 290 нм в кварцевых кюветках с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора

сравнения использовали 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной.

### Методика проведения испытания по тесту «Растворение»

Тест «Растворение» проводили в соответствии с требованиями ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» ОФС.1.4.2.0014.15.

Резервуар аппарата для растворения наполняли 900 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, доводили температуру среды растворения до  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  и термостатировали. Таблетку испытуемого препарата помещали в сосуд, включали вращение (100 об./мин.). Аликвоты отбирались каждые 5 минут после начала эксперимента (через 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 минут) на 1/2 расстояния между поверхностью среды растворения и верхней частью лопасти мешалки и на расстоянии не менее 1 см от стенок сосуда для растворения. Выбор соответствующих временных точек осуществлялся на основании «Руководства по экспертизе лекарственных средств» [4], чтобы полностью охарактеризовать кинетику растворения препаратов.

После каждого отбора пробы объем среды растворения возмещался тем же растворителем и в том же объеме. Аликвоту раствора (5 мл) сразу же фильтровали через инертный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и проводили количественное определение высвободившегося вещества методом спектрофотометрии.

Испытания проводили на 6 образцах каждого наименования. Обработку данных осуществляли при помощи программы Statistica 6.0.

### Расчет количественного содержания силденафила

Расчет количества силденафила, перешедшего в раствор, в % (X) от заявленного количества, рассчитывали по формуле (1):

$$\chi = \frac{A_{TEST} \times 1000 \times 900 \times df \times 100}{A_{1CM}^{1\%} \times 100 \times LC}, \quad (1)$$

где  $A_{TEST}$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_{1CM}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения стандартного раствора;  $df$  – фактор разведения (4,0 для таблеток 100 мг);  $LC$  – заявленное количество силденафила в одной таблетке, мг.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав объектов исследования представлен в табл. 1. Все исследуемые образцы содержат целлюлозу микрокристаллическую, крахмал (кроме оригинального препарата). В качестве красителей в дженериках используются: в препарате Kamagra – хинолиновый желтый WS, синий блестящий FCF; в Vigore – индигокармин, понсо 4R, железа оксид; в Suhagra – синий блестящий FCF.

Испытания каждой пробы проводили трижды, в расчетах использовали средний результат. На основании проведенных исследований были построены кривые кинетики растворения изучаемых препаратов (рис. 1).

Из полученных данных следует, что все объекты исследования соответствуют требованиям Государственной фармакопеи XIV издания, поскольку через 45 минут в среду растворения высвободилось не менее 75% силденафила. При этом уже через 5 минут из препаратов-дженериков перешло в раствор в среднем от 45 до 52% действующего вещества, а из оригинального препарата – около 64%.

Через 15 минут в среде растворения препарата *Виагра*® было определено 87,1% активного вещества, в то время как у аналогов содержание силденафила в растворе составило от 55 до 70%. Эти данные свидетельствуют о том, что фармакологический эффект оригинального препарата может наступить быстрее, чем от применения дженериков.

Через 45 минут действующее вещество оригинального препарата полностью перешло в раствор, а содержание силденафила в среде растворения воспроизведенных лекарственных средств составило от 84 до 93%.

Для сопоставления профилей растворения ВОЗ [5, 6] рекомендует рассчитывать коэффициент подобия  $f_2$ , который оценивает подобие двух кривых профиля растворения

Таблица 1

### СОСТАВ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ СИЛДЕНАФИЛА

Наименование	Действующее вещество, мг	Вспомогательные вещества
Виагра®	Силденафил, 100	Целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, опадрай голубой, опадрай прозрачный
Kamagra Gold 100		Целлюлоза микрокристаллическая, крахмал, хинолиновый желтый WS, синий блестящий FCF, титана диоксид
Vigore 100		Целлюлоза микрокристаллическая, крахмал, титана диоксид, железа оксид, индигокармин, понсо 4R
Suhagra 100		Лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал, синий блестящий FCF

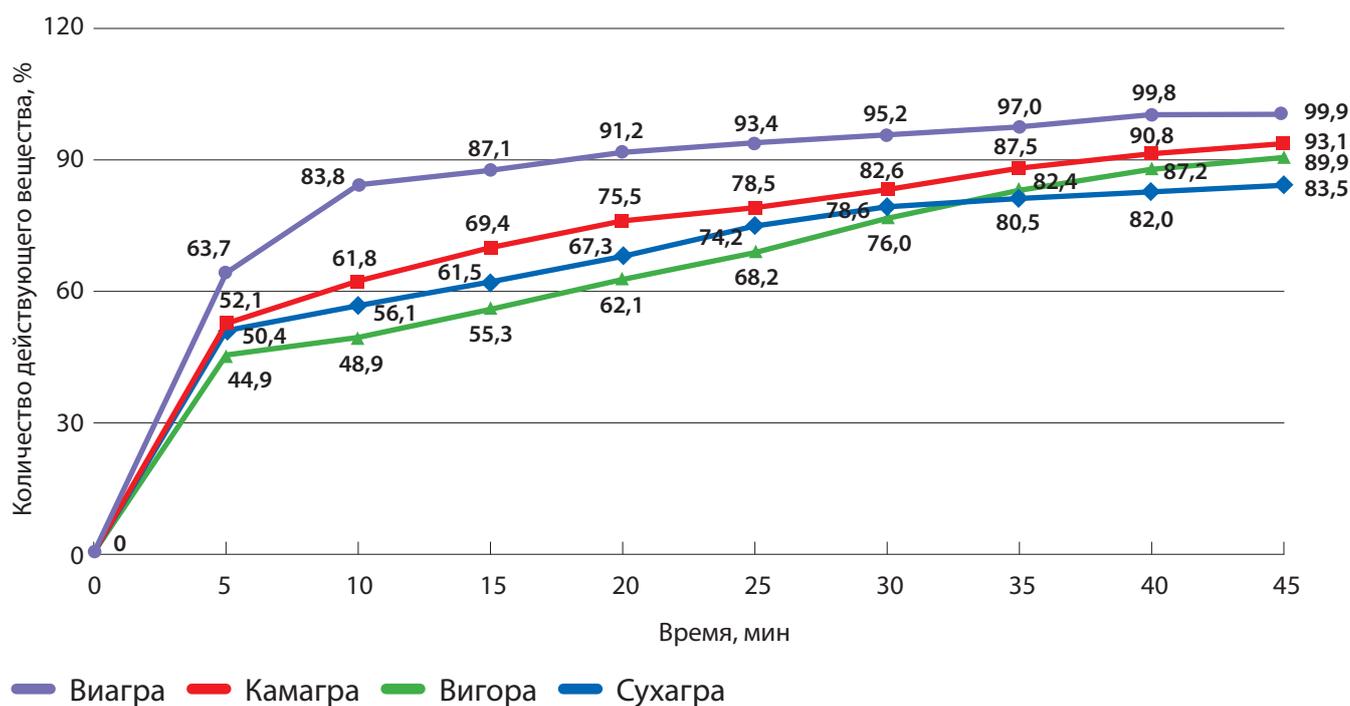


РИС. 1. Профили растворения испытуемых препаратов

в %. Коэффициент подобия рассчитывается по формуле (2):

$$f_2 = 50 \cdot \lg \left( 100 \cdot \sqrt{\frac{1}{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}} \right), \quad (2)$$

где n – число временных точек, R<sub>t</sub> – высвобождение препарата сравнения во временной точке t, T<sub>t</sub> – высвобождение из испытуемого препарата в точке t.

Считается, что значимые различия между кривыми профилей растворения отсутствуют, если коэффициент подобия принимает значения от 51 до 100 [6].

В табл. 2 приведены рассчитанные коэффициенты подобия для кинетики растворения изучаемых лекарственных средств.

Проведенные расчеты показали, что значимых различий в кривых профилей растворения не выявлено для пар Vigore и Kamagra Gold, Kamagra Gold и Suhagra, Suhagra и Vigore, в связи с чем можно говорить о сходной кинетике высвобождения силденафила из данных

Таблица 2

**КОЭФФИЦИЕНТЫ ПОДОБИЯ ДЛЯ ПРОФИЛЕЙ РАСТВОРЕНИЯ ИСПЫТУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Наименование	Виagra®	Камагра Gold 100	Vigore 100	Suhagra 100
Виagra®	–	42,59	31,58	34,72
Камагра Gold 100	42,59	–	51,21	58,08
Vigore 100	31,58	51,21	–	63,03
Suhagra 100	34,72	58,08	63,03	–

дженерических препаратов. Различие в профилях растворения оригинального препарата и дженериков статистически значимо, что, возможно, связано с разным составом вспомогательных веществ, входящих в состав препаратов.

## ВЫВОДЫ

Проведено сравнительное исследование кинетики растворения *in vitro* оригинального и воспроизведенных препаратов, содержащих силденафил.

Экспериментально установлено, что все препараты соответствуют требованиям ОФС «Таблетки» по показателю «растворение». Скорость высвобождения силденафила из оригинального препарата выше, чем из дженериков.

Результаты исследования можно применять для обоснованного консультирования пациентов врачами и фармацевтическими работниками.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Подгурская В.В., Савченко И.А., Корнеева И.Н., Лукша Е.А. и др. Исследование биодоступности *in vitro* таблеток с ибупрофеном // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2018. – №6. – С. 85–89.
2. Львова А.А., Пермьяков Р.А., Шохин И.Е. и др. Изучение высвобождения силденафила из твердых дозированных лекарственных форм на российском тестере растворения OL-1 // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2015. – №11. – С. 200–204.
3. Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Лапуна О.Ю. Изучение ассортимента лекарственных средств, применяемых при эректильной дисфункции у мужчин в Российской Федерации // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. – 2017. – Т. 40. – №26 (275). – С. 145–157.
4. *Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I*. – М.: Гриф и К., 2013. – 328 с.
5. *Guidelines on the investigation of bioequivalence*. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*. – EMA. – 2010. – P. 27.
6. *Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. Republication of Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability*. – WHO Technical Report Series, No. 992, Annex 7 with a New Appendix 2. – WHO Technical Report Series. – No 1003, Annex 6. – 2017.

## THE INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY OF IN VITRO TABLETS WITH SILDENAFIL

I.A. Savchenko, I.N. Korneeva, E.A. Luksha, V.V. Podgurskaya

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

*In this study, an in vitro dissolution testing was conducted to compare the kinetics of dissolution of drugs containing sildenafil: original Viagra® (Pfizer Inc., USA) and generic Indian drugs Kamagra, Vigore, Suhagra. The method of spectrophotometry in the UV range was used to determine the amount of an active substance released into the dissolution medium for a certain period of time. Dissolution profiles*

*for specified samples were obtained and studied. It was shown that all drugs meet the requirements of the General Pharmacopoeia Monograph "Tablets" in terms of dissolution: after 45 minutes, at least 75% of sildenafil was released into the dissolution medium. Similarity coefficients were calculated. It was shown that a statistically significant difference between the dissolution profiles of the original drug and generics exists. The obtained data can be used for a substantiated counseling of patients by medical and pharmaceutical workers.*

**Keywords:** bioavailability, interchangeability of drugs, rate of achieving the effect, sildenafil

УДК 543:615.214:547.743.1

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИИ НОВОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-ПИРРОЛИН-2-ОНА

**Т.И. Ярыгина**, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь

**Ю.Н. Карпенко**, канд. фарм. наук, доцент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь

**О.Е. Саттарова**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, [sattarova@pfa.ru](mailto:sattarova@pfa.ru)

Изучены физико-химических свойства субстанции 1-аминокарбонилметил-5-(4-бромфенил)-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (КОН-2), разработана методика доказательства подлинности, доброкачественности, количественного определения субстанции КОН-2. Сняты ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -, УФ-спектры КОН-2; определена растворимость, температура плавления, потеря в массе при высушивании субстанции; предложены качественные реакции. Определена константа ионизации КОН-2 ( $pK_a$   $4,55 \pm 0,11$ ); разработана и валидирована методика алкалометрического титрования субстанции в среде диметилформамида. Относительная ошибка среднего результата не превышает  $\pm 0,24\%$ . Результаты исследований использованы при разработке проекта ФСП на субстанцию КОН-2.

**Ключевые слова:** ноотропные средства, доклинические исследования, производные 3-пирролин-2-она, методы оценки качества, валидация

Поиск и внедрение новых эффективных ноотропных средств являются актуальными проблемами фармации [1,2]. В ФГБОУ ВО «ПГФА» синтезировано новое биологически активное соединение 1-аминокарбонилметил-5-(4-бромфенил)-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирро-

лин-2-он (КОН-2). По антиамнестической активности превосходит пирацетам; является малоопасным веществом по ГОСТу. Способ получения соединения простой и экономичный; используемые реагенты доступны и нетоксичны. КОН-2 рекомендовано для доклинических исследований в качестве ноотропного средства [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение физико-химических свойств, разработка методик доказательства подлинности, доброкачественности, количественного определения субстанции КОН-2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субстанция 1-аминокарбонилметил-5-(4-бромфенил)-4-ацетил-3-гидрокси-3-пирролин-2-она (КОН-2) – три серии – синтезирована в ФГБОУ ВО «ПГФА» на кафедре органической химии. Исследования проводили на поверенном оборудовании: иономер универсальный ЭВ-74, индикаторный электрод – стеклянный, электрод сравнения – хлорсеребряный; ультрафиолетовый спектрофотометр УФ-2000; ИК-микроскоп IN10 TERMO SCIENTIFIC. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр соединения записан на спектрометре Tesla BS-567A в ДМСO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – тетраметилсилан.

Анализ субстанции КОН-2 по разделам «Описание», «Растворимость», «Температура плавления», «Потеря в массе при высушивании», «Хлориды», «Сульфаты», «Соли аммония», «Тяжелые металлы» проводили по методикам соответствующих ОФС Государственной фармакопеи РФ XIII издания. Валидация методики количественного определения осуществлена в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» и ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Субстанция КОН-2 представляет собой розовато-белый кристаллический порошок, без запаха. Легкорастворим в диметилформамиде и метаноле, малорастворим в спирте 96%, практически нерастворим в воде. Субстанция плавится без разложения в интервале температур от 240 до 242°C. Потеря в массе при высушивании, определенная при 105°C, не превышает 0,5%.

В ИК-спектре КОН-2 присутствуют полосы поглощения аминогруппы при 3416 см<sup>-1</sup>, кетонной карбонильной группы при 1684 см<sup>-1</sup>, лактамной карбонильной группы при 1656 см<sup>-1</sup>.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения наблюдаются: синглет протонов метильной группы при 2,27 м.д.; дублеты протонов метиленовой группы в положении 1 гетероцикла с центром при 3,02 м.д. и 4,11 м.д.; синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла при 5,12 м.д.; мультиплет ароматических протонов в положении 5 гетероцикла при 7,07 м.д.; сигнал аминогруппы при 7,43 м.д.; синглет протона енольной гидроксильной группы пирролинового цикла при 10,4 м.д.

При взаимодействии КОН-2 с натрия гидроксидом образуется соль по енольной гидроксильной группе. Натриевая соль

растворима в воде. УФ-спектр соединения (0,001% раствор) в 0,01 М растворе натрия гидроксида (рН 12) в интервале длин волн от 220 до 400 нм имеет один четко выраженный максимум поглощения при 326±2 нм, минимум – при 280±2 нм. Величина отношения поглощения в максимуме к поглощению в минимуме ( $E_{\text{макс}}/E_{\text{мин}}$ ) составляет 4,7. В 0,05 М растворе кислоты хлороводородной наблюдается гипсохромный сдвиг поглощения КОН-2 в область 240–265 нм – «плечо»; при этом отсутствуют выраженные экстремумы поглощения. Это позволяет сделать заключение, что поглощение КОН-2 в УФ-области обусловлено электронными переходами внутри пирролинового цикла; изменение положения максимума поглощения в щелочной среде обусловлено ионизацией енольной гидроксильной группы.

Для определения подлинности КОН-2 предложены следующие качественные реакции [5]. С раствором железа (III) хлорида образуется интенсивно окрашенное соединение красного цвета, что наряду с данными спектров подтверждает его существование преимущественно в енольной форме. Чувствительность реакции (в предельном разбавлении) – 1:5000. С раствором меди (II) сульфата появляется зеленое окрашивание. Чувствительность реакции (в предельном разбавлении) – 1:1000. При нагревании субстанции с раствором натрия гидроксида выделяется аммиак, окрашивающий красную лакмусовую бумагу в синий цвет.

Установлены нормы качества КОН-2 по содержанию общих фармакопейных примесей в субстанции: содержание хлоридов не должно превышать 0,01%, сульфатов – 0,05%, солей аммония (метод 1) – 0,01%, тяжелых металлов – 0,001% [4]. Для определения специфических посторонних примесей предложена методика ВЭЖХ.

Для количественного определения субстанции КОН-2 разработана методика алкалометрического титрования в среде диметилформамида. Соединение содержит группу

Таблица 1

**МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИКИ**

Уровень	Навеска, г	Объем титранта, мл	Определено КОН-2, %	Метрологические данные					
				n	$\bar{O}$	S	Sx	$\Delta X$	$\epsilon$ , %
80%	0,2408	6,78	99,45	3	99,46	0,061	0,035	0,26	0,27
	0,2413	6,80	99,53						
	0,2416	6,80	99,41						
100%	0,3015	8,50	99,58	3	99,77	0,168	0,097	0,72	0,73
	0,3023	8,55	99,90						
	0,3025	8,55	99,83						
120%	0,3587	10,10	99,45	3	99,70	0,241	0,139	1,04	1,04
	0,3595	10,15	99,72						
	0,3605	10,20	99,93						
Вся аналитическая область				9	99,64	0,205	0,068	0,48	0,49

кислотного характера – енольный гидроксил, по которой реагирует с натрия гидроксидом. Константа ионизации КОН-2 определена методом потенциометрического титрования [6]. В качестве растворителя использовали смесь диметилформамида с водой. Раствор КОН-2 готовили таким образом, чтобы в точке полунейтрализации его концентрация составляла 0,01 моль/л. Рассчитанное по результатам

титрования значение рКа составило  $4,55 \pm 0,11$ , что позволяет сделать вывод о достаточно сильных кислотных свойствах КОН-2. Диметилформамид уменьшает диссоциацию енольной гидроксильной группы в изучаемом соединении; КОН-2 может быть оттитрован водным раствором натрия гидроксида на 99,99% при рН 8,55 соответственно [2]. В качестве индикаторов могут быть применены

Таблица 2

**ПОВТОРЯЕМОСТЬ (СХОДИМОСТЬ) РЕЗУЛЬТАТОВ**

Навеска субстанции КОН-2, г	Объем титранта, мл	Определено КОН-2, г	Метрологические данные
0,3004	8,45	99,35	$X_{\text{средн}} = 99,64$ $S = 0,223$ $S_{x \text{ средн}} = 0,092$ $\Delta X = 0,58$ $\Delta X_{\text{средн}} = 0,24$ $\epsilon = \pm 0,58\%$ $\epsilon_{\text{средн}} = \pm 0,24\%$
0,3002	8,45	99,42	
0,3015	8,50	99,58	
0,3010	8,50	99,74	
0,3025	8,55	99,83	
0,3023	8,55	99,90	

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СЕРИЙ СУБСТАНЦИИ КОН-2**

Серия	Xсредн	Sxсредн	ΔXсредн	εсредн, %
230316	99,64 (n=6)	0,092	0,24	± 0,24
250316	99,74 (n=5)	0,096	0,25	± 0,25
260518	99,85 (n=5)	0,105	0,27	± 0,27

кислотно-основные индикаторы, имеющие интервал перехода рН около 8,0–9,5: тимоловый синий, фенолфталеин, тимолфталеин. Исследования показали, что оптимальным индикатором является фенолфталеин.

**Методика.** Около 0,3 г (точная навеска) субстанции, предварительно высушенной до постоянной массы при температуре 100–105°C, растворяют в 30 мл диметилформаида и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розовой окраски раствора (индикатор – фенолфталеин). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 35,32 мг  $C_{14}H_{13}BrN_2O_4$ .

Осуществляли статистическую обработку выборок, полученных в результате количественного анализа навесок субстанции КОН-2 на трех уровнях концентрации (в диапазоне 80–120% от количества исследуемого вещества, принятого за 100% – 0,3 г). Полученные результаты представлены в табл. 1. На каждом уровне концентрации КОН-2 и в целом в пределах рекомендуемой аналитической области методики получены сходимые результаты, что свидетельствует о правильности разработанной методики.

Повторяемость (сходимость) устанавливали по результатам 6 параллельных определений, полученных по предлагаемой методике (табл. 2). Относительная ошибка среднего результата не превышает ±0,24%.

Количественное определение трех серий субстанции КОН-2 показало, что содержание исследуемого вещества в субстанции составляет не менее 99,5% (табл. 3). Результаты исследований использованы нами при разработке проекта ФСП на субстанцию КОН-2.

**ВЫВОДЫ**

1. Изучены ИК-, ЯМР 1 Н-, УФ-спектры, предложены реакции для определения подлинности соединения КОН-2.
2. Установлены нормы качества КОН-2 по содержанию общих фармакопейных примесей в субстанции.
3. Разработанная алкалиметрическая методика дает точные результаты, проста в исполнении, экономична. Относительная ошибка среднего результата не превышает ±0,24%.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Ван К.В., Ярыгина Т.И., Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Самтарова О.Е., Карпенко Ю.Н. // Фармация. – 2011. – Т. 60. – №6. – С. 12–15.
2. Кляшева О.Н., Ярыгина Т.И., Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Самтарова О.Е., Карпенко Ю.Н. // Фармация. – 2012. – Т. 61. – №5. – С. 8–10.
3. Шуклина Н.С. Поиск соединений, обладающих ноотропной активностью, в ряду

- 3-пирролин-2-она: дисс. ... канд. биол. наук / Н.С. Шуклина. – Пермь, 2001. – 145 с.
4. Государственная фармакопея РФ XIII издания. – М.: ФЭМБ, 2015. – 3768 с.
5. Карпенко Ю.Н., Ярыгина Т.И., Кляшева О.Н., Протопопова Н.Д. // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – Научно-практический журнал. – №18. – 2016. – С. 98–100.
6. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований / А. Альберт, Е. Сержент. – Москва: Химия, 1964. – 179 с.

## SUBSTANCE QUALITY CONTROL OF A NEW BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVE OF 3- PYRROLINE-2-ON

**T.I. Yarygina, J.N. Karpenko, O.E. Sattarova**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia*

*In the Perm State Pharmaceutical Academy a new biologically active compound 1-aminocarbonylmethyl-5-(4-bromophenyl)-4-acetyl-3-hydroxy-3-pyrroline-2-on (KON-2) was synthesized. It exceeds piracetam in anti-amnesic activity and can be defined as a low-hazard substance according to GOST. KON-2 can be recommended for pre-clinical studies as a nootropic agent. The purpose of the research is to study its physical and chemical profile, to develop the methods of proving its identity, adequate quality, quantification of KON-2 substance. Spectral IR, NMR 1 N, UV data on KON-2 were collected; its disposition, melting points, loss on drying were estimated; qualitative tests were offered. An ionization constant of KON-2 ( $pK_a 4,55 \pm 0,11$ ) was defined; the method of alkametric titration of the substance in the dimethyl formamide environment was developed and validated. Relative error of and average result does not exceed  $\pm 0,24\%$ . The research results were used during development of the manufacturer's monograph about the substance KON-2.*

**Keywords:** nootropic agents, pre-clinical studies, 3-pyrroline-2-on derivatives, quantification methods, validation

УДК 616-006: (616.155.3: 615.37)

## ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ИЗОЛИКВИРИТИГЕНИНА ПО ОТНОШЕНИЮ К КЛЕТКАМ ОПУХОЛЕВОГО И НЕОПУХОЛЕВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**С.И. Павлова**, доктор мед. наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, flavonoid@yandex.ru

**Н.А. Андреева**, аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, andre180693@mail.ru

**В.Б. Хобракова**, доктор биол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, доцент кафедры общей патологии человека Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», г. Улан-Удэ, val0808@mail.ru

В настоящее время быстро формирующаяся химиорезистентность опухолей диктует условие поиска новых препаратов для терапии злокачественных новообразований. Благодаря своему широкому спектру действия в качестве таргетных препаратов в последнее время рассматриваются препараты растительного происхождения – флавоноиды. Среди флавоноидов внимание ученых привлекает такой класс, как халконы. Изоликвиритигенин (ИЛГ) относится к классу халконов. В литературе описаны механизмы, благодаря которым ИЛГ препятствует процессу канцерогенеза. В данной статье изучен эффект ИЛГ на клетки различного происхождения. Полученные результаты позволили более полно оценить эффекты ИЛГ в отношении опухолевых и неопухолевых клеток.

**Ключевые слова:** флавоноиды, халконы, изоликвиритигенин, противоопухолевое действие, опухолевая культура, мышинные эмбриональные фибробласты, мышинные лимфоциты, цитотоксичность

Химиотерапия до настоящего времени является основным компонентом фармакотерапии злокачественных новообразований. Является общеизвестным фактом, что противоопухолевые цитостатики характеризуются высокой частотой возникновения серьезных нежелательных лекарственных реакций (особенно угнетением кроветворения). Следует признать, что базовых противоопухолевых химиотерапевтических препаратов, используемых в клинической практике, не так много. Это способствует быстрому формированию химиорезистентности опухолевых клеток к широко применяемым цитотоксическим средствам [9].

В качестве второй линии терапии чаще применяются таргетные препараты [6]. За последние 20 лет десятки различных препаратов таргетного действия дополнили арсенал противоопухолевой фармакотерапии, став жизненно необходимым компонентом лечения некоторых гемобластозов и солидных новообразований. Несмотря на то что токсичность таргетных препаратов отличается от особенностей токсичности классических цито-

статиков меньшим угнетающим действием на кроветворение, существует ряд проблем, связанных с их применением. К ним относятся проблемы специфической токсичности, необходимость выявления диагностических маркеров эффективности у конкретного больного. Особое значение имеет фармакоэкономическая проблема – высокая стоимость таргетных препаратов.

Такая ситуация обуславливает актуальность изыскания менее токсичных лекарственных препаратов для лечения химиорезистентных опухолей, синтез и производство которых более экономичны. Как показывает практика, вещества растительного происхождения могут обладать как прямой цитотоксичностью, так и фармакодинамическими механизмами противоопухолевой активности для таргетного воздействия на опухолевые клетки [6].

В литературе имеется много данных о применении полифенолов растительного происхождения в экспериментальной терапии злокачественных новообразований [9], а также единичные клинические исследования [1,11].

Среди флавоноидов внимание ученых привлекает, в частности, класс халконов. Изоликуригенин (ИЛГ) – халкон солодки, имеющий разнообразную биологическую активность [6]. В литературе описываются механизмы, благодаря которым ИЛГ препятствует процессу канцерогенеза [3–5,8]. Такие биологические эффекты ИЛГ, как влияние на пролиферацию, апоптоз и аутофагию [5], давно известны. В последнее время обосновывается молекулярная основа этих явлений: влияние на апоптоз посредством подавления циклинзависимых киназ (CDK1), ингибирование миграции опухолевых клеток путем воздействия на различные сигнальные пути, влияние на мишени онкогенеза (микроРНК) [9].

Настоящая статья посвящена изучению эффектов ИЛГ, **целью** которой стало сравнительное исследование цитотоксичности ИЛГ

по отношению к опухолевым и неопухолевым (нормальным) клеткам различного происхождения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Источник ИЛГ.** ИЛГ синтезирован и любезно предоставлен сотрудниками кафедры органической и фармацевтической химии химико-фармацевтического факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. Идентификация и определение степени чистоты вещества проведены с использованием хроматографических и спектральных методов исследования.

Для экспериментов ИЛГ растворяли в высокоочищенном 96%-ном этиловом спирте, тестировали в диапазоне концентраций  $10^{-4}$ – $10^{-6}$  моль/л *in vitro*. В экспериментах *in vivo* ИЛГ вводили лабораторным животным в разовой дозе 10 мг/кг.

**Опухолевые линии** получены из банка государственного учреждения «Научно-исследовательский институт вирусологии имени Д.И. Ивановского» Российской академии медицинских наук:

- *человеческая линия опухолевых клеток HeLa* – аденокарцинома шейки матки (ATCC® CCL-2™);
- *человеческая линия опухолевых клеток K562* – хронический миелоидный лейкоз (ATCC® CCL-243™);
- *человеческая линия опухолевых клеток H1975* – немелкоклеточный рак легкого (ATCC® CRL-5908™).

**Лабораторные животные.** В экспериментах были использованы беспородные мышамцы (весом 18–20 г, возраст 6–8 недель), содержащиеся на стандартном рационе вивария ЧГУ имени И.Н. Ульянова. Экспериментальные группы животных формировали рандомизированно по 8–10 мышей в каждой. Все исследования на животных проводили не менее

чем в трех повторных сериях опытов. При работе с животными руководствовались правилами и международными рекомендациями Европейской конвенции по защите животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). Опыты проводили в первой половине дня. Подопытной группе мышей вводили препарат общим объемом 0,5 мл внутрибрюшинно трехкратно с интервалом в 2 часа в дозе 10 мг/кг. Контрольной группе мышей вводили эквивалентные объемы растворителя так, чтобы конечная концентрация вводимого этанола не превышала 5%. Для эксплантации органов и клеток лабораторные мыши выводились из опыта передозировкой эфирного наркоза.

#### **Культивирование опухолевых клеток.**

Опухолевые клетки растили в пластиковых флаконах для культур клеток (Corning Costar, США) с использованием питательной среды DMEM (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки FCS (ПанЭко, Россия) и антибиотиков (100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина) при температуре 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 100%-ной влажности. Клетки засеивали в культуральный флакон в концентрации 4×10<sup>5</sup>/мл. При достижении плотности клеток 2×10<sup>6</sup>/мл клеточную суспензию пассировали (примерно 1 раз в 2–3 дня).

**Выделение мононуклеаров** мышей производили стандартными методами щадящей гомогенизации лимфоидных органов (селезенки) с удалением эритроцитарной фракции путем осмотического лизиса. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% FCS, Нерес-буфера и антибиотиков. Для стимуляции спленоцитов использовали оптимальные концентрации митогена (конканавалин А) – 15 мкг/мл.

**Выделение фибробластов.** Мышиные эмбриональные фибробласты получали из эмбрионов от скрещивания беспородных мышей. Для получения датированной беременности самок подсаживали к самцу (2:1) на ночь, утром

проверяли наличие копулятивной пробки. Момент обнаружения копулятивной пробки считали 0,5-м днем беременности. При достижении 13,5 дня беременности мышь эвтаназировали, извлекали матку, у эмбрионов удаляли голову и внутренние органы, оставшиеся ткани измельчали, диссоциировали в 0,05%-ном растворе трипсин/EDTA и центрифугировали в течение 5 мин. при 300g. Далее фибробласты отмывали средой DMEM с содержанием 10% FCS, Нерес-буфера, антибиотиков и использовали для опыта *in vitro*.

**МТТ-тест.** Для оценки цитотоксичности ИЛГ использовали МТТ-тест [7]. Опухолевые клетки засеивали в 96-луночный планшет (Corning Costar, США) в количестве 1×10<sup>4</sup> клеток/200 мкл в среде DMEM, содержащей 10% FCS, и культивировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 100%-ной влажности в течение 24 ч до образования монослоя. Далее заменяли полную среду в лунках на среду с низким содержанием сыворотки (1% FCS) для стационарирования роста клеток. Затем вносили ИЛГ в исследуемых концентрациях (10<sup>-6</sup>–10<sup>-4</sup> моль/л), по 4 лунки на каждую концентрацию, так, чтобы конечная концентрация спирта в лунке не превышала 1%, и инкубировали следующие 24–48 ч. В контрольные лунки добавляли растворитель в эквивалентных концентрациях за 4 ч до окончания инкубации и вносили 20 мкл МТТ (бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (Sigma-Aldrich), 5 мг/мл), после чего супернатант заменяли на ДМСО и считывали показания оптической плотности при длине волны 492 нм с использованием планшетного фотометра (Immunochem 2100, США) за вычетом измеренного фонового поглощения.

**Статистическую обработку результатов** проводили с помощью пакета анализа данных программного комплекса Microsoft Excel 2010. Вариабельность результатов подчинялась законам нормального распределения, что позволило отражать их в виде средней арифметической (M) и средней ошибки среднего

значения (m). Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента, разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Изучение цитотоксической активности ИЛГ по отношению к опухолевым клеткам различного происхождения

Прямая цитотоксичность ИЛГ исследовалась *in vitro* с использованием культур человеческих опухолевых клеток различного происхождения: эпителиальные (HeLa, H1975) и миелоидные (K562) в МТТ-тесте. ИЛГ использовали в диапазоне концентраций ( $10^{-4}$ – $10^{-6}$  моль/л), время экспозиции с опухолевыми клетками составило 24–48 ч.

При инкубации опухолевых клеток с ИЛГ прослеживался дозозависимый цитотоксический эффект, выраженный в разной степени на трех линиях клеток (рис. 1).

1.1. Цитотоксическая активность ИЛГ по отношению к опухолевым клеткам линии K562.

При инкубации опухолевых клеток K562 с ИЛГ в течение 24 ч наибольшее подавление

жизнеспособности ( $84 \pm 2,5\%$ ) клеток наблюдалось в концентрации ИЛГ  $10^{-4}$  моль/л. Концентрация ИЛГ, которая снижала жизнеспособность клеток на 50% (ИК50), соответствовала  $2,5 \times 10^{-5}$  моль/л. Концентрация  $10^{-6}$  моль/л не оказала цитотоксического эффекта на клетки линии K562 (рис. 1).

С увеличением времени экспозиции до 48 ч концентрация препарата  $10^{-4}$  моль/л оказала практически 100%-ное подавление жизнеспособности клеток ( $p < 0,05$ ), а неэффективная при инкубации в течение 24 ч концентрация  $10^{-6}$  моль/л уменьшала жизнеспособность опухолевых клеток линии K562 на 10%, что не являлось статистически значимым результатом (рис. 2).

1.2. Изучение цитотоксической активности ИЛГ по отношению к опухолевым клеткам линии HeLa.

На опухолевой линии HeLa ИЛГ в концентрации  $10^{-4}$  моль/л уменьшал долю жизнеспособных клеток на 60% при инкубации с препаратом в течение 24 ч. ИК50 соответствовала  $5 \times 10^{-5}$  моль/л. Концентрация  $10^{-6}$  моль/л не оказывала цитотоксического эффекта по отношению к клеткам линии HeLa (рис. 1).

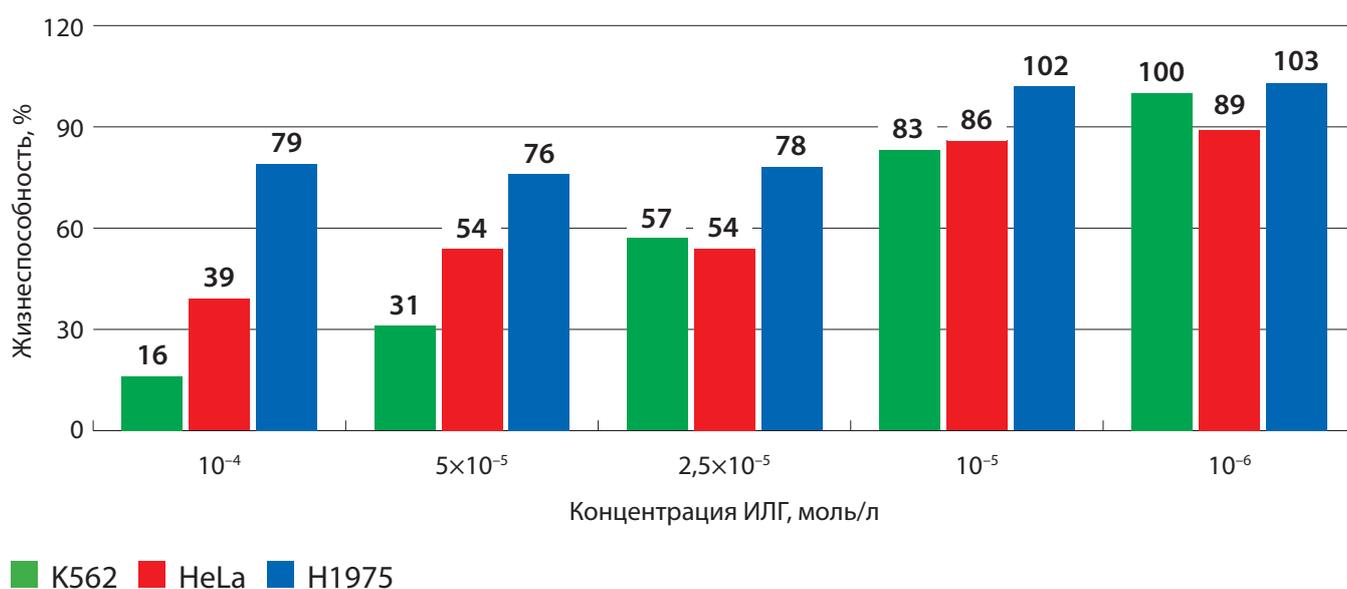
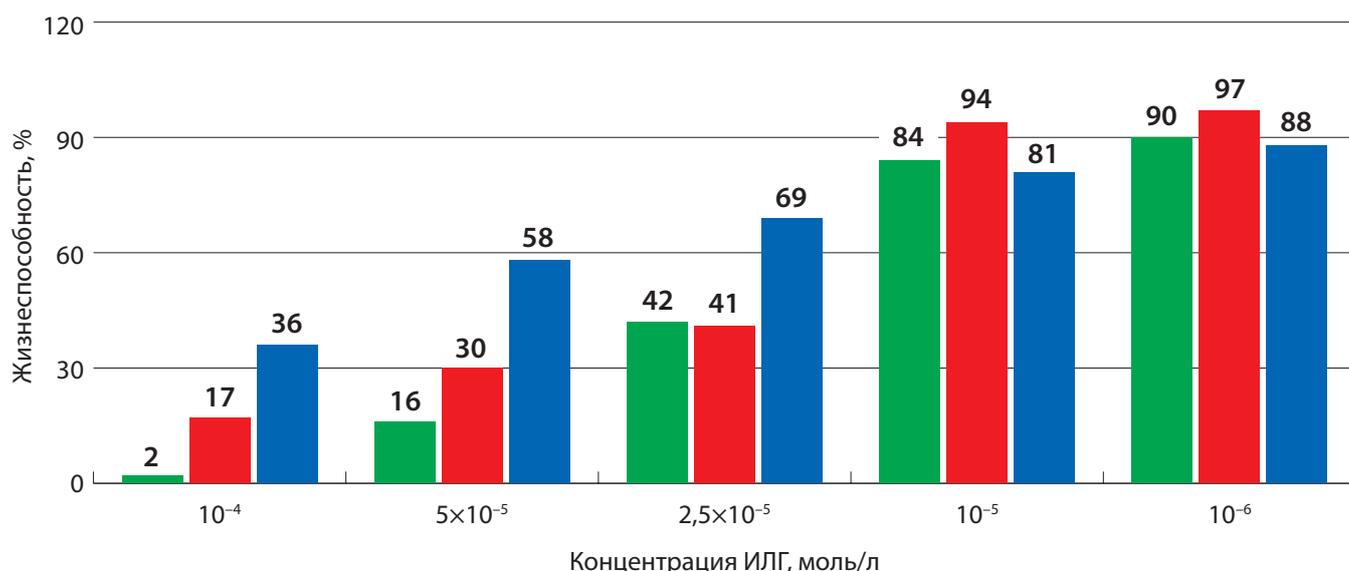


РИС. 1. Жизнеспособность клеток опухолевых линий K562, HeLa, H1975 через 24 ч инкубации с ИЛГ.



■ K562 ■ HeLa ■ H1975

**РИС. 2.** Жизнеспособность клеток опухолевых линий K562, HeLa, H1975 через 48 ч инкубации с ИЛГ.

При увеличении времени инкубации с изучаемым агентом до 48 ч наблюдалось увеличение цитотоксичности ИЛГ: в концентрации  $10^{-4}$  моль/л жизнеспособность клеток падала до уровня 20% от контрольных значений. Однако ИЛГ в концентрации  $10^{-6}$  моль/л также не повлек уменьшение уровня жизнеспособных клеток (рис. 2).

**1.3. Изучение цитотоксической активности ИЛГ по отношению к опухолевым клеткам линии H1975.**

Для опухолевых клеток линии H1975 ИК50 при экспозиции с ИЛГ в течение 24 ч цитотоксическая активность не зафиксирована. Наибольшая изучаемая концентрация препарата оказала лишь 20%-ное подавление жизнеспособности клеток (рис. 1).

С увеличением времени экспозиции с исследуемым агентом заметно повышался цитотоксический эффект ИЛГ: концентрация  $10^{-4}$  моль/л снижала на 65% уровень жизнеспособности культуры клеток в сравнении с контрольными значениями ( $p < 0,05$ ), ИК50 достигнута при концентрации  $5 \times 10^{-5}$  моль/л, а концентрация  $10^{-6}$  моль/л не оказала цитотоксического действия (рис. 2).

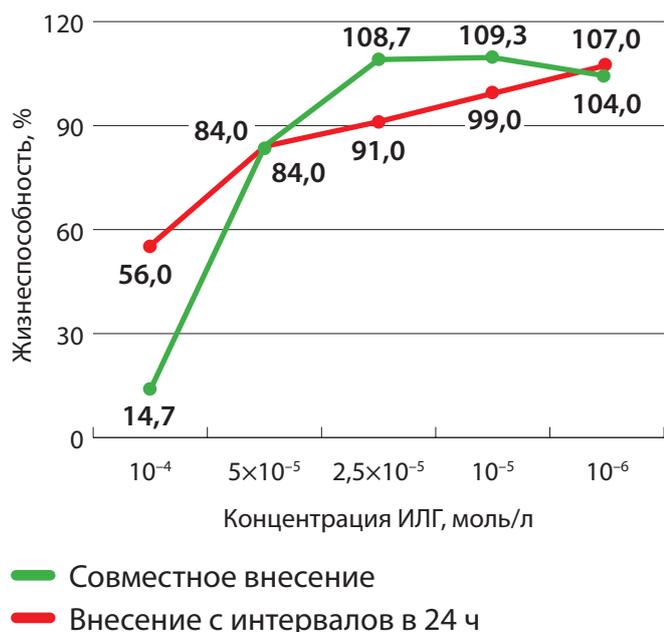
## 2. Изучение цитотоксических свойств ИЛГ по отношению к неопухолевым клеткам

Следующим этапом исследовалось влияние ИЛГ на неопухолевые клетки: митоген-активированные спленоциты и эмбриональные фибробласты мыши.

**2.1. Влияние ИЛГ на жизнеспособность митоген-активированных спленоцитов мыши *in vitro*.**

Жизнеспособность митоген-активированных лимфоцитов оценивалась при одновременном внесении в лунки ИЛГ и митогена (конканавалин А (Кон-А), 15 мкг/мл), а также при добавлении ИЛГ через 24 ч после начала инкубации спленоцитов с Кон-А (рис. 3).

Значимое снижение жизнеспособности оказывал ИЛГ в концентрации  $10^{-4}$  моль/л. При внесении ИЛГ одновременно с Кон-А уровень жизнеспособных клеток снизился более чем на 80% по сравнению с контролем и составил  $15,0 \pm 2,0\%$ . Однако в случае, когда ИЛГ добавляли к спленоцитам через 24 ч после активации Кон-А, уровень жизнеспособных клеток был значительно выше:  $56,0 \pm 14,0\%$  жизнеспособных клеток по отношению к контролю. В диапазоне концентраций  $5 \times 10^{-5}$ – $10^{-6}$  моль/л



**РИС. 3.** Влияние ИЛГ на жизнеспособность КонА-активированных спленоцитов мыши.

не было выраженного влияния на уровень жизнеспособности спленоцитов, активированных Кон-А *in vitro*.

**2.2. Влияние внутрибрюшинного введения ИЛГ на жизнеспособность эксплантированных митоген-активированных спленоцитов мыши *in vitro*.**

*In vitro* изучали жизнеспособность Кон-А-активированных спленоцитов после в/б введения ИЛГ лабораторным мышам. В этом эксперименте животным в/б вводили ИЛГ в дозе 10 мг/кг 3-кратно, после чего выделяли спленоциты, активировали Кон-А и оценивали их жизнеспособность *in vitro* в МТТ-тесте.

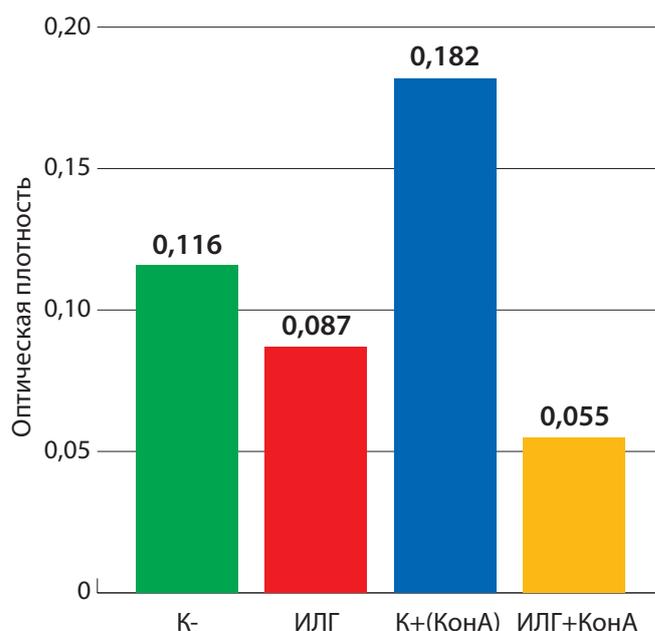
На рис. 4 представлены уровни оптической плотности, полученные для изучаемых групп за вычетом оптической плотности среды. В контрольной группе (К+ (Кон-А), активированные митогеном спленоциты мышей, которым в/б вводили растворитель вместо ИЛГ) доля жизнеспособных спленоцитов увеличилась на 57% по сравнению с не активированными Кон-А спленоцитами. При добавлении Кон-А к спленоцитам, выделенным из группы мышей, которым проводили инъекции ИЛГ, наблюдалось снижение жизнеспособности

клеток на 52% по сравнению с контрольной группой (К-).

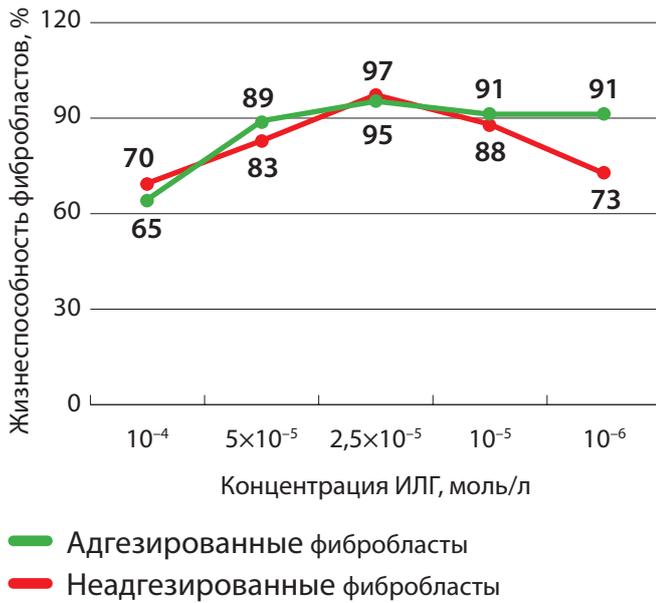
**2.3. Влияние ИЛГ на жизнеспособность мышечных эмбриональных фибробластов *in vitro*.**

Следующим этапом изучалось влияние ИЛГ на мышечные эмбриональные фибробласты. Фибробласты выделялись из эмбрионов мышей и использовались *in vitro*. Проводили два варианта экспериментов: внесение ИЛГ одновременно с пассажем фибробластов для опыта или добавление в культуру эмбриональных фибробластов через 24 ч после начала культивирования фибробластов.

Полученные результаты статистически не отличались в двух вариантах экспериментов. ИЛГ в отношении фибробластов проявил менее выраженный цитотоксический эффект по сравнению с опухолевыми клетками и лимфоцитами. В наибольшей изучаемой концентрации  $10^{-4}$  моль/л ИЛГ снижал долю жизнеспособных фибробластов на 30% по сравнению с контрольными значениями. Остальные концентрации ИЛГ ( $5 \times 10^{-4}$ – $10^{-6}$  моль/л) не проявили выраженной цитотоксической активности (рис. 5).



**РИС. 4.** Влияние внутрибрюшинного введения ИЛГ на жизнеспособность спленоцитов мыши *in vitro*.



**РИС. 5.** Влияние ИЛГ на жизнеспособность фибробластов в зависимости от времени внесения агента.

Данная работа посвящена исследованию цитотоксичности ИЛГ по отношению к опухолевым и нормальным клеткам. Противоопухолевый эффект ИЛГ изучался в отношении человеческих опухолевых клеток как эпителиального (HeLa, H1975), так и миелоидного (K562) ряда. В качестве нормальных клеток были использованы мышинные эмбриональные фибробласты и спленоциты мышей.

Выраженность противоопухолевого цитотоксического эффекта проявлялась в разной степени. Следует отметить, что в отношении всех изучаемых опухолевых линий эффект был дозо- и времязависимым. Концентрация ИЛГ, которая снижала жизнеспособность клеток на 50% (ИК50), соответствовала  $2,5 \times 10^{-5}$  моль/л для опухолевой линии K562 и  $5 \times 10^{-5}$  моль/л для клеток линии HeLa. Наименее чувствительными оказались опухолевые клетки линии H1975, для которых 50%-ное подавление жизнеспособности клеток в данном эксперименте не зафиксировано. Эти данные были получены при экспозиции опухолевых культур в течение 24 ч (рис. 1). С увеличением времени экспозиции повышался процент подавления жизнеспособности опухолевых

клеток в 1,5–3 раза (рис. 2). При инкубации в течение 48 ч достигнута ИК50 для опухолевых клеток линии H1975, которая составила  $5 \times 10^{-5}$  моль/л.

Уменьшение жизнеспособности опухолевых клеток может происходить вследствие различных механизмов действия ИЛГ. В литературе описываются противоопухолевые эффекты флавоноидов, которые коррелируют с остановкой клеточного цикла, регуляцией проапоптогенного и ростовых сигналов и т. д. [2,4,5,8,10]. Наиболее частым механизмом является ингибирование различных протеинкиназ, участвующих в процессах пролиферации и гибели клеток. Ингибирование пролиферативного сигнала происходит вследствие блокирования АТФ-зависимого сайта рецепторной протеинкиназы, препятствуя передаче сигнализации внутрь клетки [5]. Что касается механизмов ИЛГ, то известно, что ИЛГ ингибирует многоступенчатые процессы карциногенеза, такие как формирование, прогрессирование и мигрирование, через индукцию захвата клеточного цикла, апоптоза, аутофагии, антиангиогенеза и т. д. [8].

Механизмы регуляции пролиферации и выживаемости могут быть универсальными, поэтому проводилась оценка цитотоксичности ИЛГ на нормальные клетки. Для изучения эффекта на мышинные лимфоциты мы использовали спленоциты, активированные митогеном (Кон-А). В результате эксперимента выяснилось, что при внесении ИЛГ как к неактивированным лимфоцитам, так и через 24 ч после инкубации с Кон-А (к активированным лимфоцитам) проявлялся цитотоксический эффект. Причем наблюдалось усиление цитотоксического эффекта в 3–4 раза в том случае, когда ИЛГ добавляли к неактивированным лимфоцитам: доля жизнеспособных активированных лимфоцитов составляла  $56,0 \pm 14,0\%$ , в то время как уровень жизнеспособных неактивированных лимфоцитов составлял всего  $15,0 \pm 2,0\%$  (рис. 3). Факт снижения

жизнеспособности лимфоцитов под воздействием ИЛГ, а также различное влияние одинаковой концентрации ИЛГ на лимфоциты в разном состоянии может свидетельствовать о том, что ИЛГ влияет не только на процессы смерти, но и на процессы активации (в опыте ИЛГ подавляет способность к активации лимфоцитов). Это предположение имеет подтверждение и в литературе [3], что позволяет рассматривать вопрос о возможности применения ИЛГ в качестве потенциального иммуносупрессора.

На следующем этапе мы пытались смоделировать эксперимент с использованием лабораторных животных. Изучалось влияние ИЛГ на жизнеспособность лимфоцитов *in vitro*, эксплантированных из лабораторных животных (беспородные мыши) после в/б введения им ИЛГ. В этом эксперименте животные подопытной группы в/б получали ИЛГ в суммарной дозе 30 мг/кг. После последней инъекции выделяли лимфоциты, активировали их Кон-А и изучали жизнеспособность лимфоцитов *in vitro* с помощью МТТ-теста. Оказалось, что ИЛГ даже при в/б введении снижает жизнеспособность лимфоцитов. Подавление жизнеспособности эксплантированных лимфоцитов после в/б введения ИЛГ составило 50% (рис. 4).

Таким образом, ИЛГ действует как *in vitro*, при прямом воздействии на клетки, так и *in vivo* – при в/б введении лабораторным животным. Следовательно, это может свидетельствовать о том, что достигается фармакологически эффективная концентрация этого соединения в плазме крови.

Следующим этапом изучалось влияние ИЛГ на мышинные эмбриональные фибробласты, т. к. они также являются пролиферирующими клетками. Фибробласты выделялись из эмбрионов мышей, при этом использовалось несколько пассажей. ИЛГ в отношении фибробластов проявил менее выраженный цитотоксический эффект при сравнении с опухолевыми клетками и лимфоцитами. Полученные

результаты в зависимости от момента внесения препарата (в нулевой момент культивирования и через 24 ч после инкубации фибробластов) статистически не отличались. Так, в наибольшей изучаемой концентрации  $10^{-4}$  моль/л ИЛГ подавлял долю жизнеспособных клеток менее чем на 30%. Остальные концентрации ИЛГ ( $5 \times 10^{-4}$ – $10^{-6}$  моль/л) не проявили выраженной цитотоксической активности (рис. 5).

Таким образом, ИЛГ обладает цитотоксическим потенциалом, но более выраженным в отношении опухолевых клеток при сравнении с нормальными клетками. Для подавления жизнеспособности опухолевых клеток необходимы меньшие концентрации ИЛГ ( $10^{-4}$ – $2,5 \times 10^{-5}$  моль/л), чем для подавления жизнеспособности нормальных клеток ( $10^{-4}$  моль/л). Концентрация  $5 \times 10^{-5}$  моль/л незначительно влияет на жизнеспособность нормальных клеток, притом что оказывает значимое цитотоксическое влияние на опухолевые линии. Все вышесказанное свидетельствует о том, что ИЛГ, с одной стороны, обладает цитотоксическим эффектом и может рассматриваться как препарат с противоопухолевой активностью, с другой стороны, может обсуждаться новый фармакологический потенциал ИЛГ – иммуносупрессивный [3].

## ВЫВОДЫ

1. ИЛГ в диапазоне концентраций  $10^{-4}$ – $10^{-6}$  моль/л дозо- и времязависимо подавляет жизнеспособность опухолевых линий HeLa, K562, H1975.

2. ИЛГ в диапазоне концентраций  $10^{-4}$ – $5 \times 10^{-5}$  моль/л подавляет жизнеспособность Кон-А-активированных спленоцитов мыши, а в концентрации, превышающей  $5 \times 10^{-5}$  моль/л, практически не влияет на Кон-А-активированные спленоциты.

3. Внутривентриальное введение ИЛГ мышам уменьшает жизнеспособность лимфоцитов при их активации Кон-А *in vitro*.

4. Влияние ИЛГ на фибробласты незначительное, но в высоких концентрациях ( $10^{-4}$  моль/л) прослеживается умеренное снижение их жизнеспособности.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Герфанова Е.В., Антонова И.Б., Кузнецов И.Н., Алешикова О.И. Современные принципы эффективной терапии рака яичников // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2015. – Т. 11, №2. – С. 68–75.
2. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов // *Успехи молекулярной онкологии*. – 2014. – №1 (1). – С. 56–68.
3. Павлова С.И. Иммуносупрессивные и противоопухолевые фармакодинамические эффекты флавоноидов корней солодки / *Дисс. ... доктора мед. наук*. – М., 2012. – 236 с.
4. Павлова С.И. Исследование экстракта корня солодки для повышения эффективности терапии злокачественных новообразований / *Диссертация ... канд. мед. наук*. – М., 2005. – 106 с.
5. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Под ред. Тараховского Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилова Б.С., Музафарова Е.Н. – Пуццоно: *Synchrobook*, 2013. – 310 с.
6. Fu H., Zhang Y., Wang X., Han Y., Peng X., Efferth T., Fu Y. Synthesis and anti-tumor activity of novel aminomethylated derivatives of isoliquiritigenin // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19 (11). – P. 17715–17726.
7. Mather J.P., Roberts P.E. Introduction to cell and tissue culture. Theory and technique // New York: Plenum Press. – 1998. – P. 175–194.
8. Peng F., Du Q., Peng C., Wang N., Tang H., Xie X., Shen J., Chen J. A review: the pharmacology of isoliquiritigenin // *Phytotherapy Research*. – 2015. – №29. – P. 969–977.
9. Srinivas N.R. Recent trends in preclinical drug-drug interaction studies of flavonoids – Review of case studies, issues and perspectives // *Phytotherapy Research*. – 2015. – Vol. 29 (11). – P. 1679–1691.
10. Tian T., Sun J., Wang J., Liu Y., Liu H. Isoliquiritigenin inhibits cell proliferation and migration through the PI3K/AKT signaling pathway in A549 lung cancer cells // *Oncolog. letters*. – 2018. – Vol. 16 (5). – P. 6133–6139.
11. Zeidner J.F., Karp J.E. Clinical activity of alvocidib (flavopiridol) in acute myeloid leukemia // *Leukemia Research*. – 2015. – Vol. 39. – P. 1312–1318.

## ISOLIQUIRITIGENIN CYTOTOXICITY AGAINST TUMOR AND NON-TUMOR CELLS

S.I. Pavlova<sup>1</sup>, N.A. Andreeva<sup>1</sup>, V.B. Khobrakova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

<sup>2</sup> Institute of General and Experimental Biology of SB RAS, Ulan-Ude, Russia

<sup>3</sup> Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

Currently, there are not many basic cytostatic drugs for the treatment of cancer. Rapidly forming chemoresistance of tumors dictates searching for new drugs for the treatment of cancer. Flavonoids are

*considered as targeted drugs due to their wide spectrum of action in recent times. Among flavonoids the attention of scientists is attracted by the chalcone class. Isoliquiritigenin (ILG) belongs to the class of chalcones. The literature describes the mechanisms by which ILG interferes to carcinogenesis. In this article the effect of ILG on cells of different origin has been studied. The results obtained allowed us to more fully evaluate the effects of ILG in relation to tumor and non-tumor cells.*

**Keywords:** flavonoids, chalcone, isoliquiritigenin, antitumor effect, tumor cell culture, mouse embryonic fibroblasts, mouse lymphocytes, cytotoxicity

УДК 615.32

## ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА СУХОГО *FERULOPSIS HYSTRIX*

**С.М. Салчак**, аспирант лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ, saizana\_salchak@mail.ru

**Я.Г. Разуваева**, доктор биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, доцент Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», г. Улан-Удэ, tatur75@mail.ru

**К.Д. Аракчаа**, канд. хим. наук, директор ГБУ «Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва», г. Кызыл, chodura@yandex.ru

**А.А. Торопова**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, старший преподаватель Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», г. Улан-Удэ, anyuta-tor@mail.ru

**З.Г. Самбуева**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ

**И.Г. Николаева**, доктор фарм. наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, доцент Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», г. Улан-Удэ, i-nik@mail.ru

В опытах на белых крысах-самцах линии Wistar и белых беспородных мышам-самцам исследовали желчегонную, моторно-эвакуаторную и анальгетическую активность экстракта сухого из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrix*. Установлено, что экстракт сухой *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг проявляет желчегонную активность, увеличивая скорость секреции желчи, стимулируя синтез и выделение холатов с желчью, а также экскрецию холестерина и билирубина. Испытуемый экстракт проявляет анальгетический эффект, достоверно снижая количество укусных корчей. Экстракт сухой *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг усиливает моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта, повышая степень прохождения «метки» на 42 и 39% ( $p \leq 0,05$ ).

**Ключевые слова:** экстракт сухой *Ferulopsis hystrix*, желчегонная, моторно-эвакуаторная, анальгетическая активность

Феруловидка щетинистая (*Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov) – многолетнее растение семейства *Ariaceae*, произрастающее на территории Западной и Восточной Сибири, а также Монголии. В народной медицине *F. hystrix* широко применяется как противоопухолевое, коронарорасширяющее, антикоагулирующее, желчегонное, спазмолитическое, бактериостатическое средство [1]. В монгольской и бурятской медицине данное растение является заменителем коктуса прекрасного (*ru rta*), используемого в тибетской медицине при лечении «рлунг» крови, устранении «давления»

в желудке, болезней легких и горла, «прекращении некроза» [2]. В тувинской народной медицине корневища с корнями растения, известные как «чуксугбай», издавна получили широкое применение и в настоящее время продолжают занимать лидирующие позиции в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего средства, а также при онкологических и инфекционных заболеваниях, в том числе при туберкулезе [3]. Ранее в экспериментах на животных было установлено, что экстракт сухой *F. hystrix* оказывает выраженное гастропротективное действие [4].

В связи с этим актуальным является исследование желчегонной, моторно-эвакуаторной и анальгетической активности экстракта сухого *F. hystrix*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследований являлся экстракт сухой из корневищ с корнями *F. hystrix*. Подземные органы *F. hystrix* собраны в период увядания растения в сентябре 2017 г. в Эрзинском районе Республики Тыва. Разработанное средство представляет собой экстракт сухой. Способ получения экстракта находится на этапе патентирования. Измельченное растительное сырье экстрагируется с использованием спиртоводных экстрагентов. Для интенсификации процесса экстрагирования используется многократная экстракция, нагревание, перемешивание. Сконцентрированный экстракт очищают сепарированием, сушат в вакуумной сушилке.

Эксперименты проведены на 78 крысах-самцах линии *Wistar* с исходной массой 180–200 г и 18 белых беспородных мышам-самцах массой 20–22 г. Содержание животных соответствовало Правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ №199Н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Перед

началом экспериментов животных, отвечающих критериям включения в эксперимент (пол, возраст, масса), распределяли на группы с учетом принципа рандомизации (случайности). Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (№ 4 от 26.01.2017).

В первой серии экспериментов оценивали желчегонную активность исследуемого средства по общепринятой методике на белых крысах [5]. Водный раствор экстракта сухого *F. hystrix* в дозах 100, 200 и 300 мг/кг вводили однократно наркотизированным животным (тиопентал натрия, внутривенно, 45 мг/кг) в двенадцатиперстную кишку. Животным контрольной группы вводили воду очищенную в эквивалентном количестве. В данном эксперименте в каждую группу входило по 8 животных. О степени желчегонной активности экстракта судили по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи, которую собирали каждый час в течение 4 часов, а также по содержанию в желчи основных ее ингредиентов: билирубина, желчных кислот и холестерина [6].

Во второй серии экспериментов на белых крысах-самцах методом «меток» исследовали влияние экстракта сухого *F. hystrix* на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта [7]. В качестве «метки» в пищеварительный тракт вводили 10% взвесь активированного угля, приготовленную на 2% растворе картофельного крахмала, в объеме 1 мл на одно животное. Животные были разделены на 4 группы: три опытных и одна контрольная. Во II и III опытные группы, а также в контрольную входило по 12 животных, в I опытную группу – 10 животных. Экстракт сухой из корней *F. hystrix* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг вводили животным I–III опытных групп соответственно в течение 7 дней, последнее введение осуществляли за 1 час до введения «метки».

Животные контрольной группы получали воду очищенную по аналогичной схеме. Через 30 минут после введения «метки» животных умерщвляли под легким эфирным наркозом. Моторно-эвакуаторную функцию оценивали по отношению длины кишечника, заполненной углем, к общей длине в процентах.

В опытах на белых мышах исследовали анальгетическую активность экстракта сухого *F. hystrix*. Экстракт сухой из корней *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг в виде водной взвеси вводили животным опытной группы (n=8) в течение 7 дней, последний раз за 1 час до моделирования болевой реакции. Животные контрольной группы (n=10) получали воду очищенную по аналогичной схеме. Специфическую болевую реакцию корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75% уксусной кислоты в дозе 0,1 мл/10 г массы тела [7]. В течение последующих 15 минут после инъекции раствора уксусной кислоты подсчитывали количество корчей. Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества корчей в процентах по отношению к контролю.

Данные экспериментов обработаны статистически для малой выборки с определением средней величины (M) и средней ошибки (m).

Для оценки значимости различий между средними значениями использовали параметрический критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при вероятности 95% ( $P < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что введение животным в двенадцатиперстную кишку экстракта *F. hystrix* в дозах 100 и 300 мг/кг увеличивает скорость секреции желчи по сравнению с показателем контрольных животных: через 2 часа – на 19% и 12%, через 3 часа – на 20% и 18% и через 4 часа – на 14% и 21% соответственно (табл. 1). Применение испытуемого экстракта в дозе 200 мг/кг оказывало более выраженное ускорение секреции желчи, возрастающей на 27%, 23% и 16% соответственно на 2–4-й часы опыта по сравнению с контролем. Общее количество желчи, собранное за 3 часа, во второй опытной группе было на 23% больше, чем в контрольной группе.

Установлено, что экстракт из корней *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг способствует стимуляции синтеза и выделения холатов с желчью

Таблица 1

### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО *FERULOPSIS HYSTRIX* НА СКОРОСТЬ СЕКРЕЦИИ ЖЕЛЧИ У БЕЛЫХ КРЫС

Группы животных	Скорость секреции желчи, мг/мин/100 г			
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
Контрольная (H <sub>2</sub> O), n=8	4,6±0,3	4,3±0,1	4,0±0,1	3,7±0,2
Опытная I ( <i>F. hystrix</i> , 100 мг/кг), n=8	4,8±0,3	5,1±0,2*	4,8±0,2*	4,2±0,3
Опытная II ( <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=8	4,0±0,1	5,5±0,2*	4,9±0,1*	4,3±0,1*
Опытная III ( <i>F. hystrix</i> , 300 мг/кг), n=8	4,2±0,1	4,8±0,2	4,7±0,3	4,5±0,4

Примечание: \* Здесь и далее различия значимы по сравнению с контролем при  $p \leq 0,05$ ; n – количество животных в группе

Таблица 2

### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО *FERULOPSIS HYSTRIX* НА ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО И БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЖЕЛЧИ У БЕЛЫХ КРЫС

Группы животных	Общее кол-во желчи за 2–4-й часы опыта мг/100 г	Желчные кислоты, мг	Билирубин, мг	Холестерин, мг
Контрольная (H <sub>2</sub> O), n=8	720±22,8	638,8	19,0	50,2
Опытная I ( <i>F. hystrix</i> , 100 мг/кг), n=8	846±36,7*	684,0	20,0	50,7
Опытная II ( <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=8	882±27,8*	815,1	22,0	66,0
Опытная III ( <i>F. hystrix</i> , 300 мг/кг), n=8	840±36,9*	661,2	22,0	58,4

на 28%, а также экскреции холестерина на 26% по сравнению с таковыми показателями контрольных животных. Испытуемый экстракт оказывал умеренное влияние на секрецию билирубина с желчью, суммарное содержание которого было на 16% выше, чем в контроле (табл. 2).

Выявленная у экстракта сухого *F. hystrix* желчегонная активность обусловлена наличием в его составе широкого спектра биологически активных веществ: кумаринов, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот (феруловая кислота) и др. [8]. Так, по данным литературы, выраженную желчегонную активность проявляют кумарины [9], флавоноиды [10] и фенолкарбоновые кислоты [11].

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что экстракт сухой из корней *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг достоверно стимулирует моторно-эвакуаторную активность желудочно-кишечного тракта белых крыс. Так, у животных второй и третьей опытных групп степень прохождения «метки» была на 42 и 39% выше, чем у животных контрольной группы. Данный фармакологический эффект обусловлен содержанием в корнях *F. hystrix* флавоноидов [12–14].

Установлено, что экстракт сухой из корней *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг обладает

анальгезирующим действием. Так, у животных опытной группы количество корчей было на 27% меньше, чем у животных контрольной группы (табл. 4). Известно, что *F. hystrix* является накопителем кумаринов [8], для которых, по данным ряда авторов [15,16], характерен выраженный антиноцицептивный эффект. Данный фармакологический эффект также установлен для флавоноидов [17,18].

Таблица 3

### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО *FERULOPSIS HYSTRIX* НА МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БЕЛЫХ КРЫС

Группы животных	Степень прохождения «метки», %
Контрольная (H <sub>2</sub> O), n=12	41,3±5,18
Опытная I ( <i>F. hystrix</i> , 50 мг/кг), n=10	48,4±2,38
Опытная II ( <i>F. hystrix</i> , 100 мг/кг), n=12	58,7±2,56*
Опытная III ( <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=12	57,4±5,11*

Таблица 4

### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО *FERULOPSIS HYSTRIX* НА СПЕЦИФИЧЕСКУЮ БОЛЕВУЮ РЕАКЦИЮ

Группы животных	Количество корчей	
	абс. ед.	%
Контрольная (H <sub>2</sub> O), n=10	52,2±3,78	100
Опытная ( <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=8	38,5±2,25*	73

### ВЫВОДЫ

Установлено, что экстракт сухой из корней с корнями *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг проявляет желчегонную активность, увеличивая скорость секреции желчи, стимулируя синтез и выделение холатов с желчью, экскрецию холестерина и билирубина, а также проявляет анальгетический эффект.

Выявлено, что испытуемый экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг усиливает моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта.

Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания № АААА-А17-117011810037-0.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тараскин В.В., Раднаева Л.Д., Шульц Э.Э., Ганбаатар Ж., Николаева И.Г. Выделение рабочего стандартного образца пеценидина – ангулярного фурукумарина зонтичных флоры Бурятии и Монголии // Экологобезопасные и ресурсосберегающие технологии и материалы. – Улан-Удэ, 2014. – С. 231–232.
2. Асеева Т.А., Кузнецова Н.А., Михневич Л.В., Корнопольцева Т.В., Чехирова Г.В. Болезни органов пищеварения: симптоматика и лечение (по материалам тибетских медицинских сочинений XII–XVII вв.). – Новосибирск, 2016. – 188 с.
3. Серенот С.К. Тувинская народная медицина: лекарственные растения, травы, лишайники, грибы с параллельным описанием их использования в китайской, монгольской и тибетской медицинах. – Кызыл, 2009. – 118 с.
4. Салчак С.М., Разуваева Я.Г., Аракчаа К-К. Д., Торопова А.А., Николаева И.Г. Морфофункциональная оценка гастропротективного действия *Ferulopsis hystrix* // Морфология. – 2018. – Т. 153, №3. – С. 243–244.
5. Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени // Фармакология и токсикология. – 1967. – №3. – С. 334–337.
6. Мирошниченко В.П., Громашевский Л.Л., Касаткина М.Г. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лабораторное дело. – 1978. – №3. – С. 149–153.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2012. – 832 с.
8. Тараскин В.В., Тыхеев Ж.А., Урбагарова Б.М., Раднаева Л.Д. Растения флоры Бурятии и Монголии: химический состав, биологическая активность и перспективы использования // Окружающая среда и устойчивое развитие монгольского плато и сопредельных территорий. – Улан-Удэ, 2017. – С. 110–112.
9. Ложкин А.В., Саканян Е.И. Природные кумарины: методы выделения и анализа (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – №6. – С. 47–56.
10. Онина С.А., Никонова Н.А. Физико-химический анализ флавоноидов растительного сырья // Национальная ассоциация ученых (НАУ). – 2016. – №10 (26). – С. 84–85.

11. Палий А.Е., Гребенникова О.А., Работягов В.Д., Палий И.Н. Биологически активные вещества пряно-ароматических и лекарственных растений коллекции Никитского ботанического сада // Сборник научных трудов ГНБС. – 2014. – №39. – С. 107–115.
12. Hammad H.M., Abdalla S.S. Pharmacological effects of selected flavonoids on rat isolated ileum: structure-activity relationship // *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.* – 1997. – Vol. 28 (5). – P. 767–771.
13. Amira S., Rotondo A., Mule F. Relaxant effects of flavonoids on the mouse isolated stomach: structure-activity relationships // *Eur.J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 599 (1-3). – P. 126–130.
14. Vasconcelos L.H. C., Correia A.Cd. C., Souza I.L. Ld. Flavonoid galetin 3,6-dimethyl ether attenuates Guinea pig ileum contraction through K<sub>p</sub> channel activation and decrease in cytosolic calcium concentration // *Eur.J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 767. – P. 52–60.
15. Alipour M., Khoobi M., Emami S., Fallah-Benkohal S., Ghasemi-Niri S.F., Abdollahi M., Foroumadi A., Shafiee A. Antinociceptive properties of new coumarin derivatives bearing substituted 3,4-dihydro-2H-benzothiazines // *Daru.* – 2014. – Vol. 22 (1). – P. 9–16.
16. Park S.-H., Sim Y.-B., Kang Y.-J., Kim S.-S., Kim Ch.-H., Kim S.-J., Lim S.-M., Suh H.-W. Antinociceptive Profiles and Mechanisms of Orally Administered Coumarin in Mice // *Biol. Pharm. Bull.* – 2013. – Vol. 36 (6). – P. 925–930.
17. Xu Q., Wang Yu., Guo S., Shen Z., Wang Ya., Yang L. Anti-inflammatory and analgesic activity of aqueous extract of *Flos populi* // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2014. – №152. – P. 540–545.
18. Левашова О.Л., Гапоненко В.П. Поиск и создание анальгетиков природного происхождения // *Світ медицини та біології.* – 2015. – №2 (50). – С. 145–147.

## PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF FERULOPSIS HYSTRIX DRY EXTRACT

S.M. Salchak<sup>1,2</sup>, Ya.G. Razuvaeva<sup>1,3</sup>, K.D. Arakchaa<sup>2</sup>, A.A. Toropova<sup>1,3</sup>, Z.G. Sambueva<sup>2</sup>, I.G. Nikolaeva<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of medical-social problems and management of the Republic of Tuva, Kyzyl, Russia

<sup>3</sup> Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

The choleric, motor-evacuation and analgesic effects of *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov dry extract were estimated in the experiments on white Wistar rats and white outbred mice. It has been established that the *F. hystrix* dry extract at a dose of 200 mg/kg exhibits choleric activity, increasing the rate of bile secretion, stimulating the synthesis and isolation of cholates, and excretion of cholesterol and bilirubin. The *F. hystrix* dry extract exhibits an analgesic effect, significantly reducing the acetic writhing amount. *F. hystrix* dry extract in doses of 100 and 200 mg/kg enhances the motor-evacuation function of the gastrointestinal tract, increasing the degree of passage of the «tag» on 42 and 39% ( $p \leq 0.05$ ).

**Keywords:** *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov dry extract, choleric activity, motor-evacuation activity, analgesic activity

УДК 543.6

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИБУПРОФЕНА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ СРОКА ГОДНОСТИ

**Е.А. Ситникова**, ЗАО «ЭКОлаб», Московская обл., г. Электрогорск, [lalobai@yandex.ru](mailto:lalobai@yandex.ru)

**Е.П. Рогожникова**, ЗАО «ЭКОлаб», Московская обл., г. Электрогорск, [ekolab-rogozhnikova@mail.ru](mailto:ekolab-rogozhnikova@mail.ru)

**С.Г. Марданлы**, доктор мед. наук, профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», Московская обл., г. Орехово-Зуево; ЗАО «ЭКОлаб», Московская обл., г. Электрогорск, [ekolab-president@mail.ru](mailto:ekolab-president@mail.ru)

**В.А. Киселева**, канд. мед. наук, декан фарм. факультета, доцент кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», Московская обл., г. Орехово-Зуево, [fatmtgogi@mail.ru](mailto:fatmtgogi@mail.ru)

*В статье приведены количественные показатели содержания ибупрофена в лекарственном препарате для медицинского применения, измеренные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Количественное содержание действующего вещества является нормируемым показателем и имеет свое отображение в любом нормативном документе. В статье приведены показатели, измеренные в течение срока годности, заявленного производителем лекарственного средства. Исследования продолжены в течение плюс одного года от срока годности. Приведена методика количественного определения ибупрофена в суспензии, представлены типичные хроматограммы испытуемого и стандартного образцов, рассчитан коэффициент вариации. Используя данные статьи, предложено дальнейшее изучение суспензии промышленного производства для увеличения срока годности.*

**Ключевые слова:** ибупрофен, ВЭЖХ, количественное содержание

Эффективность и безопасность лекарственного средства складывается из множества

факторов. Поддержание комплекса потребительских свойств, утвержденных в нормативной документации, на надлежащем уровне является необходимым условием обращения лекарственного средства на рынке. С течением времени возможны изменения качественных характеристик лекарственных средств. В то же время длительный срок службы является приоритетным фактором выбора как для производителей лекарственных средств, так и для потребителей.

В настоящее время срок годности суспензий регламентируется нормативной документацией лекарственного средства для медицинского применения и устанавливается экспериментально при хранении в течение определенного времени в условиях и упаковке, регламентируемых нормативной документацией, и по мере накопления данных он может быть изменен как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения [1]. При этом срок годности устанавливают независимо от сроков годности субстанций, входящих в состав препарата.

Целью исследования являлось подтверждение соответствия качества по показателю «количественное содержание ибупрофена»

в лекарственном средстве для медицинского применения «Ибупрофен, суспензия для приема внутрь (для детей) 100 мг / 5 мл» (ЗАО «ЭКОлаб») для предположения увеличения срока годности данного лекарства.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования: «Ибупрофен, суспензия для приема внутрь (для детей) 100 мг / 5 мл» (ЗАО «ЭКОлаб»), вспомогательные вещества: полисорбат 80–3,0 мг, глицерол – 500,0 мг, глицерол – 500,0 мг, сорбитол – 1050,0 мг, сахаринат натрия – 1,5 мг, кислота лимонная – 7,5 мг, камедь ксантановая – 30,0 мг, 0,5 М раствор натрия гидроксида – 1,071 г, 0,5 М раствор кислоты хлористоводородной – 0,982 мл, метилпарагидроксибензоат – 5,0 мг, пропилпарагидроксибензоат – 1,5 мг, ароматизатор апельсиновый – 1,0 мг, вода очищенная – до 5 мл [1].

«Ибупрофен, суспензия для приема внутрь (для детей) 100 мг / 5 мл» (ЗАО «ЭКОлаб») – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), производное фенилпропионовой кислоты. В качестве действующего вещества исследуемое лекарственное средство содержит ибупрофен, субстанция, структурная формула представлена на рис. 1. Срок годности ибупрофена, согласно паспорту производи-

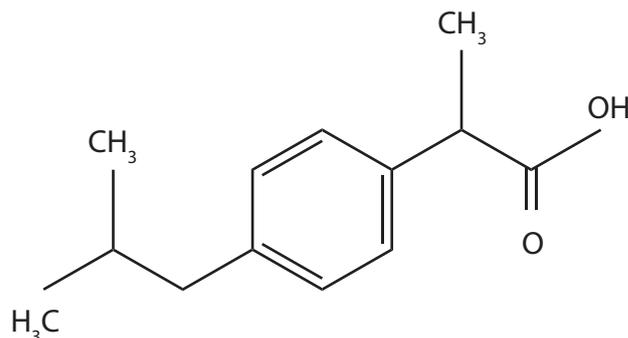


РИС. 1. Структурная формула ибупрофена

теля, составляет 5 лет при условии хранения в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

### Оборудование:

Жидкостной хроматограф LC-20 Prominence с УФ-детектором, Shimadzu, Япония.

### Реактивы:

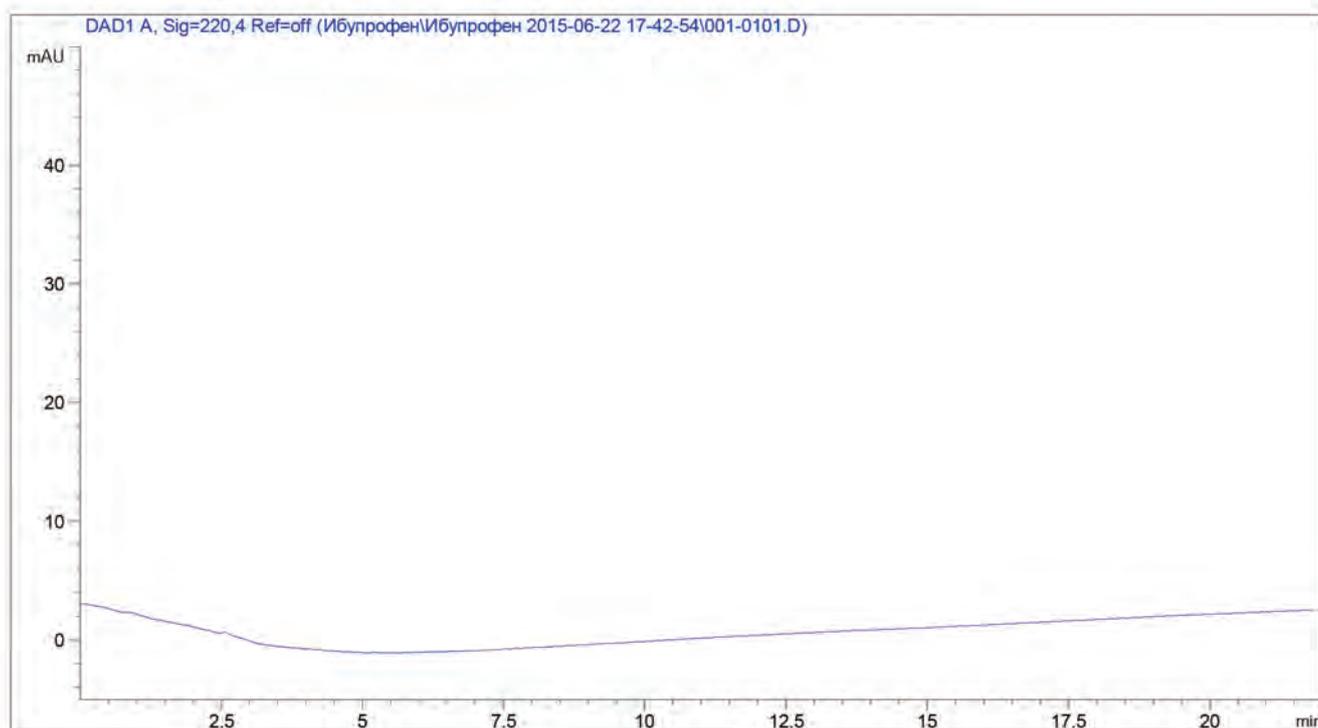
- фосфорная кислота концентрированная, ГФ XIII, с. 1379;
- ацетонитрил квалификации «R»;
- вода очищенная квалификации «R».

Раствор фосфорной кислоты 0,07%: 2,4 мл фосфорной кислоты концентрированной помещали в мерную колбу вместимостью 1000 мл, содержащую 800 мл воды, перемешивали, доводили объем раствора водой до метки и фильтровали через мембранный фильтр, дегазировали.

Таблица 1

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИБУПРОФЕНА (МГ) В СУСПЕНЗИИ В ТЕЧЕНИЕ 48 МЕСЯЦЕВ ХРАНЕНИЯ

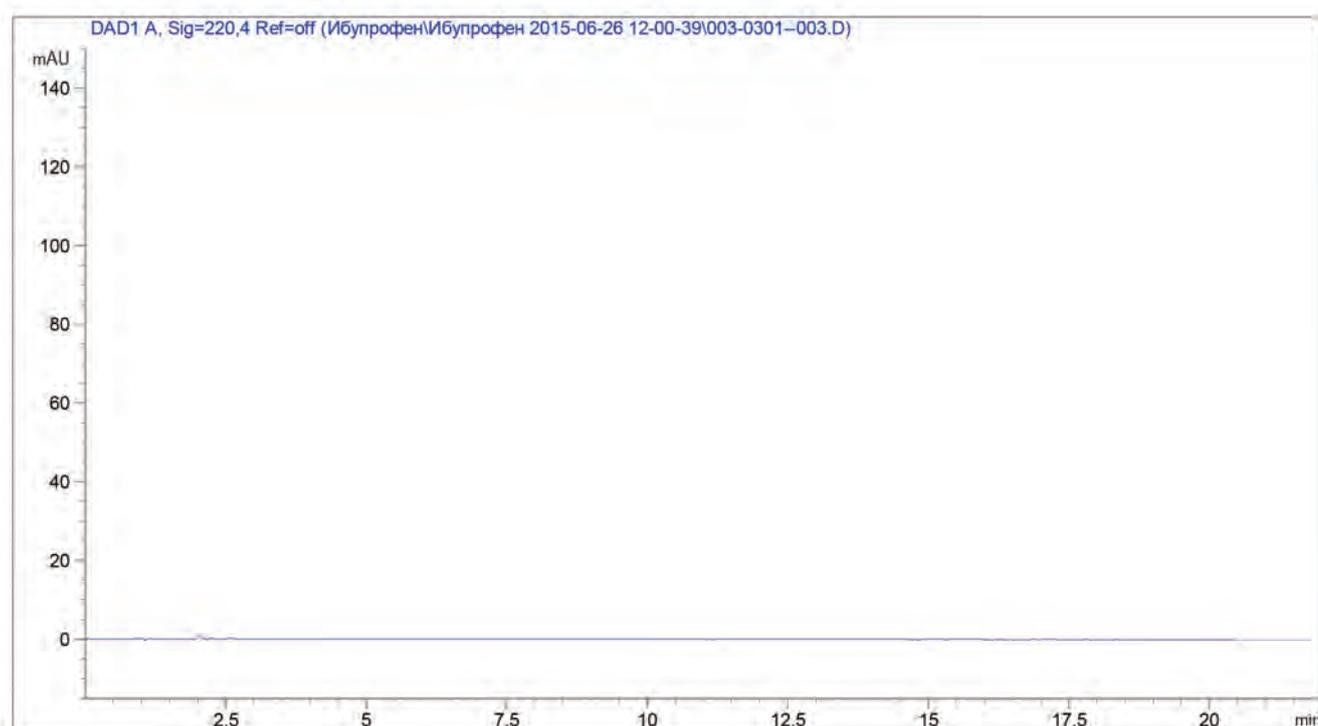
Наименование показателей	Нормы по НД	Значения показателей через X месяцев хранения									
		0	3	6	9	12	18	24	30	36	48
Количественное определение в 5 мл препарата: – ибупрофен, мг	от 90 до 110	102,2	102,1	102,0	101,9	101,9	101,8	101,8	101,6	101,7	101,7



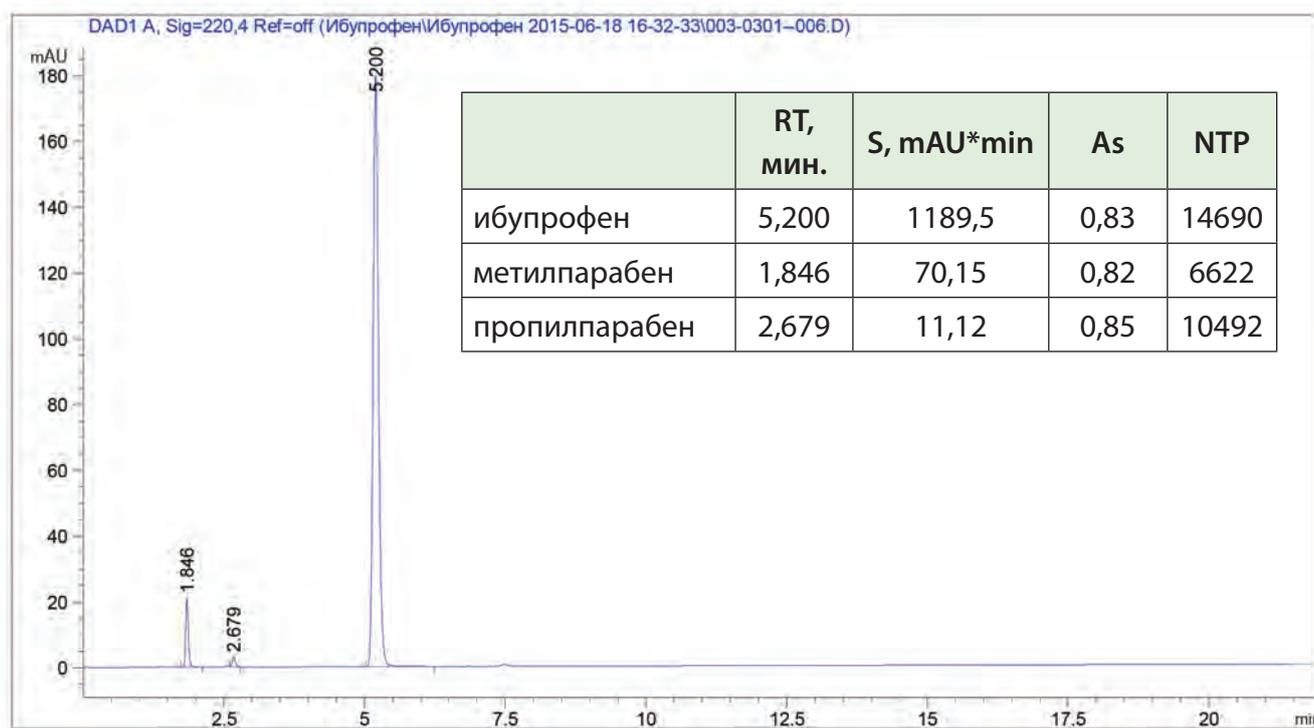
**РИС. 2.** Типичная хроматограмма растворителя

Подвижная фаза: смешивали раствор фосфорной кислоты 0,07% и ацетонитрил в соотношении 40:60, фильтровали через мембранный фильтр, дегазировали.

Стандартный раствор ибупрофена: для приготовления стандартного раствора ибупрофена брали навеску около 50 мг субстанции, помещали в мерную колбу вместимостью

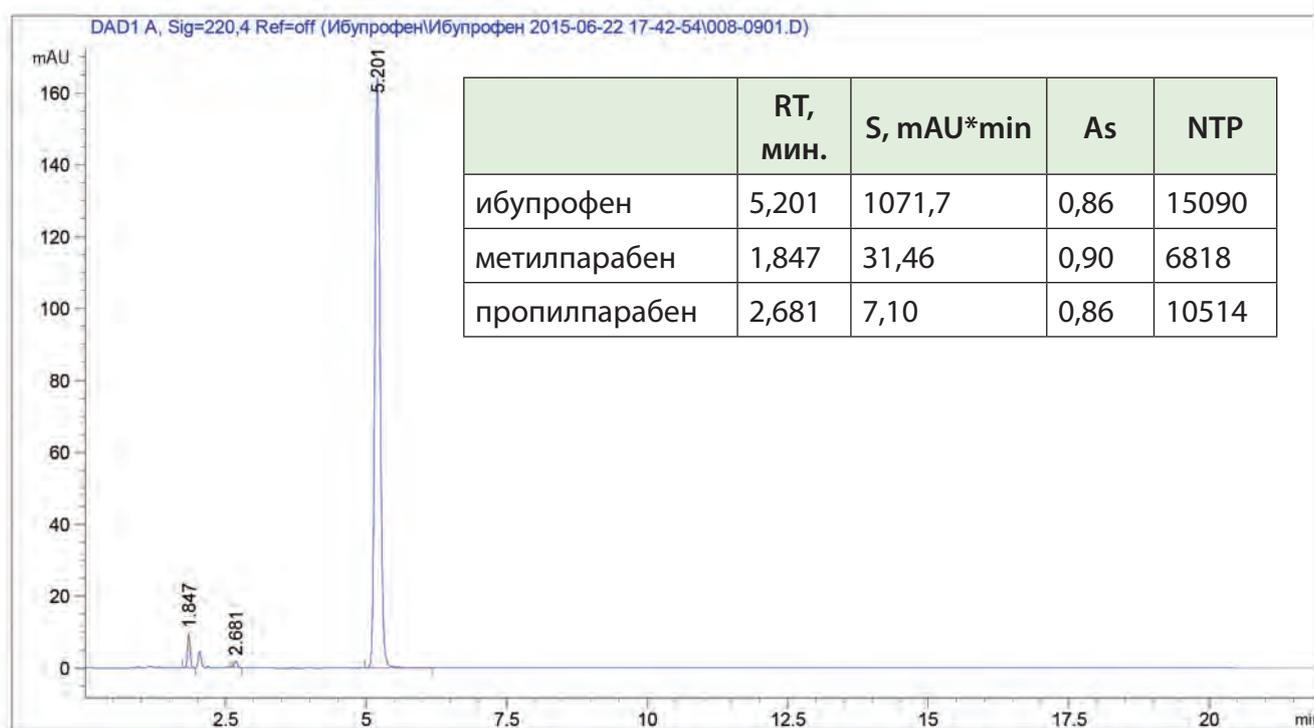


**РИС. 3.** Типичная хроматограмма раствора плацебо



**РИС. 4.** Типичная хроматограмма стандартного раствора ибупрофена, метилпарабена, пропилпарабена

100 мл, растворяли в 50 мл подвижной фазы, до метки и перемешивали (концентрация ибупрофена – около 0,5 мг/мл).



**РИС. 5.** Типичная хроматограмма испытуемого раствора

Испытуемый раствор: около 3,0 г (точная навеска) препарата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 5 мл раствора ортофосфорной кислоты 0,07% и 30 мл подвижной фазы, перемешивали и обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин., охлаждали, доводили объем раствора подвижной фазой до метки, перемешивали и фильтровали через бумажный фильтр.

2 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивали (концентрация ибупрофена около 0,0436 мг/мл).

Хроматографические условия:

- Колонка: C18, размер 250 · 4,6 мм;
- Подвижная фаза: фосфорная кислота 0,07% – ацетонитрил (40:60);
- Температура колонки: 30°C;
- Скорость потока: 2,0 мл/мин;
- Детектор: УФ, 220 нм;
- Объем пробы: 20 мкл;
- Время: около 22 мин.

Время удерживания пика ибупрофена – около 5,2 мин., метилпарагидроксибензоата – около 1,8 мин., пропилпарагидроксибензоата – около 2,7 мин.

Количественное определение проводили методом ВЭЖХ. Измерения проводили трижды, регистрируя хроматограммы и измеряя времена удерживания и площади пиков.

Содержание ибупрофена в миллиграммах в 5 мл препарата рассчитывали по формуле:

$$\chi = \frac{S \cdot a_0 \cdot 0,0625 \cdot p \cdot P}{S_0 \cdot a},$$

где  $S$  – площадь пика ибупрофена на хроматограммах испытуемого раствора;  $S_0$  – площадь пика ибупрофена на хроматограммах стандартного раствора ибупрофена;  $a_0$  – навеска стандартного образца ибупрофена, мг;  $a$  – навеска препарата, г;  $P$  – содержание

основного вещества в ибупрофене, %;  $p$  – плотность препарата, г/см<sup>3</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 указаны результаты количественного определения ибупрофена в «Ибупрофен, суспензия для приема внутрь (для детей) 100 мг / 5 мл» в течение 48 месяцев хранения при условиях, заявленных производителем: в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

На рис. 4, 5 представлены значения времен удерживания ( $RT$ , мин.), площадей пиков ( $S$ ), асимметрии пиков ( $As$ ) и числа теоретических тарелок ( $NTP$ ) в лекарственном препарате. Сопутствующие хроматограммы приведены на рис. 2, 3.

## ВЫВОДЫ

1. Определено количественное содержание ибупрофена в лекарственном препарате для медицинского применения «Ибупрофен, суспензия для приема внутрь (для детей), 100 мг / 5 мл», хранившегося при заявленных в нормативной документации условиях в течение 48 месяцев.

2. Данные позволяют предположить возможность увеличения срока годности лекарственного препарата.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства «Ибупрофен, суспензия для приема внутрь (для детей), 100 мг / 5 мл», ЗАО «ЭКОлаб», Россия, ЛП-001651 от 13.04.2012 г.
2. ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств».

## IBUPROFEN QUANTIFICATION TO INCREASE THE SHELF LIFE OF THE DRUG

**E.A. Sitnikova<sup>1</sup>, E.P. Rogozhnikova<sup>1</sup>, S.G. Mardany<sup>1,2</sup>, V.A. Kiseleva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> CJSC «Ekolab», Elektrogorsk city, Moscow region, Russia

<sup>2</sup> State University of Humanities and Technology, Orekhovo-Zuevo, Moscow region, Russia

*The article presents quantitative indicators of ibuprofen content in the drug, measured by HPLC. The quantitative content of the active substance is the norm and is indicated in the regulatory document. The article presents the indicators measured during the shelf life declared by the manufacturer of the drug. The studies were continued for an additional one year from the expiration date. The article presents the method of quantitative determination of ibuprofen, typical chromatograms of the test and standard samples, coefficient of variation. Will study the suspension of industrial production to increase the shelf life using these articles.*

**Keywords:** Ibuprofen, HPLC, quantitative determination

УДК 615.2; 615.451.16; 582.894

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ЛАПЧАТКИ ПРЯМОЙ ЭКСТРАКТА СУХОГО И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ЕГО ОСНОВЕ

**Д.В. Веселова**, ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»), г. Краснодар, *d\_veselova@mail.ru*

**Л.П. Лежнева**, канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»), г. Пятигорск, *laralezhneva@yandex.ru*

**А.М. Темирбулатова**, канд. фарм. наук, старший преподаватель кафедры биохимии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»), г. Пятигорск, *anna\_vladimir@inbox.ru*

**А.А. Чахирова**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»), г. Пятигорск, *vchakhirova@mail.ru*

*Разработана технологическая схема производства лапчатки экстракта сухого и проведена его стандартизация. Рекомендована лекарственная форма на основе экстракта лапчатки – мазь для лечения ран. В результате биофармацевтических исследований доказано, что максимальное высвобождение дубильных веществ обеспечивает мазевая основа, содержащая ПЭО-400 и карбопол.*

**Ключевые слова:** лапчатка экстракт сухой, разработка технологической схемы, лекарственная форма, мазь, карбопол

Проблема поиска и разработки новых высокоэффективных ранозаживляющих, противовоспалительных, антимикробных препаратов из лекарственного растительного сырья остается актуальной в современной медицине.

Лекарственные растения, как живой организм, синтезируют в процессе своего роста различные вещества, которые более физиологичны по отношению к человеку, чем синтетические средства. Популярность и авторитет фитотерапии возрастают с каждым годом.

Одним из интересных лекарственных растений является лапчатка прямостоячая, хорошо известная в народной медицине.

**Цель** исследований состояла в разработке технологической схемы получения лапчатки прямой экстракта сухого, а также лекарственной формы – мази на его основе.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили: корневища и корни лапчатки прямой, собранные

в сентябре 2017 года в районе Кавказских Минеральных вод. Сухой экстракт и лекарственная форма на основе лапчатки экстракта сухого – мазь были получены на кафедре фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медицинского-фармацевтического института. При получении лапчатки экстракта сухого использовали метод дробной мацерации [1]. Количественное содержание дубильных веществ в сырье и лекарственной форме определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 410 нм. Определение состава мази проводили в опытах «in vitro» при прямом контакте мазей с питательной средой методом «колодца», а также применяли метод диффузии в желатиновый гель, содержащий индикатор на дубильные вещества.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из данных литературы и результатов собственных исследований следует, что корневища и корни лапчатки прямой содержат не менее 6% дубильных веществ. Нами был изучен ряд факторов, влияющих на скорость и полноту извлечения указанных соединений из сырья. [2].

Учитывая водорастворимый характер дубильных веществ, в качестве оптимального экстрагента определена вода очищенная. Установлены: соотношение сырья и экстрагента – 1:10, температура экстракционного процесса – 100°C, степень измельчения сырья – не более 3 мм. При выборе соотношения сырья и экстрагента 1:10 руководствовались тем, что полученные водные извлечения подвергались в дальнейшем упариванию с целью получения сухого экстракта – то есть разбавление извлечений нецелесообразно. Результаты изучения влияния степени измельчения сырья на динамику изучения дубильных веществ представлены в таблице 1.

Полученные результаты позволили установить, что наиболее полно и быстро экстракция дубильных веществ проходила из корневищ и корней лапчатки со степенью измельчения 0,5 мм–3,0 мм.

Принимая во внимание характер экстрагента и температурный режим извлечения дубильных веществ, в качестве способа экстракции выбрана дробная мацерация. Проведенные исследования позволили установить оптимальное количество стадий дробной мацерации и время наступления равновесия на каждом этапе технологического процесса [3]. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 1

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ЛАПЧАТКИ НА ДИНАМИКУ ИЗУЧЕНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Время настаивания, мин	Содержание дубильных веществ, %				
	0,5 мм	1,0 мм	2,0 мм	3,0 мм	4,0 мм
30	3,11	3,02	2,90	2,85	2,24
45	3,89	3,71	3,45	3,50	2,37
60	4,20	4,02	3,64	3,62	2,75
75	4,30	4,22	3,71	3,68	2,97

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВРЕМЕНИ НАСТУПЛЕНИЯ РАВНОВЕСНОЙ  
КОНЦЕНТРАЦИИ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ  
НА СТАДИЯХ ДРОБНОЙ МАЦЕРАЦИИ**

Время настаивания, мин.	Содержание дубильных веществ, %		
	1-я стадия	2-я стадия	3-я стадия
45	3,20	0,95	0,48
60	3,71	1,25	0,65
75	3,98	1,25	0,65
90	3,98	1,25	0,65

Полученные результаты позволили заключить, что способ дробной (трехкратной) мацерации обеспечил извлечение 5,88% дубильных веществ, что составило 94,9% от их количества в сырье.

Предложен следующий оптимальный режим экстрагирования сырья способом дробной мацерации: трехкратная экстракция корневищ и корней лапчатки прямой, измельченных до размера частиц не более 3 мм, водой очищенной в соотношении 1:10 при температуре 100°C. Время настаивания соответственно на каждой стадии процесса 75, 60, 60 минут позволило извлечь не менее 94% дубильных веществ от их содержания в сырье [2].

С целью получения конечного продукта – лапчатки прямой экстракта сухого – объединенные извлечения сначала сгущали при температуре не выше 70°C, затем сушили в сушильном шкафу при такой же температуре до остаточной влажности не более 5%. Сухой экстракт лапчатки измельчали. Результаты проведенных исследований легли в основу разработки технологической схемы производства лапчатки экстракта сухого, которая представлена на рисунке 1.

По рекомендуемой технологической схеме были наработаны 10 серий лапчатки прямой

экстракта сухого, выход которого из сырья составил не менее 23% [3].

В образцах экстракта сухого были определены показатели качества.

Описание – светло-коричневый негигроскопичный порошок со слабым характерным запахом.

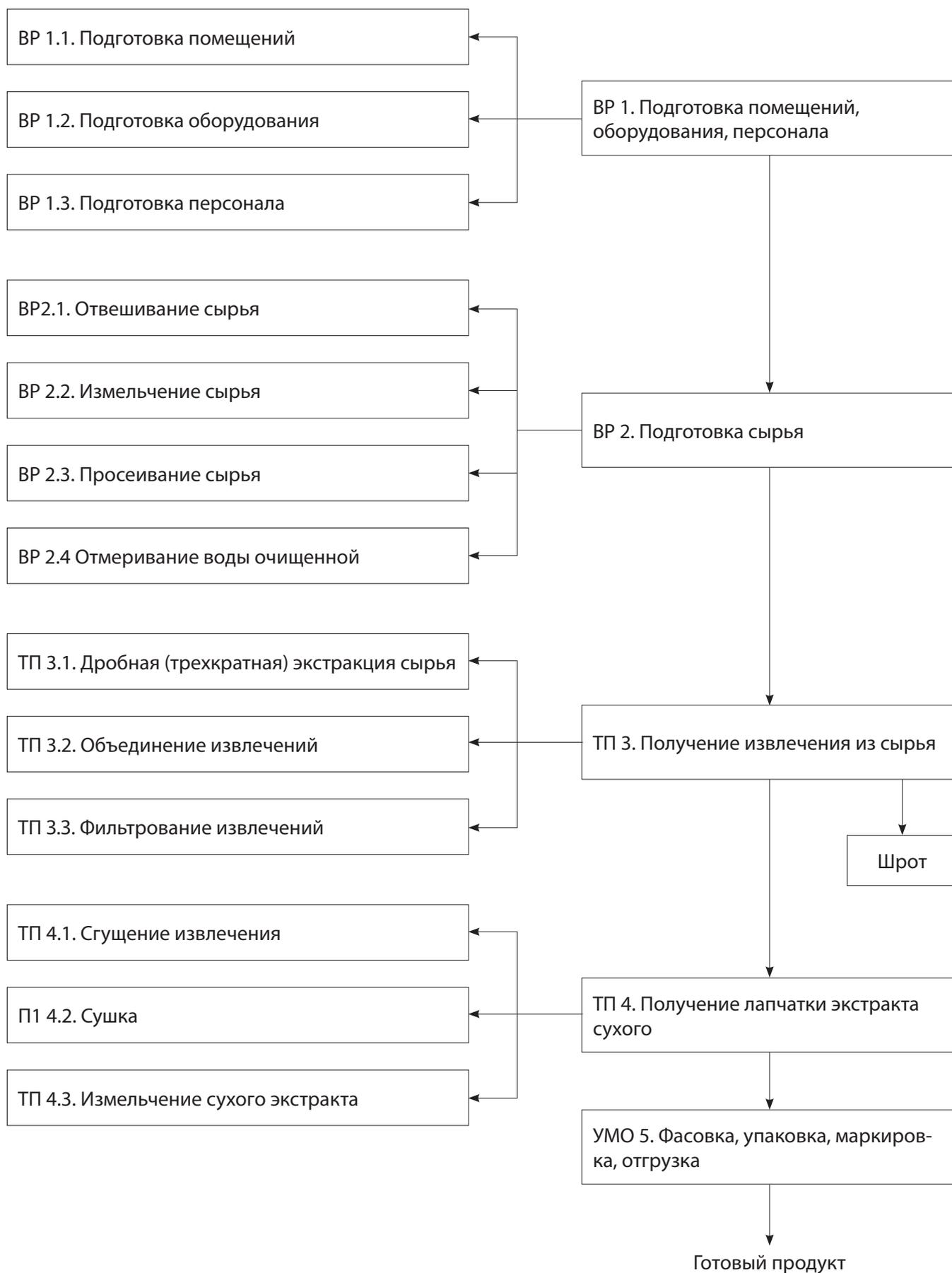
Растворимость – экстракт сухой растворим в холодной воде и легкорастворим в воде при температуре 100°C.

Потеря в массе при высушивании – не более 5%.

Количественное содержание дубильных веществ, определенное спектрофотометрическим методом, – не менее 25%.

С целью применения лапчатки прямой экстракта сухого в медицинской практике возникла необходимость разработки для него лекарственной формы. Учитывая результаты предварительных исследований по изучению регенерирующих, противовоспалительных, антимикробных свойств субстанции, мы остановили выбор на лекарственной форме для наружного применения – мази.

Были проведены исследования по определению оптимальной концентрации экстракта, состава и рациональной технологии мази для лечения инфицированных ран.



**РИС. 1.** Технологическая схема получения лапчатки прямой экстракта сухого

Таблица 3

### ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ МАЗЕЙ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛАПЧАТКИ ЭКСТРАКТА СУХОГО (N = 2)

Концентрация лапчатки экстракта сухого, %	Диаметр зон роста тест-микроба, мм
1	7,2
2	9,3
3	12,6
4	18,8
5	20,1
6	23,4
7	23,4
8	23,4

В основу эксперимента положены результаты изучения антимикробной активности экстракта сухого. Были приготовлены

10 образцов мази с концентрацией препарата от 1% до 10%. Исследования проводили в опытах *in vitro* при прямом контакте мазей

Таблица 4

### СОСТАВЫ ИЗУЧЕННЫХ МАЗЕВЫХ ОСНОВ

Компоненты мазевой основы	Номер мазевой основы									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Эмульсионные воски	5,0									
Эмульгатор Т-2		10,0								
Вазелин	55,0	60,0		78,0			45,0			
ПЭО-400			30,0			35,0				
ПЭО-1500			50,0							
Моностеарат глицерина				5,0						
Натрий-КМЦ					6,0					
Глицерин					10,0			15,0		10,0
Карбопол						3,0				
Пентол							5,0			
Флокар								0,1		
Парафин									7,0	
Эмульгатор № 1									15,0	
Бентонит										35,0
Нипагин						0,3	0,2	0,5	0,5	0,2
Вода очищенная	Для каждой композиции – до 100,0									

с питательной средой методом «колодца». Оптимальная концентрация лапчатки экстракта сухого составила 6% [4,5].

Основным фактором при разработке состава мази служит правильный выбор мазевой основы, обеспечивающей максимальное высвобождение лекарственного вещества. Учитывая водорастворимый характер экстракта, изучены 10 композиций гидрофильных и дифильных носителей, составы которых приводятся в табл. 4.

Для установления рациональной мазевой основы, максимально высвобождающей дубильные вещества лапчатки, проводили биофармацевтическую оценку образцов мазей методом диффузии в желатиновый гель, содержащий индикатор на дубильные вещества – хлорид железа (Ш). По радиусу зон, окрашенных дубильными соединениями, судили о степени их высвобождения из экстракта, введенного в 10 мазевых основ [6,7]. Полученные результаты отражены в табл. 5.

Анализ результатов подтвердил, что максимальное высвобождение дубильных веществ обеспечивала мазевая основа № 6: ПЭО-400 – 35,0; карбопола – 3,0; нипагина – 0,3; воды очищенной – до 100,0.

Предложена технологическая схема производства мази на основе лапчатки экстракта сухого (рисунок 2).

По предлагаемой технологической схеме были наработаны 10 серий мази, в которых установлены нормы качества лекарственной формы.

Описание – мазь представляет собой однородную массу коричневого цвета без видимых механических включений.

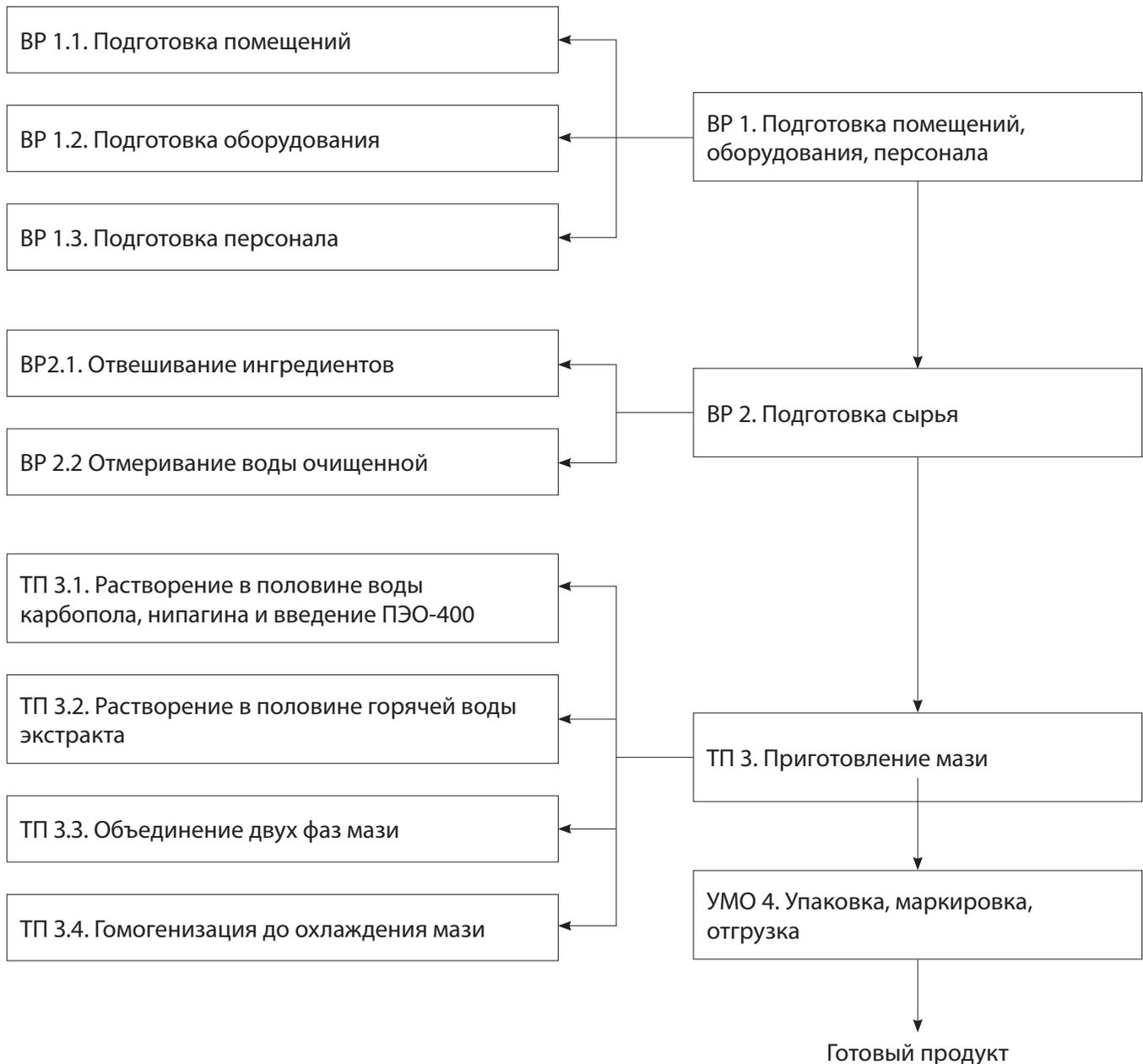
Стабильность. Навески мази по 5,0 помещали в пробирки и проводили центрифугирование при 600 об./мин. в течение 5 минут. Мазь сохраняла стабильность [8].

Термостабильность. Навески мази по 20,0 помещали в алюминиевые трубы, укупоривали и выдерживали в сухожаровом шкафу

Таблица 5

### ВЛИЯНИЕ МАЗЕВОЙ ОСНОВЫ НА СТЕПЕНЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛАПЧАТКИ ЭКСТРАКТА СУХОГО

Номер мазевой основы	Радиус окрашенных зон, мм		
	3 часа	6 часов	15 часов
1	4,9	7,1	11,2
2	4,3	8,5	12,4
3	6,9	12,1	16,5
4	5,1	8,3	10,8
5	7,4	12,2	15,7
6	6,8	13,3	18,2
7	5,7	8,6	14,9
8	6,5	11,2	13,2
9	4,4	7,3	11,3
10	4,9	9,2	11,7



**РИС. 2.** Технологическая схема производства мази с лапчатки экстрактом сухим

при температуре +45°C в течение 24 часов, а затем в морозильной камере при температуре 6–7°C в течение 24 часов. Мазь сохраняла стабильность.

**Подлинность.** Проводили качественную реакцию на дубильные вещества экстракта лапчатки сухого – фиолетовое окрашивание с хлоридом железа (III).

**Количественное содержание дубильных веществ** проводили спектрофотометрическим методом – не менее 1,5%.

## ВЫВОДЫ

1. Предложен оптимальный режим экстрагирования сырья способом дробной мацерации: трехкратная экстракция корневищ и корней лапчатки прямой, измельченных до размера частиц не более 3 мм, водой очищенной в соотношении 1:10 при температуре 100°C. Время настаивания соответственно на каждой стадии процесса 75, 60, 60 минут позволило извлечь не менее 94% дубильных веществ от их содержания в сырье.

2. Разработана технологическая схема производства лапчатки экстракта сухого и проведена его стандартизация.

3. Рекомендована лекарственная форма на основе экстракта лапчатки – мазь для лечения ран.

4. Доказано в результате биофармацевтических исследований, что максимальное высвобождение дубильных веществ обеспечивает мазевая основа, содержащая ПЭО-400 и карбопол.

5. Установлен состав – концентрация сухого экстракта лапчатки 6% и рациональная технология мази.

6. Определены нормы качества мази: описание, стабильность, термостабильность, подлинность, количественное содержание дубильных веществ – не менее 1,5%.

растительного сырья / Н.А. Романцова, Т.Ю. Манджиголодзе, Л.С. Кузнецова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015. Т. 17. №5–1. – С. 188–192.

5. Темирбулатова А.М. Изучение фармакологической активности экстракта астрагала эспарцетного / А.М. Темирбулатова, М.А. Галкин, Е.Н. Хромцова, В.Е. Погорелый, Л.П. Лежнева, Т.А. Шаталова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2–3. – С. 244.

6. Лежнева Л.П. Технологический поиск оптимальной композиции геля на основе фитокомплексов крапивы двудомной / Л.П. Лежнева, З.Д. Хаджиева, А.М. Темирбулатова // Науч. ведом. Белгородского гос. университета. Медицина. Фармация. – Март. – 2017. – №5 (254). – Вып. 37. – С. 129–133.

7. Костина А.А. Биофармацевтические исследования по выбору вспомогательных компонентов для геля с экстрактом левзеи / Фармация и фармакология. – 2014. – №3 (4). – С. 3–6.

8. Цыренжалов А.В. Фармакологическое исследование мази с экстрактом сухим рододендрона золотистого / А.В. Цыренжалов, И.А. Мурашкина, В.М. Гольдберг, И.Б. Васильев // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2015. – Т. 133. – №2. – С. 107–109.

9. Лежнева Л.П. Динамика ранозаживления при лечении мазью с сухим экстрактом лапчатки / Л.П. Лежнева, А.М. Темирбулатова, Э.Ф. Степанова, Д.В. Веселова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – №6. – С. 105–109.

10. Пантюхин А.В. Реологические модели в упруго-вязких лекарственных формах / А.В. Пантюхин, И.И. Краснюк // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id>

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ГФ XIV издание, том IV [Электронный ресурс]. URL.: [http:// www.femb.ru](http://www.femb.ru) (дата обращения 16.12.2018).

2. Лежнева, Л.П. Изучение фармакологической и микробиологической активности фитокомплексов в составе мягких лекарственных форм/ Л.П. Лежнева, А.М. Колпак, Л.С. Кузнецова//Актуальные вопросы клиники и профилактики профессиональных заболеваний. – Киров, 2004. – Вып.2.-С.213–216.

3. Гужва Н.Н. Изучение антимикробной активности суммарных субстанций астрагалов эспарцетного и нутового / Н.Н. Гужва, Ю.Г. Пшуков, А.М. Колпак, А.М. Домунян, Г.Н. Ващенко // Материалы 49-й регион-й, конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров Пятигор. фармац. ин-та. – Пятигорск, 1994. – С. 164.

4. Романцова Н.А. Решение проблемы ресурсосбережения при получении экстракта жидкого из сбора лекарственного

## TECHNOLOGICAL RESEARCH IN THE DEVELOPMENT OF POTENTILLA RECTA L. EXTRACT OF DRY AND DRUG FORM ON ITS BASIS

**D.V. Veselova<sup>1,2</sup>, L.P. Lezhneva<sup>2</sup>, A.M. Temirbulatova<sup>2</sup>, A.A. Chakhirova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University, Krasnodar*

<sup>2</sup> *Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of VolgGMU*

*A flowchart for the production of Potentilla recta L. dry extract has been developed and its standardization has been carried out. Recommended dosage form based on the extract of Potentilla – ointment for the treatment of wounds. Proved as a result of biopharmaceutical studies that the maximum release of tannins provides an ointment base containing PEO-400 and carbopol.*

**Keywords:** Potentilla recta L. dry extract, development of the technological scheme, dosage form, ointment, carbopol



**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.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия  
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия  
Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу:  
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



**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: мороктоког альфа	250 ME	500 ME	1000 ME	2000 ME
--	--------	--------	---------	---------

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 СНО 2Н5, 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 12 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.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия  
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия  
Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу:  
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Печушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



**Generium**  
Pharmaceutical



*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни*

# Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер: ЛП-002662.

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: B02BD09.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: нонаког альфа (rFIX)	250 МЕ	500 МЕ	1000 МЕ
--	--------	--------	---------

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 МЕ 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.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия  
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу: АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru

## 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.**



**ГЛУРАЗИМ®**  
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.  
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

- Первый биоаналог имиглюцеразы\*
- Доказанная эффективность в лечении болезни Гоше\*
- Высокая безопасность при длительном применении\*
- Улучшение качества жизни пациентов\*

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Глуразим®. Регистрационный номер: ЛП-005297-170119. Фармакодинамика.** Действующее вещество препарата Глуразим® – имиглюцераза является модифицированной формой β-глюкоцереброзидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглюцераза замещает недостаток фермента, гидролизует гликозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглюцеразой приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы. **Показания к применению.** Для длительной ферментозаместительной терапии пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейропатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейропатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые проявления болезни Гоше, не относящиеся к неврологическим, имеющих один или более из следующих симптомов: анемия (после исключения других причин, таких как дефицит железа), тромбоцитопения, костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D), гепатомегалия или спленомегалия. **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ препарата Глуразим®. **Способ применения и дозы.** Для внутривенной инфузии. Каждый флакон препарата Глуразим® предназначен только для однократного применения. Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях. После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Глуразима скорость введения не должна превышать 0,5 ЕД/кг/мин. Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до 1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника. **Применение в педиатрии.** Специальный подбор дозы для детей не требуется. **Применение при беременности и в период лактации.** Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей свидетельствует о том, что применение имиглюцеразы помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и у тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск-ожидаемая польза лечения. **Побочные действия.** Лечение имиглюцеразой в некоторых случаях может сопровождаться развитием нежелательных реакций с различной частотой. Чаше других могут отмечаться (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) возможны: головокружение, головная боль, парестезия, тахикардия, цианоз, приливы, гипотензия, рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея, артралгия, боли в спине, чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости; редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) возможно развитие анафилактических реакций. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Волгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru. **Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим® перед его назначением.**



\*Отчет о клиническом исследовании III фазы, № GLZ-GHD-III/III, 2017. – 187 с.  
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.



ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >