



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 №2912-3

# 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)  
Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент (Москва)  
Даргаева Т.Д., д.ф.н., профессор (Москва)  
Дурнев А.Д., д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН (Москва)  
Евдокимова О.В., д.ф.н. (Москва)  
Заборовский А.В., д.м.н. (Москва)  
Косова И.В., д.ф.н., профессор (Москва)

Лоскутова Е.Е., д.ф.н., профессор (Москва)  
Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)  
Максимкина Е.А., д.ф.н., профессор (Москва)  
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

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ  
ТРАВЫ ЗМЕЕГОЛОВНИКА МОЛДАВСКОГО  
(DRACOSERHALUM MOLDAVICA L.),  
ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В ФГБНУ ВИЛАР 4**  
Е.А. Коняева, О.Г. Алентьева

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИСТЬЕВ ЗЕМЛЯНИКИ  
ОБЫКНОВЕННОЙ (FRAGARIA ANANASSA),  
КУЛЬТИВИРУЕМОЙ В РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ И УЗБЕКИСТАНЕ 12**  
И.К. Азизов, Н.А. Мусаева, В.Ю. Решетняк,  
И.Н. Аверцева, Д.А. Доброхотов

**РАЗРАБОТКА НОРМАТИВНОГО  
ДОКУМЕНТА НА ФАРМАКОПЕЙНЫЙ  
СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ ДЛЯ НОВОГО  
ПРОТИВОГРИБКОВОГО СРЕДСТВА  
НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО  
1,3,4-ТИАДИАЗОЛА 19**  
Н.Ю. Сипкина, И.П. Яковлев

**ОБНАРУЖЕНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО  
СОЕДИНЕНИЯ КВЕРЦИТИН В НАСТОЙКЕ  
ПРОПОЛИСА МЕТОДОМ МАТРИЧНО-  
АКТИВИРОВАННОЙ ЛАЗЕРНОЙ  
ДЕСОРБЦИИ/ИОНИЗАЦИИ 29**  
Е.А. Ситникова, С.Г. Марданлы, С.А. Багателия

## УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В АПТЕКАХ  
ВЬЕТНАМА 34**  
В.В. Дорофеева, В.Д. Чан

## ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ 44**  
Н.А. Ковязина, А.М. Николаева

**ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОВЕДЕНИЯ  
ЕЖЕГОДНОГО ОБЗОРА КАЧЕСТВА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ 50**  
М.Р. Мцариашвили, С.В. Ильина, С.Ю. Гармонов,  
С.Н. Егорова

**ФУНКЦИЯ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ  
ХАРРИНГТОНА В РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА  
ТАБЛЕТОК ГСБ-106 57**  
Е.В. Блынская, В.В. Буева, К.В. Алексеев,  
В.К. Алексеев, С.В. Минаев

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

**ФАКТОРЫ И ПРИЧИНЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ  
САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ СРЕДИ  
НАСЕЛЕНИЯ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА 66**  
М.С. Соболева, И.В. Амелина

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ  
ЭКСТРАКЦИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ  
ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ТРАВЫ  
ГОРЛЮХИ ЯСТРЕБИНКОВОЙ (PICRIS  
NIERACIOIDES L.) 71**  
В.Н. Бубенчикова, Л.С. Новикова, И.В. Степнова,  
И.А. Корнилова

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ  
НАСТОЙКИ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ  
МАТРИЧНОЙ ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО  
(LYCOPUS EUROPAEUS L.) ТРАВЫ СВЕЖЕЙ 76**  
В.И. Зверева, В.В. Бортникова, А.Н. Бабенко,  
М.В. Боровкова, О.А. Семкина

## ОБЗОРЫ

**ОЦЕНКА КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМОЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 81**  
В.В. Архипов, И.Б. Захарова, И.В. Тихоновская

# CONTENTS

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL  
STUDY HERBALS OF THE SUNGER HEAD  
OF MOLDOVA (DRACOCERPHALUM  
MOLDAVICA L.), INTRODUCED  
IN FGBNU VILAR** 4  
E.A. Konyaeva, O.G. Alentyeva

**A COMPARATIVE ANALYSIS OF SOME  
INDICATORS OF THE LEAVES OF WILD  
STRAWBERRY (LAT. FRAGÁRIA ANANÁSSA)  
CULTIVATED IN THE RUSSIAN FEDERATION  
AND UZBEKISTAN** 12  
I.K. Azimov, N.A. Musaeva, V.Yu. Reshetnyak,  
I.N. Avertseva, D.A. Dobrokhотов

**DEVELOPMENT OF AN ORIGINAL  
MONOGRAPH OF A PHARMACEUTICAL  
STANDARD FOR A NEW ANTIFUNGAL  
DRUG BASED ON 1,3,4-THIADIAZOLE** 19  
N.Yu. Sipkina, I.P. Yakovlev

**DETECTION OF THE POLYPHENOLIC  
COMPOUND QUERCETIN IN PROPOLIS  
TINCTURE BY THE METHOD OF MATRIX-  
ACTIVATED LASER DESORPTION/  
IONIZATION** 29  
E.A. Sitnikova, S.G. Mardanly, S.A. Bagatelia

## УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

**A COMPREHENSIVE ASSESSMENT  
OF QUALITY OF MEDICATION COUNSELING  
AT COMMUNITY PHARMACIES  
IN VIETNAM** 34  
V.V. Dorofeeva, V.D. Chan

## ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

**BIOPHARMACEUTICAL ASSESSMENT  
OF MEDICINE FILMS WITH ANTIBACTERIAL  
ACTION** 44  
N.A. Kovyazina, A.M. Nikolaeva

**ORGANIZATION OF THE ANNUAL  
QUALITY REVIEW PROCESS MEDICINES  
AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE** 50  
M.R. Mtsariashvili, S.V. Ilina, S.Yu. Garmonov,  
S.N. Egorova

**GSB-106 TABLETS FORMULATION  
OPTIMISATION USING HARRINGTON  
DESIRABILITY FUNCTION** 57  
E.V. Blynskaya, V.V. Bueva, K.V. Alekseev,  
V.K. Alekseev, S.V. Minaev

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

**FACTORS AND REASONS OF THE SPREAD  
OF SELF-MEDICATING AMONG  
THE POPULATION OF THE FAR EASTERN  
FEDERAL DISTRICT** 66  
M.S. Soboleva, I.V. Amelina

**A COMPARATIVE STUDY OF THE METHODS  
OF EXTRACTION IN THE DEVELOPMENT  
OF LIQUID EXTRACT FROM THE HERB  
OF PICRIS HIERACIOIDES L.** 71  
V.N. Bubenchikova, L.S. Novikova, I.V. Stepnova,  
I.A. Kornilova

**STUDY OF TOXICITY OF HOMEOPATHIC  
MATRIX TINCTURE OF FRESH HERB  
OF LYCOPUS EUROPAEUS L.** 76  
V.I. Zvereva, V.V. Bortnikova, A.N. Babenko,  
M.V. Borovkova, O.A. Semkina

## ОБЗОРЫ

**CONTROL ASSESSMENT OVER ASTHMA  
IN THE RUSSIAN FEDERATION** 81  
V.V. Arkhipov, I.B. Zakharova, I.V. Tikhonovskaya

УДК 582.681:581.2:57.082

## МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ЗМЕЕГОЛОВНИКА МОЛДАВСКОГО (*DRACOSERHALUM MOLDAVICA* L.), ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В ФГБНУ ВИЛАР

**Е.А. Коняева**, старший научный сотрудник отдела фитохимии и стандартизации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

**О.Г. Алентьева**, старший научный сотрудник отдела фитохимии и стандартизации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, oksal60@mail.ru

Морфолого-анатомическое изучение нового перспективного отечественного вида лекарственного растительного сырья – травы змееголовника молдавского – проведено согласно тематическому плану НИР ФГБНУ ВИЛАР. В результате исследований были выявлены морфолого-анатомические признаки, имеющие диагностическое значение и позволяющие устанавливать подлинность этого вида лекарственного растительного сырья. Полученные данные будут использованы при разработке проекта нормативной документации на новый вид лекарственного растительного сырья – змееголовника молдавского трава.

**Ключевые слова:** змееголовник молдавский, трава, морфологические и анатомические признаки

Змееголовник молдавский в Европе известен со второй половины XVI века под названием «турецкая мелисса». Издавна змееголовник молдавский применяется в народной медицине многих стран мира в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего, отхаркивающего и седативного средства [1, 2].

Змееголовник молдавский – *Dracoserhalum moldavica* L. семейства *Lamiaceae* – однолетнее

травянистое растение высотой 15–50 см с прямым короткоопушенным, от основания ветвистым стеблем. Листья на коротких черешках, опушенные короткими волосками, продолговато-яйцевидные или продолговато-ланцетовидные, по краям тупозубчатые или глубокопильчатые. Цветки на коротких цветоножках в шестицветковых ложных мутовках. Цветет в июне – сентябре. Змееголовник молдавский в природе не образует зарослей, возделывается как эфирномасличное и медоносное растение [2,3].

Змееголовник молдавский в Российской Федерации не является фармакопейным растением и не используется официальной медициной.

В настоящее время сотрудниками ФГБНУ ВИЛАР изучается возможность использования надземной части змееголовника молдавского в качестве сырья для разработки нового лекарственного препарата. В связи с этим возникла необходимость стандартизации этого вида сырья. Одним из этапов стандартизации лекарственного растительного сырья является установление морфологических и анатомических характеристик сырья как одних из показателей его подлинности.

**Целью** настоящей работы явилось изучение морфолого-анатомического строения

надземных органов змееголовника молдавского (листьев, стеблей, цветков) и выявление их характерных диагностических признаков, которые будут использованы для разработки фармакопейной статьи на новое лекарственное сырье.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – трава змееголовника молдавского, выращенная в Северо-Кавказском филиале ФГБНУ ВИЛАР и заготовленная в фазу цветения растения в 2018 г.

Морфологическое и анатомическое исследование сырья проводили согласно общим фармакопейным статьям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания: ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы» [4] и ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [5]. Микропрепараты изучали с помощью биологического микроскопа «Альтами БИО 2 LED» с цифровой окулярной USB-камерой 3,1 Мпикс (Россия). Фотографии были обработаны на компьютере в программе Adobe Photoshop 7.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Морфологическое исследование.** При макроскопическом исследовании были выявлены морфологические признаки травы змееголовника молдавского. Установлено, что лекарственное сырье представляет собой цельные или частично измельченные олиственные стебли с бутонами или цветками, куски стеблей, отдельные листья, бутоны, цветки и незрелые семена. Стебли ветвистые, четырехгранные, продольно-желобчатые, слабоопушенные, с рыхлой белой сердцевинной,

в нижней части полые. Листья супротивные, на коротких черешках, тонкие, продолговато-яйцевидные или продолговато-ланцетовидные, по краям зубчатые, при основании усеченные или клиновидно-суженные, опушенные короткими волосками. Бутоны и цветки на коротких цветоножках собраны в ложные мутовчатые соцветия, расположенные в пазухах верхних листьев, в верхней части стебля сближенных, в нижней – расставленных; прицветные листья продолговато-клиновидные, по краям в нижней половине с тонкими остистыми заострениями. Чашечка двугубая; верхняя губа надрезана на три широкояйцевидных шиловидно-заостренных зубца, нижняя с двумя продолговато-ланцетными шиловидно-заостренными зубцами. Венчик двугубый; верхняя губа однолопастная, нижняя – трехлопастная. Тычинок 4, две из которых короче других. Семена яйцевидные, трехгранные. Цвет листьев серовато-зеленый или зеленый; стеблей – серовато-зеленый, желтовато-зеленый, зеленовато-фиолетовый или фиолетовый; чашечек – серовато-зеленый, зеленый или зеленовато-фиолетовый; венчиков – сине-голубой или сине-фиолетовый. Запах слабый, лимонный. Вкус водного извлечения слегка горьковатый.

**Анатомическое исследование.** При микроскопическом изучении были выявлены анатомические признаки травы змееголовника молдавского. При рассмотрении листа с поверхности (рис. 1–6) видны клетки верхнего эпидермиса со слабоизвилистыми стенками, нижнего – клетки более мелкие с сильноизвилистыми стенками. Устьица на обеих сторонах листа многочисленные, овальные, окружены двумя клетками эпидермиса, смежные стенки которых расположены перпендикулярно устьичной щели (диацитный тип), встречаются устьица аномоцитного типа. Лист с обеих сторон опушен простыми и железистыми волосками. Простые волоски 1–3-клеточные, с бородавчатой поверхностью, прямые и изогнутые.

Железистые волоски мелкие, состоят из 2-клеточной головки и очень короткой 1-клеточной ножки. Вокруг места прикрепления волосков и над жилками иногда заметна складчатость кутикулы. С нижней стороны листа встречаются эфирномасличные железки с 8–16 выделительными клетками, расположенными радиально; в центре видна круглая ножка железки.

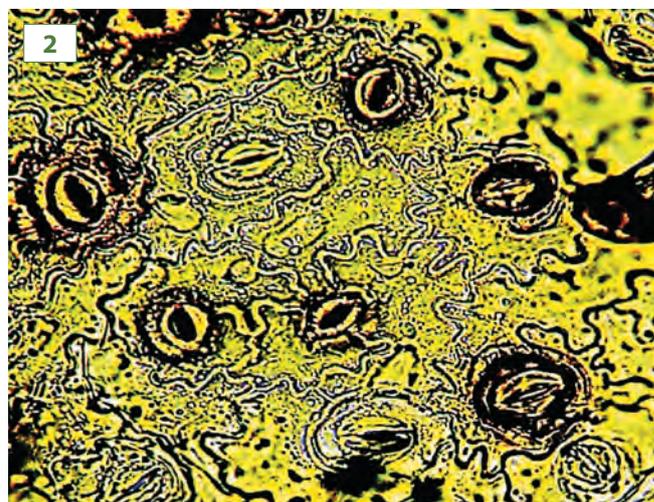
Эпидермис стебля (рис. 7,8) состоит из 4–6-угольных клеток с прямыми, часто с четковидноутолщенными стенками. Устьица диацитного типа с устьичной щелью, ориентированной по длине стебля. Местами около устьиц видна лучистая складчатость кутикулы. Волоски простые и железистые такого же строения, как на листе. После обламывания простых волосков на эпидермисе стебля остаются хорошо заметные валики, часто с зубчатым краем оболочки; железистые волоски оставляют маленькие валики. Эфирномасличные железки встречаются редко.

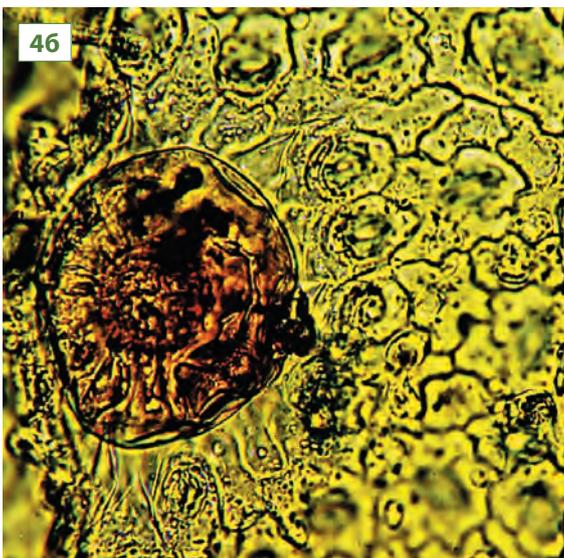
При рассмотрении чашечки с поверхности (рис. 9–13) видны клетки эпидермиса

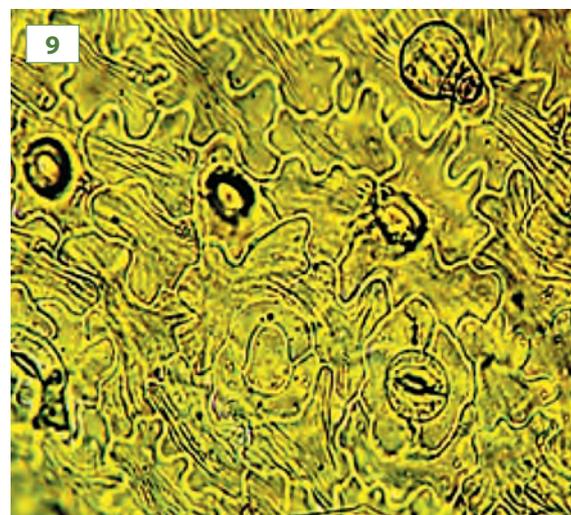
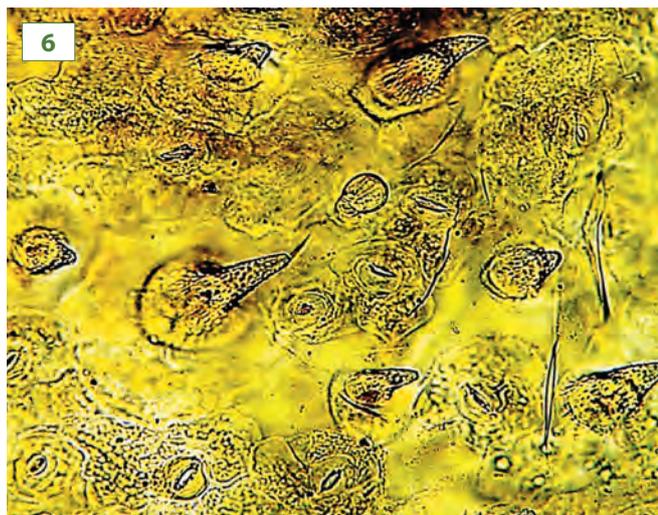
с сильноизвилистыми стенками, складчатостью кутикулы, особенно у основания чашечки, и устьицами диацитного типа. По краю чашечки, а также у основания зубцов и вдоль жилок 1–3-клеточные простые волоски, встречаются железистые волоски, такие же, как на листе и стебле. Кроме того, имеются простые одноклеточные толстостенные ретортвидные волоски и одноклеточные тонкостенные волоски с гладкой и слегка бугристой поверхностью. Эфирномасличные железки многочисленные.

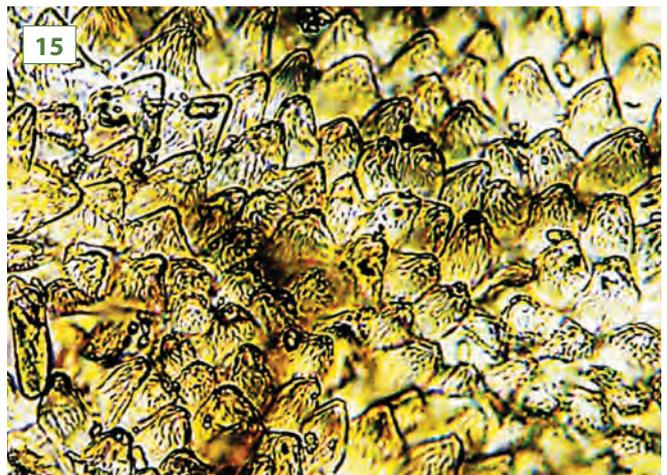
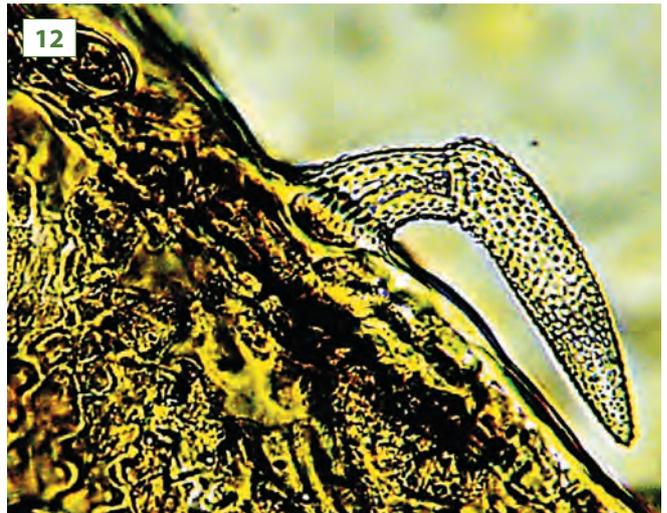
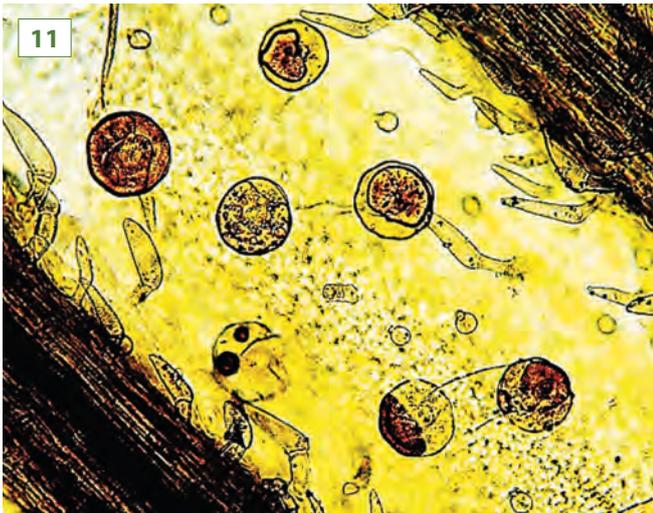
Эпидермис венчика (рис. 14–18) с внутренней стороны и по краю покрыт сосочковидными выростами, клетки эпидермиса венчика с наружной стороны сильноизвилистые. Венчик опушен длинными узкими простыми тонкостенными нежнобородавчатыми 1–5-клеточными волосками, иногда с отдельными спавшимися клетками, встречаются также волоски с более грубой бородавчатой поверхностью; железистые волоски и эфирномасличные железки – характерные для данного

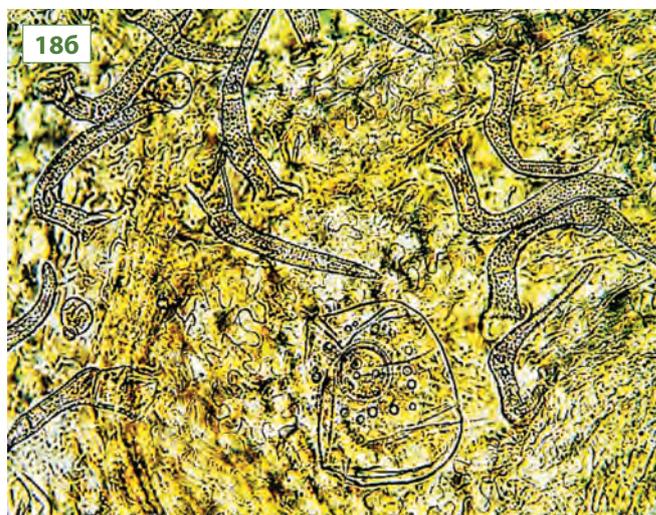
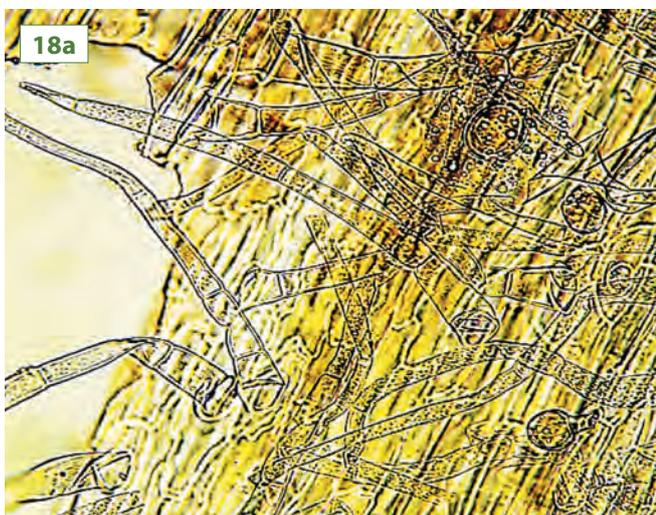
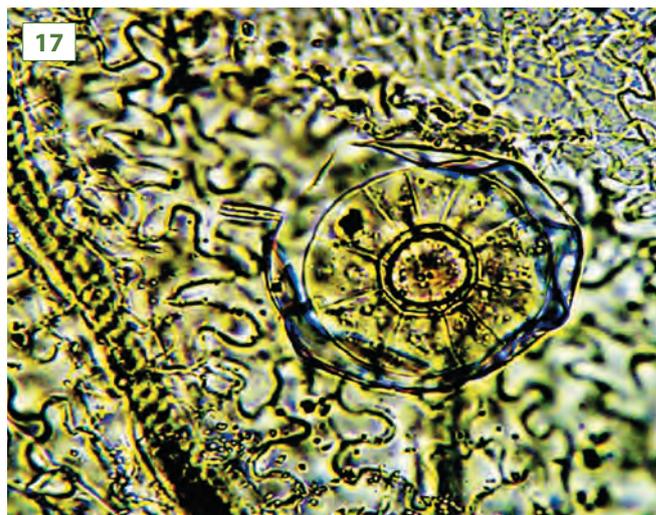
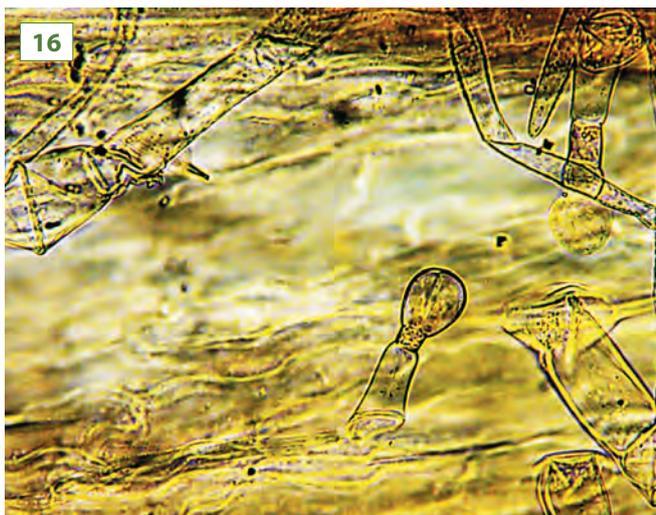
**РИС.** Диагностические признаки анатомического строения змееголовника молдавского травы (1–9, 12–18 – х400; 10, 11 – х200): 1 – верхний эпидермис листа; 2 – нижний эпидермис листа; 3 – простой волосок по краю листа; 4а, 4б – эфирномасличные железки; 5а, 5б – простые волоски по жилке листа; 6 – волоски на эпидермисе листа; 7 – эпидермис стебля; 8 – волоски на эпидермисе стебля; 9 – эпидермис чашечки; 10 – волоски по жилке чашечки; 11 – железки; 12 – волосок по краю зубчика чашечки; 13 – волоски на эпидермисе чашечки; а – одноклеточные тонкостенные, б – ретортвидные; 14 – эпидермис венчика с наружной стороны; 15 – эпидермис венчика с внутренней стороны; 16 – железистый волосок; 17 – эфирномасличная железка; 18 – простые волоски: а – с нежнобородавчатой поверхностью, б – с грубобородавчатой поверхностью











сырья. Кроме того, имеются железистые волоски с длинной 2–3-клеточной ножкой и слегка вытянутой 1–2-клеточной головкой.

### ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования травы змееголовника молдавского были выявлены морфологические и анатомические признаки, имеющие диагностическое значение и позволяющие устанавливать подлинность данного лекарственного растительного сырья, которые будут включены в нормативную документацию на новый перспективный вид отечественного лекарственного растительного сырья – змееголовника молдавского трава.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kubiak M. *Pszczelmic moldavski (Dracocephalum moldavica L.) jako roslina cutralova* // *Act.Pol. Pharm.*, 1959, 16, s. 144–156.
2. Никитина А.С., Попова О.И. Полисахариды змееголовника молдавского, культивируемого в условиях Ставропольского края // *Вестник ВГУ. Серия «Химия, биология, фармация»*. – 2006. – №2. – С. 327–329.
3. *Флора СССР*. – М. – Л., Изд-во АН СССР, 1954, т. XX. – С. 439–474.
4. ОФС 1.5.1.0002.15 «Травы».
5. ОФС 1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

## MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY HERBALS OF THE SUNGER HEAD OF MOLDOVA (DRACOCEPHALUM MOLDAVICA L.), INTRODUCED IN FGBNU VILAR

**E.A. Konyaeva, O.G. Alentyeva**

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

*A morphological-anatomical study of a new and promising domestic type of medicinal plant material – Dracocephali moldavicae grass – was carried out according to the thematic plan of the research of the FGBNU VILAR. As a result of the research, morphological-anatomical signs that have diagnostic value and allow to establish the authenticity of this type of medicinal plant materials were identified. The obtained data will be used in the development of a draft regulatory documentation for a new type of medicinal plant material – the Dracocephali moldavicae grass.*

**Keywords:** Dracocephalum moldavica L., grass, morphological and anatomical signs

УДК 634.75 581.45 582.6/9

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИСТЬЕВ ЗЕМЛЯНИКИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*FRAGÁRIA ANANÁSSA*), КУЛЬТИВИРУЕМОЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И УЗБЕКИСТАНЕ

**И.К. Азизов**, доктор фарм. наук, профессор, Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**Н.А. Мусаева**, доктор фарм. наук, заведующая кафедрой фармации 2-Республиканского медицинского колледжа Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

**В.Ю. Решетняк**, доктор фарм. наук, профессор, профессор кафедры химии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва

**И.Н. Аверцева**, канд. хим. наук, доцент кафедры химии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва

**Д.А. Доброхотов**, канд. фарм. наук, доцент кафедры химии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва Россия

Проведен анализ количественного содержания экстрактивных веществ, извлекаемых водой и спиртом этиловым 70%, а также флавоноидов в пересчете на рутин, в сырье «листья земляники садовой» (*Fragaria ananassa*) сортов, широко представленных в РФ и в Республике Узбекистан, в сравнении с листьями земляники лесной (*Fragaria vesca* L.), являющимися фармакопейным сырьем. В ходе исследования выявлено, что листья земляники садовой содержат сопоставимые количества экстрактивных веществ и флавоноидов и могут быть рассмотрены в качестве альтернативного сырья листьям земляники лесной, заготовка которой осуществляется от дикорастущих растений. Проведено изучение влияния способов консервации на содержание в листьях земляники лесной и земляники садовой, культивируемых на территории РФ и Республики Узбекистан, экстрактивных веществ, извлекаемых водой и спиртом 70%

этиловым, и флавоноидов в пересчете на рутин, в результате чего установлена лучшая сохраняемость исследуемых веществ в сырье, консервирование которого осуществлялось методом замораживания.

**Ключевые слова:** земляника лесная, земляника садовая, листья земляники, экстрактивные вещества, флавоноиды, методы консервации лекарственного растительного сырья

В последние годы интерес исследователей все чаще привлекает изучение такого сырья, как листья (*folia*), в качестве фармакопейного или пищевого сырья, заготавливаемого от растений, от которых используются плоды, причем содержание биологически активных веществ в данных объектах зачастую превосходит традиционное сырье [1–6].

Как известно, в РФ официальным сырьем являются листья земляники лесной

(ФС 2.5.0016.15 «Земляники лесной листья – *Fragariae vescae folia*»). Его заготовку, согласно рекомендациям ГФ [7], ведут от дикорастущего многолетнего травянистого растения земляника лесная (*Fragaria vesca* L.), для которого установлено наличие ранозаживляющих, обезболивающих свойств, антигипоксического эффекта на модели острой тканевой гипоксии, гастропротекторного действия на разных моделях язвообразования, а также гастропротекторного действия [8].

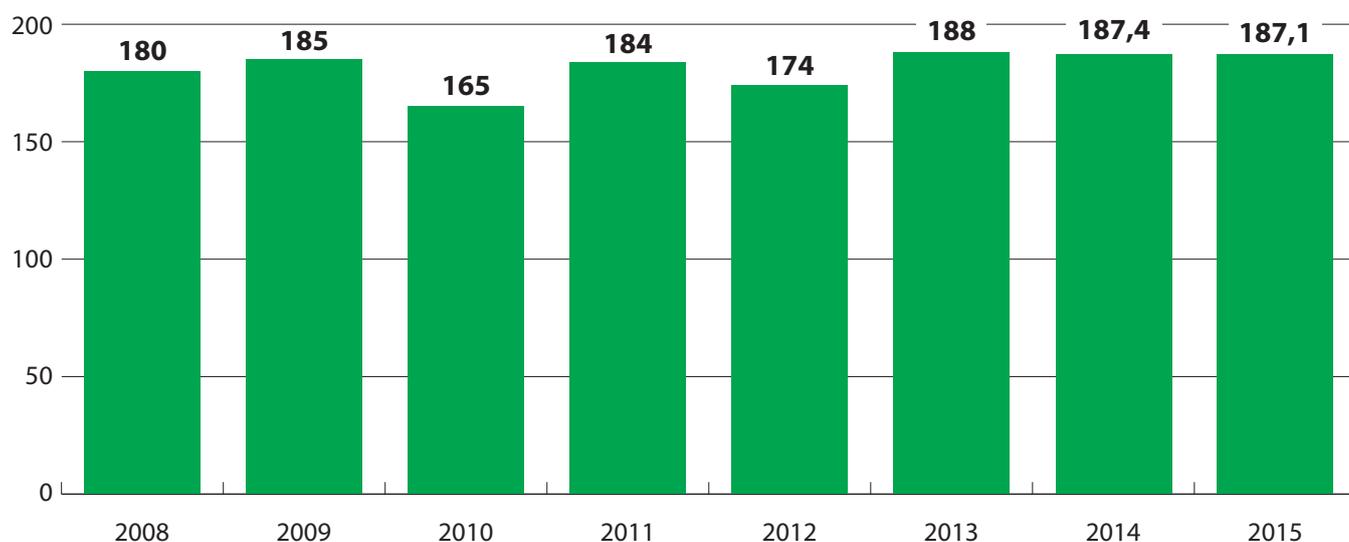
Известно, что одной из распространенных ягодных культур в Российской Федерации является земляника садовая (*Fragaria ananassa*), плоды которой стандартизуются в соответствии с требованиями ГОСТ 33953–2016 «Земляника свежая», ГОСТ Р 53884–2010 (ЕЭК ООН FFV-35:2002) «Земляника, реализуемая в розничной торговле. Технические условия».

По данным Петуховой О.В., плотность запаса воздушно-сухого сырья у листьев земляники садовой составляет от 565 до 3849 гр/м<sup>2</sup> при соответствующих показателях земляники лесной от 45 до 118 гр/м<sup>2</sup>. Биологический запас земляники садовой на сопоставимых площадях в 12 раз больше, чем земляники лесной, а выход воздушно-сухого сырья земляники садовой в 2–3 раза выше аналогичного

показателя для листьев земляники лесной [9,10].

Как видно из данных диаграммы 1, обеспечение указанных объемов заготовки земляники садовой возможно при наличии существенных площадей возделывания, что актуализирует изучение возможности использования для расширения сырьевой базы разрешенного в Российской Федерации к медицинскому применению сырья «листья земляники лесной» листьев земляники садовой, обладающих широким комплексом фармакологического действия. Учитывая возросший интерес к возделыванию земляники садовой на территории Узбекистана, целесообразным и перспективным является сравнительное изучение показателей качества листьев земляники садовой разных сортов, культивируемых в Российской Федерации и Узбекистане.

**Целью** работы является сравнительное изучение содержания экстрактивных веществ и суммы флавоноидов пересчете на рутин в соответствии с требованиями ФС 2.5.0016.15 «Земляники лесной листья – *Fragariae vescae folia*» для сырья, заготовленного от сортовых образцов в Подмосковье и Узбекистане, а также оценка перспектив использования листьев земляники садовой в медицинской практике.



**ДИАГРАММА 1.** Валовой сбор (в тысячах тоннах) земляники садовой в Российской Федерации, по данным Экспертно-аналитического центра агробизнеса

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились листья земляники садовой сортов «Альбион», «Изабелла», «Чарли», заготовленные в июле 2018 года в питомниках города Ташкента, а также листья сортов «Сударушка», «Дарселект», заготовленные в летний период 2018–2019 годов в Подмоскowie, и листья земляники лесной, заготовленные в подлеске смешанных лесов Чеховского, Истринского районов Подмоскowie.

Исследуемое сырье с целью консервации подвергалось воздушно-теновой сушке, а затем замораживалось с использованием сушоледно-воздушной технологии заморозки при температуре не выше  $-18^{\circ}\text{C}$  с дополнительным размещением в массе сырья хладагента – гранулированного сухого льда [11].

Анализ суммарного содержания экстрактивных веществ в исследуемом сырье осуществляли в соответствии с требованиями ОФС 1.5.3.0006.15 «Определение содержания

экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и в лекарственных растительных препаратах», а также ФС 2.5.0016.15 «Земляники лесной листья – *Fragariae vescae folia*». Содержание флавоноидов в пересчете на рутин осуществляли методом спектрофотометрии в условиях, указанных в ФС 2.5.0016.15 «Земляники лесной листья – *Fragariae vescae folia*». Антимикробная активность водных извлечений из смеси сортовых листьев оценивали «методом цилиндров» (ГФ XI ч. 2, с. 210–213). Степень антимикробных свойств изучали в отношении штаммов тест-микроорганизмов *Staphylococcus aureus* 209P, *Escherichia coli* ATCC 1257, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC2134, *Streptococcus mutans*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая имеющиеся литературные данные, доказывающие перспективность использования наряду с высушенным растительным

Таблица 1

### СУММАРНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Анализируемое сырье	Суммарное содержание экстрактивных веществ, %			
	Извлекаемых водой		Извлекаемых спиртом	
	Замороженное сырье	Высушенное сырье	Замороженное сырье	Высушенное сырье
Листья земляники лесной	$26,82 \pm 0,02$	$25,31 \pm 0,01$	$28,08 \pm 0,03$	$27,09 \pm 0,02$
Листья земляники садовой сорта «Сударушка»	$25,14 \pm 0,04$	$21,42 \pm 0,02$	$26,32 \pm 0,04$	$24,11 \pm 0,04$
Листья земляники садовой сорта «Дарселект»	$24,83 \pm 0,02$	$21,01 \pm 0,02$	$25,92 \pm 0,03$	$21,84 \pm 0,01$
Листья земляники садовой сорта «Альбион»	$24,34 \pm 0,02$	$20,81 \pm 0,06$	$26,31 \pm 0,04$	$22,41 \pm 0,05$
Листья земляники садовой сорта «Изабелла»	$21,44 \pm 0,02$	$19,35 \pm 0,06$	$24,12 \pm 0,05$	$20,82 \pm 0,06$
Листья земляники садовой сорта «Чарли»	$22,65 \pm 0,06$	$19,36 \pm 0,05$	$25,60 \pm 0,06$	$23,41 \pm 0,05$

Таблица 2

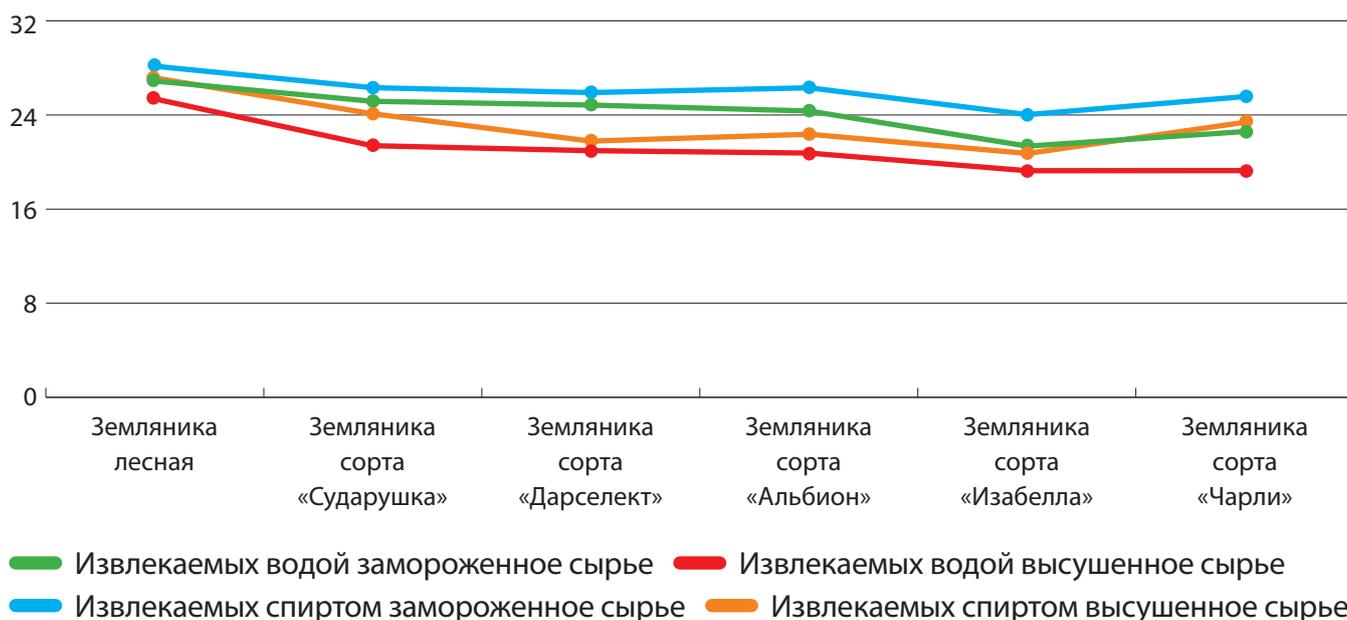
**СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА РУТИН**

Анализируемое сырье	Содержание флавоноидов в пересчете на рутин, %	
	Замороженное сырье	Высушенное сырье
Листья земляники лесной	2,89 ± 0,02	2,27 ± 0,01
Листья земляники садовой сорта «Сударушка»	2,45 ± 0,04	2,08 ± 0,03
Листья земляники садовой сорта «Дарселект»	2,24 ± 0,01	1,96 ± 0,01
Листья земляники садовой сорта «Альбион»	2,62 ± 0,06	2,13 ± 0,04
Листья земляники садовой сорта «Изабелла»	2,38 ± 0,02	1,8 ± 0,04
Листья земляники садовой сорта «Чарли»	2,51 ± 0,02	2,05 ± 0,03

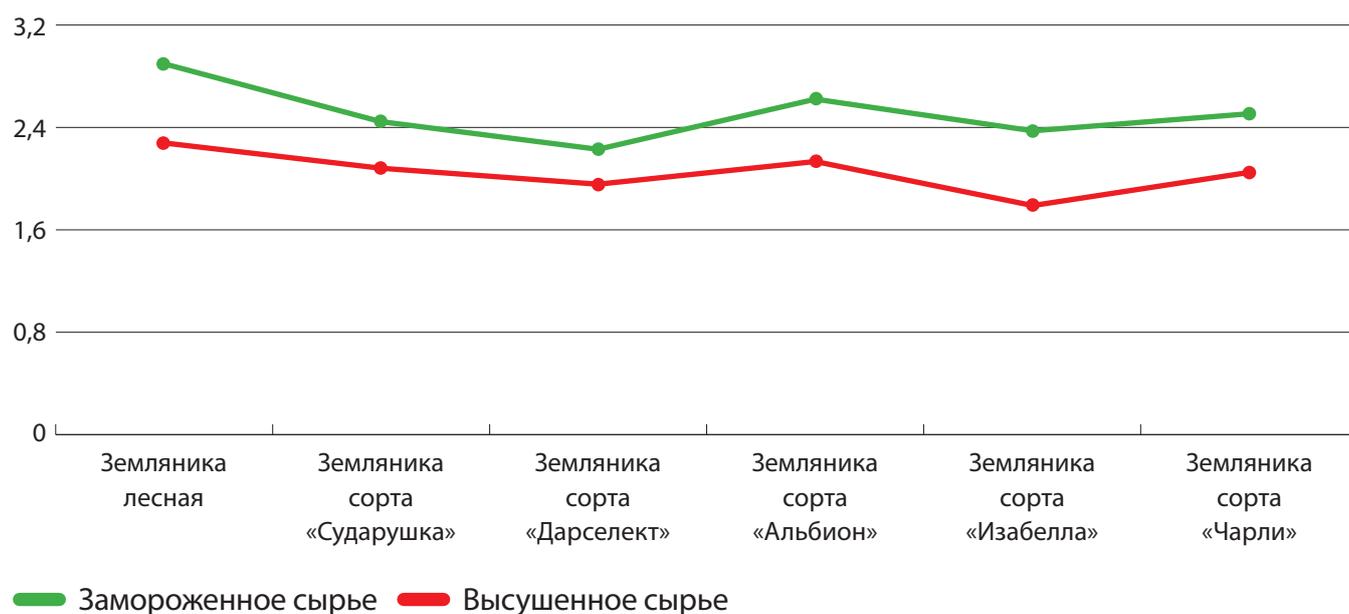
сырьем сырья, подвергнутого консервации замораживанием [12–17], анализ содержания экстрактивных веществ, извлекаемых водой (ФС 2.5.0016.15 «Земляники лесной листья – *Fragariae vescae folia*»), а также 70% спиртом этиловым, и суммарного содержания флавоноидов в пересчете на рутин осуществляли для отобранных сортовых образцов высушенного и замороженного сырья.

Результаты исследования представлены в таблицах и диаграммах.

Настой сортовой смеси листьев земляники садовой, культивируемой в Подмосковье и Узбекистане, выявил антимикробную активность в отношении штаммов *Escherichia coli* (1:30), *Staphylococcus aureus* (1:70), *Pseudomonas aeruginosa* (1:50), *Streptococcus mutans* (1:30).



**ДИАГРАММА 2.** Содержание экстрактивных веществ в сортовых листьях земляники садовой разных способов консервации



**ДИАГРАММА 3.** Содержание флавоноидов в пересчете на рутин, в сортовых листьях земляники садовой разных способов консервации

Таким образом, были подтверждены данные антимикробной активности, полученные при изучении водных извлечений листьев земляники лесной и садовой, произрастающей на территории Урала, в отношении штаммов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [10]. В полученных нами данных особый интерес вызывает умеренное антимикробное действие в отношении *Streptococcus mutans*, представляющего собой основной патогенный микроорганизм полости рта и оказывающего значительное влияние на формирование пародонтоза. Наличие антимикробной активности в отношении данного микроорганизма позволяет рассматривать листья земляники лесной и садовой в качестве перспективного источника получения лекарственных средств для лечения и профилактики воспалительных заболеваний полости рта.

## ВЫВОДЫ

В ходе исследования было проведено изучение количественного содержания экстрактивных веществ, извлекаемых водой

и спиртом этиловым 70%, а также флавоноидов в пересчете на рутин в сырье «листья земляники садовой» сортов, широко культивируемых в Подмоскowie и Республике Узбекистан, в сравнении с фармакопейным сырьем «листья земляники лесной». Установлено, что листья земляники садовой содержат сопоставимые количества экстрактивных веществ (от 19,35 до 26,82% извлекаемых водой и от 20,82 и до 28,08% извлекаемых спиртом) и флавоноидов (от 2,08 до 2,62% в пересчете на рутин) и могут быть рассмотрены в качестве альтернативного сырья листьям земляники лесной, заготовка которой осуществляется от дикорастущих растений.

Проведено изучение влияния способов консервации на содержание в листьях земляники лесной и садовой, культивируемой на территории РФ и Республики Узбекистан, экстрактивных веществ, извлекаемых водой и спиртом 70% этиловым, и флавоноидов в пересчете на рутин, в результате чего установлена лучшая сохраняемость исследуемых веществ в сырье, консервирование которого осуществлялось методом замораживания.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Нестерова О.В., Санькова М.В. Обоснование целесообразности использования листьев крыжовника отклоненного (*Grossularia reclinata* (L.) Mill.) в медицине / Сборник статей IV Международного научно-исследовательского конкурса. – Пенза: Издательство «Наука и просвещение» (ИП Гуляев Г.Ю.). 2018. – С. 195–199.
2. Нестерова Н.В. Самылина И.А. Изучение качественного состава и показателей качества листьев яблони лесной и домашней // Здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – №4. – Т. 17. – С. 251–258.
3. Трофимова С.В. Фармакогностическое изучение листьев боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea* Pall. из флоры Башкортостана / Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Пермь, 2014. – 24 с.
4. Нестерова Н.В., Харина А.С. Анализ перспектив использования листьев винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) / В сборнике «Научное и образовательное пространство: перспективы развития». Материалы VII Международной научно-практической конференции. Редколлегия: О.Н. Широков [и др.]. 2018. – С. 26–27.
5. Нестерова О.В., Табаченкова Е.С. Изучение макро- и микродиагностических признаков листьев жимолости съедобной (*Lonicera caerulea* L.) / В сборнике: «Современные технологии: актуальные вопросы, достижения и инновации». Материалы XX Международной научно-практической конференции. 2018. С. 94–98.
6. Санькова М.В., Нестерова О.В. Индекс целесообразности использования листьев растений в сравнении с их плодами и его значение в медицине // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. №12. – С. 144–148.
7. Государственная фармакопея XIII изд.
8. Климентова Д.А. Фармакологические свойства комплексных извлечений из земляники лесной / Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – Томск, 2005. – 24 с.
9. Петухова О.В., Иванова Г.А., Олежко Г.И. Сравнительные ресурсоведческие исследования листьев земляники / Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы. Материалы межвуз. науч.-практ. конф. «Вузы и регионы». – Пермь. 2003. – С. 111–112.
10. Петухова О.В. Фармакогностическое изучение листьев земляники лесной и садовой региона Урала / Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Пермь, 2003. – 24 с.
11. Шишкина Н.С., Каростоянова О.В. Эффективные направления развития технологий производства быстрозамороженной растительной продукции // Мир мороженого и быстрозамороженных продуктов. 2013, №1. – С. 7–74.
12. Сергунова Е.В. Влияние способа консервации на качество плодов и водных извлечений калины обыкновенной / Е.В. Сергунова, И.А. Самылина // Фармация. 2009. – №5. – С. 16–18.
13. Сергунова Е.В. Изучение плодов боярышника различных способов консервации и водных извлечений / Е.В. Сергунова, А.С. Аврач, А.А. Сорокина // Фармация. – 2010. – №5. – С. 16–18.
14. Сергунова Е.В. Изучение состава биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье различных способов консервации / Е.В. Сергунова, А.А. Сорокина // Основные аспекты развития мегаполисов и фармацевтических кластеров, подготовки и совершенствования специалистов фармацевтического профиля. Материалы XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (15–19 апреля 2013 г.). – М.: ЭкООнис, 2013. – С. 184–190.
15. Нестерова Н.В. Изучение зависимости количественного содержания биологически

- активных веществ листьев яблони лесной и домашней от способов консервации // *Здоровье и образование в XXI веке*, 2017. – Т. 19, №8. – С. 206–209.
16. Погосян Р.А. Нестерова О.В., Доброхотов Д.А. Определение влияния способов консервации на сохранность жома плодов граната // *Здоровье и образование в XXI веке*, 2017, №4. Т. 19. – С. 136–141.
17. Нестерова Н.В. Изучение качественного состава и показателей качества листьев яблони лесной и домашней / Н.В. Нестерова, И.А. Самылина // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – №5. – Т. 18. – С. 251–258.

## A COMPARATIVE ANALYSIS OF SOME INDICATORS OF THE LEAVES OF WILD STRAWBERRY (LAT. FRAGÁRIA ANANÁSSA) CULTIVATED IN THE RUSSIAN FEDERATION AND UZBEKISTAN

**I.K. Azimov<sup>1</sup>, N.A. Musaeva<sup>1</sup>, V.Yu. Reshetnyak<sup>2</sup>, I.N. Avertseva<sup>2</sup>, D.A. Dobrokhotov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

*Annotation. An analysis was made of the quantitative content of extractives extracted with water and ethyl alcohol 70%, as well as flavonoids in terms of rutin, in raw materials, leaves of wild strawberry (Fragaria ananassa) varieties widely represented in the Russian Federation and in the Republic of Uzbekistan in comparison with leaves of wild strawberry (Fragaria vesca L.), which are pharmacopoeial raw materials. The study revealed that the leaves of garden strawberries contain comparable amounts of extractives and flavonoids and can be considered as an alternative raw material to the leaves of wild strawberries, harvesting of which is carried out from wild plants. The effect of conservation methods on the content in the leaves of wild strawberries and strawberries, cultivated in the territory of the Russian Federation and the Republic of Uzbekistan of extractive substances extracted with water and alcohol 70% ethyl and flavonoids in terms of rutin has been studied as a result of which the best preservation of the studied substances in raw materials has been established which carried out by freezing.*

**Keywords:** Fragária ananássa wild strawberries, strawberries, strawberry leaves, extractives, flavonoids, methods of preservation of medicinal plant materials.

УДК 543.89:612

## РАЗРАБОТКА НОРМАТИВНОГО ДОКУМЕНТА НА ФАРМАКОПЕЙНЫЙ СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ ДЛЯ НОВОГО ПРОТИВОГРИБКОВОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА

**Н.Ю. Сипкина**, научный сотрудник испытательной лаборатории Центра контроля качества лекарственных средств ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ (ФГБОУ ВО СПГХФУ МЗ РФ), г. Санкт-Петербург, [nadya.sipkina@pharminnotech.com](mailto:nadya.sipkina@pharminnotech.com).

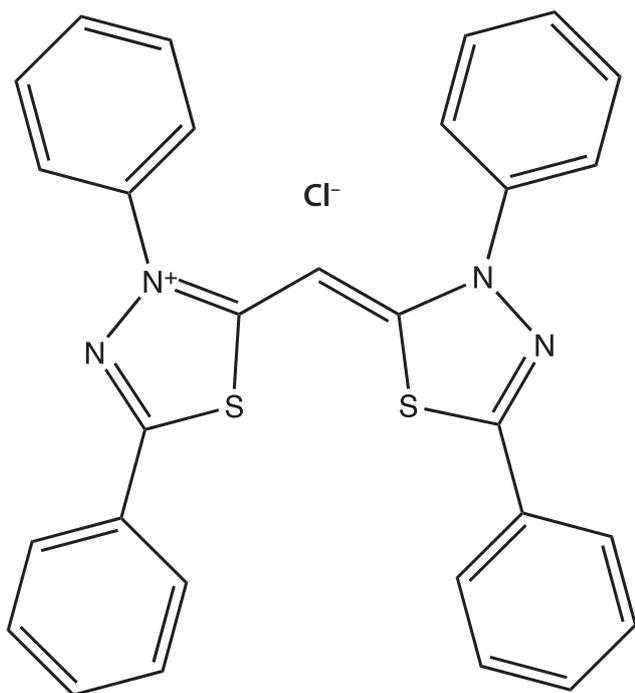
**И.П. Яковлев**, доктор хим. наук, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ (ФГБОУ ВО СПГХФУ МЗ РФ), г. Санкт-Петербург

В настоящей работе представлен нормативный документ на фармакопейный стандартный образец для нового противогрибкового лекарственного средства на основе производного 1,3,4-тиадиазола. В нормативный документ вошли как фармакопейные методы анализа для установленных показателей качества, так и вновь разработанные методики с применением таких методов, как высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, спектрофотометрия и потенциометрическое титрование. Документ был разработан и оформлен согласно требованиям действующего издания Государственной фармакопеи Российской Федерации.

**Ключевые слова:** нормативный документ, противогрибковое лекарственное средство, фармакопейный стандартный образец

Производные 1,3,4-тиадиазола широко известны как соединения с различными видами биологической активности, проявляющие противоопухолевую, противовоспалительную, антибактериальную, противогрибковую, противовирусную, противосудорожную и противопаразитарную активность [1–4].

Смена спектра возбудителей и высокая частота нежелательных явлений при использовании системных антимикотиков обуславливают потребность создания новых противогрибковых препаратов. Учитывая это, в Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете было синтезировано новое соединение – хлорид 2-[(Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия (ТДЗ, рис. 1) [5], которое показало антифунгальную активность, сравнимую с имеющимися на рынке антимикотиками [6,7]. Для достижения надлежащего качества фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы (ГЛФ) нового противогрибкового лекарственного средства было необходимо создать фармакопейный стандартный образец (ФСО) и нормативный документ (НД) для него. ФСО необходимой степени чистоты, предназначенный для качественного и количественного определения, был получен прямым синтезом. Оценку его качества осуществляли фармакопейными методами анализа, а также вновь разработанными методиками, основанными на таких методах, как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая



**РИС. 1.** Структурная формула хлорида 2-[(Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия (ТДЗ)

хроматография (ГХ), спектрофотометрия и потенциометрическое титрование. Полученный ФСО ТДЗ может быть использован в испытательных и исследовательских лабораториях для качественного и количественного определения ТДЗ в фармацевтической субстанции ТДЗ, в готовой лекарственной форме, содержащей ТДЗ в качестве основного действующего вещества, а также для анализа биологических жидкостей при изучении фармакокинетики ТДЗ.

**Целью** настоящей работы является разработка НД на ФСО для нового противогрибкового лекарственного средства, предназначенного для количественного и качественного анализа ФС и ГЛФ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Объект изучения** – хлорид 2-[(Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)ме-

тил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия, серия 010718 – 130,0 г (годен до 07.2020), серия 020718 – 130,0 г (годен до 07.2020), серия 030818 – 130,0 г (годен до 08.2020), производитель – ФГБОУ ВО «СПХФУ» Минздрава России.

**Методы исследования** – в табл. 1 представлены выбранные нами показатели и нормы качества, а также список фармакопейных методов и разработанных аналитических методик для анализа ФСО согласно требованиям [8,9].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных испытаний нами были установлены нормы качества, а также выбраны фармакопейные методы и разработаны новые методики анализа для доказательства качества и подлинности ФСО нового противогрибкового лекарственного средства. Полученные данные были систематизированы и оформлены в качестве НД для ФСО согласно требованиям действующего издания Государственной фармакопеи.

**Химическое название по IUPAC:** хлорид 2-[(Z)-1-(3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазол-3-ия.

**Эмпирическая формула:**  $C_{29}H_{21}ClN_4S_2$

**Молекулярная масса:** 525.1

**Описание:** желтый мелкокристаллический порошок без запаха.

**Растворимость.** Умеренно растворим в спирте, малорастворим в ацетонитриле, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.**

1. Инфракрасный спектр ФСО, снятый в таблетке калия бромиде в области  $4000-400\text{ см}^{-1}$ , по положению полос поглощения должен соответствовать прилагаемому рисунку спектра (рис. 2).

2. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,0005% раствора ФСО в спирте, снятый

Таблица 1

**ПЕРЕЧЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, НОРМ КАЧЕСТВА И МЕТОДОВ ДЛЯ АНАЛИЗА ФСО**

Показатели	Методы	Нормы
<b>Описание</b>	Органолептический	Желтый мелкокристаллический порошок без запаха
<b>Растворимость</b>	ГФ XIV	Умеренно растворим в этаноле 96%, очень малорастворим в ацетонитриле, практически нерастворим в воде
<b>Подлинность</b>	ИК-спектрометрия  Спектрофотометрия	ИК-спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра производного тиадиазола.  Спектр поглощения 0,0005% раствора субстанции в области от 200 до 600 нм должен иметь максимумы при $(435 \pm 2)$ нм и $(250 \pm 2)$ нм
<b>Температура плавления</b>	ГФ XIV	От 269 до 271°C
<b>Удельный показатель поглощения</b>	ГФ XIV	От 1600 до 1640 при 435 нм
<b>Родственные примеси</b>	ВЭЖХ	Единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1%; сумма примесей – не более 0,5%
<b>Сульфатная зола</b>	ГФ XIV	Не более 0,1%
<b>Тяжелые металлы</b>	ГФ XIV, метод 1	Не более 0,001%
<b>Потеря в массе при высушивании</b>	ГФ XIV	Не более 0,5%
<b>Остаточные органические растворители</b>	ГФ XIV	Ацетонитрил – не более 0,040%
<b>Микробиологическая чистота</b>	ГФ XIV	Категория 2.2
<b>Количественное определение</b>	Потенциометрическое титрование	От 99,0% до 101,0% $C_{29}H_{21}ClN_4S_2$ в пересчете на сухое вещество
<b>Хранение</b>	ГФ XIV	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше $20 \pm 0,5^\circ C$
<b>Срок годности</b>	ГФ XIV	2 года
<b>Упаковка</b>	ГФ XIV	По 5 г в запаянных полиэтиленовых пакетах

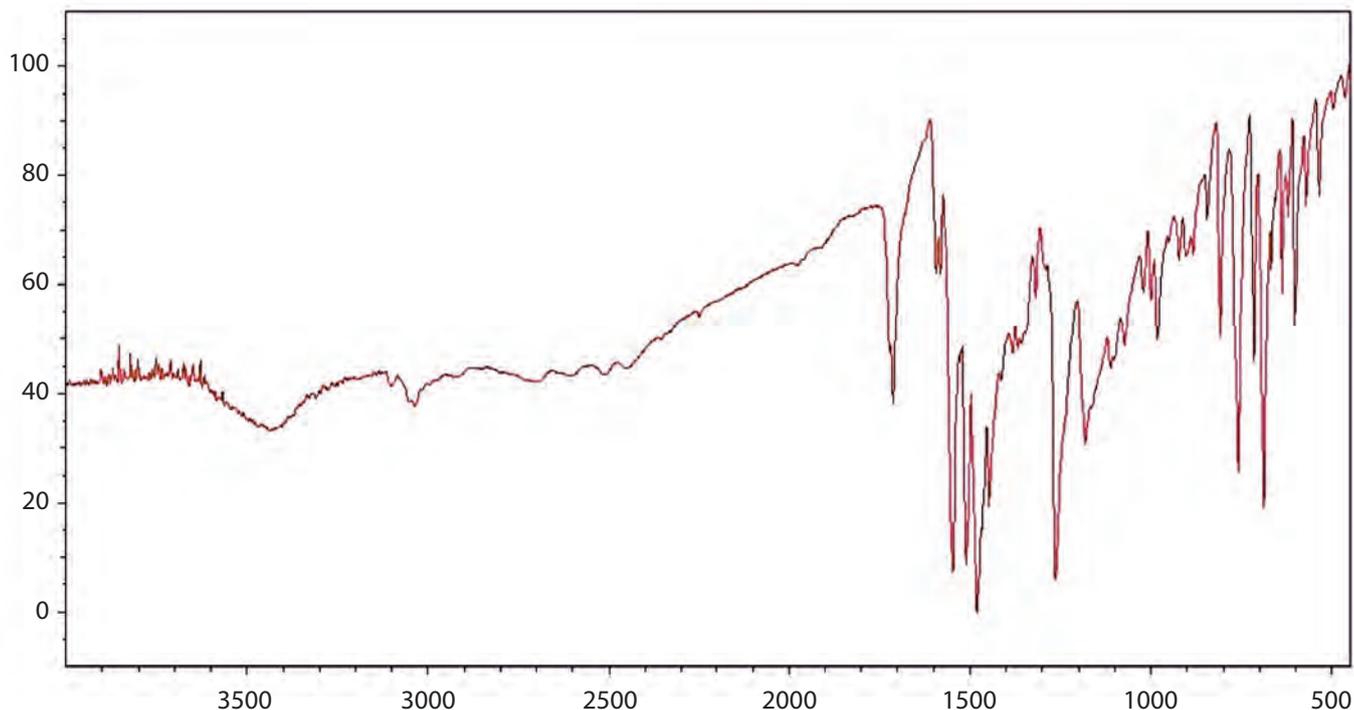


РИС. 2. Инфракрасный спектр ФСО ТДЗ

в области от 200 до 600 нм, должен иметь максимумы поглощения при  $435 \pm 2$  нм и  $250 \pm 2$  нм.

**Температура плавления** от 269 до 271°C.

**Удельный показатель поглощения** от 1600 до 1640 при 435 нм.

Около 0,05 г (точная навеска) ФСО, предварительно высушенного при температуре от 100 до 105°C, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл спирта, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора спиртом до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при 435 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения спирт.

**Потеря в массе при высушивании.** Около 1,0 г (точная навеска) ФСО сушат при температуре 100–105°C до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,5%.

**Сульфатная зола.** Сульфатная зола из 1,0 г (точная навеска) ФСО не должна превышать 0,1%.

**Тяжелые металлы.** Сульфатная зола из 1,0 г ФСО должна выдерживать испытание на тяжелые металлы.

**Родственные примеси.** Единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1%; сумма примесей – не более 0,5%.

*Реактивы:* ацетонитрил для хроматографии или аналогичного качества, трифторуксусная кислота «осч» или аналогичного качества, вода для хроматографии или аналогичного качества, растворитель пробы – раствор ацетонитрила и раствор трифторуксусной кислоты в соотношении 1:1.

*Раствор трифторуксусной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1,0 л помещают 500 мл воды, прибавляют 0,5 мл трифторуксусной кислоты, перемешивают и доводят объем раствора до метки тем же растворителем. Раствор используют свежеприготовленным.

*Испытуемый раствор.* Навеску 0,025 г (точная навеска) ФСО помещают в мерную колбу

вместимостью 25 мл и растворяют в 20 мл растворителя пробы, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

*Раствор сравнения.* 1 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора растворителем пробы до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора растворителем пробы до метки, перемешивают и фильтруют через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Срок годности раствора – 72 часа при температуре 25°C.

*Хроматографические условия:* колонка Zorbax Eclipse Plus C8 250 мм × 4,6 мм × 5 мкм, допускается использование альтернативной колонки, удовлетворяющей требованиям пригодности хроматографической системы; подвижная фаза – смесь ацетонитрила и раствора трифторуксусной кислоты, скорость потока – 1,0 мл/мин, температура колонки – 40°C, длина волны детектора – 250 нм, объем пробы – 20 мкл, режим элюирования – градиентный: увеличение содержания ацетонитрила в системе от 40 до 80% за 20 мин.

Хроматографируют раствор сравнения, получая не менее 5 хроматограмм в заданных условиях. Время удерживания пика ТДЗ должно быть около 16 мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ТДЗ на хроматограммах раствора сравнения, не менее 3000 теоретических тарелок;
- фактор асимметрии пика ТДЗ на хроматограммах раствора сравнения от 0,8 до 1,8;
- относительные стандартные отклонения времен удерживания и площадей пиков ТДЗ, рассчитанные по 5 последовательным

хроматограммам раствора сравнения, не более 2,0%.

Хроматографируют испытуемый раствор, получая не менее 3 хроматограмм в заданных условиях.

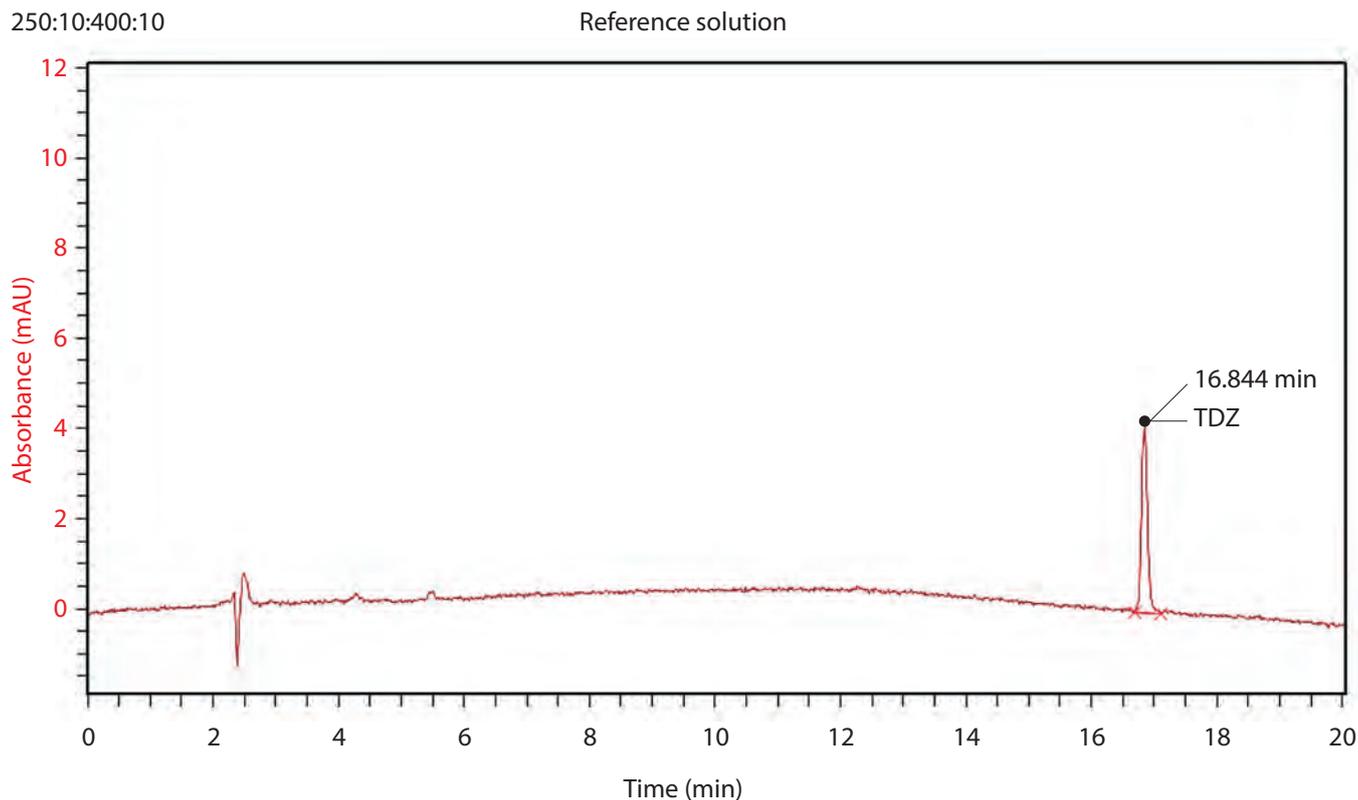
На хроматограмме испытуемого раствора ФСО площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика ТДЗ на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1%); суммарная площадь пиков примесей должна не более чем в 5 раз превышать площадь пика ТДЗ на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5%). Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади пика ТДЗ на хроматограмме раствора сравнения, и пики с временем удерживания менее 2,5 мин., а также пики, относящиеся к пикам растворителя и подвижной фазы. Типичная хроматограмма раствора сравнения ФСО представлена на рис. 3.

**Остаточные органические растворители.** Содержание ацетонитрила в ФСО должно быть не более 0,040%.

*Реактивы и стандартные образцы.* Диметилсульфоксид для хроматографии или аналогичного качества; ГСО состава ацетонитрил 99,9%.

*Испытуемый раствор.* Около 0,10 г (точная навеска) ФСО помещают во флакон для парового анализа, добавляют 2,0 мл диметилсульфоксида, закрывают пробкой и герметично укупоривают.

*Стандартный раствор.* Около 1,00 г (точная навеска) стандартного образца ацетонитрила помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают; 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки и перемешивают; 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора диметилсульфоксидом до метки



**РИС. 3.** Хроматограмма раствора сравнения ФСО

и перемешивают. Срок годности раствора – 72 часа.

2,0 мл стандартного раствора помещают во флакон для парофазного анализа, закрывают пробкой и герметично укупоривают. Готовят не менее трех проб испытуемого образца и пяти проб стандартного раствора.

*Хроматографические условия:* капиллярная колонка – Rtx 1301 60 м × 0,32 мкм × 1,8 мкм, допускается использование альтернативной колонки, удовлетворяющей требованиям пригодности хроматографической системы; газ-носитель – азот, скорость потока – 2 мл/мин, деление потока – 10 мл/мин; температура термостата колонки – 60°C в течение 8 мин., увеличение температуры со скоростью 15°C/мин до 180°C, затем 4 мин. при конечной температуре; температура инжектора – 120°C, детектор – ионизационно-пламенный, расход водорода – 40 мл/мин, расход воздуха – 400 мл/мин, температура детектора 220°C, время хроматографирования – 20 мин.

*Условия для парофазного дозатора:* температура термостатирования образца – 80°C, время термостатирования – 40 мин., температура иглы – 100°C, температура линии переноса – 120°C, время нагнетания – 2 мин., ввод пробы – 0,06 мин. (1,7 мл), давление – 26 psi.

Хроматографируют паровую фазу стандартного раствора, получая не менее 5 хроматограмм. Порядок выхода компонентов: ацетонитрил, диметилсульфоксид.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику ацетонитрила на хроматограмме стандартного раствора, не менее 10 000 теоретических тарелок;

- фактор асимметрии пика ацетонитрила на хроматограмме стандартного раствора не более 2,0;
  - относительные стандартные отклонения времен удерживания и площадей, рассчитанные по пику ацетонитрила на хроматограмме стандартного раствора, не более 5%.
- Хроматографируют паровую фазу испытуемых растворов, получая не менее 3 хроматограмм.

Содержание ацетонитрила в ФСО в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 5 \cdot 2}{S_0 \cdot a \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a \cdot 25\,000},$$

где  $S$  – среднее значение площадей пиков ацетонитрила на хроматограммах испытуемого раствора,  $\mu\text{V} \cdot \text{сек}$ ;  $S_0$  – среднее значение площадей пиков ацетонитрила на хроматограммах стандартного раствора,  $\mu\text{V} \cdot \text{сек}$ ;  $a_0$  – навеска стандартного образца ацетонитрила, г;  $a$  – навеска испытуемого ФСО, г;  $P$  – содержание основного вещества в стандартном образце, %. Типичная хроматограмма стандартного раствора представлена на рис. 4.

**Количественное определение.** От 99,0 до 101,0%  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{S}_2$  в пересчете на сухое вещество.

Около 0,05 г (точная навеска) растворяют в 50 мл 50% раствора спирта (испытуемый

раствор). Полученный раствор титруют потенциометрически 0,01 М раствором нитрата серебра, применяя комбинированный платиновый электрод.

1 мл 0,01 М раствора нитрата серебра соответствует 5,252 мг производного тиадиазола ( $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{S}_2$ ).

**Микробиологическая чистота.** Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФ XIV. Категория 2.2.

**Валидация аналитических методик.** Валидационные испытания аналитических методик для показателей качества «Количественное определение», «Родственные примеси» и «Остаточные органические растворители» проводили согласно требованиям ГФ XIV. Перечень валидационных параметров и результаты испытаний представлены в табл. 2.

В ходе валидации аналитических методик нами были получены экспериментальные доказательства, подтверждающие пригодность разработанных методик для контроля качества ФСО ТДЗ и возможность включения данных методик в НД на ФСО.

**Анализ опытных образцов ФСО ТДЗ.** Полученные серии опытных образцов ТДЗ были проанализированы согласно разработанному НД. Результаты испытаний представлены в табл. 3, из которой видно, что опытные образцы ТДЗ трех серий соответствуют нормам качества НД.

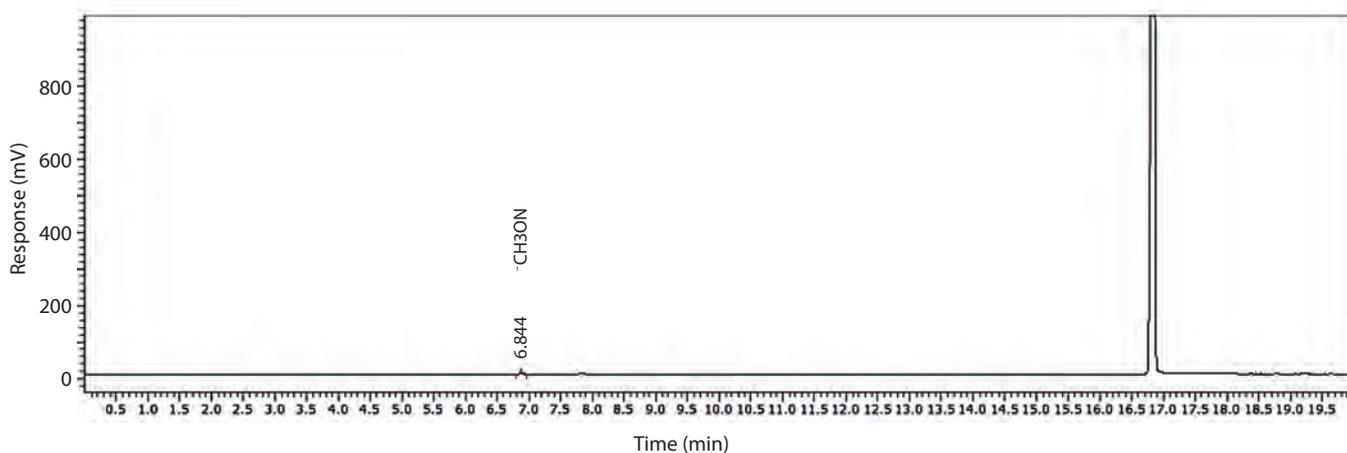


РИС. 4. Хроматограмма стандартного раствора ацетонитрила

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ ВАЛИДАЦИОННЫХ ИСПЫТАНИЙ МЕТОДИК ДЛЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА  
«КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ», «РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ»  
И «ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ»**

Валидационный параметр	Методика анализа		
	Количественное определение	Родственные примеси	Остаточные органические растворители
Специфичность	Результаты испытания подтверждают способность методики потенциометрического титрования достоверно определять точку эквивалентности в исследуемых растворах в присутствии посторонних примесей.	На хроматограммах подвижной фазы и растворителя проб отсутствуют системные пики с временами удерживания пиков производного тиадиазола и N' – фенилтиобензгидразида. На хроматограмме специфичного раствора пики производного тиадиазола и N' – фенилтиобензгидразида хорошо разделены между собой (R=6,1) и системными пиками (ПФ).	На хроматограммах холостого раствора отсутствуют системные пики с временем удерживания пика ацетонитрила. На хроматограмме специфичного раствора пики ацетонитрила и диметилсульфоксида хорошо разделены между собой (R=44) и системными пиками.
Предел количественного определения	–	0,0001 мг/мл	0,0010 мг/мл
Линейность: $y = bx + a, r$	$y = 0,194x - 0,11$ $r = 0,9996$	$y = (2,0 \cdot 10^7)x + 55$ $r = 0,9996$	$y = (9,07 \cdot 10^5)x + 156$ $r = 0,9997$
Правильность: открываемость, R%	99,3–100,4	97,20–99,33	96,1–109,3
Сходимость: $RSD_{(n=6)}$	0,38%	0,90%	2,31%
Внутрилабораторная прецизионность: $RSD_{(n=6)}, t(95\%,5), F(95\%,5)$	0,14% $t(95\%,5) = 0,663,$ $F(95\%,5) = 0,127$	0,87% $t(95\%,5) = 0,9102,$ $F(95\%,5) = 1,0559$	3,40% $t(95\%,5) = 0,6544,$ $F(95\%,5) = 2,2156$
Аналитический диапазон, мг/мл	от 0,80 до 1,2	от 0,0001 до 0,0014	от 0,001 до 0,050
Пригодность хроматографической системы	–	Соответствует	Соответствует

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ ОПЫТНЫХ СЕРИЙ ФСО ТДЗ**

Наименование показателя качества	Результаты испытаний		
	Серия 010718	Серия 020718	Серия 030818
Описание	Желтый мелкокристаллический порошок без запаха	Желтый мелкокристаллический порошок без запаха	Желтый мелкокристаллический порошок без запаха
Растворимость	Умеренно растворим в этаноле 96%, очень малорастворим в ацетонитриле, практически нерастворим в воде	Умеренно растворим в этаноле 96%, очень малорастворим в ацетонитриле, практически нерастворим в воде	Умеренно растворим в этаноле 96%, очень малорастворим в ацетонитриле, практически нерастворим в воде
Подлинность	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Температура плавления, °С	270–271	270–271	269–270
Удельный показатель поглощения, л/г·см	1629	1632	1610
Родственные примеси, %	Единичная примесь – менее 0,1; сумма примесей – менее 0,5	Единичная примесь – менее 0,1; сумма примесей – менее 0,5	Единичная примесь – менее 0,1; сумма примесей – менее 0,5
Сульфатная зола, %	0,02	0,01	0,01
Тяжелые металлы, %	Менее 0,001	Менее 0,001	Менее 0,001
Потеря в массе при высушивании, %	0,2	0,2	0,2
Остаточные органические растворители, %	0,021	0,020	0,019
Микробиологическая чистота	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Количественное определение, %	99,5	99,7	99,3

**ВЫВОДЫ**

На основании разработанных аналитических методик с применением таких методов, как спектрофотометрия, титриметрия, ВЭЖХ

и ГХ, а также фармакопейных методов нами был разработан НД на ФСО для нового противогрибкового лекарственного средства на основе 1,3,4-тиадиазола согласно требованиям ГФ XIV.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hu Y., Li C.Y., Wang X.M., Yang Y.H., Zhu H.L. *1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural and Materials Chemistry* // *Chem. Rev.* – 2014. – №114 (10). – С. 5572–5610.
2. Matysiak J. *Biological and pharmacological activities of 1,3,4-thiadiazole based compounds* // *Mini-Rev.Med. Chem.* – 2015. – №15 (9). – С. 762–775.
3. Li Y., Geng J., Liu Y., Yu S., Zhao G. *Thiadiazole – a Promising Structure in Medicinal Chemistry* // *Chem.Med. Chem.* – 2012. – №8 (1). – С. 27–41.
4. Jain A.K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran V., Agrawal R.K. *1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities* // *Chemical Biology & Drug Design.* – 2013. – №81 (5). – С. 557–576.
5. Юсковец В.Н., Кошевенко А.С., Яковлев И.П., Ананьева Е.П., Семакова Т.Л. *Замещенные хлориды 2-[(1Z)-1-(3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-3-ия и способы их получения* / Патент №2014140482/04. – 2015. – №35.
6. Кошевенко А.С., Ананьева Е.П., Яковлев И.П., Юсковец В.Н. *Антифунгальная активность новых производных 1,3,4-тиадиазола* // *Проблемы медицинской микологии.* – 2016. – Т. 18. – №3. – С. 42-44.
7. Кошевенко А.С., Яковлев И.П., Юсковец В.Н., Ананьева Е.П., Кузьмич Н.Н., Ксенофонтова Г.В. *Синтез и противогрибковая активность новых хлоридов 2-[(Z)-1-(3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)метил]-3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-3-ия* // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2017. – Т. 51. – №6. – С. 18-20.
8. *Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.* – М.: ФЭМБ, 2018.
9. Миронов А.Н. *Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. II.* – М.: Гриф и К., 2013. – 280 с.

---



---

## DEVELOPMENT OF AN ORIGINAL MONOGRAPH OF A PHARMACEUTICAL STANDARD FOR A NEW ANTIFUNGAL DRUG BASED ON 1,3,4-THIADIAZOLE

**N.Yu. Sipkina, I.P. Yakovlev**

*St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia*

*This article presents the original monograph of the pharmacopoeia standard for the new antifungal drug based on 1,3,4-thiadiazole derivative. This original monograph includes both – pharmacopoeia methods of analysis for quality parameters and newly developed procedures on the basis of such methods as high-performance liquid chromatography, gas chromatography, spectrophotometry and potentiometric titration. This document was developed and executed in accordance with requirements of the current edition of the Russian State Pharmacopoeia.*

**Keywords:** original monograph, antifungal drug, pharmacopoeia standard

УДК 615.322

## ОБНАРУЖЕНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ КВЕРЦИТИН В НАСТОЙКЕ ПРОПОЛИСА МЕТОДОМ МАТРИЧНО-АКТИВИРОВАННОЙ ЛАЗЕРНОЙ ДЕСОРБЦИИ/ИОНИЗАЦИИ

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

**С.Г. Марданлы**, доктор мед. наук, директор ЗАО «ЭКОлаб» по науке, профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО Государственного гуманитарно-технологического университета (ГОУ ВО МО ГГТУ), Московская обл., г. Орехово-Зуево, [ekolab-president@mail.ru](mailto:ekolab-president@mail.ru)

**С.А. Багателия**, технолог НПО МФ «ЭКОлаб», Московская обл., г. Электрогорск, [ekolab-bagateliya@mail.ru](mailto:ekolab-bagateliya@mail.ru)

В настоящей статье представлены результаты обнаружения полифенольного соединения кверцитин в продуктах пчеловодства на примере настойки прополиса методом матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации в сочетании с тонкослойной хроматографией (МАЛДИ/ТСХ). Масс-спектры МАЛДИ регистрировали с металлических мишеней и пластин ТСХ на масс-спектрометре, оснащенном твердотельным УФ-лазером и рефлектроном. Масс-спектры получали в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Максимальная энергия лазера составила 8 КДж/м<sup>2</sup>. Для визуализации пятен на тонкослойных хроматограммах использовали освещение УФ-лампой в УФ-кабинете. В целом данные МАЛДИ/ТСХ позволили сделать вывод о наличии полифенольных соединений кверцитин и дигидрокверцитин в настойке прополиса.

**Ключевые слова:** кверцитин, дигидрокверцитин, МАЛДИ, ТСХ, полифенольные соединения, настойка прополиса

Во всем мире проводятся научные исследования состава и свойств прополиса.

Многие исследователи отмечают заметные различия в его составе в зависимости от места происхождения и времени сбора. Возможной причиной таких различий являются источники клейких веществ и пыльцы: деревья и цветы, с которых пчелы проводят сбор. Так, в статье [1] показано, что имеют место значительные различия в содержании флавоноидов в образцах прополиса из Бразилии и Южной Африки. В статье [2] в качестве мажорных компонентов бразильского прополиса указаны дитерпеновые кислоты, тритерпеновые спирты и кетоны. В работе [3] при исследовании фенольных соединений в пробах прополиса из Венесуэлы был обнаружен пренилированный бензофенон. По результатам многочисленных исследований в работе [4] выделено несколько типов прополиса, для которых типичными компонентами являются пиносембрин, ринобаскин, ринобаскин-3-О-ацетат, хризин, галангин и производные кофейной кислоты (бензил, пренил и фенилэтил).

Из литературных источников известно, что в образцах прополиса, независимо от региона происхождения, присутствуют феноловые кислоты и флавоноиды [5].

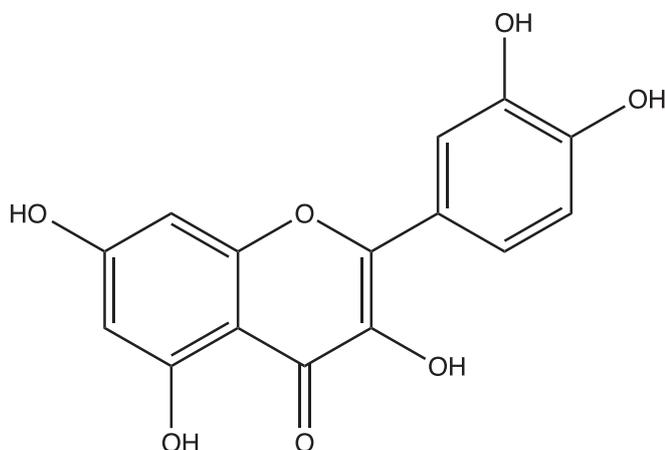
Известны следующие методы качественного и количественного определения веществ указанного строения: УФ-спектрофотометрический, ГХ и ВЭЖХ с масс-детектированием, гальваностатическая кулонометрия [6–12]. Один из представителей класса флавоноидов, имеющий полифенольную структуру, – кверцетин, повсеместно встречающийся в растительных препаратах и препаратах апитерапии (рис. 1).

Вышеуказанные методы определения полифенолов довольно дорогостоящие и трудоемкие, поэтому разработка новых способов определения, несомненно, интересна. Работы по прямому сочетанию методов МАЛДИ/ТСХ для проведения контроля качества продуктов пчеловодства отсутствуют.

**Целью** настоящего исследования явился контроль качества по показателю «подлинность продуктов пчеловодства» на примере настойки прополиса, изучение возможности определения кверцетина в продуктах пчеловодства методом МАЛДИ/ТСХ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе исследована настойка прополиса – серия 70715, годность до 07.2018 г., ООО «Тульская фармфабрика».



**РИС. 1.** Структурная формула 3,3',4',5,7-пентагидроксифлавона (кверцетин)

Масс-спектры МАЛДИ регистрировали с металлических мишеней и пластин ТСХ на масс-спектрометре Bruker autoflex speed, оснащенном твердотельным УФ-лазером с  $\lambda = 355$  нм и рефлектроном. Масс-спектры получали в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Максимальная энергия лазера составила 8 КДж/м<sup>2</sup>. Для визуализации пятен на тонкослойных хроматограммах использовали освещение УФ-лампой в УФ-кабинете САМАГ (Швейцария). Для разделения компонентов анализируемых проб использовали смесь растворителей «хлороформ – метиловый спирт – вода». Далее пятна на пластинах ТСХ визуализировались, покрывались матричной композицией «глицерин – графит – дитранол» и облучались лазером зоны элюирования, соответствующие Rf кверцетина.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие нескольких слабых фенольных гидроксильных групп у кверцетина и дигидрокверцетина дает основание предполагать, что соединения должны обладать сравнительно высокой эффективностью десорбции/ионизации в условиях МАЛДИ.

Для дериватизации кверцетина в 200 мкл тетрагидрофурана растворяли 15 мкл спирта и 20 мкл триэтиламина. К полученной смеси добавляли 15 мкл бромацетилхлорида (или другого галоацилхлорида: хлорацетилхлорида, 3-бромпропионил хлорида, 4-хлорбутирил хлорида), после чего смесь интенсивно перемешивали в шейкере при комнатной температуре в течение 30 секунд. Полученную реакционную смесь без дополнительной очистки смешивали с раствором матрицы.

Для дериватизации на контур визуализированных пятен (после проведения метода ТСХ) наносили каждое пятно аналита

с использованием микролитровой пипетки и последовательно по 2 мкл 3-бромпропионилхлорида и пиридина. После высушивания на пластины ТСХ мягкой кистью наносили комбинированные матрицы и регистрировали масс-спектры.

Матричная композиция была выбрана, основываясь на результатах оптимизации пробоподготовки стандартного вещества.

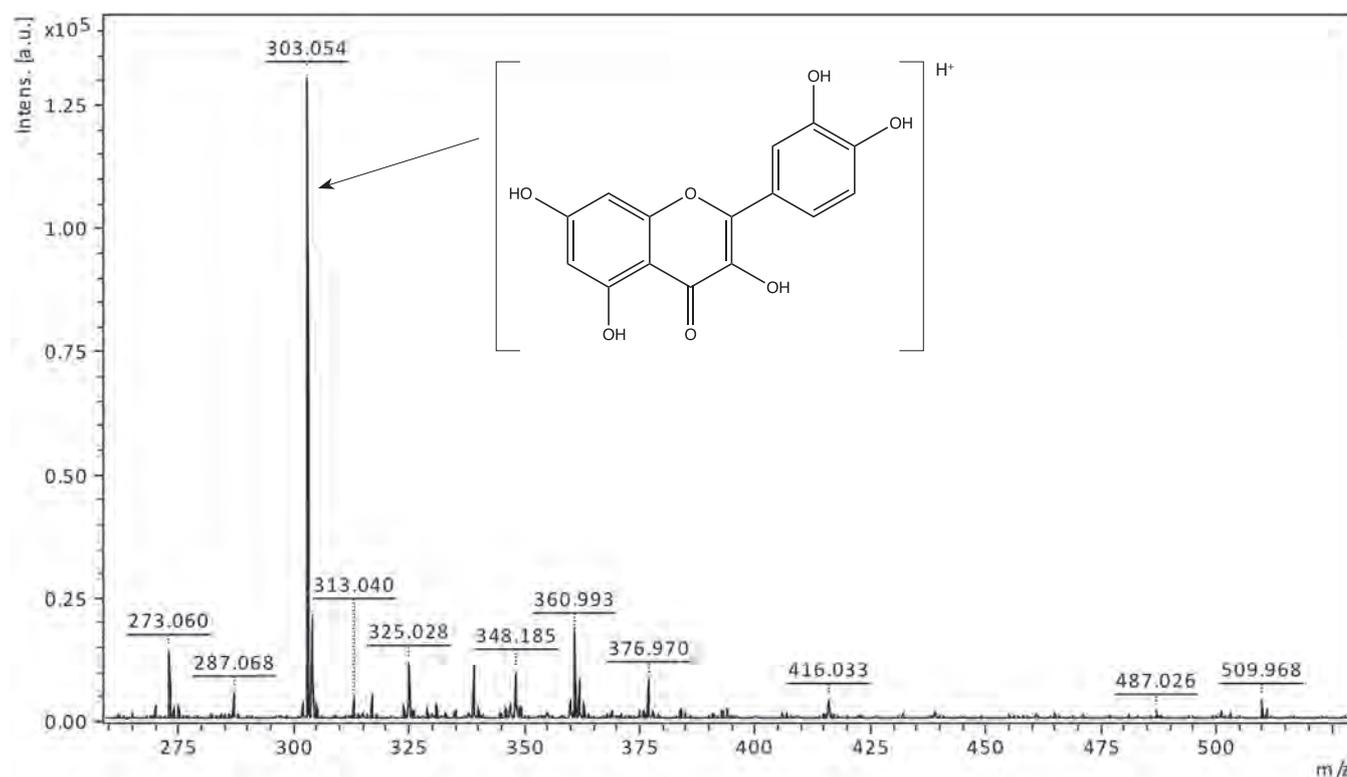
Так как на первом этапе работы было установлено, что использование дитранола позволяет регистрировать масс-спектры МАЛДИ соединений кверцетин, дигидрокверцетин, для получения их масс-спектров с пластин ТСХ была использована композитная матрица с добавлением дитранола. Применение этого подхода позволило получить масс-спектры указанных целевых аналитов (рис. 2–3). Снижение соотношения «сигнал/шум» в случае целевых соединений при этом объясняется уменьшением концентрации аналита в приповерхностном слое сорбента.

Полученные масс-спектральные данные исследования настойки прополиса показали, что зоны элюирования соединений кверцетина и дигидрокверцетина перекрываются и регистрируемые масс-спектры одновременно содержат соответствующие им пики ионов, что подтверждает их присутствие в образце (рис. 4).

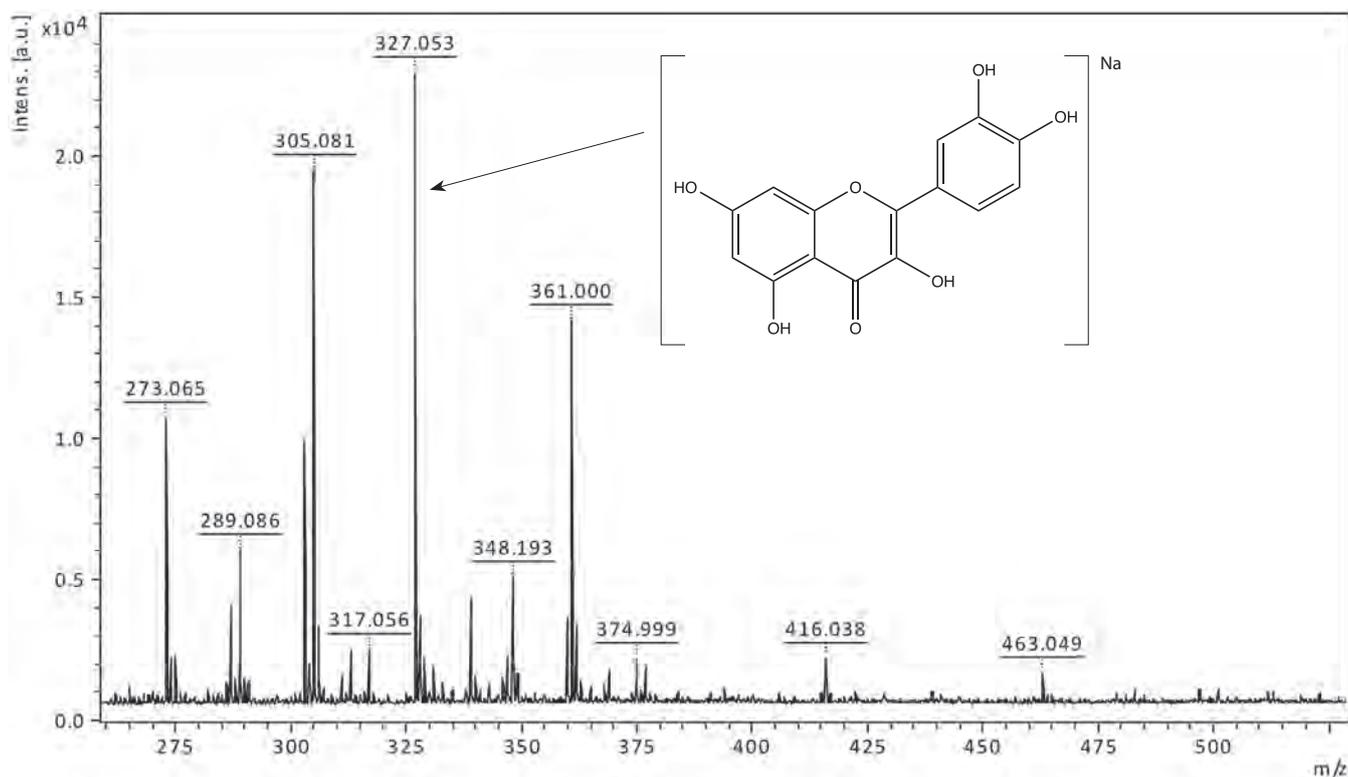
## ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования:

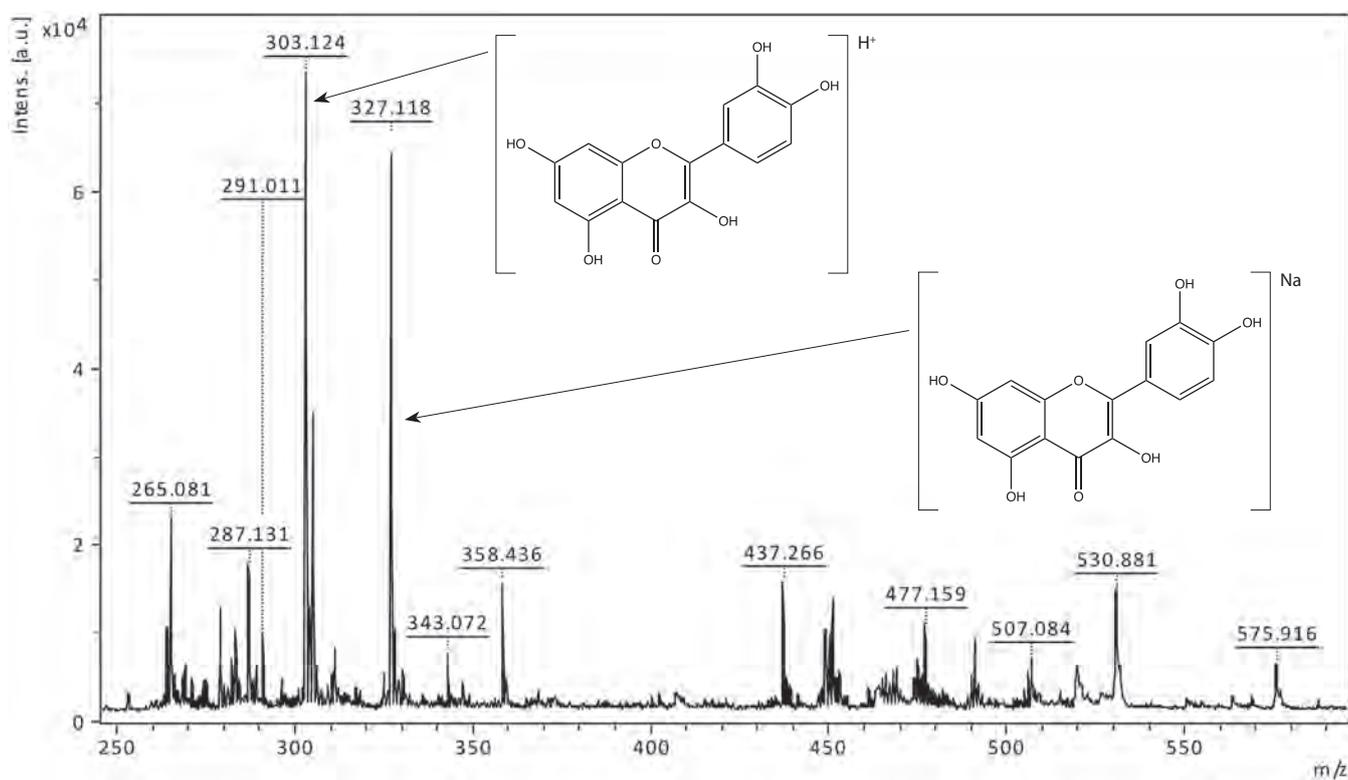
1. Разработана инновационная методика качественного подтверждения присутствия кверцетина в настойке прополиса методом МАЛДИ/ТСХ.
2. Проведен контроль качества настойки прополиса по показателю подлинности методом МАЛДИ/ТСХ.
3. Подтверждено присутствие в настойке прополиса кверцетина и дигидрокверцетина.



**РИС. 2.** Масс-спектр МАЛДИ кверцетина, полученный с пластины ТСХ с использованием композитной матрицы «глицерин – графит – дитранол»



**РИС. 3.** Масс-спектр МАЛДИ дигидрокверцетина, полученный с пластины ТСХ с использованием композитной матрицы «глицерин – графит – дитранол»



**РИС. 4.** Масс-спектр МАЛДИ, полученный с поверхности пластины ТСХ с разделенными компонентами экстракта прополиса

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rasote D., Suleman N., Chen W., Sandasi M., Viljoen A., Vuuren S. van. *Chemical profiling and chemometric analysis of South African, Propolis* // *Biochemical Systematics and Ecology*, 55 (2014). – P. 156–163.
2. Bankova V., Christov R., Marcucci C., Popov S. *Constituents of Brazilian geopropolis* // *Z. Naturforsch.* (1998). 402–406. – P. 53.
3. Tomas-Barberan F.A., Garcia-Viguera C., Vit-Olivier P., Ferreres F., Tomas-Lorente F. *Phytochemical evidence for the botanical origin of tropical propolis from Venezuela* // *Phytochem.* 34 (1993). – P. 191–196.
4. Bankova V.S., de Castro S.L., Marcucci M.C. *Propolis: recent advances in chemistry and plant origin* // *Apidologie*. 2000. 31. – P. 10–11.
5. Orlandini D.G., Pinetti D., Benvenuti S., *HPLC–DAD and HPLC–ESI–MC/MC methods for metabolite profiling of propolis extracts* // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 55, 920110. – P. 934–348.
6. Cheng H., Qinc Z.H., Guo X.F., Huc X.S., Wu J.H. *Geographical origin identification of propolis using GC–MS and electronic nose combined with principal component analysis* // *Food Research International*. 51 (2013). 813–822.
7. Lowry O.H., Rosebrought N.J., Farr A.G., Randall R.J. // *J. Biol. Chem.* 1951, vol. 193, №1, p. 265–275.
8. Лупина Е.В., Писарев Д.И., Новиков О.О., Малютина А.Ю., Васильев Г.В., Васильева Ю.Г. *Химическое изучение состава флавонов и флавонолов в прополисе* // *Фармация и фармакология*. 2018, 6 (3):241–254.
9. ГОСТ Р 55488–2013 *Прополис. Метод определения полифенолов*.
10. Xiao P., Zhao F., Zeng B. // *Microchem. J.* 2007. V. 85. №2. – P. 244.
11. Halket J.M., Zaikin V.G. *Derivatization in mass spectrometry-1. Silylation* // *Eur.J. Mass Spectrom.* 9, 1, 2003.
12. Zaikin V.G., Halket J.M., *Derivatization in mass spectrometry-2. Acylation* // *Eur.J. Mass Spectrom.* 9, 42, 2003.

## DETECTION OF THE POLYPHENOLIC COMPOUND QUERCETIN IN PROPOLIS TINCTURE BY THE METHOD OF MATRIX-ACTIVATED LASER DESORPTION/IONIZATION

**E.A. Sitnikova<sup>1</sup>, S.G. Mardanly<sup>1,2</sup>, S.A. Bagatelia<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> CJSC «EKOLab», Elektrogorsk, Moscow Region, Russia

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

*This article presents the results of the detection of polyphenolic compound quercetin in bee products using the example of propolis tincture using the method of matrix-activated laser desorption/ionization in combination with thin-layer chromatography (MALDI/TLC). The MALDI mass spectra were recorded from metal targets and TLC plates on a speed mass spectrometer equipped with a solid-state UV laser and a reflector. Mass spectra were obtained in the registration mode of positively charged ions. The maximum laser energy was 8 KJ/m<sup>2</sup>. To visualize the spots on thin-layer chromatograms, we used UV-lamp illumination in the UV-cabinet. In general, the MALDI/TLC data made it possible to conclude that quercetin and dihydroquercetin are present in the propolis tincture of polyphenolic compounds.*

**Keywords:** quercetin, dihydroquercetin, MALDI, TLC, polyphenolic compounds, propolis tincture

УДК 615.15

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В АПТЕКАХ ВЬЕТНАМА

**В.В. Дорофеева**, доктор фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва, [wwd.pro@gmail.com](mailto:wwd.pro@gmail.com)

**В.Д. Чан**, аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО РУДН), г. Москва; преподаватель кафедры народной медицины «Кантхоский университет медицины и фармации», г. Кантхо, Вьетнам, [vandepro@gmail.com](mailto:vandepro@gmail.com)

По мнению Международной фармацевтической федерации (FIP), фармацевтическое консультирование – это подход, направленный на повышение навыков фармацевтических работников в решении проблем пациента, связанных с применением лекарственных средств (ЛС), с целью улучшения или поддержания качества здоровья и жизни пациента. Научная значимость данного исследования заключается в том, что впервые предложен методический подход к комплексной оценке качества фармацевтического консультирования в аптеках. Для достижения целей данного исследования разработан опросник и проведена проверка его качества с помощью модели Раша. Количественный анализ данных проведен с помощью программного обеспечения jMetrik 4,0,6 и SPSS 22,0. Результаты исследования показали, что качество фармацевтического консультирования в аптеках Вьетнама находится на среднем уровне по предложенной шкале оценки. Для улучшения фармацевтического консультирования в аптеках Вьетнама необходима организация дополнительного профессионального образования, направленного на совершенствование навыков в этой области.

**Ключевые слова:** комплексная оценка, фармацевтическое консультирование, качество опросника, конструктивная валидность,

надежность, модель Раша, Раш-анализ, аптека, Вьетнам

Являясь базовым элементом концепции надлежащей аптечной практики, фармацевтическое консультирование играет важную роль в обеспечении эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов (ЛП). Оно заключается в предоставлении пациенту устной или письменной информации о применении ЛС, побочных эффектах, мерах предосторожности, а также советов по хранению, диете и изменению образа жизни [1]. Поэтому на практике фармацевтическое консультирование представляет собой процесс взаимодействия фармацевтического специалиста с потребителем, цель которого – помочь пациенту принять правильные решения по применению ЛС и улучшению здоровья [2].

По мнению R. Abdel-Tawab, Kurtz S.M. и др., процесс фармацевтического консультирования можно разделить на следующие четыре этапа: (1) начало консультирования – построение терапевтических отношений с пациентом; (2) сбор данных о пациенте – выявление потребностей и проблем, связанных с ЛП и здоровьем пациента; (3) содержание консультации – решение проблем пациента

и консультирование по вопросам применения ЛП и здоровья пациента; (4) окончание консультирования – обобщение ключевой информации и установление плана последующих действий пациента [3,4]. Кроме того, немаловажную роль играет само поведение персонала в процессе консультирования.

Анализ мировых (в том числе вьетнамских) научных публикаций по вопросам фармацевтического консультирования показал, что основными направлениями исследований в этой области являлись: разработка модели и алгоритма фармацевтического консультирования [5]; изучение отдельных этапов консультирования (сбор данных о пациенте, содержание консультации, окончание консультирования) и изучение поведения фармацевтического персонала в процессе консультирования [6,7]. Таким образом, комплексного изучения всего процесса консультирования с одновременной оценкой поведения фармацевтического персонала не проводилось.

**Целью** данного исследования явилась комплексная оценка качества фармацевтического консультирования в аптеках Вьетнама. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи: (1) разработка опросника комплексной оценки фармацевтического консультирования, (2) проверка качества разработанного опросника на основе модели Раша и (3) комплексная оценка фармацевтического консультирования в аптеках Вьетнама.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Разработка опросника.** В данном исследовании в основу опросника легли концептуальные модели развития навыков фармацевтического консультирования: *Calgary-Cambridge Guide* [4], *United States Pharmacopeia (USP) Medication Counselling Behavior Guidelines* [8] и *Medication-Related Consultation Framework* [3]. В структуру опросника включен 31 пункт,

содержащий важнейшие аспекты профессиональной деятельности в области консультирования и поведения фармацевтического работника. Данные пункты были сгруппированы в 5 блоков: блок А – начало консультирования (6 пунктов), блок В – сбор информации (6 пунктов), блок С – содержание консультирования (7 пунктов), блок D – окончание консультирования (6 пунктов), блок Е – поведение во время консультирования (6 пунктов) (см. табл. 1). Затем по данному опроснику фармацевтическими работниками проведена самооценка качества консультирования. Использована пятибалльная шкала Лайкерта в диапазоне от 1 (не сделано) до 5 (отлично).

**Сбор количественных данных.** Методом случайной выборки отобраны 422 фармацевтических работника в аптеках четырех крупнейших городов Вьетнама: Ханое, Дананге, Хошимине и Кантхо. Опрос проводился с 10 июня по 30 октября 2017 года. Этот набор данных служил материалом для проведения следующих двух этапов: проверка качества опросника и анализ текущего состояния консультирования.

**Проверка качества опросника.** В данном исследовании для проверки качества опросника были последовательно проведены основные этапы Раш-анализа: (1) оценка валидности и (2) оценка надежности опросника. Анализ собранных данных проводился с помощью программного обеспечения jMetrik версии 4,0,6.

На первом этапе – при анализе конструктивной валидности опросника – нами использованы следующие тесты: трудность пункта, полярность пункта (*PTMEA Corr*), фит-статистика пункта (*Infit* и *Outfit MNSQ*).

По мнению Wright B.D. *et al.*, пункты, значение трудности которых варьирует от –2 до +2, считаются подходящими [9]. При этом значение меньше –2 отражает чрезвычайно простой пункт, а больше +2 – чрезвычайно сложный пункт.

### ОПРОСНИК КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

№	Название пункта	1	2	3	4	5
<b>Блок А – начало консультирования</b>						
1	Приветствовать пациента					
2	Представиться пациенту					
3	Проверить личность пациента					
4	Объяснить цель и содержание консультации					
5	Выражать уважение и интерес к пациенту					
6	Обратить внимание на комфорт и конфиденциальность					
<b>Блок В – сбор информации</b>						
1	Определить причины посещения пациента					
2	Определить проблемы, которые пациент хочет решить					
3	Проверить и подтвердить проблемы пациента и изучить другие проблемы					
4	Оценить все актуальные/потенциальные проблемы, а также проблемы, представляющие важность для пациента					
5	Собрать информацию, связанную с историей применения лекарственных препаратов (аллергия, побочные реакции, самолечение, дополнительные или альтернативные терапии)					
6	Определить другие медицинские условия, которые могут влиять на воздействие препарата. Выявить социальные болезни (употребление алкоголя, курение, образ жизни, профессия, диета и др.)					
<b>Блок С – содержание консультирования</b>						
1	Обсудить название и показание ЛП					
2	Дать советы, как и когда принимать ЛП, длительность лечения					
3	Объяснить срок принятия препаратов для нужного эффекта					
4	Обсудить рекомендации по хранению, вспомогательным действиям (встряхнуть...)					
5	Объяснить риски побочных эффектов, как предупредить и справиться с побочными эффектами, если они наступят					
6	Обсудить возможные лекарственные взаимодействия (между лекарствами и лекарствами, лекарствами и продуктами питания, лекарствами и заболеваниями)					
7	Направить соответственно к другим специалистам здравоохранения					

№	Название пункта	1	2	3	4	5
<b>Блок D – окончание консультирования</b>						
1	Помогать пациенту планировать последующие действия и шаги					
2	Объяснить, что делать, если у пациента возникнут трудности соблюдения назначенной терапии, и к кому обращаться					
3	Обобщить и подчеркнуть ключевые моменты полученной информации					
4	С помощью обратной связи проверить понимание пациента					
5	Проверить, согласен ли пациент с предложенным планом действий					
6	Дать возможность выяснения окончательных проблем или вопросов					
<b>Блок E – поведение во время консультирования</b>						
1	Активно слушать и позволять пациенту без каких-либо прерываний высказать свою потребность					
2	Избегать медицинских терминов. Использовать язык, понятный для пациента					
3	Демонстрировать эмпатию и поддержку пациента					
4	Разделять взгляды пациента, чтобы поощрять его участие в диалоге					
5	Эффективно управлять временем					
6	Демонстрировать эффективное невербальное поведение					

Оценки: 1 – не сделано, 2 – плохо, 3 – удовлетворительно, 4 – хорошо, 5 – отлично

Полярность пункта оценена с использованием коэффициента общих корреляций коррелированных пунктов (*PTMEA Corr*). Диапазон приемлемых значений *PTMEA Corr* составляет 0,3–0,8, при таком условии пункты работают в одном и том же направлении для измерения одной базовой конструкции [10].

В соответствии с правилами модели Раша, важным индексом качества пункта являются фит-статистики (*Infit* и *Outfit MNSQ*), по которым можно определить, насколько хорошо или плохо данный пункт вписывается в общий континуум всех пунктов, поддерживая или нарушая единоразмерность опросника [11]. Приемлемыми считаются значения

*Infit* и *Outfit MNSQ*, находящиеся в диапазоне 0,5–2,0. Значение больше 2,0 указывает на то, что пункт имеет слишком большое отклонение (шум), а значение меньше 0,5 – слишком высокую согласованность [12]. Пункты, которые не удовлетворяют требованиям данных тестов, должны быть удалены из опросника.

На втором этапе опросник оценивался по показателям надежности и сепарационной статистики. Опросник имеет высокий уровень надежности, если показатель надежности выше 0,8 [13], а значение сепарационной статистики больше 3,0 [14].

**Оценка качества консультирования.** Для комплексной оценки качества фармацевти-

ческого консультирования нами предложена следующая формула:

$$O = O_A + O_B + O_C + O_D + O_E,$$

где  $O_A$  – начало консультирования;  $O_B$  – сбор информации;  $O_C$  – содержание консультирования;  $O_D$  – окончание консультирования;  $O_E$  – поведение во время консультирования.

$O_A$  вычисляется по среднему значению всех пунктов блока А. Расчет для остальных значений –  $O_B, O_C, O_D, O_E$  – аналогичен. В результате возможное максимальное значение  $O$  составляет 25 баллов. Шкала оценки качества консультирования представлена в табл. 2.

Анализ данных, полученных на этом этапе, проводился с помощью компьютерного приложения SPSS версии 22,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Социально-демографический профиль респондентов, принявших участие в данном исследовании, представлен в табл. 3: 68,2% составили женщины-фармацевты, 67,8% опрошенных имеют среднее фармацевтическое образование. Большинство респондентов – в возрасте от 26 до 35 лет (45,7%) и со стажем работы по специальности от 2 до 5 лет (43,4%).

Таблица 2

### ШКАЛА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Оценка, баллы	Уровень развития консультирования
5,0–9,9 и ниже	Низкий
10,0–14,9	Ниже среднего
15,0–19,9	Средний
20,0–25,0	Высокий

Как указывалось ранее, для оценки качества разработанного нами опросника был использован Раш-анализ, результаты которого представлены в табл. 4 и 5.

Анализ валидности опросника показал следующее:

- значения параметра «трудность пунктов» во всех блоках опросника находились в приемлемом диапазоне (от –2 до 2), т. е. все

Таблица 3

### СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ АПТЕК ВЬЕТНАМА (N = 422)

Социально-демографические характеристики	Удельный вес, %
<b>Пол</b>	
мужской	31,8
женский	68,2
<b>Фармацевтическое образование</b>	
высшее	32,2
среднее	67,8
<b>Возраст (лет)</b>	
до 25	20,1
26–35	45,7
36–45	23,7
46–55	5,7
56–60	2,6
старше 60	2,1
<b>Стаж работы (лет)</b>	
менее 2	13,5
2–5	43,4
6–10	23,9
11–20	12,6
21–30	5,0
более 30	1,7

Таблица 4

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ВАЛИДНОСТИ ОПРОСНИКА

Блок	Пункт	Трудность	PTMEA Corr	Infit MNSQ	Outfit MNSQ
<b>A</b>	1	-0,60	0,68	1,23	1,19
	2	1,40	0,47	1,38	1,36
	3	0,33	0,55	0,94	0,93
	4	0,09	0,68	0,65	0,66
	5	-0,89	0,69	0,71	0,74
	6	-0,34	0,53	1,05	1,13
<b>B</b>	1	-0,03	0,74	1,08	1,05
	2	-0,32	0,77	0,70	0,71
	3	0,50	0,64	1,06	1,07
	4	0,86	0,67	1,11	1,16
	5	-0,72	0,73	0,94	0,90
	6	-0,28	0,71	1,11	1,13
<b>C</b>	1	0,45	0,61	1,17	1,17
	2	-0,58	0,72	0,85	0,82
	3	0,06	0,69	0,74	0,77
	4	-0,20	0,69	0,86	0,92
	5	-0,13	0,63	0,81	0,81
	6	-0,02	0,62	1,14	1,13
	7	0,42	0,49	1,37	1,37
<b>D</b>	1	0,07	0,77	1,11	1,09
	2	0,58	0,76	0,98	0,99
	3	-0,27	0,71	1,09	1,11
	4	0,01	0,72	0,87	0,86
	5	0,01	0,69	0,85	0,84
	6	-0,41	0,67	1,04	1,02
<b>E</b>	1	-0,26	0,69	0,86	0,86
	2	-0,44	0,68	0,68	0,71
	3	-0,44	0,74	0,56	0,56
	4	0,35	0,67	0,88	0,88
	5	0,79	0,47	1,80	1,79
	6	0,00	0,52	1,14	1,14

## РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАДЕЖНОСТИ И СЕПАРАЦИОННОЙ СТАТИСТИКИ

Статистика	Блоки					Опросник в целом
	A	B	C	D	E	
Показатель надежности	0,99	0,97	0,94	0,96	0,98	0,97
Сепарационный индекс	11,83	5,72	3,99	4,85	6,89	6,11

пункты опросника обладают средним уровнем трудности. При этом пункт A<sub>5</sub> является самым простым (-0,89), а пункт A<sub>2</sub> – самым сложным (1,40);

- значения параметра «полярность пункта» имели *PTMEA Corr* от 0,47 до 0,77, т. е. находились в приемлемом интервале (от 0,3 до 0,8);
- значения фит-статистик *Infit* и *Outfit MNSQ* находились в соответствующем модели Раша диапазоне – от 0,5 до 2,0.

Таким образом, на данном этапе все пункты опросника удовлетворяют требованиям модели Раша и, следовательно, не могут быть удалены.

В табл. 5 приведены результаты расчета показателей надежности и сепарационный индекс. Установлено, что опросник имеет высокий уровень надежности (показатель надежности опросника в целом 0,97 и каждого блока – в диапазоне 0,94–0,99; показатель сепарационной статистики опросника в целом 6,11 и каждого блока – в диапазоне 3,99–11,83). Таким образом, на основании проведенного Раш-анализа можно сделать вывод, что разработанный нами опросник обладает хорошими метрическими свойствами и может быть использован для следующего этапа исследования – проведения комплексной оценки качества фармацевтического консультирования.

На данном этапе проведен анализ четырех составляющих процесса консультирования (начало консультирования, сбор информации, содержание консультирования, окончание консультирования) и поведения

фармацевтического персонала при выполнении своей трудовой функции (рис. 1).

По результатам анализа блока А – «начало консультирования» – установлено, что данная деятельность достигает среднего уровня ( $O_A = 3,55$ ). При этом персонал аптек хорошо выполняет такие критерии, как A<sub>5</sub> «выражать уважение и интерес к пациентам» (A<sub>5</sub> = 4,00) и A<sub>1</sub> «приветствовать пациента» (A<sub>1</sub> = 3,86), но ниже среднего – A<sub>2</sub> «представиться пациенту» (A<sub>2</sub> = 2,77) и A<sub>3</sub> «проверить личность пациента» (A<sub>3</sub> = 3,39).

Анализ блока В – «сбор информации» – показал, что работники аптек лучше всего соблюдают критерий В<sub>5</sub> «собрать информацию об истории применения лекарств» (В<sub>5</sub> = 3,82). Такие критерии, как В<sub>2</sub> «определить проблемы, которые пациент хочет решить», В<sub>6</sub> «изучить социальную историю», также были выполнены достаточно хорошо (3,69 и 3,68 соответственно). Хуже всего выполняются: В<sub>3</sub> «проверить и подтвердить проблемы пациента и изучить другие проблемы» и В<sub>4</sub> «оценить все актуальные/потенциальные проблемы, а также проблемы, представляющие важность для пациента» (3,41 и 3,28 соответственно). Среднее значение блока «сбор информации» составляет  $O_B = 3,58$ , что отражает средний уровень качества данного этапа консультирования.

При анализе блока С – «содержание консультирования» – установлено, что фармацевтические работники хорошо соблюдают такие критерии, как С<sub>2</sub> «дать совет, как и когда принимать лекарства, длительность лечения» (С<sub>2</sub> = 3,77) и С<sub>4</sub> «обсудить рекомендации

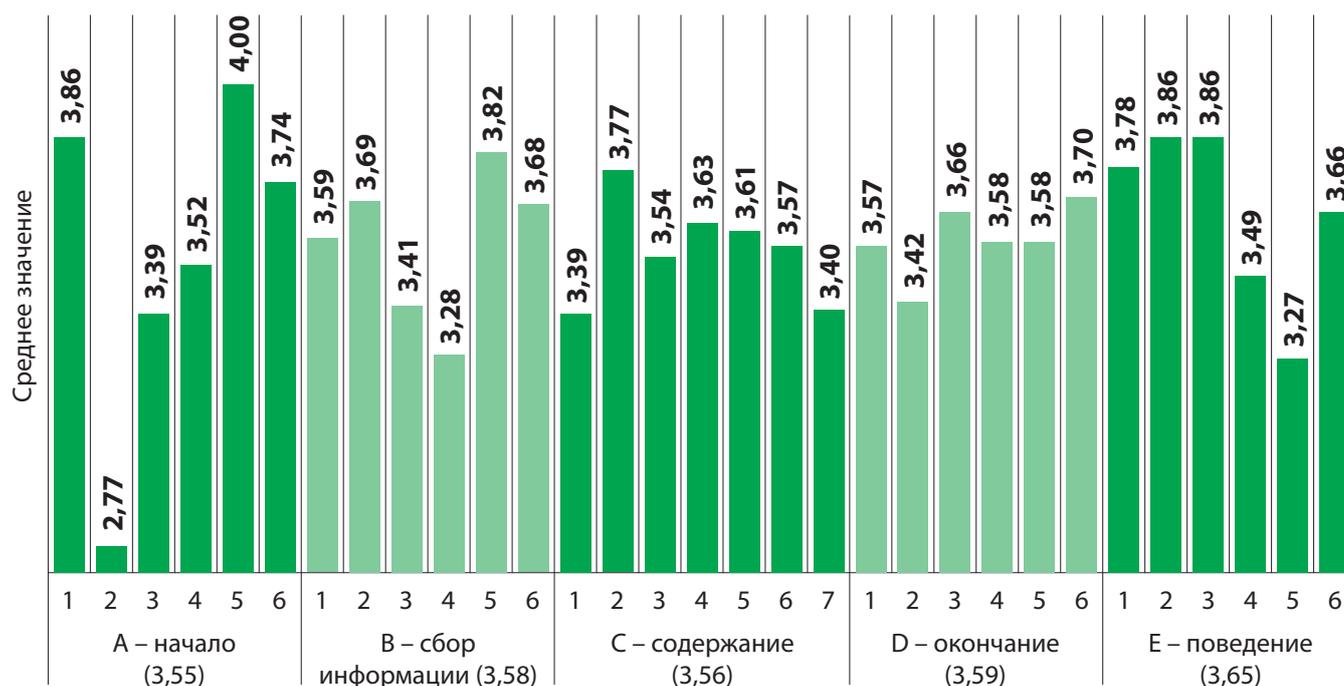


РИС. 1. Комплексная оценка качества фармацевтического консультирования ( $n = 422$ )

по хранению, вспомогательным инструкциям» ( $C_4 = 3,63$ ). Но при этом хуже выполняют  $C_7$  «направить соответственно другим специалистам здравоохранения» ( $C_7 = 3,40$ ) и  $C_1$  «обсудить название и показания лекарств» ( $C_1 = 3,39$ ). Среднее значение блока C – «содержание консультирования» – составляет  $O_C = 3,56$ , что соответствует среднему уровню качества фармацевтического консультирования.

Результаты анализа блока D – «окончание консультирования» – также показали средний уровень качества процесса консультирования ( $O_D = 3,59$ ). При этом персонал аптек лучше всего выполнял критерий  $D_6$  «дать возможность выяснения окончательных проблем или вопросов» ( $D_6 = 3,70$ ) и  $D_3$  «обобщить и подчеркнуть ключевые моменты полученной информации» ( $D_3 = 3,66$ ). Уровень выполнения критерия  $D_2$  «объяснить, что делать, если у пациента возникли трудности соблюдения назначенной терапии, и к кому обращаться» был ниже среднего ( $D_2 = 3,42$ ).

Анализ поведения фармацевтического персонала показал, что во время консультирования работники аптек избегают жаргона

и используют язык, понятный для пациента ( $E_2 = 3,86$ ), а также демонстрируют эмпатию и поддержку пациента ( $E_3 = 3,86$ ). Но при этом гораздо реже разделяют взгляды пациента, чтобы поощрять его участие в диалоге ( $E_4 = 3,49$ ), и плохо контролируют время, отведенное на консультацию ( $E_5 = 3,27$ ). Среднее значение данного блока составляет  $O_E = 3,65$ , что является удовлетворительным уровнем поведения во время консультирования.

Таким образом, общая оценка качества фармацевтического консультирования в исследуемых аптеках Вьетнама составила:

$$O = O_A + O_B + O_C + O_D + O_E = 3,55 + 3,58 + 3,56 + 3,65 + 3,59 = 17,92.$$

Согласно предложенной нами шкале (см. табл. 2), это соответствует среднему уровню. Поэтому для повышения качества консультирования в аптеках Вьетнама необходимо постоянно организовывать программы дополнительного профессионального образования, направленные на совершенствование навыков в этой области, а также разработать

практические инструменты для оказания консультационной поддержки фармацевтического персонала.

## ВЫВОДЫ

В данном исследовании нами разработан опросник для проведения комплексной оценки качества фармацевтического консультирования. По результатам анализа психометрических свойств опросника с использованием модели Раша установлено, что данный опросник обладает удовлетворительной конструктивной валидностью, надежностью и может быть использован фармацевтическими работниками в качестве инструмента для самооценки качества консультирования.

По разработанному опроснику проведена комплексная оценка качества фармацевтического консультирования работниками аптек в крупнейших городах Вьетнама. По полученным результатам установлено, что данный показатель находится на среднем уровне. Для улучшения навыков фармацевтического консультирования разработаны рабочая программа и практические рекомендации для слушателей в рамках системы повышения профессиональной квалификации.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *ASHP Reports. ASHP guidelines on pharmacist-conducted patient education and counseling / ASHP Reports // Am.J. Health. Syst. Pharm.* – 1997. – Vol. 54 (4). – P. 431–434.
2. *Da-Costa F.A. The pharmacist guide to implementing pharmaceutical care / F. A. da Costa, J.W. F. van Mil, A. Alvarez-Risco.* – Cham, Switzerland: Springer, 2019. – 506 p.
3. *Abdel-Tawab R., James D.H., Fichtinger A., Clatworthy J., Horne R., Davies G. Development and validation of the Medication-Related Consultation Framework (MRCF) // Patient Educ. Couns.* – 2011. – Vol. 83 (3). – P. 451–457.
4. *Kurtz S.M. Teaching and learning communication skills in medicine / S.M. Kurtz, J. Silverman, J. Draper.* – UK: Radcliffe Medical Press, 1998. – 245 с.
5. *Кызгач В.В., Тарасова Е.Н., Куницкий В.С. Фармацевтическое консультирование посетителей аптек при рините и боли в горле // Вестник фармации.* – 2014. – №3. – С. 15–30.
6. *Alfadl A.A., Alrasheedy A.A., Alhassun M.S. Evaluation of medication counseling practice at community pharmacies in Qassim region, Saudi Arabia // Saudi Pharm. J.* – 2018. – Vol. 26 (2). – P. 258–262.
7. *Hoang T.N. V., Hoang T.N. V., Tran V.H., Cu T.T. Survey on medicine for the flu retail skills of the staff in some drug stores at Ho Chi Minh city // Ho Chi Minh City J.Med.* – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 267–272.
8. *Puumalainen I., Halonen P., Enlund H., Johnson K., Airaksinen M. Validation of the United States Pharmacopeia (USP) medication counselling behaviour guidelines // Pharm. Educ.* – 2005. – Vol. 00 (0). – P. 1–10.
9. *Wright B.D. Measurement essentials. 2nd. / B.D. Wright, M.H. Stone.* – Wilmington: Wide Range, Inc. 1999. – 221 p.
10. *Allen M.J. Introduction to Measurement Theory / M.J. Allen, W.M. Yen.* – USA: Waveland Press, 2001. – 310 p.
11. *Bond T.G. Applying the Rasch model. Fundamental measurement in the human sciences / T.G. Bond, C.M. Fox.* – New York, London: Routledge Taylor & Francis Group, 2007. – 340 p.
12. *Meyer J.P. Applied measurement with jMetrik.* – New York: Taylor & Francis, 2014. – 149 p.
13. *Fisher W.P. Rasch Measurement Transaction: Transaction of the Rasch Measurement SIG // Am.Educ.Res.Assoc.* – 2007. Vol. 21 (1). – P. 1095.
14. *Boone W.J., Noltemeyer A. Rasch analysis: A primer for school psychology researchers and practitioners // Cogent. Educ.* – 2017. Vol. 4 (1). – P. 1416898.

## A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF QUALITY OF MEDICATION COUNSELING AT COMMUNITY PHARMACIES IN VIETNAM

V.V. Dorofeeva<sup>1</sup>, V.D. Chan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Can Tho University of Medicine and Pharmacy, Can Tho, Vietnam

*According to the International Pharmaceutical Federation (FIP), medication counseling is an approach that focuses on enhancing individual problem-solving skills for the purpose of improving or maintaining quality of health and quality of life. The significance of this study lies in the fact that a methodological approach was first proposed for a comprehensive assessment of the quality of medication counseling at community pharmacies. For achieving this objective, a questionnaire was developed, and its quality was validated using Rasch model. Quantitative data analysis was performed using jMetrik 4.0.6 and SPSS 22.0 software. The results of the current study showed that the quality of medication counseling at community pharmacies in Vietnam was at an average level. The findings of this study suggested that it is necessary to organize additional professional education programs to improve pharmacist's medication counseling skills at community pharmacies in Vietnam.*

**Keywords:** comprehensive assessment, medication counseling, quality of a questionnaire, construct validity, reliability, Rasch model, Rasch analysis, community pharmacy, Vietnam

УДК 615.014:615.453.8:578.81

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЛЕНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

**Н.А. Ковязина**, канд. фарм. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ (ФГБОУ ВО ПГФА МЗ РФ), г. Пермь, [natanat.k@mail.ru](mailto:natanat.k@mail.ru)

**А.М. Николаева**, доктор биол. наук, профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ РФ (ФГБОУ ВО ПГФА МЗ РФ), г. Пермь, [nikolaeva.alla@gmail.com](mailto:nikolaeva.alla@gmail.com)

Статья посвящена биофармацевтическим исследованиям пленок лекарственных Секстафаг®. Проведена сравнительная оценка влияния природы матрицы на высвобождение иммобилизованного комбинированного бактериофага по параметрам: кинетика набухания, релиз бактериофагов из лекарственных пленок методом диффузии в агар, ранозаживляющее действие. Пленки лекарственные Секстафаг® относятся к системам с пролонгированным высвобождением. Релиз осуществляется по механизму диффузии с постепенной биодegradацией полимерной системы с иммобилизованным комбинированным бактериофагом. Пленки на основе метилцеллюлозы высвобождают бактериофаг с активным его релизом в начале процесса набухания, а затем с постепенным уменьшением скорости высвобождения и полной биодegradацией полимера. Пленки на основе желатина способны медленно и продолжительно высвободить бактериофаг. Изучение влияния композиции пленки на высвобождение иммобилизованного бактериофага из матричной системы методом диффузии в агар показало, что рациональной релиз-активной лекарственной формой являются пленки Секстафаг® на основе желатина, которые обладают лучшей биодоступностью по сравнению с пленочной композицией

на основе метилцеллюлозы. Пленки лекарственные Секстафаг® обладают ранозаживляющей активностью, сопоставимой с активностью препарата сравнения (мазью «Левомеколь»), и выраженным антибактериальным действием.

**Ключевые слова:** бактериофаг, биологическая доступность, лекарственные пленки, набухание, рана, релиз

Длительное использование антибактериальных препаратов для репарации гнойно-воспалительных ран приводит к возникновению антибактериальной резистентности микробной флоры [5]. В связи с этим необходимо расширение ассортимента антибактериальных средств для инфекционных заболеваний различной этиологии. Одним из перспективных лекарственных средств являются комбинированные бактериофаги, которые зарекомендовали себя в хирургии, стоматологии, акушерстве и гинекологии [1,2,6,7].

Развитие научных исследований в области биофармации убедительно показало, что важное значение для эффективного лечения заболеваний имеет правильно выбранная лекарственная форма, которая обеспечивает удобство применения и целенаправленное действие содержащегося в ней

фармакологически активного лекарственного средства. Рациональной аппликационной лекарственной формой являются пленки, которые обеспечивают стабильность бактериофагов, локальное действие, пролонгированное высвобождение, а также комплексное воздействие фага и матрицы-носителя на патогенез раневого процесса.

**Цель** работы – исследование биологической доступности бактериофагов из пленок лекарственных антибактериального действия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пленки лекарственные состава № 1 (желатин – 5,0; глицерин – 2,0; Секстафаг® – 40,0; вода очищенная – 53,0), полученные методом воздушного высушивания. Пленки лекарственные состава № 2 (метилцеллюлоза – 3,0; глицерин – 1,5; кальция карбонат – 1,5; Секстафаг® – 40,0; вода очищенная – 54,0), полученные методом вакуумного высушивания при глубине вакуума –0,05 МПа. Пленки составов № 1 и 2 обладают специфической (литической) активностью по методу Аппельмана  $10^{-3}$  и выше по отношению к *Staphylococcus (aureus, epidermidis)*, *Streptococcus (pneumoniae, agalactiae, pyogenes)*, *Proteus (mirabilis, vulgaris)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli*.

Кинетику набухания пленок лекарственных определяли гравиметрическим способом [4,8] и оценивали по показателям:

а) Степень набухания за время  $t$  оценивали по количеству поглощенной воды и вычисляли по формуле:

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0} \times 100\%,$$

где  $\alpha$  – степень набухания, %;  $m$  – масса пленки после набухания, г;  $m_0$  – исходная масса пленки, г.

б) Скорость набухания определяли по скорости диффузии молекул растворителя в полимер и вычисляли по формуле:

$$v = \frac{d\alpha}{dt} = K_n(\alpha_\infty - \alpha_t),$$

где  $v$  – скорость набухания, %·ч·мин<sup>-1</sup>;  $K_n$  – константа скорости набухания;  $\alpha_\infty$  – предельная степень набухания, %;  $\alpha_t$  – степень набухания ко времени  $t$ , %.

в) Константу скорости набухания, характеризующую кинетику процесса набухания к моменту времени  $t$ , вычисляли по формуле:

$$K_n t = \frac{1}{t} \ln \frac{\alpha_\infty}{\alpha_\infty - \alpha_t},$$

где  $K_n t$  – константа скорости набухания к моменту времени  $t$ ;  $\alpha_\infty$  – предельная степень набухания, %;  $\alpha_t$  – степень набухания ко времени  $t$ , %.

г) Для расчета константы скорости набухания, характеризующей кинетику процесса набухания полимерных матричных систем, строили график в координатах  $\ln \alpha_\infty / (\alpha_\infty - \alpha_t)$  от  $t$ , по тангенсу угла наклона прямой, выходящей из начала координат, находили константу скорости набухания  $K_n = \text{tg}\theta$ .

Релиз (высвобождение) бактериофагов из лекарственных пленок определяли *in vitro* методом диффузии в агар на плотной питательной среде. На чашки Петри с плотной питательной средой, согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические», засеивали бактериальную культуру тест-штаммов микроорганизмов, выделенных в лабораториях лечебных учреждений г. Перми и Пермского края: *Staphylococcus (aureus, epidermidis)*, *Streptococcus (pneumoniae, agalactiae, pyogenes)*, *Proteus (mirabilis, vulgaris)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Образцы лекарственных пленок с иммобилизованным Секстафагом® площадью 1 см<sup>2</sup>

накладывали на поверхность тест-системы и термостатировали в течение 24 часов при температуре 37°C. Результаты оценивали путем замера диаметра зоны задержки роста тест-штаммов.

*Ранозаживляющее действие* пленок Секстафаг® изучали *in vivo* тензиометрическим методом на модели линейной асептической раны [5]. Исследования проводили на белых крысах-самцах популяции Wistar массой 180–220 г в количестве 48 особей. Условия карантирования и содержания подопытных животных соответствовали действующим санитарным правилам ФЗ-И-ВР-03-308.3-В1-2584 «Карантирование лабораторных животных». Лабораторных животных делили на группы: 1-я группа – без лечения; 2-я группа – лечение с использованием препарата сравнения (мазь «Левомеколь»); 3-я группа – лечение с использованием пленок Секстафаг® на основе желатина; 4-я группа – лечение с использованием пленок Секстафаг® на основе метилцеллюлозы. Крысам под кратковременным эфирным наркозом производили линейный разрез кожи до подкожной клетчатки длиной 5 см и зашивали рану рядом узловых швов. В 1-й группе обработку не производили. Раны животных 2–4-й групп ежедневно обрабатывали исследуемыми образцами. Животных умерщвляли на 5-е и 7-е сутки после операции и исследовали прочность рубца на разрыв ранотензиометрическим способом. Прочность рубца рассчитывали по формуле:

$$F = m \times g,$$

где F – сила разрыва рубца, Н; m – масса груза, необходимая для разрыва рубца; g – ускорение свободного падения, м²/с.

*Статистическую обработку* результатов исследования проводили с помощью программы Microsoft Excel в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показателем качества пленок лекарственных Секстафаг® является способность обеспечивать оптимальную биологическую доступность иммобилизованных бактериофагов. Определенный вклад в кинетику высвобождения (релиз) лекарственных средств вносит процесс набухания полимерных матриц. От количества поглощенной воды и времени набухания зависит длительность и эффективность фармакотерапевтического действия пленок лекарственных. Кинетические кривые набухания пленок на основе желатина и метилцеллюлозы представлены на рис. 1.

Из представленных данных видно, что с увеличением продолжительности процесса степень набухания возрастает, но с разной интенсивностью. Высокую способность к набуханию имеют пленки на основе желатина, меньшее набухание наблюдается у пленок на основе метилцеллюлозы. Кинетическая кривая для пленок лекарственных на основе метилцеллюлозы имеет вид кривой неограниченного набухания и проходит через максимум степени набухания 305%. У желатиновых пленок степень набухания в течение трех часов составила 410%, и, согласно кинетической кривой, полимерная матричная система относится к ограниченно

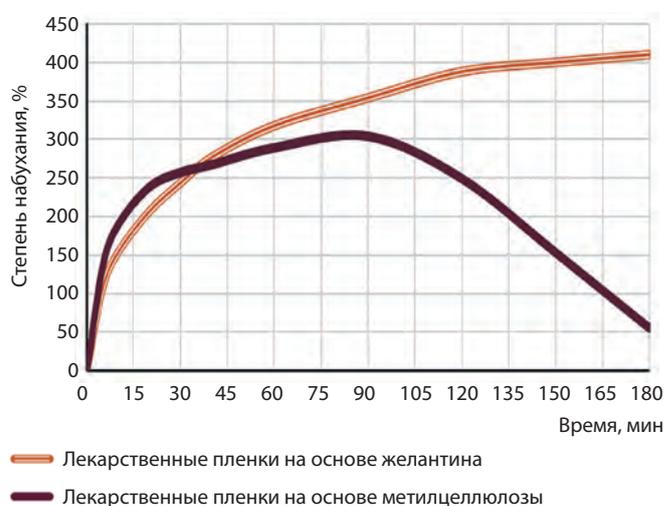
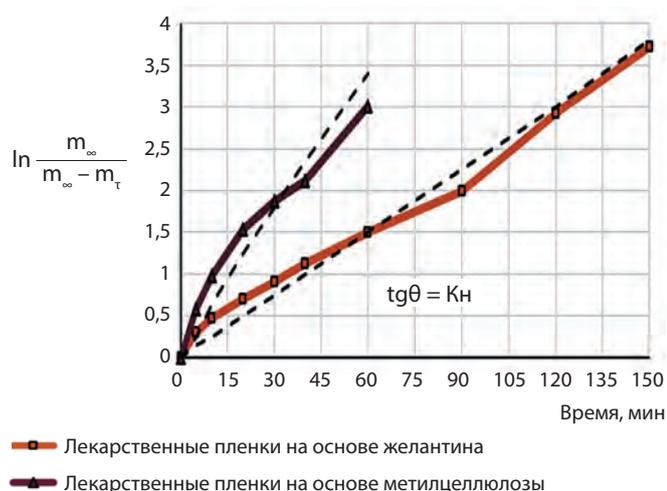


РИС. 1. Кинетические кривые набухания пленок Секстафаг®

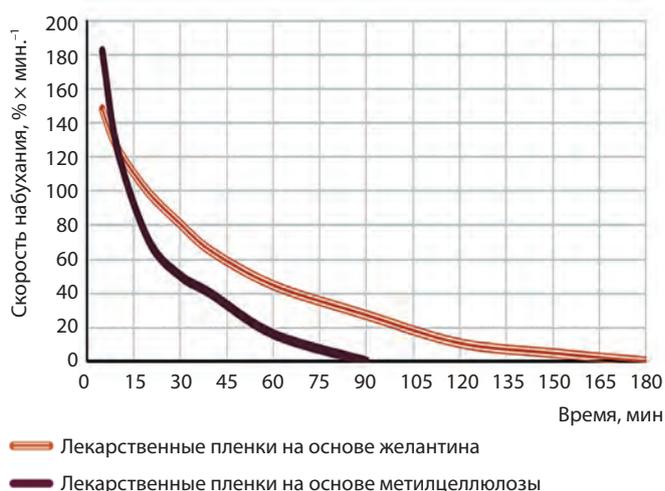


**РИС. 2.** График для определения константы набухания

набухающим полимерам, так как при набухании не переходит в золь и не растворяется при взаимодействии с водой очищенной.

Константу скорости набухания пленок Секстафаг® на основе желатина и метилцеллюлозы определяли по графику, представленному на рис. 2.

Константа скорости набухания для пленок лекарственных на основе желатина составила 0,4877 мин.<sup>-1</sup>, для пленок на основе метилцеллюлозы 1,0724 мин.<sup>-1</sup>. Таким образом, константа скорости набухания полимерных систем на основе метилцеллюлозы больше в 2,2 раза, чем на основе желатина.

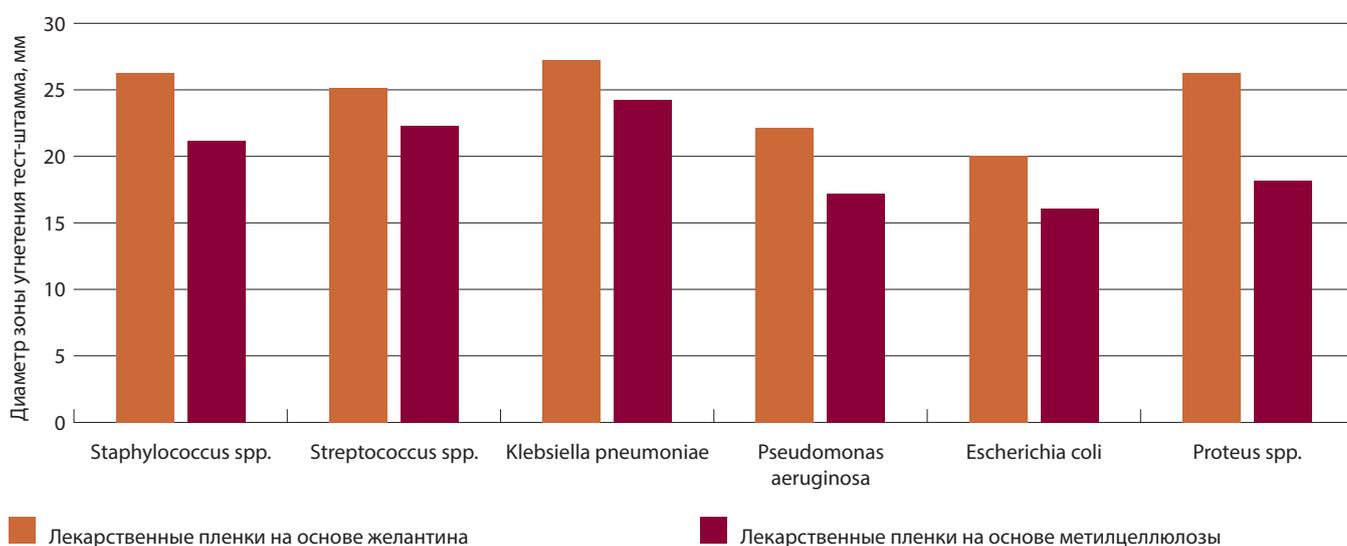


**РИС. 3.** Профиль скорости набухания полимерных матричных систем

Профиль скорости набухания полимерных матриц определяли по графику, представленному на рис. 3.

Скорость набухания для исследуемых полимерных систем снижается экспоненциально с увеличением продолжительности процесса.

Таким образом, пленки лекарственные Секстафаг® относятся к системам с пролонгированным высвобождением. Релиз осуществляется по механизму диффузии с постепенной биодеградации полимерной системы с иммобилизованным комбинированным бактериофагом. Пленки на основе метилцеллюлозы высвобождают бактериофаг с активным его релизом



**РИС. 4.** Диаграмма степени высвобождения бактериофага из пленочных композиций

**РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СЕКСТАФАГ®, ПЛЕНКИ**

Группа животных, n = 6	Сила разрыва рубца (M ± m), Н		Количество инфекционных осложнений, %
	На 5-е сутки	На 7-е сутки	
Без лечения	229,0 ± 29,8	487,5 ± 36,5	75
Мазь «Левомеколь»	346,7 ± 34,1	672,0 ± 46,7	37,5
Пленки Секстафаг® на основе метилцеллюлозы	357,0 ± 45,1	682,0 ± 43,2	0
Пленки Секстафаг® на основе желатина	372,0 ± 42,2	665,0 ± 38,7	0

в начале процесса набухания, а затем с постепенным уменьшением скорости высвобождения и полной биодеградацией полимера. Пленки на основе желатина способны медленно и продолжительно высвобождать бактериофаг.

Дальнейшим этапом исследований являлось изучение влияния композиции пленки на высвобождение иммобилизованного бактериофага из матричной системы методом диффузии в агар. На рис. 4 приведена диаграмма степени высвобождения бактериофага из пленочных композиций. Из представленных данных видно, что матричная система на основе желатина более эффективно высвобождает иммобилизованный комбинированный бактериофаг.

Таким образом, проведенные исследования показали, что рациональной релиз-активной лекарственной формой являются пленки лекарственные Секстафаг® на основе желатина.

На следующем этапе работы на модели лабораторных животных изучали влияние лекарственных пленок с иммобилизованным бактериофагом на заживление линейных кожных ран. В качестве эталона сравнения использовали мазь «Левомеколь» ФС 42-2922-98, широко применяемую для лечения местной гнойной инфекции. Результаты исследования ранозаживляющей активности пленок лекарственных Секстафаг® на модели линейной асептической раны представлены в таблице.

Из представленных данных видно, что пленки лекарственные Секстафаг® обладают ранозаживляющей активностью, сопоставимой с активностью препарата сравнения – мазью «Левомеколь», имея при этом более выраженное антибактериальное действие.

**ВЫВОДЫ**

1. Рациональной релиз-активной лекарственной формой являются пленки Секстафаг® на основе желатина, которые обладают лучшей биодоступностью по сравнению с пленочной композицией на основе метилцеллюлозы.
2. Пленки лекарственные Секстафаг® обладают ранозаживляющей активностью, сопоставимой с активностью препарата сравнения (мазь «Левомеколь»), и выраженным антибактериальным действием.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Акимкин В.Г., Алимов А.В., Поляков В.С. Эпидемиологическая эффективность применения бактериофагов для профилактики острых респираторных инфекций бактериальной этиологии в организованных коллективах // Бактериология, 2016, том 1, №1. – С. 80–87.

2. Гилева О.С., Бондаренко Е.А., Гибадуллина Н.В. и др. Топическая фаготерапия в комплексном лечении гингивита и пародонтита // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Том XXVIII, №2. – С. 87–92.
3. Горбунов С.М., Заиконникова И.В., Абдрахманова Н.Г. Устройство для определения прочности на разрыв заживающих ран // Фармакологическая регуляция регенераторных процессов в эксперименте и клинике. – Йошкар-Ола, 1979. – С. 100–104.
4. Липатов С.М. Физико-химия коллоидов. – Москва – Ленинград: Госхимиздат, 1948. – 375 с.
5. Мамчик Н.П., Батищева Г.А., Габбасова Н.В., Беличенко Н.С., Колесник В.В., Косинова Н.М. Микробный пейзаж и уровень антибиотикорезистентности раневого отделяемого пациентов городского скорпомощного стационара // Медицинский альманах, №3 (43), 2016. – С. 11–14.
6. Хадиятов И.И., Адиев Р.Ф., Насибуллин И.М. и др. Экспериментальное применение повязки «Пемафом» и поливалентного пхиобактериофага «Секстафаг» при лечении хронической анальной трещины // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. Т. 9. №3. – С. 78–81.
7. Степанова Н.Р., Геворкян М.А. Бактериофаги: аспекты применения в акушерстве и гинекологии // Медицинский совет. – 2015. №9. – С. 10–14.
8. Легонькова О.А., Васильев В.Г., Асанова Л.Ю. Исследование эксплуатационных свойств полимерных перевязочных средств // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка. – 2015. Том 2. – С. 32–39.

---



---

## BIOPHARMACEUTICAL ASSESSMENT OF MEDICINE FILMS WITH ANTIBACTERIAL ACTION

**N.A. Kovyazina, A.M. Nikolaeva**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia*

*The article is devoted to the biopharmaceutical studies of drug films Sekstafag®. A comparative assessment of the matrix nature effect on the release of the immobilized combined bacteriophage was carried out taking into account the following parameters: swelling kinetics, release of the bacteriophages from the drug films by a method of diffusion into agar, the wound healing effect. Sekstafag® medical films are referred to the systems of a sustained release. The release is carried out by the diffusion mechanism with a gradual biodegradation of the polymer system with the immobilized combined bacteriophage. Methylcellulose films are capable of releasing bacteriophage with its active release at the beginning of the swelling process with a gradual decrease in the release rate and full biodegradation of the polymer. Gelatin-based films are able to slowly and continuously release the bacteriophage. Studying the effect of the film composition on the release of the immobilized bacteriophage from the matrix system by diffusion into agar has shown that rational release-active dosage form is gelatin-based Sekstafag® films, which have a better bioavailability compared to the methylcellulose film composition. Sekstafag® medicinal films have a wound-healing activity comparable to the activity of the comparison drug (Levomekol ointment) and posses a pronounced antibacterial effect.*

**Keywords:** bacteriophage, bioavailability, drug films, swelling, wound, release

УДК 543.4:544.2

## ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОВЕДЕНИЯ ЕЖЕГОДНОГО ОБЗОРА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

**М.Р. Мцаришвили**, ведущий инженер по валидации отдела обеспечения качества АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань, [m.r.mtsariashvili@yandex.ru](mailto:m.r.mtsariashvili@yandex.ru)

**С.В. Ильина**, начальник бюро по валидации отдела обеспечения качества АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань, [silina@tatpharm.ru](mailto:silina@tatpharm.ru)

**С.Ю. Гармонов**, доктор хим. наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, [serggar@mail.ru](mailto:serggar@mail.ru),

**С.Н. Егорова**, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, [Svetlana.egorova@kazangmu.ru](mailto:Svetlana.egorova@kazangmu.ru)

Представлена организационная структура обеспечения проведения обзора качества лекарственных препаратов. Сформирована фармацевтическая система качества, включающая элементы (подсистемы): мониторинга процессов и качества продукции, корректирующих и предупреждающих действий, управления изменениями и анализа со стороны руководства. Представлен алгоритм проведения обзора качества на АО «Татхимфармпрепараты» и мероприятий по совершенствованию производства на его основе. Для регламентации проведения обзора качества с учетом специфики производства разработана матрица ответственности подразделений по составлению ежегодного обзора качества лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** лекарственные препараты, обзор качества, фармацевтическая система качества, обеспечение и улучшение качества

Постоянное совершенствование системы качества является основополагающим прин-

ципом GMP. Для определения возможностей постоянного улучшения продукции, процессов и самой системы руководством должны проводиться периодические обзоры функционирования фармацевтической системы качества. Согласно приказу Минпромторга России от 14 июня 2013 г. №916 «Правила надлежащей производственной практики», обзор качества (ОК) является основным инструментом анализа со стороны руководства для мониторинга стабильности, постоянного совершенствования процессов производства и качества лекарственных препаратов (ЛП).

Обзор качества – это регулярная периодическая оценка качества каждого лекарственного препарата, осуществляемая предприятием-производителем для документального подтверждения стабильности производственных процессов, пригодности применяемых спецификаций и выявления возможных улучшений [1]. Порядок проведения ОК, используемые методы, формат оформления зависят от особенностей фармацевтических предприятий: специфики выпускаемой продукции и технологического оснащения,

организации фармацевтической системы качества, давности разработки и постановки продукции на производство (до введения требований GMP) и др.

В настоящее время АО «Татхимфармпрепараты» работает в соответствии со стандартами GMP и выпускает твердые (таблетки), мягкие (мази, гели), жидкие (настойки, сиропы, растворы), глазные лекарственные формы 30 фармакологических групп ЛП, таких как антибиотики, противовоспалительные, противовирусные, анальгетики, нейролептики, транквилизаторы, противоопухолевые, противомигренозные, сердечно-сосудистые, седативные и средства, регулирующие метаболические процессы [2].

**Целью** работы явилось совершенствование организации проведения обзоров качества ЛП на АО «Татхимфармпрепараты».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилась фармацевтическая система качества АО «Татхимфармпрепараты», предметом исследования – организационная структура обеспечения проведения обзора качества ЛП. В исследовании использованы методы структурного и логического анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с требованиями ICH Q10 [3], на АО «Татхимфармпрепараты» сформирована фармацевтическая система качества, включающая элементы (подсистемы): мониторинга процессов производства и качества продукции, корректирующих и предупреждающих действий, управления изменениями и анализа со стороны руководства.

Инструментом анализа со стороны руководства является ежегодно проводимый ОК

лекарственных препаратов. Алгоритм проведения ОК на АО «Татхимфармпрепараты» и мероприятий по совершенствованию производства на его основе представлен на рис. 1.

На подготовительном этапе осуществляется сбор необходимых данных из протоколов производства в досье на серию.

Этап проведения ОК включает в себя 4 подраздела. Информация о выпуске ЛП содержит сведения о ЛП, продажах в динамике, претензиях и возвратах. По итогам анализа параметров процесса производства, анализа показателей качества нерасфасованной и готовой продукции, анализа исходного сырья и материалов при помощи статистических методов выявляются нежелательные тенденции в процессе производства. Для оценки изменчивости и управляемости процессов на АО «Татхимфармпрепараты» нами использованы контрольные карты Шухарта (X-карты индивидуальных значений и Rm-карты скользящих размахов) [4], показатели воспроизводимости и пригодности процесса [5].

Далее следует этап выявления причинно-следственных связей при помощи диаграмм Исикавы и разрабатываются корректирующие действия для совершенствования технологического процесса.

На заключительном этапе осуществляется внедрение и анализ эффективности корректирующих действий при помощи статистических методов и контрольных загрузок.

При проведении ОК особое внимание было уделено ЛП, поставленным на производство до перехода предприятия на стандарты GMP и разработанным без учета современных требований к анализу рисков фармацевтической разработки. Для рутинного производства данной группы ЛП проводился первичный годовой ОК. Если по результатам анализа стабильности производственных процессов статистическими методами было установлено нахождение процесса в статистически управляемом состоянии, то полученные данные



**РИС. 1.** Алгоритм совершенствования производства лекарственных препаратов на основе методологии проведения их обзора качества

являлись исходными для последующего анализа, основой для выявления трендов в процессе рутинного производства при проведении повторных периодических ОК. В случае выявления статистически неуправляемого процесса данные ОК являлись обоснованием для всесторонней оценки, внедрения изменений и совершенствования процесса, причем разработка корректирующих действий сопровождалась анализом рисков.

Таким образом, ОК выполняет функцию связующего звена между положениями, отраженными в документах Международного совета по гармонизации технических требований

к фармацевтическим продуктам, предназначенным для применения человеком: ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», предписывающими постоянное улучшение процессов в течение жизненного цикла продукции [6], и ICH Q10 «Фармацевтическая система качества», направленными на стабилизацию процессов серийного производства ЛП (рис. 2). Согласно представленной схеме, внедрение основного инструмента анализа со стороны руководства – обзора качества – в фармацевтическую разработку обеспечивает основу для постоянного совершенствования рутинного процесса производства.



**РИС. 2.** Схема интегрирования обзора качества в фармацевтическую разработку

Для регламентации проведения ОК с учетом специфики производства была разработана матрица ответственности подразделений АО «Татхимфармпрепараты» по составлению

ежегодного ОК лекарственных препаратов (см. табл.).

Ответственность за составление ежегодного ОК возлагается на заместителя директора

Таблица

**МАТРИЦА ОТВЕТСТВЕННОСТИ СБОРА ДАННЫХ, ОФОРМЛЕНИЯ ЕЖЕГОДНОГО ОБЗОРА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И РАЗРАБОТКИ КОРРЕКТИРУЮЩИХ ДЕЙСТВИЙ**

Раздел	Производство	Отдел главного технолога	Отдел регистрации	Отдел продаж и отгрузки	ОМТС	ОКК	ООК	Исследовательский отдел	Зам. ген. директора по качеству
Информация о продукте			О, И	О, И					
Оценка качества исходных и упаковочных материалов					О, И	О, И			
Контроль качества препарата и параметров процесса	О, И	О, И				О, И			

Раздел	Производство	Отдел главного технолога	Отдел регистрации	Отдел продаж и отгрузки	ОМТС	ОКК	ООК	Исследовательский отдел	Зам. ген. директора по качеству
Оценка несоответствующих серий продукта	О, И	В				В	В		
Оценка отклонений и несоответствий, выявленных в процессе производства	О, И	В				В	В		
Оценка изменений		О, И	О, И			В			
Оценка регистрационных изменений			О, И						
Анализ результатов программы мониторинга стабильности						О, И			
Оценка претензий, возвратов и отзыва о продукции						О, И			
Оценка корректирующих и предупреждающих действий						В	О, И		
Оценка пострегистрационных обязательств			О, И						
Оценка результатов аттестации (испытаний) оборудования, процессов и технологических сред	В					В	О, И		
Оценка контрактных соглашений	О, И					В	В		
Интерпретация результатов обзора качества	В	В				В	О, И		
Анализ рисков, разработка корректирующих действий	И	И				И	О, И	И	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ							И		О

И – исполнители, В – взаимодействие, О – ответственный

по качеству, исполнителем является отдел обеспечения качества (ООК).

Общую информацию о продукте в ООК предоставляют отделы регистрации и продаж и отгрузки.

Контроль качества препарата и параметров процесса производится отделом контроля качества (ОКК) при взаимодействии с производством и отделом главного технолога.

Ответственность за оценку несоответствующих серий продукта, а также за оценку отклонений и несоответствий, выявленных в процессе выпуска ЛП, возлагается на производство при взаимодействии с отделом главного технолога, ОКК и ООК.

Оценка изменений производится отделом регистрации во взаимодействии с отделом главного технолога и ОКК, а оценка регистрационных изменений и пострегистрационных обязательств – данным отделом самостоятельно.

Анализ результатов программы мониторинга стабильности и оценка претензий, возвратов и отзывов о продукции возложены на ОКК.

Оценку корректирующих и предупреждающих действий, результатов аттестации (испытаний) оборудования, процессов и технологических сред проводит ООК во взаимодействии с ОКК и производством.

За оценку контрактных соглашений несет ответственность производство во взаимодействии с ОКК и ООК.

Ключевое место в матрице распределения ответственности занимает интерпретация результатов отчета качества. Как основа оптимизации производства и контроля качества лекарственных препаратов данная функция возлагается на ООК во взаимодействии с исследовательским отделом, ОКК, отделом главного технолога и производством. Анализ рисков проводится ООК совместно с производством и исследовательским отделом, тем самым осуществляется взаимосвязь между

ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» в аспекте непрерывного совершенствования производственных процессов.

## ВЫВОДЫ

Реализация вышеизложенных подходов позволяет эффективно выявлять технологические проблемы в процессе производства и предпринимать соответствующие корректирующие действия, направленные на непрерывное совершенствование организации выпуска ЛП.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александров А.В. Проведение периодических обзоров качества лекарственных препаратов / А.В. Александров // *Промышленное обозрение*. – 2008. – №5 (10). – С. 28–30.
2. *Татхимфармпрепараты*. Режим доступа <http://www.tatpharm.ru> [Дата обращения: 20 мая 2019].
3. Александров А.В. *Фармацевтическая система качества (ICH Q10) в алгоритмах и схемах*. – М.: Группа компаний «Виалек», 2014. – 44 с.
4. ГОСТ Р ИСО 7870–2–2015 *Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта*. – М.: Стандартинформ, 2016.
5. ГОСТ Р 50779.46–2012/ISO/TR 22514–4:2007 *Статистические методы. Управление процессами. Часть 4. Оценка показателей воспроизводимости и пригодности процесса*. – М.: Стандартинформ, 2014.
6. *Pharmaceutical development. Harmonised Tripartite Guideline [Electronic resource]*. Access mode: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf)

## ORGANIZATION OF THE ANNUAL QUALITY REVIEW PROCESS MEDICINES AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

**M.R. Mtsariashvili<sup>1</sup>, S.V. Ilina<sup>1</sup>, S.Yu. Garmonov<sup>2</sup>, S.N. Egorova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> JSC "Tatchempharmpreparaty"

<sup>2</sup> Kazan National Research Technological University

<sup>3</sup> Kazan State Medical University

*The organizational structure of ensuring the review of the quality of medicines is presented. The pharmaceutical quality system including elements (subsystems): monitoring of processes and quality of production, corrective and preventive actions, management of changes and the analysis from the management is created. The algorithm for the review of quality at JSC "Tatchempharmpreparaty" and measures for improving production based on it. To regulate the quality review, taking into account the specifics of production, a matrix of responsibility of units for the preparation of the annual review of the quality of medicines has been developed.*

**Keywords:** medicines, quality review, pharmaceutical quality system, quality assurance and improvement

УДК 615.014

## ФУНКЦИЯ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ХАРРИНГТОНА В РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ТАБЛЕТОК ГСБ-106

**Е.В. Блынская**, канд. фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных средств опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

**В.В. Буева**, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, vikabueva@yandex.ru

**К.В. Алексеев**, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по инновационной работе ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

**В.К. Алексеев**, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

**С.В. Минаев**, канд. фарм. наук, руководитель опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

Выбран оптимальный состав таблеток, содержащий оригинальную фармацевтическую субстанцию ГСБ-106, в результате оценки качественного и количественного состава таблеток с использованием функции желательности Харрингтона. Показана целесообразность применения данного метода многофакторного анализа в технологии лекарственных форм.

**Ключевые слова:** ГСБ-106, обобщенная желательность, функция желательности, частная желательность

### ВВЕДЕНИЕ

В процессе разработки таблетированных лекарственных форм непростой задачей, требующей интегрированного знания и исследовательского поиска для ее решения, является подбор их качественного и количественного состава. Помимо фармацевтической субстанции (ФС), входящей в состав таблеток, требуется также введение вспомогательных веществ (ВВ): *наполнителя* для достижения требуемого размера и массы таблетки, *связующего вещества* для улучшения сил сцепления между частицами, и *повышения*, таким образом, прочности

таблетки, *разрыхлителя* для уменьшения времени распадаемости и растворения таблетки, а также *антифрикционного вещества* для уменьшения трения и налипания таблеточной смеси на пресс-инструмент. Необходимое содержание каждого ВВ зависит как от свойств используемой ФС, так и от стадий процесса производства, таких как грануляция, сушка, измельчение и прессование [1].

На ранней стадии разработки таблеток важно минимизировать количество экспериментов с применением ФС в связи с ее ограниченной доступностью. В случае, когда изучается множество параметров, с целью уменьшения числа проводимых экспериментов применяются методы многофакторного анализа [2]. В настоящее время подобные методы внедрены в фармацевтическую промышленность [3–8].

Одним из наиболее удобных методов многофакторного анализа является функция желательности Харрингтона, в основе которой лежит обобщение информации путем преобразования натуральных значений параметров различной размерности в единую безразмерную шкалу желательности [9].

**Целью** настоящей работы является оценка и выявление оптимального качественного и количественного состава таблеток,

содержащих ФС ГСБ-106 с антидепрессивной активностью, с использованием функции желательности Харрингтона.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ФС ГСБ-106 (синтезирована в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» под руководством чл.-корр. РАН Т.А. Гудашевой) [10], ВВ: лактозы моногидрат (Lactochem® Fine Powder, DFE Pharma, Германия), микрокристаллическая целлюлоза (Microcel® MC 101, Blanver Farmoquimica Ltda, Бразилия); сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat® IR, BASF, Германия), поливинилпирролидон (Kollidon® 25, BASF, Германия), частично прежелатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500®, Colorcon Ltd., Великобритания), вода очищенная (ФС.2.2.0020.15), магния стеарат (magnesium stearate, EP 01/2008:0229). Все ВВ разрешены к медицинскому применению.

Таблеточные смеси модельных составов готовили методом влажного гранулирования. Таблетки массой 0,1 г получали на ручном гидравлическом прессе ПРГ 1–50 (ВНИИР, Россия).

Измерение технологических характеристик таблеточных смесей и таблеток проводили согласно стандартным методикам, описанным в Государственной фармакопее XIV издания с использованием следующего оборудования: тестеров сыпучести GDT и насыпной плотности SVM-10 (Erweka, Германия), тестеров распадаемости PTZ-S и истираемости таблеток PTF 30ERA (Pharma Test, Германия), тестера прочности таблеток TBF 1000 (Copley Scientific, Великобритания) [11]. Из полученных значений насыпной плотности рассчитывали индекс прессуемости Carr's и коэффициент Hausner.

Подбор качественного и количественного состава осуществляли с использованием функции желательности Харрингтона. Суть метода состоит в том, что для каждого частного

свойства  $y_i$  вычисляется частная желательность ( $d_i$ ), которая находится в диапазоне от 0 до 1. Значение  $d_i$ , равное 1, характеризует самое лучшее значение свойства, в то время как значение 0 – абсолютно неприемлемый уровень данного свойства. В рамках настоящей работы принято одностороннее ограничение частных желательностей, таким образом, значение  $d_i$ , равное 0,37, соответствует нижней границе допустимых значений [1,7,12].

$$d = e^{-e^{-y}} \quad (1)$$

При наличии нескольких параметров с требуемыми свойствами приступают к построению обобщенной желательности ( $D$ ), которая выражается как среднее геометрическое частных желательностей:

$$D = \sqrt[n]{\prod_i d_i}, \quad (2)$$

где  $n$  – количество частных желательностей.

$D$ , так же как и частная желательность, имеет значение от 0 до 1.

Числовые значения параметров ( $x_i$ ) в безразмерные ( $y_i$ ) переводят по формуле:

$$y = a_0 + a_1 x \quad (3)$$

где  $a_0$  и  $a_1$  – коэффициенты линейной функции.

Прологарифмировав дважды уравнение (1) и подставив значения  $y$  в уравнение (3), составляют систему уравнений для известных значений параметров [1,7,12–14]:

$$\begin{cases} a_0 + a_1 x_1 = \ln \left( \frac{1}{\ln 1/d_1} \right) \\ a_0 + a_1 x_2 = \ln \left( \frac{1}{\ln 1/d_2} \right) \end{cases} \quad (4)$$

Таблица 1

### СТАНДАРТНЫЕ ОЦЕНКИ ПО ШКАЛЕ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ

Оценка	Числовая система предпочтений
Очень хорошо	$0,80 < d < 1,00$
Хорошо	$0,63 < d < 0,80$
Удовлетворительно	$0,37 < d < 0,63$
Плохо	$0,20 < d < 0,37$
Очень плохо	$0,00 < d < 0,20$

Для получения шкалы желательности использовали готовую разработанную таблицу 1.

Методом многофакторного анализа оценивали следующие параметры таблеточных смесей и таблеток: сыпучесть, индекс прессуемости Carr's, коэффициент Hausner, распадаемость, прочность на раздавливание, истираемость. Шкала оценок для сравниваемых модельных составов приведена в таблице 2.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Модельные составы таблеточных смесей приведены в таблице 3.

Результаты изучения технологических характеристик таблеточных смесей и таблеток представлены в таблице 4.

Оценкам «отлично» и «удовлетворительно» для показателя «сыпучесть» таблеточной смеси соответствуют значения 8,6 и 3. Подставив эти значения в формулу (4), получили следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} a_0 + 8,6a_1 = \ln\left(\frac{1}{\ln 1/0,8}\right) \\ a_0 + 3a_1 = \ln\left(\frac{1}{\ln 1/0,37}\right) \end{cases} < > \begin{cases} a_0 + 8,6a_1 = 1,51 \\ a_0 + 3a_1 = 0,01 \end{cases}$$

Нашли, что  $a_1 = 0,27$ ,  $a_0 = -0,79$ , и подставили полученные значения в уравнение линейной зависимости (3):

$$y = -0,79 + 0,27x$$

Таблица 2

### ШКАЛА ОЦЕНОК

Оценка	Критерии оценок размерных показателей					
	Сыпучесть, г/с	Индекс прессуемости Carr's, %	Коэффициент Hausner	Распадаемость, мин.	Прочность на раздавливание, Н	Истираемость, %
Отлично	более 8,6	менее 15	1,00–1,18	менее 15	более 30	менее 3
Хорошо	более 6,6	менее 20	менее 1,25			
Удовлетворительно	более 3,0	менее 25	менее 1,34			
Плохо	более 1,0	менее 31	менее 1,45	более 15	менее 30	более 3
Очень плохо	менее 1,0	более 32	более 1,45			

Таблица 3

## МОДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ ГСБ-106

Состав	ГСБ-106, мг	МКЦ 101, мг	Лактозы моногидрат, мг	Kollidon 25, мг	Kollicoat IR, мг	Starch 1500, мг	Магния стеарат, мг
1	1,0	93,0	–	5,0	–	–	1,0
2	1,0	–	93,0	5,0	–	–	1,0
3	1,0	93,0	–	–	5,0	–	1,0
4	1,0	–	93,0	–	5,0	–	1,0
5	1,0	93,0	–	–	–	5,0	1,0
6	1,0	–	93,0	–	–	5,0	1,0
7	1,0	60,0	33,0	5,0	–	–	1,0
8	1,0	60,0	33,0	–	5,0	–	1,0
9	1,0	60,0	33,0	–	–	5,0	1,0

Таблица 4

## ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТАБЛЕТОЧНЫХ СМЕСЕЙ И ТАБЛЕТОК ГСБ-106

Состав	Таблеточные смеси			Таблетки		
	Сыпучесть, г/с $x_1$	Индекс прессу- емости Carr's, % $x_2$	Коэффициент Hausner $x_3$	Распадаемость, с $x_4$	Прочность на раздавлива- ние, Н $x_5$	Истираемость, % $x_6$
1	1,89 ± 0,02	23,40	1,30	132,0 ± 10,5	95,2 ± 0,6	0,7 ± 0,1
2	1,84 ± 0,03	22,67	1,29	130,0 ± 8,2	68,1 ± 0,7	1,4 ± 0,1
3	2,02 ± 0,04	22,40	1,28	39,5 ± 0,6	81,2 ± 0,3	0,7 ± 0,1
4	3,74 ± 0,04	15,60	1,18	34,0 ± 0,6	34,1 ± 0,1	0,7 ± 0,1
5	3,56 ± 0,02	18,40	1,23	107,5 ± 3,1	35,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1
6	5,14 ± 0,03	14,90	1,17	22,5 ± 0,1	27,5 ± 0,1	1,3 ± 0,1
7	2,27 ± 0,01	23,70	1,30	33,5 ± 0,2	65,1 ± 0,3	1,0 ± 0,1
8	6,90 ± 0,04	13,70	1,15	34,1 ± 0,1	78,1 ± 0,2	0,5 ± 0,1
9	2,23 ± 0,02	19,30	1,23	10,5 ± 0,2	55,3 ± 0,2	1,7 ± 0,1

Таблица 5

## ЗНАЧЕНИЯ ЧАСТНЫХ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТЕЙ ХАРРИНГТОНА

Состав	d1	d <sup>2</sup>	d <sup>3</sup>	d4	d5	d6
1	0,4584	0,4046	0,5064	0,7594	0,9915	0,7309
2	0,5462	0,4976	0,5382	0,7601	0,9675	0,6409
3	0,5620	0,5115	0,5689	0,7898	0,9829	0,7309
4	0,7572	0,7853	0,8018	0,7915	0,8345	0,7309
5	0,7469	0,6922	0,7026	0,7678	0,8419	0,6947
6	0,7789	0,8044	0,8178	0,7950	0,7785	0,6550
7	0,4943	0,3881	0,5064	0,7978	0,9623	0,6947
8	0,8556	0,8338	0,8464	0,7915	0,9803	0,7530
9	0,6592	0,6564	0,7026	0,7987	0,9387	0,5964

Аналогичным образом решили систему уравнений, рассчитали  $u$  и частные желательности  $d$  для всех числовых значений технологических характеристик таблеточных смесей и таблеток  $x$  (табл. 5, рис. 1).

На рисунке 1 представлена зависимость частных желательностей Харрингтона от реальных значений сравниваемых показателей, в чем отражена практическая значимость используемого метода.

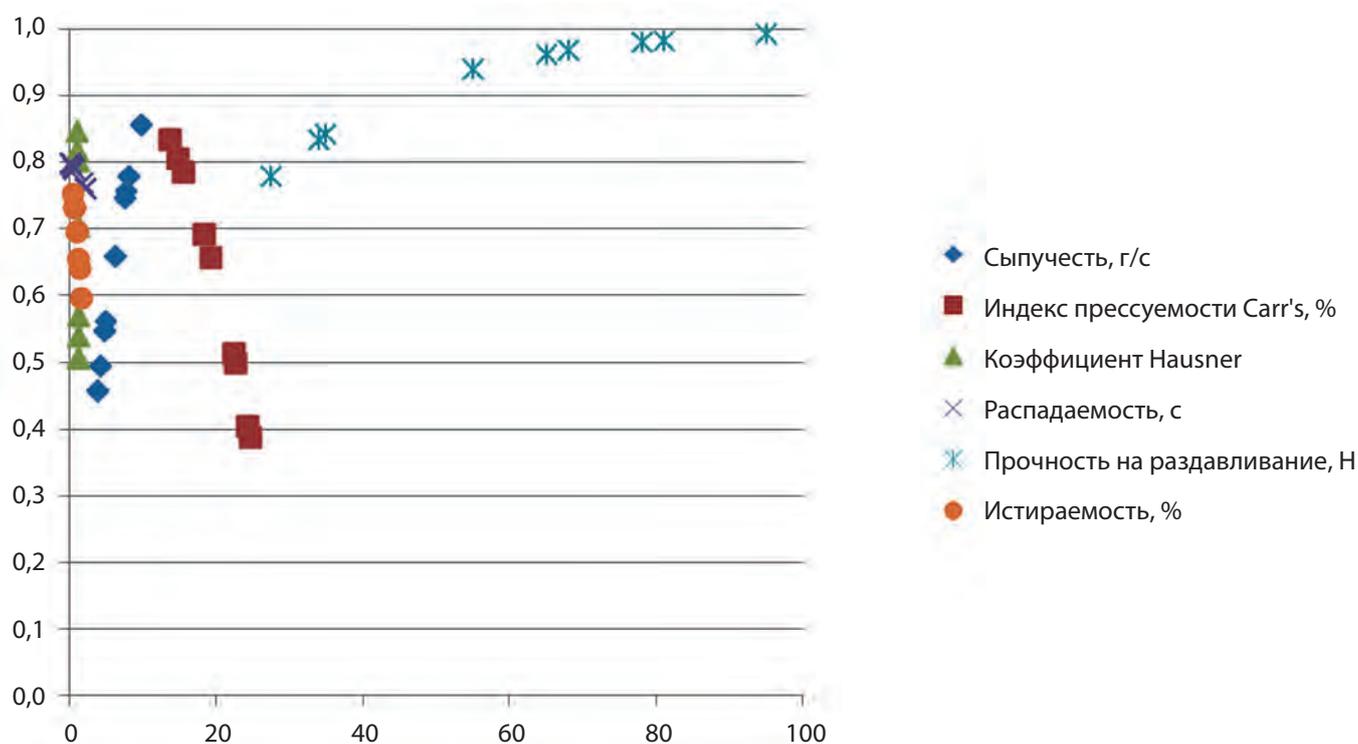


РИС. 1. Значения частных желательностей Харрингтона

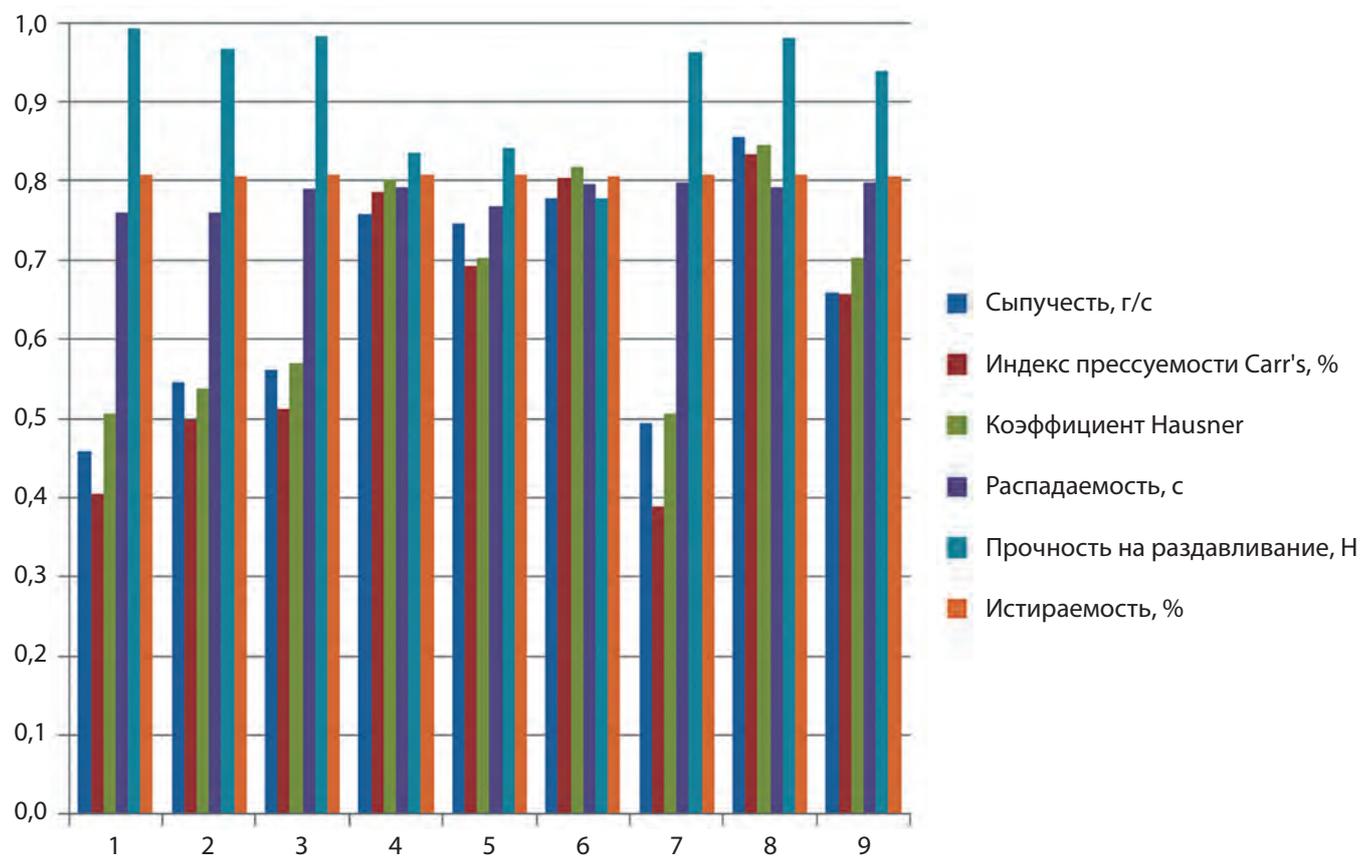


РИС. 2. Сравнительная характеристика частных желатинностей

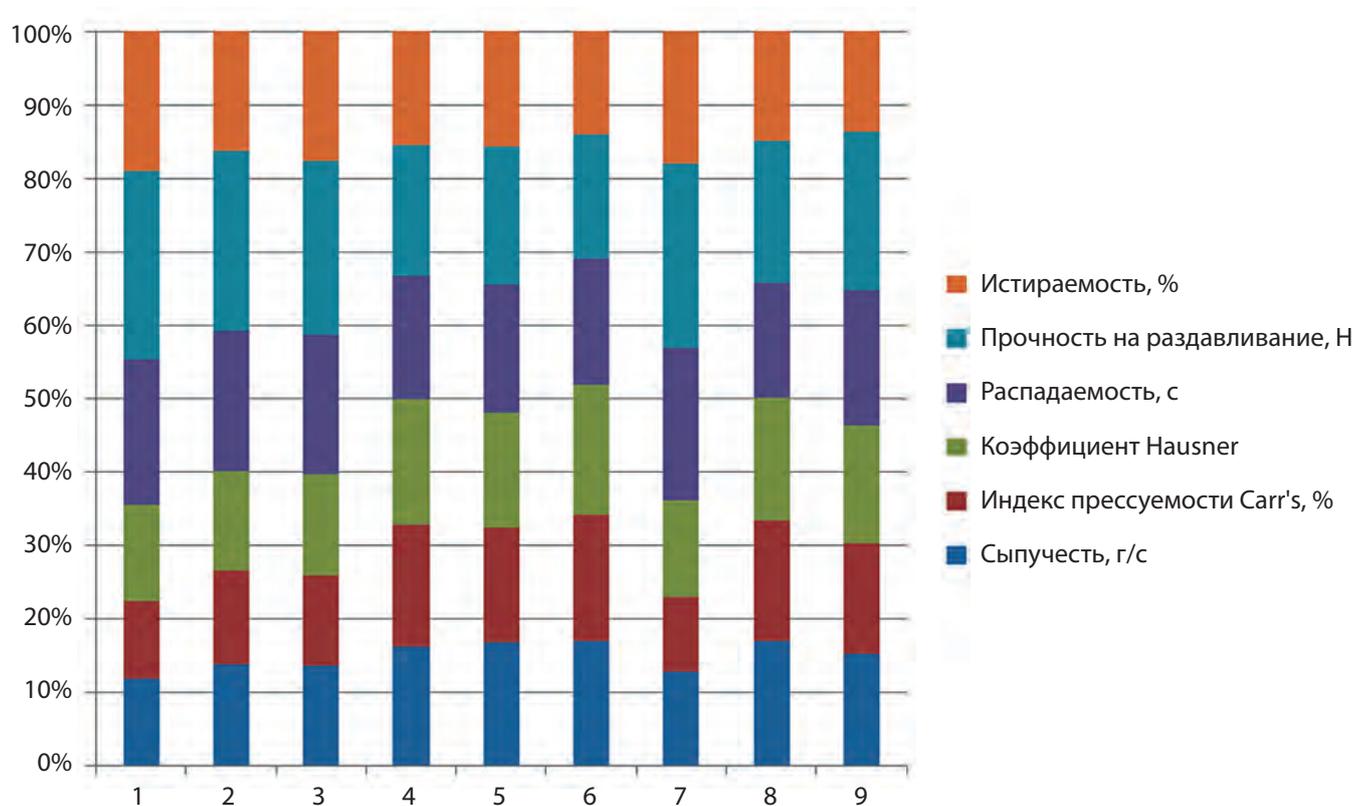


РИС. 3. Доля частных желатинностей в обобщенных

Таблица 6

## ЗНАЧЕНИЯ ОБОБЩЕННЫХ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТЕЙ ХАРРИНГТОНА

Состав	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>D</b>	0,6103	0,6403	0,6728	0,7828	0,7392	0,7696	0,6106	0,8406	0,7170
<b>Оценка по шкале желательности</b>	Удовлетворительно	Хорошо	Хорошо	Хорошо	Хорошо	Хорошо	Удовлетворительно	Отлично	Хорошо

Рисунок 2 иллюстрирует значения таблицы 5. Отмечено, что все частные желательности  $d$  укладываются в норму допустимых значений ( $>0,37$ ). Показатели степени сыпучести таблеточных смесей (сыпучесть, индекс прессируемости Carr's, коэффициент Hausner) строго индивидуальны для каждого состава и имеют существенные различия в конечных значениях. Однако полученные таблетки 9 составов характеризуются высокой прочностью (прочность на раздавливание, истираемость) и быстрой распадаемостью.

Наибольший вклад в значения обобщенных желательностей  $D$  вносят показатели

«прочность на раздавливание» и «истираемость» (рис. 3).

Рассчитанные обобщенные желательности  $D$  для всех значений технологических характеристик  $x$  представлены в таблице 6, на основе которой построен график для значений с односторонним ограничением допустимых значений (рис. 4).

Состав № 8 (ФС ГСБ-106, МКЦ 101, лактозы моногидрат, Kollicoat IR, магния стеарат) по шкале желательности получил оценку «отлично», на основании чего выбран в качестве конечного состава.

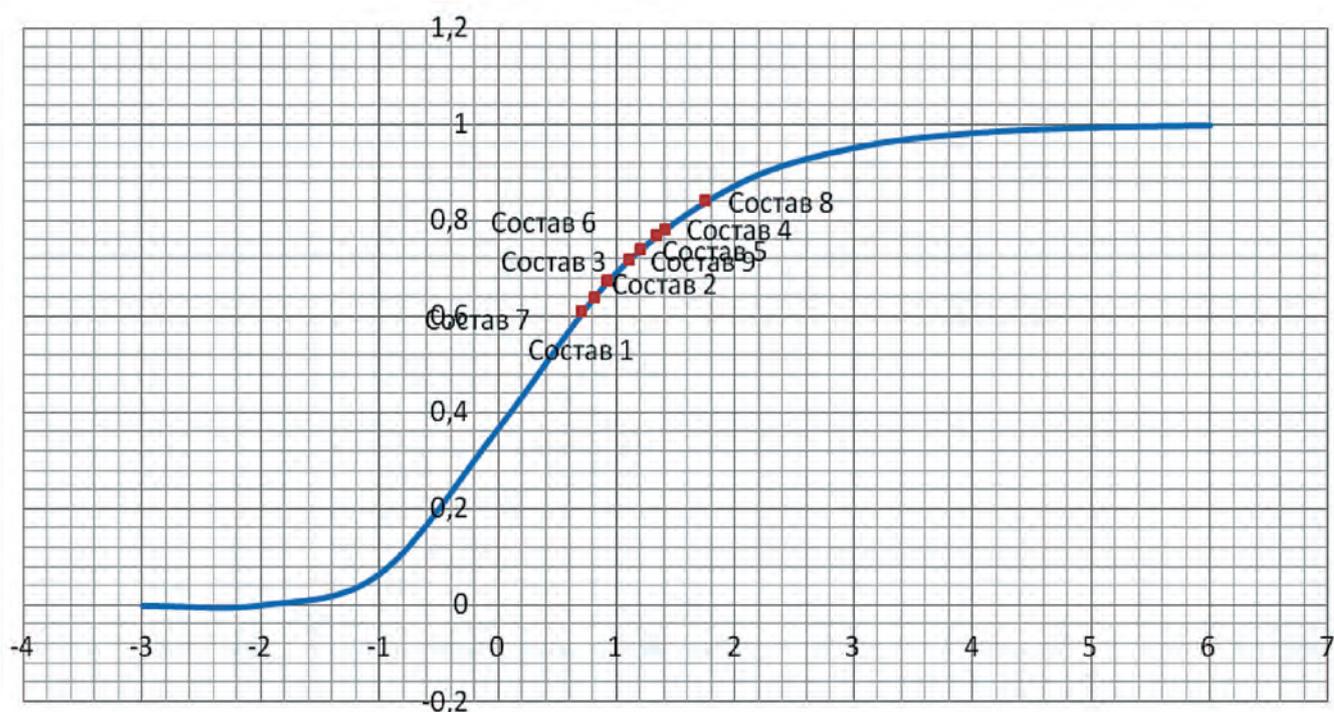


РИС. 4. Обобщенная функция желательности Харрингтона

## ВЫВОДЫ

Проведен анализ качественного и количественного состава таблеток, содержащих ФС ГСБ-106 с антидепрессивной активностью, с использованием функции желательности Харрингтона, в результате чего выявлен оптимальный состав таблеток: ФС ГСБ-106, смесь лактозы и микрокристаллической целлюлозы в соотношении 1:2, 10% водный раствор Kollicoat IR, магния стеарат до получения таблетки массой 0,1 г.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Andersson M., Ringberg A., Gustafsson C. *Multivariate methods in tablet formulation suitable for early drug development: Predictive models from a screening design of several linked responses* // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. – 2007. – Vol. 87 (1). – P. 125–130.
2. Gabrielsson J., Lindberg N.-O., Lundstedt T. *Multivariate methods in pharmaceutical applications* // *J. Chemom.* – 2002. – Vol. – P. 141–160.
3. Gabrielsson J., Nyström Å., Lundstedt T. *Multivariate methods in developing an evolutionary strategy for tablet formulation* // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2000. – Vol. 26 (3). P. 275–296.
4. Tôrres A.R., de Oliveira A.D. P., Grangeiro S., Fragoso W.D. *Multivariate statistical process control in annual pharmaceutical product review* // *Journal of Process Control*. – 2018. – Vol. 69. – P. 97–102.
5. Singh V.D., Daharwal S.J. *Development and validation of multivariate calibration methods for simultaneous estimation of Paracetamol, Enalapril maleate and hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage form* // *Spectrochimica Acta. Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2017. – Vol. 171. – P. 369–375.
6. Copelli D., Cavecchi A., Merusi C., Leardi R. *Multivariate evaluation of the effect of the particle size distribution of an Active Pharmaceutical Ingredient on the performance of a pharmaceutical drug product: a real-case study* // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. – 2018. – Vol. 178. – P. 1–10.
7. Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Юдина Д.В. *Разработка состава и технологии таблеток гефитиниба* // *Современные тенденции развития науки и технологий*. – 2016. – №9 (3). – С. 41–43.
8. Юдина Д.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Марахова А.И. *Разработка состава таблеток ГМЛ-1, полученных методом влажного гранулирования: выбор наполнителя и связующего* // *Фармация*. – 2018. – Т. 67. – №3. – С. 35–40.
9. Harrington E. *The Desirability Function* // *Industrial Quality Control*. – 1965. – Vol. 21. – №10. – P. 494–498.
10. Тарасюк А.В., Помогайбо С.В., Курилов Д.В., Гудашева Т.А. *Синтез димерного дипептидного миметика BDNF ГСБ-106, потенциального нейропротективного препарата* // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2013. – Т. 47. – №1. – С. 21–28.
11. *Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание*. – М., 2018. – Т. 2. – 3262 с.
12. Сосюкин А.Е., Вerveда А.Б. *Практические аспекты использования функции желательности при проведении психофизиологического обследования персонала аварийно-спасательных формирований* // *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. – 2015. – Т. 16. – №3. – С. 872–884.
13. Bickerton G.R., Paolini G.V., Besnard J., Muresan S., Hopkins A.L. *Quantifying the chemical beauty of drugs* // *Nature chemistry*. – 2012. – Vol. 4. – P. 90–98.
14. Goethals P.L., Cho B.R. *Extending the desirability function to account for variability measures in univariate and multivariate response experiments* // *Computers & Industrial Engineering*. – 2012. – №62. – P. 457–468.

## GSB-106 TABLETS FORMULATION OPTIMISATION USING HARRINGTON DESIRABILITY FUNCTION

**E.V. Blynskaya, V.V. Bueva, K.V. Alekseev, V.K. Alekseev, S.V. Minaev**

*V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology, Moscow, Russia*

*The final tablets formulation containing the original pharmaceutical substance GSB-106 was chosen as a result of using Harrington desirability function. The efficacy of multivariate analysis application in a field of solid dosage forms technology was shown.*

**Keywords:** GSB-106, desirability function, individual desirability, generalized desirability

УДК 615.015:616-08-039.57

## ФАКТОРЫ И ПРИЧИНЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

**М.С. Соболева**, канд. биол. наук, доцент кафедры фармации и фармакологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Хабаровск, martimser@mail.ru.

**И.В. Амелина**, канд. фарм. наук, доцент, заведующая кафедрой организации и экономики фармации ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Хабаровск, amerina@bk.ru

*В статье приводятся данные литературы, а также собственного социологического исследования о причинах самолечения пациентов в Дальневосточном федеральном округе. Подтверждено влияние наличия предшествующего положительного опыта самолечения как одного из основных факторов отказа от посещения врача, а также более существенное для женщин значение отсутствия денежных средств для оплаты услуг специалиста. Одним из организационных аспектов распространенности самолечения может являться отпуск рецептурных препаратов без рецепта аптечными организациями, а также отсутствие четких алгоритмов фармацевтического консультирования при реализации лекарственных препаратов.*

**Ключевые слова:** Дальневосточный федеральный округ, анкетирование, самолечение, причины, факторы.

Самолечение пациентов остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире, и, безусловно, РФ и ее субъекты не являются исключением [1–6]. Большое количество современных международных, федеральных и региональных исследований посвящено анализу причин и последствий данного медико-социального явления.

Так, по результатам проспективного исследования ФарСаР (n=3798), частота самолечения в РФ в среднем составляет 63,1%. Наиболее востребованными терапевтическими группами являлись нестероидные противовоспалительные препараты и фитотерапия. Основными симптомами, которые лечились пациентами самостоятельно, были нарушения пищеварения, боли различного генеза, вирусные инфекции, а также проводилась профилактика заболеваний. Основными источниками информации о самолечении респонденты указывали «мнение родственников и знакомых, советы среднего медицинского персонала, рекламу в средствах массовой информации, интернет, советы и рекомендации врачей» [7].

Результаты исследования Самарского ГМУ (n=1058) продемонстрировали, что типологическими характеристиками пациентов, склонных к самолечению, являлись «малообеспеченные пенсионеры и служащие, среднеобеспеченные работающие пенсионеры – мужчины и женщины, а также высокообеспеченные служащие или предприниматели – женщины старше 40 лет». Даже при условии наличия консультации медицинского специалиста основой проведения терапии чаще оставались собственный опыт и знания. Самолечение было наиболее актуально при за-

болеваниях мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта [8]. Существенная роль в распространении самолечения отводится институциональному недоверию и негативному эмоциональному восприятию медицинского персонала и организаций [9], несоответствию дохода населения и стоимости медицинских услуг, боязни применения радикальных или инвазивных технологий и методов, использованию средств массовой информации и интернета, популяризации медицинских знаний [9,10].

При этом самолечение применяется не только с целью коррекции распространенных и легких по течению симптомов, недомоганий, но и иногда хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, пульмонологических, психиатрических) [11–14].

Наиболее успешным исходом самолечения является выздоровление пациента, но, к сожалению, по данным исследования Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств, нежелательные побочные реакции (НПР) в каждом пятом случае являются следствием самостоятельного применения лекарственных препаратов. Особого внимания заслуживает тот факт, что почти половина лекарственных средств, ставших причиной развития НПР, – это антибактериальные препараты, то есть рецептурные средства, что также может усугубить и другие важные медико-социальные проблемы, в данном случае антибиотикорезистентность [15–16]. Таким образом, всесторонний анализ распространенности и причин самолечения пациентов остается одной из наиболее актуальных и значимых проблем медицинского и фармацевтического сообществ как на федеральном уровне, так и уровне конкретного региона.

**Целью** исследования является оценка причин и факторов распространенности самолечения пациентов Дальневосточного федерального округа (ДФО).

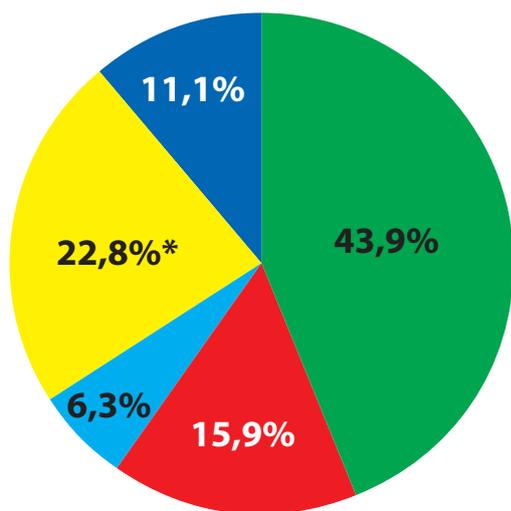
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Социологический опрос пациентов методом анкетирования в г. Хабаровске (ФГКУ «301-й Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; КГБУЗ «Краевая городская больница № 2» им. Д.Н. Матвеева; НУЗ ДКБ на ст. Хабаровск-1 ОАО «РЖД»; ООО «Аконит» (аптека на Батуевской), г. Южно-Сахалинск (ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»), г. Магадан (ГБУЗ «Магаданская областная больница»). Выборка пациентов составила 500 человек. Пригодными для обработки были признаны 450 анкет (отклик составил 90%). Статистическая обработка проводилась с кодированием ответов респондентов. Данные анкетирования обрабатывались с использованием программ Microsoft Office Excel 2015 (описательная статистика), IBM SPSS 25. Распределение ответов респондентов проверялось на нормальность с помощью однофакторного критерия Колмогорова – Смирнова. Для оценки взаимосвязи ответов респондентов с характеристиками «пол», «возраст» использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Корреляция считалась достоверной при значимости 2-сторонней  $\leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из наиболее важных аспектов при оценке проблемы самолечения в конкретном регионе является анализ причин. Структура ответов респондентов представлена на рис. 1.

Таким образом, в качестве основной причины отсутствия визита к врачу практически половина респондентов указали наличие положительного опыта самолечения. Значимой была корреляция ответов анкетированных с характеристикой «пол» при оценке отсутствия финансов для оплаты услуг специалиста ( $p=0,03$ ), данную причину чаще отмечали женщины. Серьезные опасения вызывает то,



- Самолечение было эффективным
- Отсутствие доверия к мнению специалиста
- Отсутствие опыта специалиста при используемом Вами методе лечения
- Отсутствие финансов для оплаты услуг специалиста
- Другая причина

\* –  $p < 0,05$  – женщины

**РИС. 1.** Распределение ответов респондентов о причинах самостоятельной терапии без консультации с медицинским специалистом

что более 20% анкетированных не доверяют мнению специалиста и его опыту используемого метода лечения.

Ситуация усугубляется тем, что 45,5% респондентов (чаще женщины –  $p = 0,01$ ) делятся опытом самостоятельной терапии заболеваний и/или лечат собственных детей. Наблюдаемая тенденция может негативно сказаться на состоянии здоровья впоследствии и привести к дальнейшему распространению самолечения среди населения.

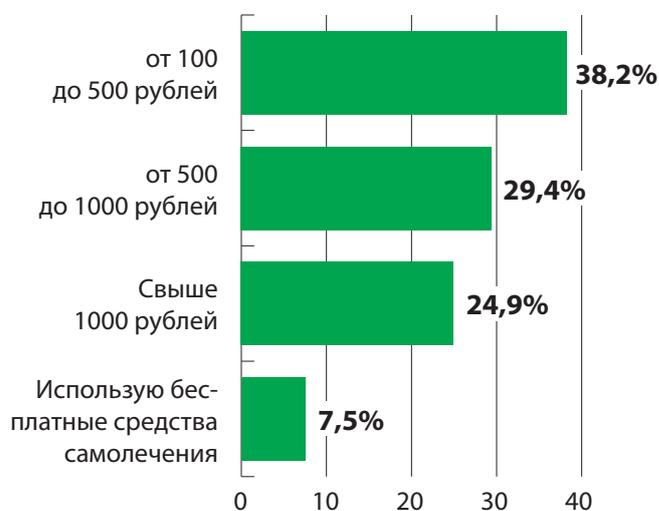
Далее пациентами были уточнены финансовые затраты, которые ежемесячно расходуются на различные средства и методы самолечения. Распределение ответов респондентов представлено на рис. 2.

На основе представленных на диаграмме данных можно сделать вывод, что почти 40% респондентов ежемесячно тратят на самолечение

от 100 до 500 рублей, при этом ¼ опрошенных ответили «свыше 1000 рублей», что может быть последствием не всегда обоснованного применения лекарственных препаратов, а также отсутствия коррекции медицинским специалистом схем и режимов их использования.

Одним из факторов, провоцирующих распространение самолечения, является доступность лекарственной помощи. С одной стороны, это позволяет сохранять время/ресурсы/комплаенс пациентов, с другой – существующие нарушения требований нормативно-правовых актов могут стать одной из причин бесконтрольного применения лекарственных препаратов, в том числе рецептурных (Rx). Поэтому в следующем блоке вопросов респондентам предлагалось уточнить перспективы использования самолечения при госпитализации, а также порядок приобретения Rx-препаратов в аптечных организациях. Распределение ответов представлено на рис. 3.

Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что почти 40% респондентов, даже при госпитализации и выписке из стационара, то есть при наличии рекомендаций от лечащего врача, планируют продолжать самостоятельное лечение. Сложившаяся ситуация может негативно повлиять на эффективность и безопасность терапии, привести к повторной



**РИС. 2.** Ежемесячные расходы пациентов на самолечение



- самолечения антибиотиками в Республике Саха (Якутия) // *Общественное здоровье и здравоохранение*. – 2017. – №2. – С. 5–9.
7. Жаркова Л.П., Андреева И.В., Пасечник Е.С., Козлов С.Н. Практика самолечения в городах России: результаты многоцентрового описательного исследования «Фарсар» // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2016. – Т. 25. – №2. – С. 13–19.
  8. Крылова И.А., Купаев В.И. Обобщенный портрет пациента, занимающегося самолечением // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники*. – 2012. – №5. – С. 56–62.
  9. Вялых Н.А. Институциональное недоверие в системе факторов самолечения в современном российском обществе: социологический взгляд // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Общественные науки*. – 2015. – №2 (186). – С. 24–28.
  10. Марусий А.А. Практика самолечения среди пациентов больничных медицинских организаций как медико-социальная проблема // *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. – 2016. – №1 (36). – С. 266–267.
  11. Арстангалиева З.Ж. Тенденции и риски самолечения среди пожилых людей // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2014. – Т. 4. – №3. – С. 214.
  12. Трубникова И.А., Конев Ю.В., Ли Е.Д. Обучение приемам самолечения лиц старших возрастных групп // *Клиническая геронтология*. – 2015. – Т. 21. – №3–4. – С. 40–43.
  13. Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Ответственное самолечение – необходимость преподавания раздела для провизоров // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2013. – №1. – С. 136.
  14. Несифорова О.И. Случай длительной адаптации в социуме при самолечении шизофрении // *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. – 2013. – Т. 45. – №2. – С. 72–75.
  15. Смусева О.Н., Соловкина Ю.В. Побочные лекарственные реакции при самолечении // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2012. – Т. 8. №1. – С. 035–037.
  16. Смусева О.Н., Гаврилов Ю.Ю., Соловкина Ю.В. Серьезные побочные реакции лекарственных средств как следствие самолечения // *Астраханский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 7. – №3. – С. 192–195.

## FACTORS AND REASONS OF THE SPREAD OF SELF-MEDICATING AMONG THE POPULATION OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

**M.S. Soboleva, I.V. Amelina**

*Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia*

*In article the data of literatures sources and also own sociological research about the reasons of self-medicating of patients in the Far Eastern Federal District is provided. Influence of existence of the previous positive experience of self-medicating, as one the most significant factor of refusal from visit of the specialists, value of lack of money for payment of the doctor for women is confirmed. The realization of Rx drugs without prescriptions by the pharmaceutical organizations, and also lack of the established algorithms of pharmaceutical consultation during the sale of drugs, can be one of organizational aspects of prevalence of self-medicating.*

**Keywords:** Far Eastern Federal District, questioning, self-medicating, reasons, factors

УДК 615.451.16:582.998.16

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ТРАВЫ ГОРЛЮХИ ЯСТРЕБИНКОВОЙ (*PICRIS HIERACIOIDES* L.)

**В.Н. Бубенчикова**, доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ), г. Курск, [bubenhikova.ksmu@yandex.ru](mailto:bubenhikova.ksmu@yandex.ru)

**Л.С. Новикова**, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ), г. Курск

**И.В. Степнова**, аспирант кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ), г. Курск, генеральный директор испытательного центра «Фармоборона», г. Москва, [leader@farmoborona.ru](mailto:leader@farmoborona.ru)

**И.А. Корнилова**, студентка 5-го курса ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ (ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ), г. Курск, [bubenhikova.ksmu@yandex.ru](mailto:bubenhikova.ksmu@yandex.ru)

Горляха ястребинковая (*Picris hieracioides* L.) семейства Астровые (*Asteraceae*) широко распространена в областях Центрального Черноземья. Горляха ястребинковая применяется в народной медицине как желчегонное, диуретическое и легкое слабительное средство. В экспериментальных фармакологических исследованиях выявлены антиоксидантная и противовоспалительная активности. Данная работа содержит материал по проведению сравнительного изучения методов экстракции: мацерации, мацерации с перемешиванием, перколяции при разработке жидкого экстракта из травы горляхи ястребинковой. Установлено, что оптимальным способом экстракции является метод перколяции, оптимальным экстрагентом – 50%-ный спирт этиловый. Разработаны показатели качества жидкого экстракта.

**Ключевые слова:** горляха ястребинковая, жидкий экстракт, мацерация, перколяция

Создание лекарственных средств растительного происхождения и лекарственных

растительных препаратов остается одной из актуальных задач фармацевтической науки и практики. При производстве фитопрепаратов широко применяют процессы экстрагирования. В современной фармацевтической практике экстракты используются как самостоятельные лекарственные средства и как полупродукт для получения лекарственных форм (гелей, линиментов, мазей, суппозиторий и т. д.) [1].

В промышленном производстве наибольшее распространение получили жидкие экстракты (*Extracta fluida*) – концентрированные водные извлечения из лекарственного растительного сырья. Они имеют преимущества: одинаковое соотношение действующих веществ, содержащихся в готовом препарате и лекарственном растительном сырье; удобство дозирования; возможность получения без применения выпаривания, что позволяет изготовить экстракты, содержащие летучие вещества (эфирные масла); производство более простое и более дешевое, чем густых и сухих экстрактов [1].

В качестве источников получения жидких экстрактов могут выступать дикорастущие

и культивируемые растения, а также импортное, закупаемое сырье. К дикорастущим растениям, содержащим комплекс биологически активных веществ (фенольные соединения, полисахариды, сесквитерпеновые лактоны, жирные и органические кислоты) и представляющим интерес в качестве сырьевого источника этих соединений, относится горлюха ястребинковая [2–4]. Горлюха ястребинковая (*Picris hieracioides* L.) семейства Астровые (*Asteraceae*) является полиморфным видом европейской флоры [5].

Впервые горлюха ястребинковая была описана К. Линнеем в 1753 году [6]. Горлюха ястребинковая может быть представлена двулетними или многолетними травянистыми растениями высотой 30–100 см, со стержневым корнем. Стебли прямостоячие, ветвистые, покрыты вильчатыми и якоревидными волосками. Листья продолговато-эллиптической формы; прикорневые – в розетке, длинночерешковые, по краям зубчатые, обычно рано отмирающие; стеблевые – сидячие, на стебле размещены равномерно, имеют очередное расположение, по краям зубчатые или цельнокрайние, мельче прикорневых. На верхушках стеблей и ветвей в общем щитковидно-метельчатое соцветие собраны многоцветковые корзинки. Все цветки в корзинке язычковые, обоеполые, ярко-желтой окраски, краевые цветки с внешней стороны часто с красноватой прожилкой. Обертки колокольчатые, трехрядные, опушенные тонкими, не расширенными в основании волосками черного или – реже – белого цвета. Плоды – веретеновидные морщинистые семянки красно-коричневого цвета с белым хохолком [7].

Горлюха ястребинковая издавна применяется в народной медицине в качестве желчегонного, диуретического и легкого слабительного средства. Фармакологические исследования, проведенные зарубежными и отечественными исследователями, показали наличие у горлюхи ястребинковой наличие

антиоксидантной и противовоспалительной активностей, в связи с чем перспективным является разработка жидкого экстракта из травы горлюхи ястребинковой [8–10].

Однако технология производства жидких экстрактов имеет ряд недостатков: низкая эффективность процесса экстрагирования, неполное истощение растительного сырья, вследствие этого потери ценных биологически активных веществ. Это говорит о том, что необходимо разрабатывать ресурсосберегающие технологии, позволяющие рационально использовать лекарственное растительное сырье.

**Цель** работы – влияние способов получения жидких экстрактов из травы горлюхи ястребинковой на выход биологически активных веществ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилась трава горлюхи ястребинковой, заготовленная в 2017–2018 годах в Курской области в период цветения растений.

Ранее было установлено, что одной из групп действующих веществ горлюхи ястребинковой являются гидроксикоричные кислоты [11].

С целью выбора наиболее эффективного способа получения жидкого экстракта горлюхи ястребинковой исследовали влияние способа экстрагирования на выход гидроксикоричных кислот. Для этого образцы исследуемого сырья использовали для получения жидких экстрактов различными методами: мацерация, мацерация с перемешиванием, перколяция. Экстракты готовили в соотношении 1:1, используя в качестве экстрагентов спирт этиловый 50% и 70% [12].

При получении жидкого экстракта методом мацерации растительное сырье измельчали до 2 мм, просеивали и отсеивали

от пыли. Подготовленное лекарственное сырье загружали в лабораторный экстрактор, заливали экстрагентом и оставляли на 24 часа при комнатной температуре. По истечении этого времени сливали извлечение и сырье заливали свежим экстрагентом, настаивали еще 6–7 часов, сливали извлечение и добавляли к первому. Полученное извлечение отстаивали в плотно закрытом отстойнике при температуре не выше 10°C в течение 2 суток. Осветленную жидкость сливали с осадка и фильтровали.

Мацерацию с перемешиванием выполняли по следующей методике: неизмельченное растительное сырье помещали в лабораторный экстрактор, заливали рассчитанным количеством экстрагента. С помощью миксера с мощностью 1000 оборотов в минуту производили перемешивание сырья с экстрагентом в течение 5 мин., извлечение сливали, сырье отжимали, извлечения объединяли. Полученное извлечение отстаивали в плотно закрытом отстойнике при температуре не выше 10°C в течение 2 суток. Осветленную жидкость сливали с осадка и фильтровали.

Получение жидкого экстракта методом перколяции проводили по следующей методике: сырье измельчали до 2 мм, просеивали через сито с диаметром отверстий 2 мм, отсеивали от пыли. Подготовленное сырье заливали равным количеством экстрагента, перемешивали и оставляли для набухания на 30 мин. (продолжительность процесса установлена экспериментально). Набухшее сырье небольшими порциями переносили в подготовленный перколятор, тщательно уплотняли. На уплотненный растительный материал помещали фильтрующий материал и небольшой груз. При открытом спускном кране (для вытеснения воздуха) на сырье заливали экстрагент до «зеркала». Загруженный перколятор плотно закрывали крышкой и оставляли для настаивания на 24 часа при комнатной температуре.

Перколирование проводили со скоростью 1/24 рабочего объема перколятора в час. В сборник собирали концентрированное извлечение (85 частей от количества загруженного растительного сырья). Затем перколирование продолжали до полного истощения сырья (разбавленное извлечение), которое упаривали (до 15 частей от массы загруженного растительного материала) в вакуум-выпарной установке. Сгущенный остаток добавляли к первому извлечению. Полученное извлечение отстаивали при температуре не выше 10°C в течение одних суток. Осветленную жидкость сливали с осадка и фильтровали.

Жидкие экстракты, полученные с применением различных методов экстракции, анализировали по следующим показателям в соответствии с ГФ XIV: внешний вид, содержание действующих веществ, спирта этилового, тяжелых металлов, сухого остатка [13].

Определение тяжелых металлов и сухого остатка проводили согласно методике, предложенной ГФ XIV издания [13].

Определение содержания спирта этилового проводили согласно методике ГФ XIV издания по температуре кипения препарата. Содержание спирта определяли при помощи таблицы ГФ XIV издания [13].

Для количественного определения гидроксикоричных кислот использовали спектрофотометрический метод исследования, предложенный для травы. Нами адаптированы условия определения суммы гидроксикоричных кислот в жидком экстракте с учетом подбора оптимального разведения для отдельной пробы [11]. Измеряли оптическую плотность при длине 328 нм, в кювете с толщиной слоя 1 см.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было изучено влияние различных способов экстрагирования на выход гидроксикоричных

кислот из травы горлюхи. Расчет содержания гидроксикоричных кислот вели в пересчете на кофейную кислоту (Dr. Ehrenstorfer Cas №331-39-5) как одну из преобладающих в траве горлюхи ястребинковой.

В качестве экстрагентов использовали спирт этиловый 50% и спирт этиловый 70%, т. к. эти спирты максимально извлекают гидроксикоричные кислоты из травы горлюхи ястребинковой (см. таблицу).

Наибольшее содержание гидроксикоричных кислот наблюдается в жидком экстракте, полученном методом перколяции. Это говорит о том, что данный метод является более эффективным для получения жидкого экстракта из травы горлюхи ястребинковой. Таким образом, получили по три серии жидкого экстракта и проводили оценку их качества по ГФ XIV издания. Установили, что жидкий экстракт из травы горлюхи ястребинковой представляет собой прозрачную жидкость зеленовато-коричневого цвета с травянистым запахом. Содержание гидроксикоричных кислот в нем составило  $1,15 \pm 0,12\%$ , установили норму

содержания не менее 0,7%, содержание сухого остатка –  $9,16 \pm 0,36\%$ , установлена норма не менее 8%, спирта этилового –  $50,0 \pm 1,30\%$ , должно быть не менее 45%, содержание тяжелых металлов – не более 0,01%.

## ВЫВОДЫ

1. Установлен оптимальный способ экстрагирования для получения жидкого экстракта из травы горлюхи ястребинковой: метод перколяции с использованием в качестве экстрагента спирта этилового 50%.

2. Проведенный анализ жидкого экстракта, полученный методом перколяции, показал, что он содержит наибольшее количество гидроксикоричных кислот ( $0,72 \pm 0,03\%$  –  $0,77 \pm 0,02\%$ ).

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дубашинская Н.В. Характеристика способов получения экстрактов и их стандартизация (часть II) / Н.В. Дубашинская, О.М. Хишова, О.М. Шимко // Вестник фармации. – 2007. – №2 (36). – С. 70–79.
2. Бубенчикова В.Н. Горлюха ястребинковая – перспективный источник биологически активных веществ / В.Н. Бубенчикова, И.В. Степнова // Фармация и фармакология. – 2018. – Т. 6, №1. – С. 33–46.
3. Бубенчикова В.Н. Жирнокислотный и минеральный состав травы горлюхи ястребинковой (*Picris hieracioides* L.) / В.Н. Бубенчикова, И.В. Степнова // Химия растительного сырья. – 2018. – №1. – С. 113–119.
4. Степнова И.В. Изучение каротиноидов травы горлюхи ястребинковой (*Picris hieracioides* L.) / И.В. Степнова, В.Н. Бубенчикова // V научно-практическая конференция «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного

Таблица

### ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СПИРТА И СПОСОБА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ НА ВЫХОД ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ ИЗ ТРАВЫ ГОРЛЮХИ ЯСТРЕБИНКОВОЙ

Способы экстрагирования	Экстрагент – спирт этиловый, %	Содержание гидроксикоричных кислот, %
Мацерация	50	$0,69 \pm 0,03$
	70	$0,65 \pm 0,03$
Мацерация с перемешиванием	50	$0,64 \pm 0,07$
	70	$0,56 \pm 0,03$
Перколяция	50	$0,77 \pm 0,02$
	70	$0,72 \pm 0,03$

- происхождения в медицине» (15 марта 2017, г. Москва). – М., 2017. – С. 201–203.
5. Флора СССР: в 30 т. / Под ред. В.Л. Комарова. – М. – Л., 1934–1964.
  6. Slovak M. Morphological evaluation of *Picris hieracioides* a (Compositae) in Slovakia / M. Slovak, K. Marhold // *Phyton. (Horn, Austria)*. – 2007. – №47. – P. 73–102.
  7. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Т. 3. Покрывосеменные (двудольные: раздельнолепестные) / И.А. Губанов [и др.]. – М., 2004. – 520 с.
  8. Дикорастущие полезные растения России / Под. ред. А.Л. Буданцева, С.П. Лесиовской. – СПб., 2001. – 663 с.
  9. Шустов В.В. Применение флавоноидов в медицине / В.В. Шустов, Е.И. Терах // XXX Международная научно-практическая конференция «Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки» (7 апр. 2015, г. Новосибирск). – Новосибирск, 2015. – №4 (29). – С. 142–148.
  10. Флавоноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной активности / В.А. Куркин, В.В. Поройков, А.В. Куркина и др. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №2 (2). – С. 517.
  11. Бубенчикова В.Н. Разработка методики количественного определения суммы фенолкарбоновых кислот в траве горюхи ястребинковой (*Picris hieracioides* L.) / В.Н. Бубенчикова, И.В. Степнова, Н.В. Попова // *Вестник Южно-Казахской государственной фармацевтической академии*. – 2017. – Т. 2. – №1 (78). – С. 145–148.
  12. Корочинский А.В. Определение оптимальных условий экстрагирования растительного сырья // *Актуальные проблемы фармацевтической науки и практики*. – Владикавказ, 2014. – С. 251–255.
  13. Государственная фармакопея Российской Федерации: 14-е издание, III том. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/felm/> (дата обращения 11.06.16).

## A COMPARATIVE STUDY OF THE METHODS OF EXTRACTION IN THE DEVELOPMENT OF LIQUID EXTRACT FROM THE HERB OF *PICRIS HIERACIOIDES* L.

**V.N. Bubenchikova, L.S. Novikova, I.V. Stepnova, I.A. Kornilova**

*Kursk State Medical University, Kursk, Russia*

*Picris hieracioides* L. (Asteraceae) is widespread in the areas of Central Chernozem. *Picris hieracioides* L. is used in folk medicine as a choloretic, diuretic and laxative agent. In experimental pharmacological studies revealed antioxidant and anti-inflammatory activity. This work contains material on conducting a comparative study of the methods of extraction: maceration, maceration with mixing, percolation in the development of liquid extract from the herb of *Picris hieracioides* L.

It was established that the optimal method of extraction is the percolation, the optimal extractant is 50% ethyl alcohol. The quality indicators of the liquid extract have been developed.

**Keywords:** *Picris hieracioides* L., liquid extract, maceration, percolation

УДК 615.015.32

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ НАСТОЙКИ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ МАТРИЧНОЙ ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО (*LYCOPUS EUROPAEUS* L.) ТРАВЫ СВЕЖЕЙ

**В.И. Зверева**, аспирант отдела фармацевтической технологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [valentinca1988@mail.ru](mailto:valentinca1988@mail.ru)

**В.В. Бортникова**, канд. биол. наук, вед. научный сотрудник отдела токсикологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [bortnikova.v@yandex.ru](mailto:bortnikova.v@yandex.ru)

**А.Н. Бабенко**, канд. биол. наук, вед. научный сотрудник отдела токсикологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [alexandra.togileva@gmail.com](mailto:alexandra.togileva@gmail.com)

**М.В. Боровкова**, ст. научный сотрудник отдела токсикологии, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [borovkova\\_65@mail.ru](mailto:borovkova_65@mail.ru)

**О.А. Семкина**, канд. фарм. наук, ученый секретарь, зав. научно-организационным отделом ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [semkinaolga@gmail.com](mailto:semkinaolga@gmail.com)

Целью исследования являлось изучение острой токсичности настойки гомеопатической матричной (НГМ) зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) травы свежей. Объект исследования – НГМ, полученная из свежей травы культивируемого зюзника европейского в соответствии с ГФ XIV, ОФС 1.6.2.008.18 «Настойки гомеопатические матричные» по методу 2 с использованием спирта этилового 86% (м/м) при температуре не выше 20°C. Сырье зюзника европейского собрано в 2016 году на экспериментальном поле «Биоколлекции ФГБНУ ВИЛАР». Стандартизацию полученной настойки проводили по следующим показателям: описание, подлинность, микробиологическая чистота, количественное определение. Определение параметров токсичности осуществляли при помощи метода пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона. Установлено, что однократно

введенные дозы НМГ зюзника европейского травы свежей 1700 мг/кг и 1360 мг/кг (по сухому остатку) в желудок мышам и крысам обоего пола не вызывали гибели животных. В соответствии с классификацией токсичности химических веществ, НМГ зюзника европейского травы свежей является малотоксичным веществом.

**Ключевые слова:** *Lycopus europaeus* L., настойка гомеопатическая матричная, мыши, крысы, острая токсичность

Зюзник европейский (*Lycopus europaeus* L.) – многолетнее травянистое растение семейства губоцветных (Lamiaceae), встречается на территории России и других европейских стран. Трава растения содержит различные классы биологически активных веществ (БАВ): орто-дигидроксифенолы (кофейная кислота,

этиловый эфир кофейной кислоты, розмариновая кислота, метиловый эфир розмариновой кислоты, лютеолин, протокатеховый альдегид, 5, 3', 4' – тригидрокси-6,7-димитоксифлавоны, метиловый эфир лютеолин-7-глюкуронозида, этиловый эфир лютеолин-7-глюкуронозида); другие фенолы (этиловый эфир апигенин-7-глюкуронозида), нефенольные соединения (мезоинозит) [1–4]. Извлечения из зюзника европейского активно используют в традиционной медицине для лечения гипертиреозных состояний, а также как успокаивающее, кровоостанавливающее и болеутоляющее средство при неврозах, бессоннице, головных болях, болях в области желудка и маточных кровотечениях [5,6]. Если обратиться к мировому опыту применения травы зюзника европейского, то лекарственные средства на его основе сегодня можно встретить на фармацевтическом рынке ряда стран Европы (Германия, Австрия, Швейцария, Франция и др.) и Америки. В основном это гомеопатические препараты, представляющие собой жидкий экстракт из травы зюзника европейского в виде капель для приема внутрь (в том числе и настойки гомеопатической матричной), а также сухой экстракт травы зюзника европейского в форме таблеток для приема внутрь. Монография на зюзник европейский как источник лекарственного растительного сырья для получения гомеопатических лекарственных средств включена в Немецкую гомеопатическую фармакопею [7].

Признание гомеопатии как одного из перспективных направлений практического здравоохранения Российской Федерации послужило толчком к развитию отечественного гомеопатического производства. Введение определения гомеопатических лекарственных средств в федеральном законе №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», появление в составе Государственной фармакопеи XIV издания подраздела «Гомеопатические лекарственные средства», в состав которого

входят фармакопейные статьи на гомеопатические фармацевтические субстанции, а также проведение в Москве 9–12 апреля 2018 года Международного научного гомеопатического конгресса, организованного Международной медицинской гомеопатической лигой (LMHI), послужит новым витком развития данного направления в РФ [8,9]. Однако, несмотря на наметившиеся тенденции, номенклатура гомеопатических средств невелика и не удовлетворяет запросам практики [10,11]. В связи с этим актуальной является разработка отечественных гомеопатических лекарственных препаратов.

В ФГБНУ ВИЛАР на основе зюзника европейского травы свежей разработано гомеопатическое средство в виде настойки матричной. Согласно литературным данным и собственным фитохимическим исследованиям, антитиреозные свойства препарата определяют продукты окисления орто-дигидроксифенолов (розмариновая и кофейная кислоты и их эфиры, производные лютеолина) под действием катехолоксидазы (ферментативное окисление) или солей марганца, меди, цинка (химическое окисление) [3,4].

Одним из этапов разработки гомеопатических средств является экспериментальное изучение их токсичности при однократном введении.

**Целью** нашего исследования являлось изучение острой токсичности настойки гомеопатической матричной (НМГ) зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) травы свежей для регистрации препарата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – НГМ, полученная из свежей травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.), собранная в июле в фазу цветения растения (2016 г.) и приготовленная по методу 2 Государственной фармакопеи XIV

издания, ОФС 1.6.2.008.18 «Настойки гомеопатические матричные». Стандартизацию полученной настойки проводили по следующим показателям: описание, подлинность, микробиологическая чистота, количественное определение, плотность, сухой остаток, тяжелые металлы.

*Описание.* По внешнему виду НГМ зюзника европейского травы свежей представляет собой прозрачную жидкость темно-коричневого цвета со специфическим запахом.

*Подлинность.* На хроматограмме испытуемого раствора НГМ зюзника европейского травы свежей наблюдаются светящиеся зоны светло-голубого цвета на уровне зон раствора СО розмариновой кислоты с  $R_f$  около 0,33. Сухой остаток – 3,4%. Плотность НГМ зюзника европейского травы свежей составляет от 0,9350 до 0,9420. Содержание тяжелых металлов не превышает 0,001%.

*Микробиологическая чистота.* В 1 мл НГМ зюзника европейского травы свежей содержится менее 10<sup>4</sup> аэробных бактерий, менее 10<sup>2</sup> грибов, при отсутствии бактерий *Escherichia coli*, *Salmonella* и *Staphylococcus aureus* (категория 3. Б).

**Количественное определение.** Содержание суммы фенольных соединений в НГМ зюзника европейского травы свежей в пересчете на розмариновую кислоту при длине волны  $327 \pm 2$  нм не менее 0,3%.

Исследование острой токсичности выполнено на 30 мышах линии BALB/c (самцы и самки) с массой тела 20 г и на 30 крысах Wistar (самцы и самки) с массой тела 200 г. Эксперименты на животных проведены в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей и «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012 г.) [12,13]. Протокол эксперимента был одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

*Подготовка препарата для введения.* Концентрация спирта этилового в НГМ зюзника европейского травы свежей составляла 40% (по объему), сухой остаток – 3,4%. Для изучения острой токсичности НГМ предварительно деалкоголизировали на роторном испарителе и доводили водой до первоначального объема. Рабочий раствор не содержал этанола.

*Дозы и способ введения.* НГМ зюзника европейского травы свежей вводили в желудок мышам и крысам одно- или двукратно при помощи металлического зонда в объемах 0,5 и 1,0 мл на мышь и 5,0 и 10 мл на крысу. Длительность наблюдения за лабораторными животными составляла 14 дней. В ходе эксперимента следили за их поведением, внешним видом, двигательной активностью, реакцией на внешние раздражители и гибелью. Определение параметров токсичности исследуемой настойки осуществляли при помощи метода пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При однократном введении НГМ зюзника европейского травы свежей в желудок мышам-самцам и самкам в дозе 10 мл/кг (340 мг/кг по сухому остатку) через 5 минут после введения у них наблюдали снижение двигательной активности, одышку, сонливость. Эти симптомы сохранялись в течение 20–25 мин., после чего животные были активны, охотно поедали корм, адекватно реагировали на внешние раздражители. Через 5 минут после введения НГМ зюзника европейского травы свежей мышам обоего пола в дозах 25 мл/кг и 50 мл/кг (850 и 1700 мг/кг по сухому остатку соответственно) регистрировали аналогичные симптомы острой интоксикации, описанные выше, кроме того, дополнительно у животных отмечали гиперемию сосудов ушных раковин и хвоста. Через

60 минут симптомы острого отравления исчезали, животные становились активными. Гибели мышей от введения испытанных доз в течение 14 суток не наблюдали.

При одно- и двукратном введении НГМ зюзника европейского травы свежей в желудок крысам-самцам и самкам в дозах 10, 20 и 40 мл/кг (340, 680 и 1360 мг/кг по сухому остатку соответственно) отмечали снижение двигательной активности, одышку и сонливость. Указанные симптомы острой интоксикации у крыс обоего пола были менее выражены, чем у мышей. Через 30 минут симптомы острого отравления исчезали. Гибели крыс-самцов и самок не зарегистрировано.

Таким образом, при изучении острой токсичности НГМ зюзника европейского травы свежей не установлены показатели ЛД<sub>50</sub>, так как введенные дозы исследуемой настойки в желудок мышам и крысам не вызывали гибели животных. Не отмечено различия в чувствительности животных к действию НГМ в зависимости от вида и пола. В соответствии с классификацией токсичности химических веществ по ГОСТ 12.1.007-76, НГМ зюзника европейского травы свежей является малотоксичным веществом [14]. Полученные результаты позволяют рекомендовать НГМ зюзника европейского травы свежей для регистрации.

## ВЫВОДЫ

1. При одно- и двукратном внутрижелудочном введении мышам и крысам обоего пола НГМ зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) травы свежей в дозах до 1700 мг/кг (в пересчете на сухой остаток) не вызывала гибели животных, в связи с чем не установлены показатели ЛД<sub>50</sub>.

2. В соответствии с классификацией токсичности химических веществ по ГОСТ 12.1.007-76, НГМ зюзника европейского травы свежей является малотоксичным веществом.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Winterhoff H., Gumbinger H.G., Sourgents H. // *Planta medica*, 1988, v. 54, №2. – P. 101.
2. Nahrstedt A., Albrecht M., Wray V., Gumbinger H.G., John M., Winterhoff H., Kemper F.H. // *Planta medica*, 1990, v. 56, №4. – P. 395.
3. Шелухина Н.А., Савина А.А., Шейченко В.А., Сокольская Т.А., Быков В.А. Изучение химического состава зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – Москва, 2010. – Вып. 11. – С. 7–11.
4. Шелухина Н.А., Савина А.А., Шейченко В.А., Осипов В.И., Сокольская Т.А., Быков В.А., Лаская О.Ф. Изучение химического состава травы зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – Москва, 2011. – Вып. 3. – С. 6–9.
5. Кьюсов П.А. Полный справочник лекарственных растений. – М.: ЭКСМО. 2011. – 551 с.
6. Зверева В.И., Семкина О.А., Грибкова Е.И. и др. Обоснование целесообразности использования экстракта травы зюзника европейского с целью разработки пероральных лекарственных форм // *Сб. науч. трудов Второй научно-практической конференции «Молодые ученые и фармация XXI века»*. – М.: ФГБНУ ВИЛАР. 2014. – С. 256–261.
7. German Homeopathic Pharmacopoeia, GHP. Volume 2. Monographs E-Z, 2000.
8. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств». – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/> [Дата обращения: 03.02.2019].
9. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания (т. 1, 2, 3, 4) [Электронный ресурс]. – Москва, 2018. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml>. [Дата обращения: 03.02.2019].
10. Аллен Х.К. Основные показания к назначению и характеристики гомеопатических

- препаратов и нозодов со сравнением их патогенезов. – Смоленск: Гомеопатическая фармация, 1996. – С. 388.
11. Назарова Е.А., Тертичная Ю.М., Савина А.А. Перспективы создания лекарственных средств на основе растительного сырья, обладающего тиреотропным действием // От растения к препарату: традиции и современность: Сб. науч. трудов Всероссийской конференции, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.И. Шретера. – М.: Щербинская типография, 2014. – С. 33–39.
  12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). – Strasbourg. 1986.
  13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
  14. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Хим.-фарм. журнал. – 2003. – Т. 37. – №3. – С. 32–34.

## STUDY OF TOXICITY OF HOMEOPATHIC MATRIX TINCTURE OF FRESH HERB OF *LYCOPUS EUROPAEUS* L.

**V.I. Zvereva, V.V. Bortnikova, A.N. Babenko, M.V. Borovkova, O.A. Semkina**

*Federal State Budgetary Institution «All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants»*

*Lycopus europaeus L. is a perennial herbaceous plant of the family Labiatae (Lamiaceae) with a wide habitat area. The aim of our study was to research the acute toxicity of the homeopathic matrix tincture (HMT) of *Lycopus europaeus L. fresh herb*. The object of study – HMT derived from fresh herb cultivated *Lycopus europaeus L. in accordance with the State Pharmacopoeia XIV, General pharmacopoeial article 1.6.2.008.18 «Homeopathic matrix tincture» method 2 with the use of ethanol 86% (m/m) at a temperature not higher than 20°C. The raw material of *Lycopus europaeus L. collected in 2016 on the experimental field of «Biomolecule GNU VILAR».* Standardization of the obtained tincture was carried out according to the following parameters: description, authenticity, microbiological purity, quantitative determination. Determination of toxicity parameters was carried out using the method of probit analysis for Litchfield and Wilcoxon. It is established that once the administered dose of HMT *Lycopus europaeus L. fresh herb 1700 mg/kg and 1360 mg/kg (dry residue) into the stomach of mice and rats of both sexes did not cause death of animals. In accordance with the classification of toxicity of chemicals HMT *Lycopus europaeus L. fresh herb is a low toxic substance.****

**Keywords:** *Lycopus europaeus L., homeopathic matrix tincture, mice, rats, acute toxicity*

### Уважаемые читатели!

В номере № 3 (25) 2019 в статье «Оценка радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья в Центральном Черноземье на примере травы полыни горькой» была допущена опечатка. Правильным следует считать следующий коллектив авторов: Н.А. Дьякова, С.П. Гапонова, А.И. Сливкина. Приносим свои извинения.

УДК 616.24:616.248:615.234

## ОЦЕНКА КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**В.В. Архипов**, доктор мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (ФГБОУ ДПО РМАНПО), г. Москва, 777@startmail.com

**И.Б. Захарова**, канд. мед. наук, медицинский советник отдела клинических исследований и пострегистрационного мониторинга Российской общественной организации инвалидов «Здоровье человека» (РООИ «Здоровье человека»), г. Москва, zakharova@humanhealth.ru

**И.В. Тихоновская**, руководитель отдела клинических исследований и пострегистрационного мониторинга Российской общественной организации инвалидов «Здоровье человека» (РООИ «Здоровье человека»), врач акушер-гинеколог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (ФГБНУ НИИ МТ), г. Москва, tikhonovskaya@humanhealth.ru

Цель исследования заключалась в оценке распространенности фенотипов бронхиальной астмы (БА) с преимущественным поражением малых дыхательных путей (ППМДП), определении доли пациентов с сочетанием БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также влияния ХОБЛ и фенотипов БА с ППМДП на уровень контроля приступов БА в условиях реальной клинической практики регионов Российской Федерации. Посредством использования альтернативных терапевтических опций, включающих варианты комбинаций ингаляционной терапии, применение свободных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих  $\beta$ 2-агонистов (ДДБА), обычных и экстрамелкодисперсных ингаляторов и режима поддерживающей и облегчающей симптомы терапии (MART), оценивалось влияние на уровень контроля БА. Доли пациентов с хорошим уровнем контроля БА и отсутствием контроля над клиническими проявлениями астмы определялись в соответствии с критериями Global Initiative for Asthma (GINA), Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Кроме

того, в ходе заполнения пациентами опросника Asthma Control Questionnaire (ACQ) выявлялась степень уровня контроля на БА. В дополнение к этому посредством теста TAI-10 определялась приверженность пациентов к терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, БА с преимущественным поражением малых дыхательных путей (ППМДП), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС),  $\beta$ 2-агонисты длительного действия (LABA), MART-терапия

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний дыхательных путей. Основной целью терапии БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием. В клинических исследованиях приемлемый уровень контроля достигается более чем у 70% пациентов с БА [5], особенно на терапии современными фиксированными комбинациями ингаляционных ГКС (иГКС) с  $\beta$ 2-агонистами длительного действия (LABA) [6]. Однако в исследованиях, выполненных в условиях реальной клинической

практики, примерно половина больных не контролируют или плохо контролируют БА. Например, в исследовании Demoly P. [7], проведенном в пяти европейских странах в 2006–2010 гг., лишь у 43–47% пациентов был достигнут контроль над БА, причем доля больных, хорошо контролирующих БА, достоверно не изменилась за 5 лет наблюдения. Исследование, проведенное в США в 2008–2010 гг., также выявило недостаточный уровень контроля, высокую потребность в применении ингаляционных препаратов для купирования симптомов и частые обострения в американской популяции пациентов [8]. А в странах Западной Европы в текущем десятилетии доля пациентов с хорошим контролем над астмой оценивалась на уровне 44–55% [9, 10].

По мнению исследователей, плохой контроль над БА во многом связан с восприятием терапии астмы пациентами. Одни из них принимают препараты лишь при необходимости, считая ощущения симптомов нормальным явлением, имеют недостаточную осведомленность об особенностях терапии астмы или проявляют излишнюю настороженность в отношении риска развития нежелательных реакций. Другие не замечают преимуществ терапии, используя неправильную технику ингаляций или в силу забывчивости пропускают прием дозы препарата. Осложняет лечение заболевания негативное восприятие пациентами терапии ИГКС, высокая стоимость лечения или неудобный режим дозирования препаратов [11].

В последнем крупном российском исследовании по оценке уровня контроля БА в условиях реальной клинической практики (НИКА), выполненном почти 10 лет назад, участвовали 1000 пациентов из 26 амбулаторных лечебных учреждений 12 городов РФ [12]. С того времени столь крупных исследований по оценке уровня контроля над астмой в России не проводилось. Исследование НИКА, как и большинство аналогичных исследований за рубежом, имело несколько типичных ограничений. В частности,

в исследование не включались пациенты с сочетанием БА и ХОБЛ [13]. Между тем, по данным проведенного в РФ эпидемиологического исследования, примерно у 13% пациентов с ХОБЛ ставится диагноз БА [14]. Уровень контроля над астмой у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ никогда не представлялось возможным удовлетворительно оценить, поскольку такие пациенты обычно не включаются в клинические и эпидемиологические исследования. Наряду с этим не была изучена распространенность других фенотипов БА, в частности, связанных с преимущественным поражением малых дыхательных путей. В то же время астма с преимущественным поражением малых бронхов является актуальной клинической проблемой [15] и требует использования специализированных лечебных подходов, в том числе назначения ИС в виде экстрамелкодисперсных ингаляционных препаратов [16]. В опубликованных в 2013 г. в РФ «Согласованных рекомендациях по обоснованию выбора терапии БА и ХОБЛ с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей» авторы отнесли к фенотипам БА с преимущественным вовлечением малых дыхательных путей клинические ситуации: БА, трудную для контроля, с частыми обострениями (два и более обострений в год); БА у курильщиков и бывших курильщиков; сочетание БА и ХОБЛ; БА у пожилых людей; БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, а также БА с функциональными признаками поражения малых дыхательных путей, подтвержденными при спирометрии, бодиплетизмографии или компьютерной томографии легких [17]. Распространенность фенотипов БА с преимущественным поражением малых дыхательных путей (ППМДП) в России целенаправленно еще не изучалась.

В последние годы в клинической практике применяются новые лекарственные препараты и терапевтические подходы, в том числе подразумевающие самостоятельную интенсификацию противовоспалительной

терапии пациентом при нарастании симптомов, – например, режим базисной и симптоматической терапии единым ингалятором MART (maintenance and reliever therapy). Эффективность этого подхода не была должным образом оценена в условиях реальной медицинской практики в нашей стране.

И в научном плане, и с учетом планирования и оказания практической помощи пациентам в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями представлялось крайне актуальной задачей проведение нового многоцентрового исследования с максимально широкой выборкой пациентов, включая больных с сочетанием БА и ХОБЛ и больных с преимущественным поражением малых дыхательных путей (ППМДП).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа является одномоментным исследованием в условиях реальной клинической практики. Исследование проводилось на базе амбулаторно-поликлинических учреждений. В нем приняли участие 124 врача-исследователя из 22 городов РФ.

Больные включались в исследование в ходе посещения ими амбулаторных лечебных учреждений независимо от повода обращения к врачу. В исследование и анализ включались пациенты с установленным не менее одного года назад до включения в настоящее исследование диагнозом БА, подтвержденным первичной медицинской документацией. Участники исследования должны были предоставить информированное согласие на участие в исследовании и обработку их данных.

В ходе наблюдения проводились только неинвазивные исследования в рамках стандартов, существующих в рутинной клинической практике. Проводился одномоментный сбор жалоб, анамнестических данных и анкетирование пациентов (анкеты *Asthma Control Questionnaire*

(ACQ-5) и TAI-10). Полученные в ходе опроса пациентов сведения, в том числе данные о количестве умеренных и тяжелых обострений за последние 12 месяцев, заносятся в индивидуальную регистрационную карту (ИРК). Также, в ИРК вносились результаты спирометрического исследования, выполненного не ранее одного месяца до даты визита пациента и включающего определение ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и прирост величины ОФВ<sub>1</sub> после пробы с бронхолитиком, а также результаты общего анализа крови, выполненного в последние 6 месяцев до визита. В ИРК указывались лекарственные препараты, принимаемые пациентом для лечения БА, потребность в ингаляциях препаратов для купирования симптомов заболевания.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных пакетов программ Statistica (V7.0) и SPSS Statistics (V24.0) или <http://medstatistic.ru/calculators/calchi.html> в зависимости от задач. Для обработки данных использовались методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность осуществлялась при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Сравнение выборок производилось с применением t-критериев Стьюдента, U-критерия Манна – Уитни и T-критерия Уилкоксона. Взаимосвязь параметров выявлялась с помощью методов корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Анализ различия частот признаков в независимых группах выполнялся с использованием критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Характеристика участников исследования*

В рамках исследования статистически обработана 3921 анкета пациентов. Средний возраст пациентов в исследуемой популяции составил  $52,3 \pm 15,9$  года, 36% популяции составляли мужчины (средний возраст – 50,3 года) и 64% – женщины (сред-

ний возраст – 53,5 года). Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) в общей популяции пациентов составил  $27,2 \pm 5,05$  кг/м<sup>2</sup>.

Большая часть респондентов – 2621 (68%) – никогда не курили. Число бывших курильщиков составило 742 (19%), курили на момент проведения исследования 508 больных (13%). Средний стаж бывших курильщиков составил 19,0 пачко-лет. У респондентов, сообщивших, что на момент проведения исследования курят, стаж курения в среднем составил 25,7 пачко-лет.

Из всех пациентов 2116 по социальному статусу относились к работающим, не имели вредных условий труда (в том числе и ранее работавшие) – 3413 (87%). Среди участников исследования у 3281 (84%) имелась только БА, еще у 610 (16%) участников – сочетание БА и ХОБЛ. Средняя длительность заболевания БА 13,4 года, средняя длительность заболевания ХОБЛ 7,7 года.

У большей части пациентов – 2377 (62%) – дебют БА произошел в возрастном промежутке 18–50 лет, у 962 (25%) – до 18 лет и в 515 случаях (13%) – старше 50 лет. На непереносимость аллергенов, доказанную аллерготестами, и особенности течения БА (*наличие аллергии, непереносимости аспирина, преобладание ночных симптомов БА, возникновение обострений БА на фоне ОРВИ*) указали 1748 (59%) респондентов.

У 1171 пациента отмечалась БА с преобладанием ночных симптомов, жалобы на изжогу и/или гастроэзофагальный рефлюкс отмечали 886 человек, полипы полости носа были диагностированы в 576 случаях.

Из сопутствующей патологии у 1759 (44,9%) пациентов отмечался аллергический ринит, у остальных 2162 пациентов имелась разного характера коморбидная патология, в том числе ИБС – у 647, сахарный диабет – у 287, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – в 79 случаях, артрит суставов кисти – у 114 респондентов.

У больных отмечались факторы риска поражения мелких дыхательных путей: курение у 32% больных, сочетание астмы и ХОБЛ у 16% больных, фиксированная обструкция (ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7) у 27,2% пациентов. По оценке врачей, контроль (эффективность лечения) над астмой распределялся следующим образом:

- контролируемая БА – 725 (19%) случаев;
- частично контролируемая – 1951 (51%) случаев;
- неконтролируемая астма – 1160 (30%) случаев.

Оценка по опроснику ACQ-5 показала, что в значительном числе наблюдений врачи неправильно оценивают контроль над астмой у своих больных, в частности недооценивают число больных с неконтролируемой астмой (см. таблицу).

Доля больных с контролем над астмой зависела от проводимой терапии. Максимальное число пациентов с БА, полностью контролирующей астму, отмечалось в группе, где была назначена терапия в режиме MART, – 49,6% больных с контролируемой астмой. Среди больных, которым были назначены комбинации ИГКС/LABA в средней и высокой

Таблица

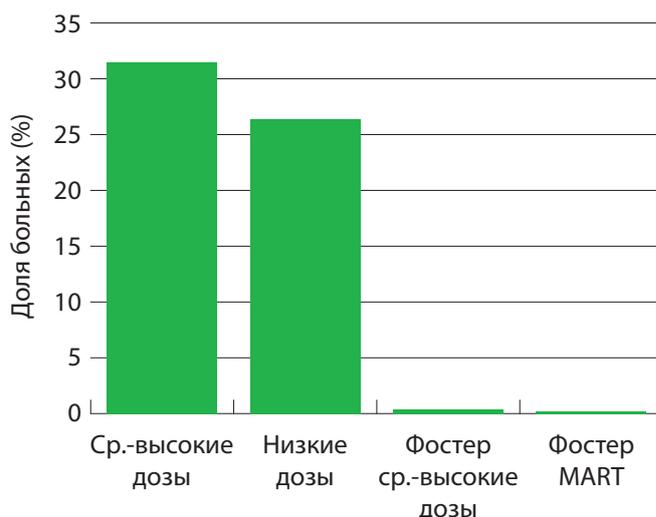
#### ОЦЕНКА КОНТРОЛЯ НАД АСТМОЙ, ПО МНЕНИЮ ВРАЧЕЙ И ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ASTHMA CONTROL QUESTIONNAIRE (ACQ-5)

	Доля больных с различным уровнем контроля, в % к общему числу	
	Мнение врачей	Оценка по ACQ-5
Контролируемая БА	19	20
Частично контролируемая	51	19
Неконтролируемая астма	30	61

дозе (в обычном режиме поддерживающей терапии), контролируемое течение БА отмечалось у 22,8% и 20,8% соответственно. Также больные, которым ИГКС/LABA были назначены в виде экстрамелкодисперсного ингалятора, имели лучшие показатели контроля над астмой по сравнению с обычными ингаляторами.

В рамках исследования проводилась оценка основных параметров, относящихся к особенностям контроля над заболеванием. Оказалось, что за год, предшествующий включению в исследование, 25,1% участников имели госпитализации по поводу астмы, 37,5% пропустили работу из-за обострений астмы, 37,6% были вынуждены вызывать скорую помощь из-за обострений БА.

Возникновение нежелательных реакций, предположительно, связанных с терапией ИГКС (фарингит, кандидоз полости рта, осиплость голоса), отмечалось у 23% пациентов. Средние и высокие дозы ИГКС вызывали нежелательные реакции (НР) у 31,3% пациентов, низкие дозы – у 26,2%. Частота НР была минимальной (0,44%) при использовании экстрамелкодисперсных препаратов,

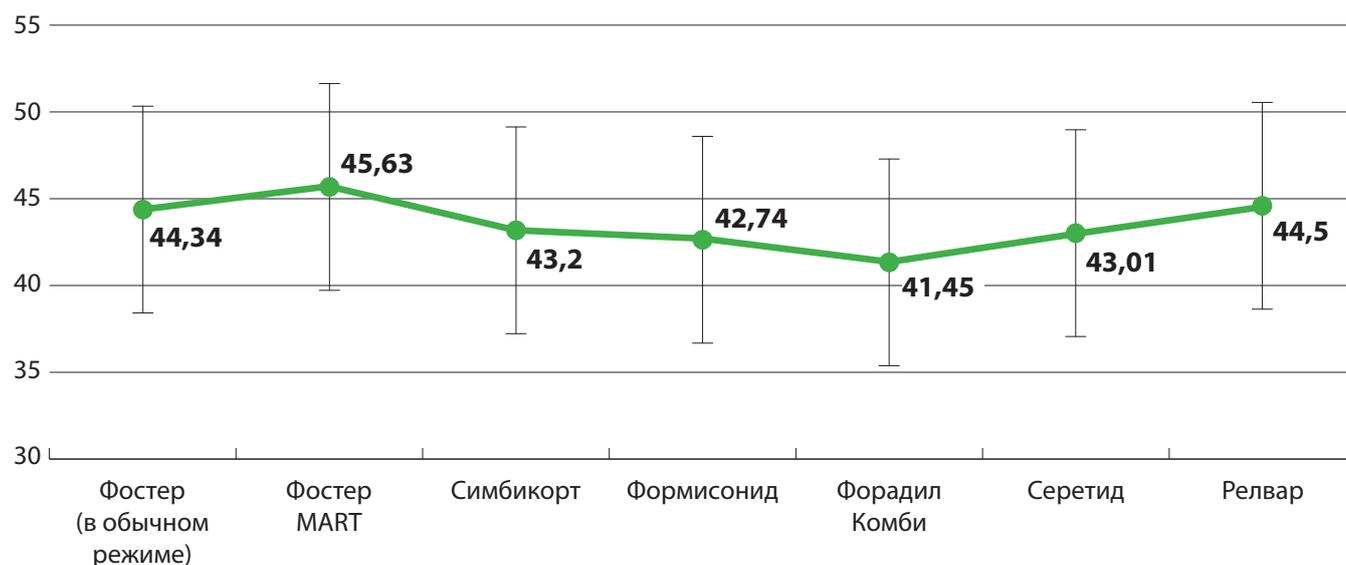


**РИС. 1.** Доля пациентов с нежелательными реакциями на терапии ИГКС

а именно – экстрамелкодисперсного аэрозоля беклометазона дипропионат + формотерол (Фостер®, «Къези Фармацевтичи» С.п.А., Италия), в средних и высоких дозах. На MART-терапии единым ингалятором в виде препарата Фостер® HP развивались с самой низкой частотой – 0,22% (см. рис. 1).

У 1339 (34,67%) из 3862 пациентов обострений заболевания за последний год не отмечалось. На обострения средней тяжести указали

**Ср. балл TAI ( $\pm$ CD) в зависимости от проводимой в настоящий момент терапии**



**РИС. 2.** Приверженность к терапии в зависимости от применяемого препарата на момент исследования по опроснику TAI

2130 респондентов, на тяжелые обострения – 176 пациентов. Средняя частота обострений средней тяжести за год составила 1,7 и тяжелых обострений – 1,5 случая в год.

Тест на приверженность к терапии TAI, где 50 баллов – полная приверженность; 45–49 баллов – промежуточная и <45 баллов – отсутствие приверженности, показал промежуточную приверженность к терапии пациентов на препарате Фостер® в режиме MART. Близкие показатели теста отмечались на Релваре. Полную приверженность к терапии ни один из препаратов не продемонстрировал (см. рис. 2).

## ВЫВОДЫ

Оценка пациентов, получающих терапию астмы в реальных условиях амбулаторно-поликлинических учреждений нашей страны, выявила низкую долю больных с хорошим контролем над заболеванием. У значительного числа больных течение астмы осложнено коморбидными заболеваниями или факторами риска поражения мелких дыхательных путей. Кроме того, большинство больных имели обострения БА за последний год и/или НР, связанные с проводимой терапией. При этом лучший контроль над заболеванием отмечался у больных, получавших экстрамелкодисперсные комбинации, комбинации и препараты для приема в режиме MART.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R: *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report // Allergy.* – 2004. – V. 59. – 469–478.
2. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention // 2018. Available from: www.ginasthma.org*
3. Martinez F.D., Vercelli D. *Asthma // Lancet.* – 2013. Oct. 19; 382 (9901). – P. 1360–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61536-6.
4. Reddel H.K., Bateman E.D., Becker A., et al. *A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control // Eur. Respir. J.* – 2015. Sep. – V. 46 (3). – P. 622–39. doi: 10.1183/13993003.00853-2015.
5. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., et al. *Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // Am.J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2004 Oct 15. – V. 170 (8). – P. 836–44 // Epub. – 2004 Jul 15.
6. Aalbers R., Vogelmeier C., Kuna P. *Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention // Respir. Med.* – 2016. Feb; – V. 111. – P. 1–7. doi: 10.1016/j.rmed.2015.11.002.
7. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. *Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years // Eur. Respir. Rev.* – 2012 Mar 1. – V. 21 (123). – P. 66–74. doi: 10.1183/09059180.00008111.
8. Slejko J.F., Ghushchyan V.H., Sucher B., et al. *Asthma control in the United States, 2008–2010: indicators of poor asthma control // J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014 Jun. – V. 133 (6). – P. 1579–87. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.028.
9. Price D., Fletcher M., van der Molen T. *Asthma control and management in 8000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey // NPJ Prim. Care. Respir. Med.* – 2014 Jun 12. – V. 24. – P. 14009.
10. Braido F., Brusselle G., Guastalla D., et al. *Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study // Respir. Res.* – 2016 May 14. – V. 17 (1). – P. 51. doi: 10.1186/s12931-016-0374-z.

11. Chapman K.R., Hinds D., Piazza P., et al. Physician perspectives on the burden and management of asthma in six countries: The Global Asthma Physician Survey (GAPS) // *BMC Pulm. Med.* – 2017. – Nov 23. – V. 17 (1). – P. 153. doi: 10.1186/s12890-017-042-5.
12. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // *Пульмонология.* – 2011. – №6. – С. 87–93.
13. Uchida A., Sakaue K., Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO) // *Allergol. Int.* – 2018 Mar 15. pii: S1323-8930 (18) 30006-6. doi: 10.1016/j.alit.2018.02.002.
14. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravitlles M., et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial // *Int.J. COPD.* – 2017. – V. 12. – P. 1–8.
15. Contoli M., Santus P., Papi A. Small airway disease in asthma: pathophysiological and diagnostic considerations // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2015 Jan. – V. 21 (1). – P. 68–73. doi: 10.1097/MCP.000000000000122.
16. Usmani O.S. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2015 Jan. – V. 21 (1). – P. 55–67. doi: 10.1097/MCP.000000000000115.
17. Авдеев С.Н., Айсанов З. П., Архипов В.В. с соавт. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* – 2013. – №2. – С. 15–26.

## CONTROL ASSESSMENT OVER ASTHMA IN THE RUSSIAN FEDERATION

V.V. Arkhipov<sup>1</sup>, I.B. Zakharova<sup>2</sup>, I.V. Tikhonovskaya<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy Continuing Professional Education, Moscow Russia

<sup>2</sup> Russian public organization of persons with disabilities «Human Health», Moscow Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Occupational Medicine named after academician N.F. Izmerov, Moscow Russia

The purpose of this study was to estimate the epidemiological data concerning of the small airway-predominant damage phenotype of asthma, to determine the patient's share with a combination of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as the influence of COPD and the small airway-predominant damage phenotype of asthma on the level of asthma attacks control in the terms of the real clinical practice by Russian Federation regions. The effect on asthma control was evaluated by the using of the alternative therapeutic options, including some variants of inhalation therapy combinations, free combinations of ICS and LABA, conventional and extra-fine dispersed inhalers and MART therapy regime. The patient's shares with well-controlled (WC) asthma and uncontrolled asthma was estimated according to Global Initiative for Asthma (GINA) criteria, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. In addition, the control level on asthma was determined during the filling by the patients the Asthma Control Questionnaire (ACQ). The adherence of patients to therapy was determined by using the TAI-10 test.

**Keywords:** asthma bronchial (BA), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma with the small airway-predominant damage phenotype of asthma, an inhaled corticosteroid (ICS) and a long-acting beta-2 agonist (LABA), maintenance and reliever therapy (MART)



# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

## ВНИМАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД

- Эффективное снижение гликемии в зависимости от исходных показателей каждого пациента<sup>1</sup>**
- Длительное удержание гликемического контроля<sup>2</sup>**
- Благоприятный профиль кардиологической безопасности<sup>3</sup>**



- Випидия®**  
12,5 мг или 25 мг  
1 таблетка  
1 раз в сутки
- Випдомет®**  
12,5 мг/1000 мг  
12,5/500 мг  
2 раза в сутки



1. Сахарный диабет, 2018;21(5):436. 2. Del Prato S, et al. Diabetes Obes. Metab. 2014; 16: 1239-1246. 3. Witte W. B., et al. N Engl J Med. 2013; 369: 1327-1335.

**Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата:** ВИПИДИЯ®, РУ № ЛП-002644 от 01.06.2017. **МНН:** алоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5, 25 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа — для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; у взрослых в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Випидия® составляет 25 мг один раз в сутки в качестве монотерапии, или в дополнение к метформину, тиазоли - диндиону, производным сульфонилмочевины или инсулину, или в качестве трехкомпонентной комбинации с метформинном, тиазолидинионом или инсулином. Препарат Випидия® может приниматься независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. При назначении в дополнение к метформину или тиазолидиниону дозу последних препаратов следует оставить без изменения. При комбинировании препарата Випидия® с производным сульфонилмочевины или инсулином дозу последних целесообразно уменьшить для снижения риска развития гипогликемии. В связи с риском развития гипогликемии следует соблюдать осторожность при назначении трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформинном и тиазолидинионом. Эффективность и безопасность алоглиптина при приеме в тройной комбинации с метформинном и производным сульфонилмочевины окончательно не установлены. Пациентам с легкой почечной недостаточностью коррекция дозы препарата Випидия® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести доза препарата Випидия® составляет 12,5 мг один раз в сутки. Алоглиптин не изучался у пациентов, проходящих перитонеальный диализ. Не требуется коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не требуется коррекция дозы препарата Випидия® у пациентов старше 65 лет. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к алоглиптину или к любому вспомогательному веществу или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс III-IV); тяжелая печеночная недостаточность (на основании данных о применении); **Побочное действие (часто):** головная боль, боль в эпигастральной области, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, зуд, сыпь, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: острый панкреатит в анамнезе. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. В комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином. Прием трехкомпонентной комбинации препарата Випидия® с метформинном и тиазолидинионом. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

**Сокращенная информация по назначению. Торговое название препарата:** ВИПДОМЕТ®, РУ № ЛП-004576. **МНН:** Алоглиптин+метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2-го типа: у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам; у пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформинном, или в качестве замены у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформинном и алоглиптином в виде монопрепаратов; комбинированная терапия: в комбинации с пiogлитазоном, когда терапия метформинном и пiogлитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии; в комбинации с инсулином, когда терапия инсулином и метформинном не приводит к адекватному контролю гликемии. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь. Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой. В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить. Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформинном: рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принятой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформинном и пiogлитазоном в максимальной переносимой дозе: препарат Випдомет® назначают в дополнение к пiogлитазону, при этом принимаемая доза пiogлитазона должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® — 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принятой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки. При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения применяемых доз метформина или пiogлитазона. В качестве замены у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монопрепаратов: суточная доза алоглиптина и метформина в составе препарата Випдомет® должна соответствовать суточной дозе алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет® должна быть снижена в 2 раза, поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной. Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимальной переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® должна обеспечивать прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки и прием метформина в ранее принятой дозе. Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Випдомет® составляет 2 таблетки. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания:** гиперчувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4-ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек; сахарный диабет 1-го типа; любой тип острого метаболического ацидоза; лактоацидоз (в том числе и в анамнезе); диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома; почечная недостаточность средней или тяжелой степени (Клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском нарушения функции почек: дегидратация (потеря веса, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, спазмы, инфекции почек, бронхолегочная обструкция); клинически выраженные проявления острого и хронического заболеваний/состояний, которые могут приводить к тяжелой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение голодородной диеты (менее 1000 ккал/сут); применение в течение 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; беременность и период грудного вскармливания; возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. **Побочное действие (очень часто и часто):** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, нарушение вкуса (металлический привкус во рту), боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, гастрит, зуд, сыпь, гипогликемия в случае совместного применения с препаратами, содержащими сульфонилмочевину или инсулин. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью:** у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; применение препарата Випдомет® в комбинации с пiogлитазоном; у пациентов с панкреатитом в анамнезе. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.  
ООО «Тakeda Фармасьютикалс». Адрес: 119048, г. Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1  
Тел.: 8 (495) 933 55 11, факс: 8 (495) 502 16 25; www.takeda.com.ru  
Дата выхода рекламы: сентябрь 2019.  
RU/VIP/0719/0001



РУ/АЛО/0719/0001-01\_04.2019.019



**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, 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**



# 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, Пешуминский 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, Пешуминский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru

# Я живу!



**ЭЛИЗАРИЯ**<sup>®</sup>  
ЭКУЛИЗУМАБ

- **Первый биоаналог экулизумаба\***
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента\*
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией\*
- Улучшает качество жизни пациентов\*



**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария<sup>®</sup>.** Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария<sup>®</sup> сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария<sup>®</sup> показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария<sup>®</sup> 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария<sup>®</sup> на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария<sup>®</sup> каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария<sup>®</sup> 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария<sup>®</sup> на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария<sup>®</sup> каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария<sup>®</sup> определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, 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 Элизария<sup>®</sup> перед его назначением.  
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
\*Отчет о клиническом исследовании III фазы, N° ECU-PNH-III, 2018. – 285 с.

АО «ГЕНЕРИУМ». 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2  
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru

 **Generium**  
Pharmaceutical

# ИМБРУВИКА – ОПЫТ, КОТОРОМУ ВЫ ДОВЕРЯЕТЕ<sup>1-3</sup> >135 000 пациентов в мире<sup>5</sup>

**7**  
лет

Общая  
выживаемость  
в первой  
линии – 75%  
через 7 лет<sup>2</sup>

Высокая эффективность и длительная безопасность при терапии ХЛЛ, доказанные временем<sup>2</sup>

**1ый**

Увеличивает общую выживаемость пациентов с рецидивом МЛ с большим преимуществом в 1-ом рецидиве<sup>5</sup>

**5**  
лет

Одобрено  
к применению  
с первой  
линии МВ<sup>1</sup>

Быстрый, долгосрочный ответ и длительная эффективность у пациентов с рецидивом МВ<sup>4</sup>



Длительная ремиссия и благоприятный профиль безопасности у пациентов с рецидивом ЛМЗ<sup>6</sup>

Препарат ИМБРУВИКА разработан совместно с компанией Pharmacyclics. ООО «Джонсон & Джонсон» является владельцем регистрационного удостоверения и несет ответственность за внесение редакционных правок в настоящий материал



ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз

#### Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Имбрувика от 29.10.2019 года
2. Byrd JC, et al. Up to 7 years follow-up of single-agent ibrutinib in the phase 1b/2 PCYC-1102 trial of first line and relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Abstract presented at the 60th ASH Annual Meeting & Exposition; 1–4 December 2018; San Diego, CA, USA.
3. Woyach JA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med 2018;379(26):2517–2528.

4. Davis MS, et al. Future Oncol. 2014 May;10(6):957–67

5. Janssen Press Release: Data presented at ASH 2018 provide evidence of first-line treatment benefits with IMBRUVICA® (ibrutinib)-based therapy across all patient populations in CLL. [https://www.janssen.com/emea/sites/www/\\_janssen\\_com\\_emea/files/janssen\\_emea\\_imbruvica\\_ash\\_press\\_release\\_2018\\_12\\_05\\_final.pdf](https://www.janssen.com/emea/sites/www/_janssen_com_emea/files/janssen_emea_imbruvica_ash_press_release_2018_12_05_final.pdf). Accessed January 2019.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И. В. Поддубной, профессора В. Г. Савченко. 2018

## Краткая инструкция препарата ИМБРУВИКА

**Регистрационный номер:** ЛП-002811. **Торговое название препарата:** Имбрувика. **МНН:** ибрутиниб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые препараты, ингибиторы протеинкиназы. **Показания к применению:** препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой; показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом; показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема; показан для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность (например, с анафилактическими и анафилактоидными реакциями) на ибрутиниб или вспомогательные компоненты, содержащиеся в лекарственной форме; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не подтверждены); тяжелые нарушения функции почек; тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью); пациенты на диализе; совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, с карбамазепином, рифампином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)); совместное применение с варфарином, другими антагонистами витамина К, рыбьим жиром и препаратами витамина Е. **С осторожностью:** Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов (кроме варфарина и других антагонистов витамина К, совместный приём с которыми должен быть исключен) или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов. Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью в случае совместного применения с мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. **Применение при беременности и лактации:** Препарат Имбрувика не следует использовать во время беременности. Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой. Запрещается открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат Имбрувика не допускается запивать грейпфрутовым соком. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой или пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия, составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (в качестве монотерапии или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом) и макроглобулинемии Вальденстрема (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока

пациент не сможет больше переносить терапию. **Побочное действие:** наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами являются: диарея, нейтропения, кровотечения (например, кровоподтеки), скелетно-мышечная боль, рвота, сыпь и лихорадка. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами степени 3 и 4 являются: нейтропения, пневмония, тромбоцитопения и фебрильная нейтропения. **Передозировка:** Специфичный антидот для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принявших дозу выше рекомендуемой, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии. **Особые указания:** Имеются сообщения о геморрагических осложнениях у пациентов, получавших препарат Имбрувика, с тромбоцитопенией и без нее. Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения. Необходимо рассмотреть проведение профилактики инфекций в соответствии со стандартами терапии у пациентов с повышенным риском возникновения оппортунистических инфекций. Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов легочных симптомов, характерных для ИЗЛ. В случае персистирования симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниями по коррекции его дозы. Фибрилляция и трепетание предсердий, а также случаи желудочковых тахикардий (некоторые из них являлись фатальными) отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика, в особенности у пациентов с острыми инфекциями, с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, с артериальной гипертензией и с сердечными аритмиями в анамнезе. В случае продолжающейся сердечной аритмии необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы. При рассмотрении возможности назначения ибрутиниба пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QTc необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов. Риск возникновения синдрома лизиса опухоли присутствует у пациентов, имевших высокую опухолевую нагрузку до начала терапии. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и предпринимать соответствующие меры предосторожности. У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались немеланомные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения немеланомных злокачественных новообразований кожи. **Влияние на вождение автомобилем и работу с механизмами:** у пациентов, принимающих препарат Имбрувика, отмечались усталость, головокружение и астения. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше +25 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Рецептурный статус:** По рецепту.

Препарат ИМБРУВИКА разработан совместно с компанией Pharmacyclics. ООО «Джонсон & Джонсон» является владельцем регистрационного удостоверения и несет ответственность за внесение редакционных правок в настоящий материал



ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз

### Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Имбрувика от 29.10.2019 года
2. Byrd JC, et al. Up to 7 years follow-up of single-agent ibrutinib in the phase 1b/2 PCYC-1102 trial of first line and relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Abstract presented at the 60th ASH Annual Meeting & Exposition; 1–4 December 2018; San Diego, CA, USA.
3. Woyach JA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med 2018;379(26):2517–2528.

4. Davis MS, et al. Future Oncol. 2014 May;10(6):957–67
5. Janssen Press Release: Data presented at ASH 2018 provide evidence of first-line treatment benefits with IMBRUVICA® (ibrutinib)-based therapy across all patient populations in CLL. [https://www.janssen.com/emea/sites/www\\_janssen\\_com\\_emea/files/janssen\\_emea\\_imbruvica\\_ash\\_press\\_release\\_2018\\_12\\_05\\_final.pdf](https://www.janssen.com/emea/sites/www_janssen_com_emea/files/janssen_emea_imbruvica_ash_press_release_2018_12_05_final.pdf). Accessed January 2019.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И. В. Поддубной, профессора В. Г. Савченко. 2018

## 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.**

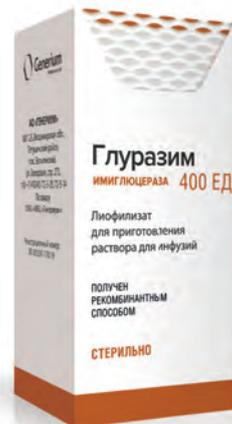


**ГЛУРАЗИМ®**  
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**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, гидролизующего 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 минеральную 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. Чаще других могут отмечаться (от ≥1/100 до <1/10): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от ≥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 ≥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. Вольский, 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 II-III фазы, № GLZ-GHD-II/III, 2017. - 187 с.  
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.



ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >