



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. На протяжении всех лет издание демонстрировало качественный подход к отбору и опубликованию работ, представляющих все направления современной фармацевтической науки. 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 выпускается англоязычная версия журнала для привлечения 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 №2021

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

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

Главный редактор



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

Заместители главного редактора



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



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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ ТРЕХМЕРНАЯ АДДИТИВНАЯ ПЕЧАТЬ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ 4 К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.В. Тишков, А.А. Иванов, В.К. Алексеев	ДИНАМИКА МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА СЫРЬЯ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО И ПОЧВЫ С МЕСТА ЕГО ПРОИЗРАСТАНИЯ 54 И.И. Тернинко, И.О. Суина, Ю.Э. Генералова, З.Р. Дитковская
НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ИНТРАВАГИНАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ЭКСТРАКТОМ ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО 18 Г.В. Аюпова, Г.М. Латыпова, Ю.Л. Борцова, Е.Д. Батырова, Р.М. Киреева, Р.Г. Баламетова	УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В СТРАНАХ ЕАЭС 61 А.А. Дельцов, И.В. Косова
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ ОБЗОРЫ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МОРФОЛОГО- АНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЧАГИ И ТРУТОВИКА НАСТОЯЩЕГО И Т. ЛОЖНОГО 26 О.Л. Блинова, А.Г. Анисимова, В.Д. Белоногова	ОЦЕНКА ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, НЕ ВХОДЯЩИХ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП, РАЙОННЫМИ БОЛЬНИЦАМИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ 68 К.Г. Ноздрачев, Е.Н. Бочанова, В.В. Богданов, А.С. Шуваева
СТАНДАРТИЗАЦИЯ СПРЕЯ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ 33 А.Л. Голованенко, Е.С. Березина, И.В. Алексеева	ОБЗОРЫ ГЕЛИ КАК ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА В ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ XIV ИЗДАНИЯ, НОРМАТИВНО- ПРАВОВЫХ АКТАХ МИНЗДРАВА РОССИИ И ГОСУДАРСТВЕННОМ РЕЕСТРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 76 Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич, Е.С. Колмакова
ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ТРАВой ПУСТЫРНИКА ПЯТИЛОПАСТНОГО, СОБРАННОГО В РАЗЛИЧНЫХ УРБО- И АГРОБИОЦЕНОЗАХ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ 40 Н.А. Дьякова, С.П. Гапонов, А.И. Сливкин, Е.А. Бобина, Л.А. Шишорина	РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ ТАРИФОВ В ОБЯЗАТЕЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ СТРАХОВАНИИ НА ПРИМЕРЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИКО- ЭКОНОМИЧЕСКОГО СТАНДАРТА ПЕРЕЛОМА ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (С УСТАНОВКОЙ ЭНДОПРОТЕЗА) 86 М.Я. Эйгель, С.В. Русских, Э.Р. Садретдинова
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЕ ИЗОФЛАВОНОВ В СУХОМ ЭКСТРАКТЕ ТРАВЫ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО МЕТОДОМ ВЭЖХ 48 Т.Ш. Нгуен, Г.М. Алексеева, Ю.Э. Генералова, И.Е. Каухова, В.В. Сорокин	

CONTENTS

FORMULATION OF MEDICINES

- THREE-DIMENSIONAL ADDITIVE
PRINTING IN TECHNOLOGY
OF MEDICINAL FORMS** 4
K.V. Alekseev, E.V. Blynskaya, S.V. Tishkov,
A.A. Ivanov, V.K. Alekseev

- SOME QUESTIONS ABOUT PHARMACEUTICAL
OF DEVELOPMENT INTRAVAGINAL
BIODEGRADABLE COMPOSITION BASED
ON COLLAGEN AND CONTAINING EXTRACT
OF HUMULUS LUPULUS** 18
G.V. Ayupova, G.M. Latypova, J.L. Borcova,
E.D. Batyrova, R.M. Kireeva, R.G. Balametova

- PHARMACEUTICAL ANALYSIS
AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS
COMPARATIVE MORPHOLOGICAL
AND ANATOMIC ANALYSIS OF CHAGA
AND THE TINDER FUNGUS
AND THE FALSE T.F.** 26
O.L. Blinova, A.G. Anisimova, V.D. Belogonova

- STANDARDIZATION OF SPRAY
REMINEALIZING ACTION** 33
A.L. Golovanenko, E.S. Berezina, I.V. Alexeeva

- PECULIARITIES OF ACCUMULATION
OF FLAVONOIDS WITH LEONURUS
QUINQUELOBATUS COLLECTED
IN VARIOUS URBAN AND AGRIBIOCENOSES
OF THE VORONEZH REGION** 40
N.A. Dyakova, S.P. Gaponov, A.I. Slivkin,
E.A. Bobina, L.A. Shishorina

- DETERMINATION OF ISOFLAVONE
CONTENT BY HPLC IN DRIED EXTRACT
OF TRIFOLIUM PRATENSE L.** 48
Thi Sen Nguyen, G.M. Alekseeva, Yu.E. Generalova,
I.E. Kaukhova, V.V. Sorokin

- DYNAMICS OF THE MINERAL
COMPOSITION OF THE RAW MATERIALS
OF THE ARISTOLOCHIA CLEMATITIS L.
AND SOIL FROM THE PLACE
OF ITS GROWTH** 54
I.I. Terninko, I.O. Suina, Yu.E. Generalova,
Z.R. Ditkovskaya

- PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS
THE CURRENT STATE
OF THE PHARMACEUTICAL MARKET
MEDICINES FOR VETERINARY
USE IN EAEU COUNTRIES** 61
A.A. Deltsov, I.V. Kosova

- EVALUATION OF PROCUREMENT
OF MEDICINES NOT INCLUDED IN ESSENTIAL
DRUGS LIST BY DISTRICT HOSPITALS
OF THE KRASNOYARSK TERRITORY** 68
K.G. Nozdrachev, E.N. Bocharova, V.V. Bogdanov,
A.S. Shuvaeva

- REVIEWS
GELS AS A MEDICINAL FORM IN THE STATE
PHARMACOPEIA OF THE XIV EDITION,
REGULATORY LEGAL ACTS OF THE MINISTRY
OF HEALTH OF RUSSIA AND THE STATE
REGISTER OF MEDICINES** 76
G.N. Kovalskaya, E.N. Mikhalevich,
E.S. Kolmakova

- DECENTRALIZED PRICING
IN THE IN COMPULSORY HEALTH
INSURANCE ON THE EXAMPLE
OF USING THE MEDICO-ECONOMIC
STANDART OF FEMORAL NECK FRACTURE
(WITH THE INSTALATION
OF AN ENDOPROSTHESIS)** 86
M.J. Eigel, S.V. Russkikh, E.R. Sadretdinova

УДК 678+681.625.9

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.92.41.001>

ТРЕХМЕРНАЯ АДДИТИВНАЯ ПЕЧАТЬ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по инновационной работе ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», заведующий кафедрой фармации ЧОУ ВПО «Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Москва

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

С.В. Тишков, м.н.с. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, sergey-tishkov@yandex.ru

А.А. Иванов, инженер первой категории ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

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

Аддитивные технологии (трехмерная печать) – сегодня наиболее развивающееся направление в различных сферах и отраслях. В фармацевтической отрасли этот вид производства тесно связан с концепцией персонализированной медицины, где на основании личных данных пациента создается лекарственная форма с индивидуальными характеристиками. В обзоре представлен ряд технологий трехмерной печати с классификацией по физическому принципу работы различных видов 3D-принтеров. Описаны принцип действия, характеристики, преимущества и недостатки таких видов 3D-печати, как экструзионная печать, порошковая печать (TheriForm™) и стереолитография. Продемонстрированы особенности применения трехмерной печати в таких лекарственных формах, как имплантаты, таблетки и трансдермальные системы доставки (пластыри с микроглами). Сделан вывод о приемлемости трехмерной печати в фармацевтической технологии, показаны перспективы развития, необходимые условия для формирования нормативной базы и внедрения принципов аддитивного производства лекарственных форм в повседневную практику.

Ключевые слова: 3D-печать, аддитивная печать, лекарственные формы, принтеры

В настоящее время развитие фармацевтической технологии происходит по нескольким направлениям, одним из которых является производство персонализированных лекарственных форм (ЛФ). Данное направление связано с потребностью в индивидуальной фармакотерапии для пациентов, принимающих лекарственные средства (ЛС), имеющие узкое терапевтическое окно, а также фармацевтические субстанции (ФС), обладающие доказанной прямой пропорциональной зависимостью «доза – эффект» [2]. В связи с развитием представленного направления необходимо создать универсальный технологический механизм производства лекарственных препаратов (ЛП) в индивидуальной дозировке, соответствующей метаболизму, возрасту, генетическим особенностям пациента. 3D-печать, или по-другому аддитивная печать, позволяет производить индивидуальные ЛС для пациентов в широких диапазонах дозировок, форм и размеров, поэтому она является основной технологией создания персонализированных ЛФ.

Трехмерная печать представляет собой форму аддитивного производства, в которой объект создается путем последовательного послойного осаждения или связывания материалов [1,3]. Применение аддитивных технологий в области разработки ЛФ исследовано и реализовано в виде 3D-напечатанной ородиспергируемой таблетки Spritam® (levetiracetam, США), которая прошла регистрацию и поступила в продажу в 2016 г.

Преимущества использования аддитивных методов для разработки и производства ЛП включают в себя возможность точного контроля пространственного распределения ФС в ЛФ, создания разнообразных и сложных геометрических форм ЛП, контроля дозирования минимального количества ЛС, уменьшения количества отходов.

Цель обзора – выделить методы 3D-печати, которые разрабатываются для изготовления ЛФ, а также показать преимущества изготовления индивидуализированных ЛФ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЙ 3D-ПЕЧАТИ

Для промышленного изготовления трехмерных структур разработано большое количество технологий, однако для фармацевтической 3D-печати применяется несколько основных методов. Используемые технологии можно классифицировать (рис. 1) на основании возникновения и протекания основных физических процессов: экструзионные (плавление нити), капельные (с использованием связующих растворов) и лазерные системы (спекание/отверждение) [22].

Каждый метод отличается структурой напечатанного объекта и использованием материала для 3D-печати. Кроме того, каждый из них показывает определенные характеристики процесса, предпочтительные для различных ФС. Преимущества и недостатки, связанные с каждым из существующих подходов, могут быть продемонстрированы путем сравнения

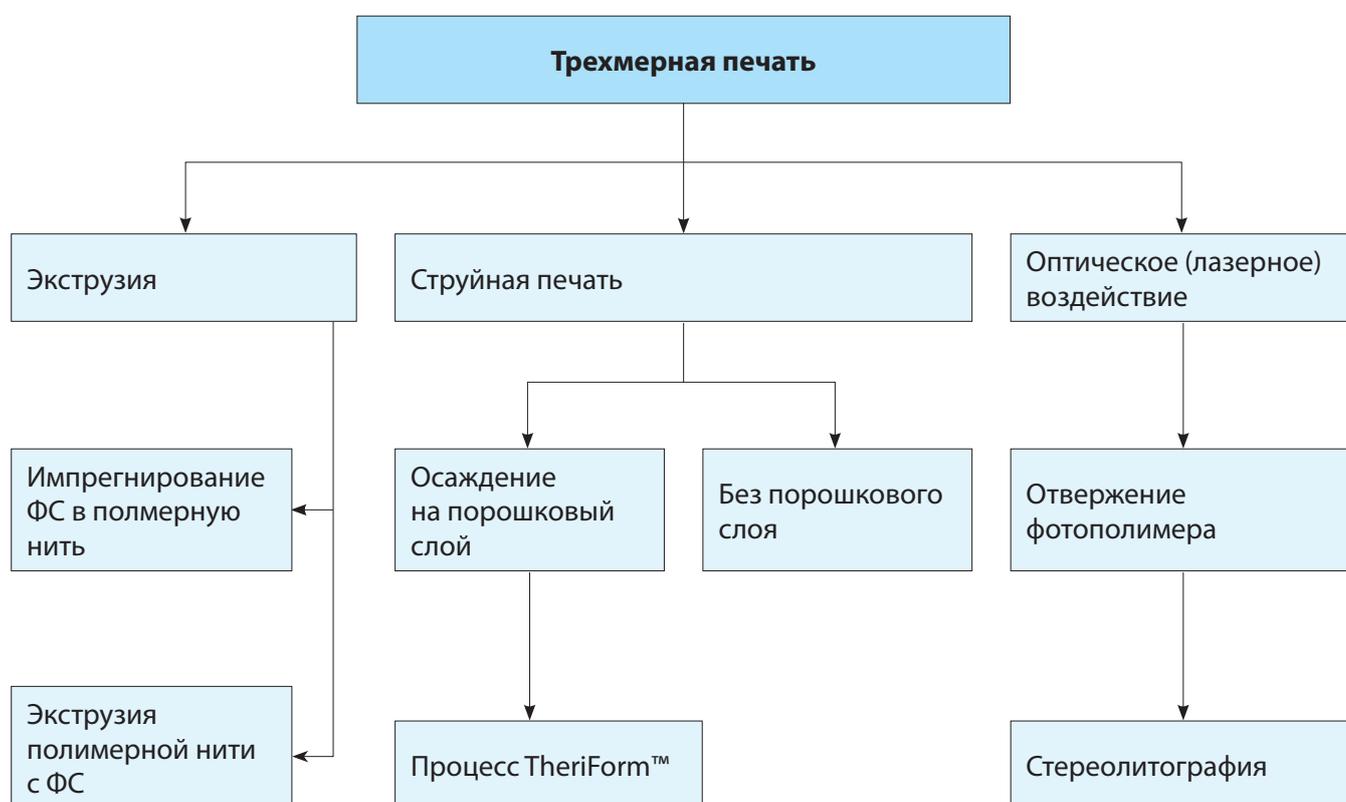


РИС. 1. Классификация методов 3D-печати

точности размеров, механических свойств, шероховатости поверхности, скорости сборки и стоимости материалов на нескольких платформах 3D-печати [5].

ТЕХНОЛОГИЯ ЭКСТРУЗИОННОЙ ПЕЧАТИ

3D-печать экструзией полимерной нити – это технология осаждения полужидкого материала, известная под торговой маркой Fused Deposition Modeling™ (FDM) [6]. В системах экструзионной печати используются твердые нити, нагревающиеся выше температуры плавления материала, а затем экструдат непрерывным потоком осаждается послойным наложением с помощью подвижной головки наведения. После осаждения одного слоя в плоскости XY платформа (ось Z) опускается и процедура повторяется. Представленный процесс продолжается до завершения создания ЛФ. Во время термического плавления

материал связывается с нижележащим слоем и затвердевает, образуя прочное соединение двух слоев (рис. 2).

Для улучшения межслойного соединения весь процесс выполняется в закрытой камере, поддерживающей постоянную температуру [7].

В экструзионных 3D-устройствах имеется возможность разместить несколько печатающих головок для использования различных вспомогательных веществ (ВВ) и ФС в одной 3D-печатной ЛФ. При необходимости вторая печатающая головка используется для обеспечения временной поддерживающей подложки при изготовлении сложных конструкций с выступом, смещением или полостью.

Метод экструзионной печати позволяет изготавливать структуры с контролируемым размером пор и пористостью путем изменения величины осаждения материала, расстояния между нитями и интервала высоты. Наиболее важными критериями выбора материала для экструзионной печати являются характеристики теплопередачи и реология, поэтому

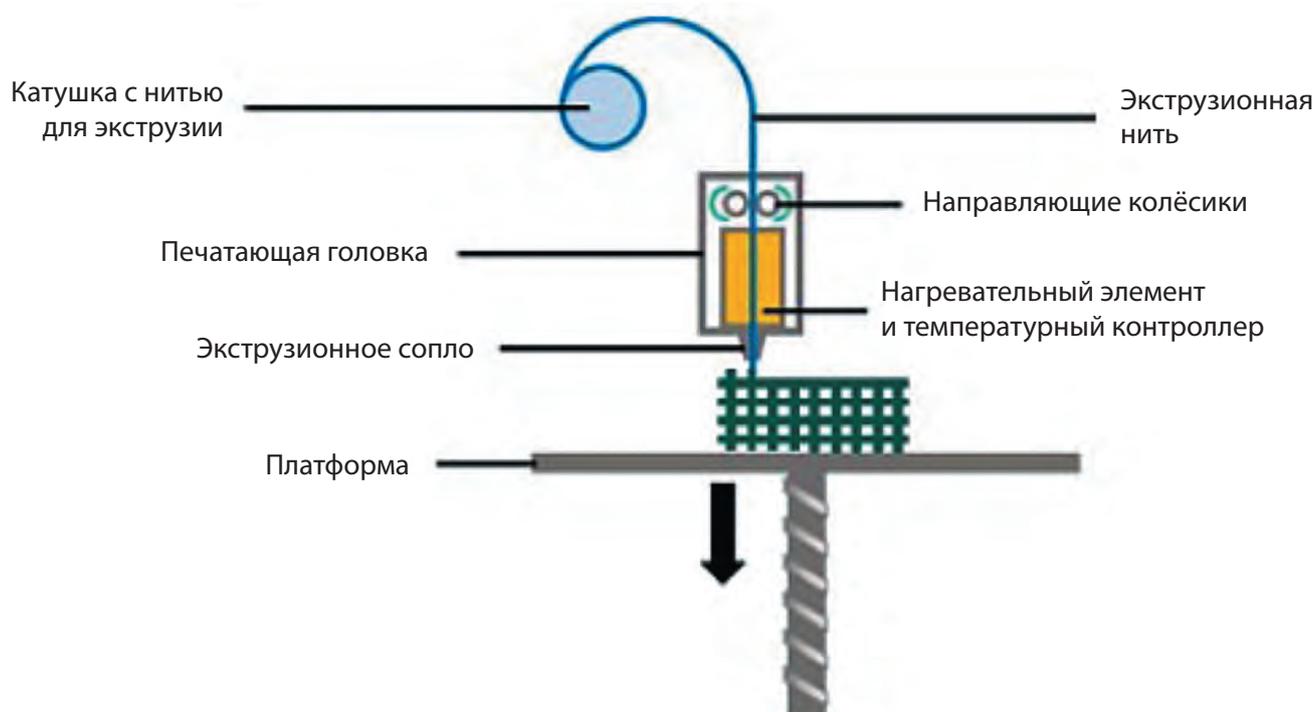


РИС. 2. Схема процесса экструзионной 3D-печати

данный метод требует определенных полимеров в качестве нитей.

Основным преимуществом экструзионной печати является то, что полимерные нити изготавливают с заданными характеристиками методом экструзии горячего расплава. Процесс экструзионной печати обычно требует жестких спецификаций для нитей, в качестве примера можно привести требования к изготовлению нитей из гидроксипропилцеллюлозы (Klucel™ LF, Ashland): получение однородных нитей с минимальной длиной 25 см, круглого поперечного сечения и одинакового диаметра ($1,75 \pm 0,05$ мм). Меньший диаметр нити приводит к образованию пузырьков воздуха внутри 3D-печатной ЛФ, а слишком большой – к засорению наконечника [4,12]. Диаметр экструдированных нитей зависит не только от диаметра экструзионной головки, но также от процесса релаксации напряжения (набухания) полимера и скорости конвейерной ленты (рис. 3). Несмотря на значение диаметра и дисперсии нити по длине, постоянство диаметра является более важным фактором,

чем точное достижение данного показателя, равного 1,75 мм.

Подходящие полимерные материалы для экструзионного принтера являются термопластичными и расплавляются при достаточно низких температурах нагрева (обычно ниже 250°C). Они обладают быстрым затвердеванием благодаря высокой температуре стеклования и хорошо сохраняют свою форму.

Несмотря на влияние, оказываемое технологическим процессом на физико-химические свойства полимера, основные параметры остаются неизменными и зависят от природы сырья, используемого в экструзии. Существуют различные технологические параметры обработки материалов, такие как толщина слоя, ориентация сборки, угол растровой проекции 3D-объекта, ширина раstra, существенно влияющие на механические свойства и характеристики полимерной нити [12]. В табл. 1 приведены переменные, оказывающие воздействие на 3D-печатные ЛФ.

В качестве исходного материала для создания полимерных нитей в экструзионной

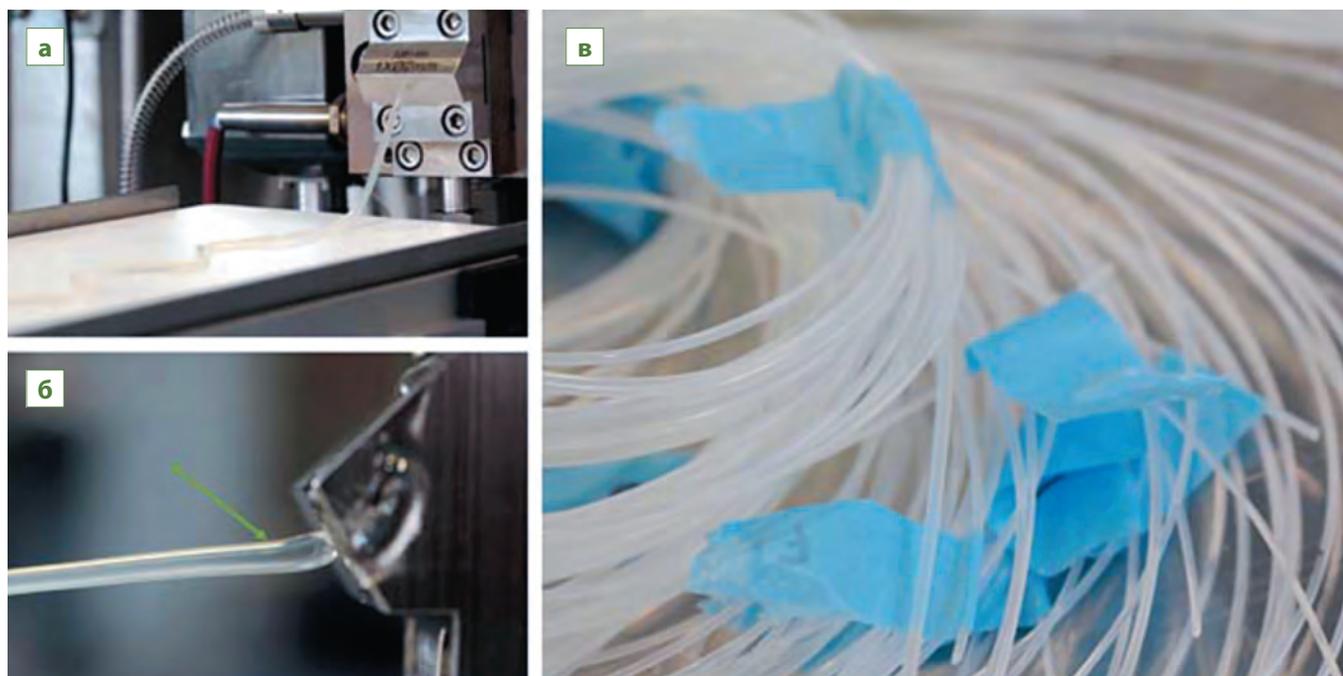


РИС. 3: а – экструзия горячего расплава нитей гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ); б – полимерная релаксация (набухание) ГПЦ после выхода из экструзионной головки; в – нити ГПЦ различного диаметра ($< 1,8$ мм)

ПЕРЕМЕННЫЕ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3D-ПЕЧАТНЫХ ЛФ

Параметры процесса	Параметры оборудования	Свойства вспомогательных веществ
Ориентация ЛФ при сборке	Модель принтера	Реологические свойства
Толщина слоя		Плотность необработанного материала
Растровый угол проекции объекта		
Ширина растра проекции	Тип процесса	Температурные свойства полимеров и других материалов
Зазор между растрами проекции		
Проекция заполнения	Диаметр экструзионного сопла	Состав, растворимость и концентрация компонентов
Скорость заполнения материала; количество материала		
Температура экструзии	Программное обеспечение	Диаметр нитей для экструзии
Температура в камере		
Условия окружающей среды (влажность и др.)		Равномерность диаметра нити

3D-печати первоначально использовали акрилонитрил-бутадиен-стирол, а затем такие полимеры и их смеси, как: поликарбонат, полипропилен, полифенилсульфон, полигликолевая кислота, поли (L-молочная – L-глутаминовая кислота), поликапролактон, полидиоксанон [10].

Основные преимущества процесса экструзионной 3D-печати состоят в том, что для него не требуются токсичные или органические растворители, а использование полимерных нитей обеспечивает непрерывное низкозатратное производство с высокой гибкостью (вариабельностью) обработки материалов. Несмотря на эти преимущества, процесс экструзионной печати ограничивается термолабильностью ФС и ВВ нитей, используемых для экструзии и подачи их через ролики и сопло. Также отмечают сложности в калибровке подачи экструзионной нити при замене полимерного материала. Кроме того, ЛФ,

изготовленные методом экструзионной печати, из-за разнообразия взаимодействующих технологических параметров процесса показывают меньшую точность в размерах по сравнению с другими методами аддитивного производства.

ПОРОШКОВАЯ ПЕЧАТЬ – НАНЕСЕНИЕ КАПЕЛЬ НА ПОРОШОК (THERIFORM™)

Порошковая печать под коммерческим названием TheriForm™ разработана в Массачусетском технологическом институте [11]. Особенность технологии заключается в использовании жидкого связующего, доставляемого струйной печатающей головкой, для послойного создания объектов из порошка. Процесс начинается с равномерного распределения слоя порошка на рабочей

пластине (слой состоит из порошка с размером частиц в диапазоне 50–100 мкм и обычно имеет толщину 200 мкм) [13]. Затем струйная печатающая головка осаждает капли раствора жидкого связующего на поверхность порошка. Двумерное сечение слоя увлажненного порошка скрепляется раствором связующего в требуемой форме. Далее опорная платформа опускается на глубину следующего слоя и очередной ровный слой порошка распределяется по поверхности для печати нового поперечного сечения. Процесс продолжается до тех пор, пока весь объект не будет выполнен в необходимой форме в порошковом слое. Нависающие структуры и поры внутри ЛФ поддерживаются несвязанным порошком во время процесса печати. После завершения процесса объект освобождается от окружающего несвязанного порошка, удаляемого в том числе из полостей и пор готовой структуры. Данный способ 3D-печати имеет тенденцию к образованию пористых структур, что может потребовать дополнительной обработки для придания требуемой механической прочности. Процесс порошковой печати проиллюстрирован на рис. 4.

Для порошковой печати характерно использование струйных головок для распределения связующего вещества, которые имеют классификацию по принципу выброса капель связующего. Устройства струйной печати в основном делятся на две группы: непрерывная струйная печать и печать по требованию. Процесс непрерывной струйной печати создает непрерывный поток заряженных капель, которые направляются электростатическими пластинами в слой порошка или отклоняются в линию рециркуляции отходов. При печати по требованию капли жидкого связующего распределяются только тогда, когда того требует процесс, что представляется более экономичным. К тому же этот способ более точен, чем непрерывная струйная печать, поскольку имеется возможность контролировать объем капель в диапазоне 1–300 мкл при частотах их высвобождения до 10 000 Гц [14]. Производство капель в печатающих головках по требованию достигается с помощью термического или пьезоэлектрического метода. Термопечатающие головки состоят из тонкопленочного резистора, нагревающегося при подаче электрического импульса. Формируется пузырь перегретого пара,

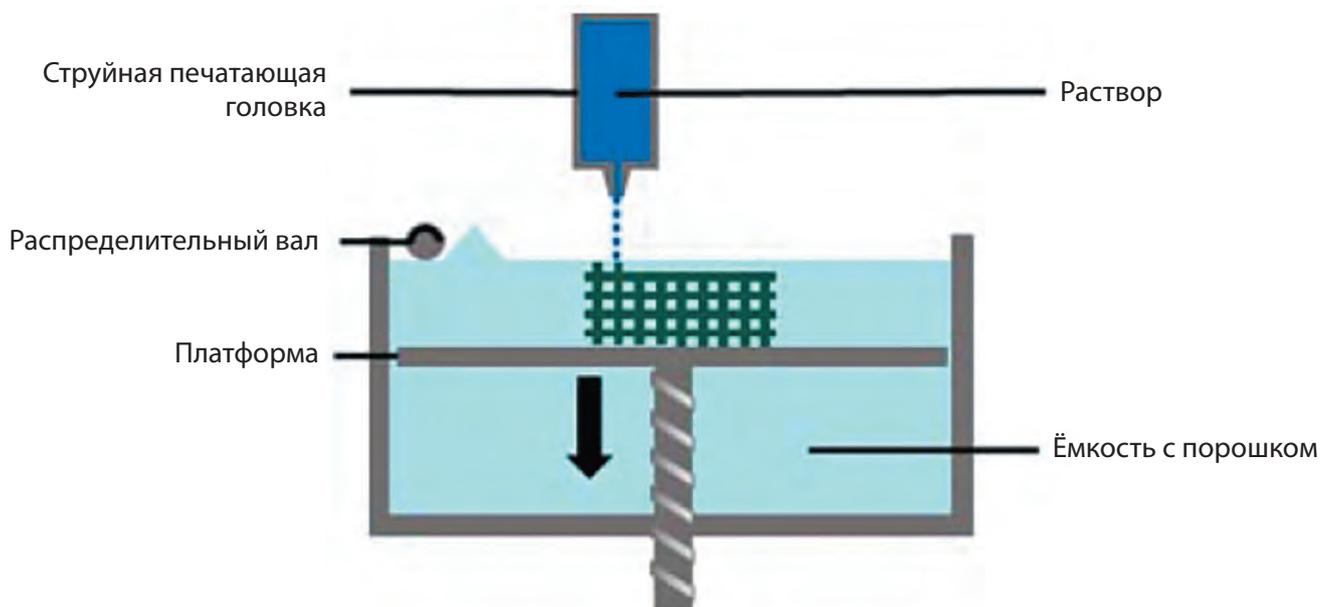


РИС. 4. Схематическая иллюстрация порошковой 3D-печати

который расширяется и выбрасывает каплю из сопла для печати. Последующий коллапс пузырька создает частичный вакуум, в который втягивается свежий раствор связующего [17]. На поверхности резистора могут быть достигнуты температуры до 300°C, но время воздействия составляет всего несколько миллисекунд. При этом нагревается только небольшая часть жидкости, примерно 0,5% от объема, что сводит к минимуму потенциальное деструктивное влияние на термолабильные компоненты [16]. Образование капель в пьезоэлектрической печатающей головке является результатом волн давления, индуцируемых деформацией пьезоэлектрического преобразователя. Затем резервуар для жидкости заполняется, когда пьезоэлектрический материал восстанавливает свою первоначальную форму. В отличие от термоструйных печатающих головок пьезоэлектрический процесс является термически постоянным и может осуществляться при любых температурах.

В качестве порошкообразного слоя в таких системах могут использоваться ВВ фармацевтического качества, обладающие достаточной сыпучестью для равномерного распределения по толщине, необходимой для каждого слоя. Они также должны легко удаляться из полостей и пор готового объекта. В процессе печати используют комбинации порошкообразных ВВ со связующим, обладающим достаточно низкой вязкостью для образования капель, но при этом образующим прочные связи в ЛФ. Для эффективного и равномерного вытекания капель из печатающих головок вязкость раствора связующего должна находиться в диапазоне 5–20 Па, а поверхностное натяжение – в диапазоне 35–40 мДж-1. Ряд синтетических полимеров, в том числе поликапролактон, поли (молочная кислота – ко-гликолид) и полимолочная кислота, использовались со связующими на основе органических растворителей. Природные

полимеры, такие как крахмал, декстран и желатин, использовались в сочетании с водой в качестве связующего вещества. Существует также возможность включения дополнительных ВВ в порошковый слой или раствор связующего для расширения универсальности процесса порошковой печати.

СТЕРЕОЛИТОГРАФИЧЕСКАЯ (ЛАЗЕРНАЯ) ПЕЧАТЬ – СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ФОТОПОЛИМЕРОВ

Стереолитография – это устоявшаяся технология 3D-печати, использующая УФ или видимый свет для затвердевания жидких фотополимерных смол. Объекты создаются путем последовательного освещения и отверждения тонких слоев фотополимеров с помощью лазерного луча либо за счет проецирования рисунка с цифрового проектора. Объект может быть построен сверху вниз путем высвечивания рисунка на верхнем слое поверхности ванны с полимерной смолой. Как только слой завершен, платформа опускается чуть глубже и лезвие проходит по поверхности, чтобы нанести очередной слой фотополимера. Новый слой фотополимера затем подсвечивается рисунком следующего слоя. Однако объект можно построить и снизу вверх. В этом случае смолу помещают в ванну, изготовленную из прозрачного для ультрафиолетового излучения материала, такого как полиэтилентерефталат (ПЭТ) [14]. Рисунок слоя высвечивается через прозрачное окно на нижнюю поверхность смолы. Затвердевший слой затем поднимается вверх на одну толщину слоя, жидкая смола заполняет пространство под твердым слоем и освещается лучом для образования следующего слоя. Схематическое представление этих двух подходов показано на рис. 5.

В обоих случаях глубина отверждения каждого слоя немного больше, чем шаговое

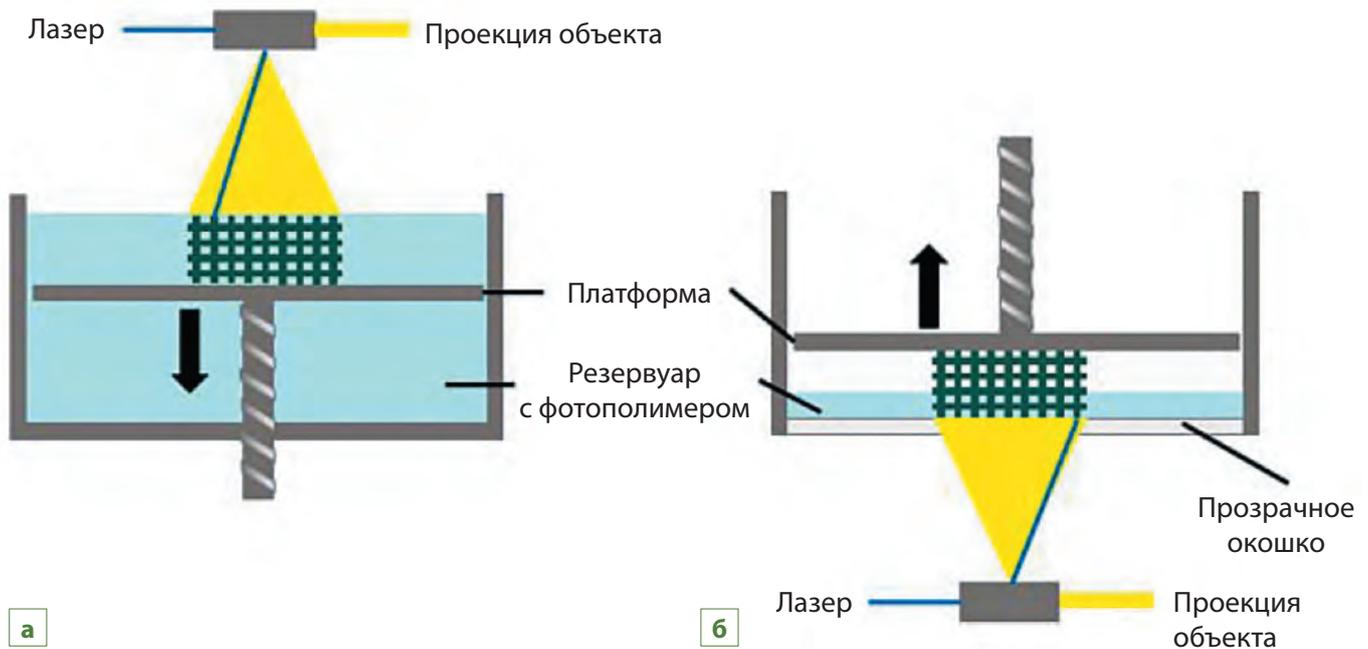


РИС. 5. Схематическое изображение процесса стереолитографии: а – нисходящий процесс; б – восходящий процесс

движение платформы в вертикальном направлении. Непрореагировавшие функциональные группы в твердом слое могут затем полимеризоваться в новом слое, обеспечивая тем самым хорошее сцепление между каждым слоем объекта 3D-печати. В конце процесса, когда все слои завершены, избыток смолы сливают и смывают. Готовый объект часто подвергают заключительной стадии отверждения с использованием ультрафиолетового излучения, чтобы обеспечить полное превращение непрореагировавших функциональных групп в полимере.

Преимущества приготовления ЛФ методом стереолитографии: высокая точность построения объекта, легкость и скорость 3D-печати. Однако существуют и ограничения представленного метода, заключающиеся в малом количестве биосовместимых фотополимеров и воздействии физических процессов на ФС. Для стереолитографии используются поли (пропиленфумарат), поли (капролактон-триметиленкарбонат), поли (D, L-молочная кислота), поликапролактид

и полиэтиленгликоль. Также сложность представляет включение более чем одного полимера в ЛФ для создания модифицированного высвобождения [19].

ПРИМЕНЕНИЕ 3D-ПЕЧАТИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ. 3D-ПЕЧАТЬ ИМПЛАНТАТОВ

Первыми ЛФ, произведенными на 3D-принтере после патентования и публикации устройства струйной печати на основе порошка, были биоразлагаемые имплантаты. Исследователи из Массачусетского технологического института использовали полиэтиленоксид в качестве полимерной матрицы и поликапролактон в качестве компонента, ограничивающего скорость высвобождения, и подготовили различные системы с желтыми красителями метиленового синего и ализаринового ряда в качестве заменителей ФС. Исследования показали способность к точному размещению небольших объемов капель

раствора красителя и возможность создания микроструктуры с контролируемой толщиной стенки в зависимости от быстроты осаждения связующего и скорости печати. Также трехмерная печать показала возможность контроля над геометрией, площадью поверхности, пространственным осаждением и другими технологическими параметрами, влияющими на кинетику высвобождения ЛС. Данные исследования продемонстрировали, что 3D-отпечатанные имплантаты показывают более контролируемое высвобождение нулевого порядка, чем обычные технологии изготовления имплантатов, такие как прессование или литье под давлением [18].

В 2007 г. Хуан и др. изготовили монолитные имплантаты левофлоксацина для сравнения с прессованными имплантатами, а также имплантаты со сложной структурой для немедленного и двойного пульсирующего высвобождения. 3D-печатные имплантаты показали более пористую структуру, чем полученные прессованием, и часть имплантата, предназначенная для немедленного высвобождения ФС, показала сравнительно быстрое и немного более полное высвобождение, чем прессованная ЛФ. Имплантаты, напечатанные с внутренним резервуаром для ФС, внутренними и внешними слоями ЛФ, могли, соответственно, показывать немедленное и пульсирующее высвобождение ЛС. В показанном исследовании имплантаты достигали немедленного высвобождения до 400 мг ФС и стационарного высвобождения 120 мг или менее в течение 90 дней. Позже эта же группа исследователей разработала имплантаты с пульсирующим высвобождением для доставки двух ФС, левофлоксацина и рифампицина, с немедленным высвобождением левофлоксацина на 1-й день и замедленным высвобождением внутреннего резервуара рифампицина на 8-й день с пролонгированным высвобождением обоих ФС до 6 недель. Данная работа продемонстрировала возможности создания

методом 3D-печати комбинированных имплантатов с различными видами высвобождения [19].

3D-ПЕЧАТЬ ТАБЛЕТОК

Наиболее ранние работы по получению 3D-печатных таблеток проведены с использованием трехмерной печати порошкового слоя. В Массачусетском технологическом институте осуществлены исследования по получению таблеток, демонстрирующих сопоставимую твердость и истираемость прессованным ЛФ, путем увеличения концентраций полимера/связующего, однако трехмерная струйная печать, как правило, давала более пористые и рыхлые таблетки. Повышенная пористость 3D-печатных ЛФ объясняется неполным взаимодействием раствора связующего с порошковым слоем, что приводит к появлению областей несвязанных частиц. Фармацевтическая компания Aprelia Pharmaceuticals воспользовалась повышенной пористостью получаемых ЛФ для выпуска таблеток, диспергируемых в полости рта. Они создали запатентованную технологию ZipDose® на основе трехмерной печати порошкового слоя, которая дает возможность дозировать ФС в таблетке до 1000 мг. По представленной технологии на рынок выпущен ЛП Spritam® (леветирацетам) для лечения эпилепсии [20].

Несмотря на имеющиеся примеры применения 3D-печати в технологии изготовления таблеток, диспергируемых в полости рта, основной потенциал данного метода кроется в создании комбинированных ЛФ с модифицированным высвобождением. С помощью технологии трехмерной печати возможно производить таблетки с компонентами немедленного, пролонгированного, замедленного и пульсирующего высвобождения в одной ЛФ путем нанесения различных слоев или секций, содержащих одну или несколько ФС. К тому же

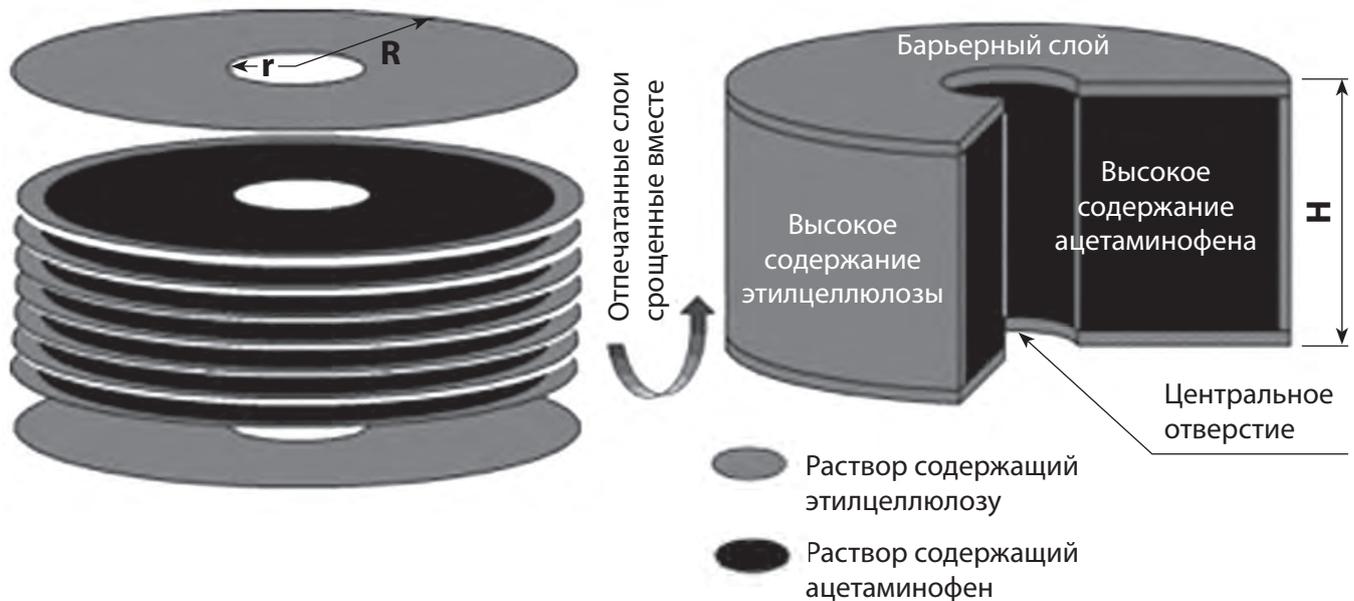


РИС. 6. Плоскоцилиндрическая таблетка с концентрическим круглым отверстием для высвобождения с кинетикой нулевого порядка

возможно использовать преимущества создания таблеток, имеющих различные геометрические формы и, соответственно, высвобождение. Например, в некоторых исследованиях для создания определенного профиля высвобождения таблетки изготавливали в плоскоцилиндрической форме с концентрическим круглым отверстием внутри, как показано на рис. 6.

В представленной структуре таблетки верхний и нижний слои, а также боковые поверхности содержали этилцеллюлозу для получения непроницаемых барьеров, внутренняя же сердцевина изготовлена с использованием ФС ацетаминофена и связующего, состоящего из 2% этилцеллюлозы и создающего более медленную скорость высвобождения с внешней поверхности. Трехмерная струйная печать позволяет изготавливать очень тонкие функциональные барьерные слои сверху и снизу, а также внешнюю поверхность, содержащую этилцеллюлозу или другие ВВ. Теоретически данная технология позволила создать ЛФ с кинетикой высвобождения нулевого порядка, поскольку площадь поверхности, через которую проходила ФС, практически не изменялась.

Экструзионную печать как метод изготовления таблеток часто применяют, используя ПВА-волокна в качестве нити. Известны разработки с импрегнированными растворами аминсалицилатов в нити ПВА. При этом использовались неводные (этанольные) растворители, поскольку ПВА растворим в водных растворах. Растворимость ФС в растворителе влияла на конечное включение ЛС в нити ПВА. Так, 4-аминсалицилаты с меньшей растворимостью импрегнировались в нить в 0,06% концентрации, а 5-аминсалицилаты с большей растворимостью – соответственно, в концентрации 0,25%. Представленный процесс использовали с преднизолоном, который продемонстрировал высокую термическую стабильность: удалось успешно изготовить таблетки с содержанием ФС 88,7–107% от теоретического [11].

Включение ФС в нить для экструзионной печати возможно также на стадии экструзии горячим расплавом, что позволяет повысить содержание ЛС в нити. В литературе описано изготовление нитей ПВА с ацетаминофеном и кофеином путем экструзии горячего расплава. Нити с ФС применяли для изготовления

многослойных таблеток, содержащих ацетаминофен во внутреннем слое и кофеин в наружном. Таблетка показала отсроченное высвобождение внутреннего компонента ацетаминофена на 135 минут и замедленное высвобождение наружного слоя на 50 минут. В процессе экструзии горячим расплавом ацетаминофен находился в аморфном состоянии, тогда как кофеин оставался кристаллическим. Данное исследование показало не только возможность изготавливать высококонцентрированные ЛФ с фиксированным содержанием ФС, но также способность использовать аморфную твердую дисперсию для получения нити и соответственного увеличения растворимости ЛС [21].

3D-ПЕЧАТЬ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ

Трансдермальные системы доставки используются во избежание эффекта первого прохождения через печень или деградации опосредуемой рН, а также для обеспечения комплаенса терапии хронических заболеваний, таких как сахарный

диабет. Методы 3D-печати могут использоваться для изготовления многослойных трансдермальных пластырей – в частности, разрабатываются подходы для печати микроигл, заполненных ФС для чрескожного введения. Микроиглы обычно имеют высоту менее 500 мкм и предназначены для проникновения в роговой слой (10–15 часов) для доставки ФС (рис. 7).

Микроиглы должны быть достаточно прочны для проникновения в эпидермис, но при этом не обладать твердостью, которая будет вызывать боль или раздражение. Кроме того, для изготовления микроигл с накопчиком, остающимся в эпидермисе, предпочтительными являются биodeградируемые полимеры. Поскольку микроиглы имеют сложную морфологию, микроразмер и достаточно большую плотность на единицу ЛФ, их сложно получить традиционными способами нанесения покрытия, однако технология 3D-печати дает возможность эффективно и относительно просто создавать пластыри с микроиглами [8].

Исследователи из (Boehm et al.) применяли аддитивные процессы для изготовления микроигл с ФС. Технологию стереолитографии

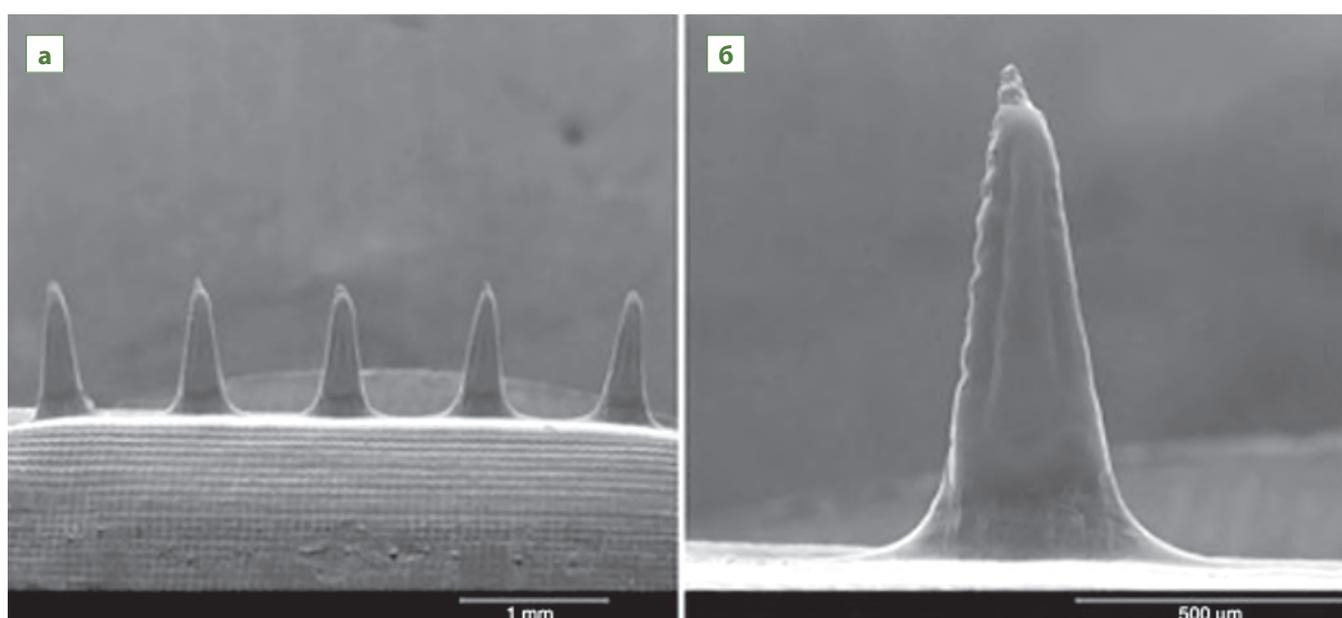


РИС. 7. Микрофотографии (а) массива и (б) одиночной миконазолсодержащей иглы

использовали для создания микроигл из поли (метилвинилового эфира-альт-малеинового ангидрида), покрытых амфотерицином В и заполненных миконазолом. Для полученных пластырей продемонстрировано, что микроиглы имели хорошую механическую прочность для трансдермального введения. Однако микрочастицы, покрытые растворами амфотерицина В, показали некоторые изменения в геометрии микроигл, поскольку их поверхность смачивалась амфотерицином и не удалось равномерно нанести ВВ. Исследования с миконазолом продемонстрировали меньшее влияние на структуру микроиглы, поскольку осаждение ФС концентрировалось в верхней части иглы и покрывало поверхность, как показано на рис. 7 [19, 21].

ВЫВОДЫ

Трехмерная печать становится основным инструментом изготовления ЛФ в фармацевтической технологии для персонализированной медицины, поскольку позволяет быстро создавать широкий спектр ЛП с индивидуальной дозировкой. Преимущества 3D-печати включают в себя разнообразие способов приготовления ЛФ и, соответственно, широкий выбор технологических процессов, подходящих к определенным свойствам ФС. К тому же определенные способы 3D-печати обладают своими преимуществами и недостатками, что позволяет варьировать методы производства персонализированных ЛП для достижения поставленных целей. Основные перспективы развития 3D-печати наблюдаются в направлении производства имплантируемых, твердых и трансдермальных ЛФ. Однако, несмотря на развитие трехмерной печати, необходимо решение большого количества регуляторных, технологических и нормативных задач, имеющих первостепенное значение для внедрения данных методик в повседневную практику.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. Технологии трехмерной печати при создании твердых лекарственных форм // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018. 3 (24): 20–29.
2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2012. – Т. 67. – №12.
3. Наркевич И.А., Флисюк Е.В., Терентьева О.А. и др. Аддитивные технологии для фармацевтики // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2017. – Т. 51. – №11. – С. 40–44.
4. Aho J. et al. Rheology as a tool for evaluation of melt processability of innovative dosage forms // *International journal of pharmaceuticals*. – 2015. – V. 494. – №2. – P. 623–642.
5. Alomari M. et al. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine // *International journal of pharmaceuticals*. – 2015. – V. 494. – №2. – P. 568–577.
6. Aquino R.P., Barile S., Grasso A. et al. Envisioning smart and sustainable healthcare: 3D printing technologies for personalized medication // *Futures*. – 2018.
7. Awad A., Trenfield S.J., Gaisford S. et al. 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare // *International journal of pharmaceuticals*. – 2018.
8. Daly R. et al. Inkjet printing for pharmaceuticals – A review of research and manufacturing // *International journal of pharmaceuticals*. – 2015. – V. 494. – №2. – P. 554–567.
9. Dimitrov D., Schreve K., De Beer N. Advances in three dimensional printing – State of the art and future perspectives // *Rapid Prototyping Journal*. – 2006. – V. 12. – №3. – P. 136–147.
10. Economidou S.N., Lamprou D.A., Douroumis D. 3D printing applications for transdermal drug delivery // *International journal of pharmaceuticals*. – 2018. – V. 544. – №2. – P. 415–424.

11. Elele E. et al. *Electrodeless electrohydrodynamic drop-on-demand encapsulation of drugs into porous polymer films for fabrication of personalized dosage units // Journal of pharmaceutical sciences.* – 2012. – V. 101. – №7. – P. 2523–2533.
12. Gittard S.D., Narayan R.J. *Laser direct writing of micro- and nano-scale medical devices // Expert review of medical devices.* – 2010. – V. 7. – №3. – P. 343–356.
13. Goyanes A. et al. *3D printing of modified-release aminosalicilate (4-ASA and 5-ASA) tablets // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2015. – V. 89. – P. 157–162.
14. Goyanes A. et al. *Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets // International journal of pharmaceutics.* – 2014. – V. 476. – №1–2. – P. 88–92.
15. Khaled S.A. et al. *Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets // International journal of pharmaceutics.* – 2014. – V. 461. – №1–2. – P. 105–111.
16. Kuang M., Wang L., Song Y. *Controllable printing droplets for high-resolution patterns // Advanced materials.* – 2014. – V. 26. – №40. – P. 6950–6958.
17. Melchels F.P. W., Feijen J., Grijpma D.W. *A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering // Biomaterials.* – 2010. – V. 31. – №24. – P. 6121–6130.
18. Mohanty S. et al. *Fabrication of scalable and structured tissue engineering scaffolds using water dissolvable sacrificial 3D printed moulds // Materials Science and Engineering: C.* – 2015. – V. 55. – P. 569–578.
19. Norman J., Madurawe, R. D., Moore C.M. et al. *A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D printed drug products // Advanced drug delivery reviews.* – 2017. – V. 108. – P. 39–50.
20. Pietrzak K., Isreb A., Alhnan M.A. *A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* – 2015. – V. 96. – P. 380–387.
21. Prasad L.K., Smyth H. *3D printing technologies for drug delivery: a review // Drug development and industrial pharmacy.* – 2016. – V. 42. – №7. – P. 1019–1031.
22. Sandler N. et al. *Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing // Journal of pharmaceutical sciences.* – 2011. – V. 100. – №8. – P. 3386–3395.
23. Siegel R.A., Rathbone M.J. *Overview of controlled release mechanisms // Fundamentals and applications of controlled release drug delivery.* – Springer US, 2012. – P. 19–43.
24. Skowrya J., Pietrzak K., Alhnan M.A. *Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing // European Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2015. – V. 68. – P. 11–17.

THREE-DIMENSIONAL ADDITIVE PRINTING IN TECHNOLOGY OF MEDICINAL FORMS

K.V. Alekseev^{1,2}, E.V. Blynskaya¹, S.V. Tishkov¹, A.A. Ivanov¹, V.K. Alekseev¹

¹ FSBSI «V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology», Moscow

² Medical university «REAVIZ», Moscow

Additive technologies (three-dimensional printing) are currently the most developing area in various fields and industries. In pharmaceutical technology, this type of production is closely related to the concept of personalized medicine, where a dosage form with individual characteristics is created on the basis of

the patient's personal data. This literature review presents various 3D printing technologies with physical classification of different types of 3D printers. The principle of operation, characteristics, advantages and disadvantages of such types of 3D printing as extrusion printing, powder printing (TheriForm™) and stereolithography are described. Demonstrated features of the use of three-dimensional printing in such dosage forms as: implants, tablets and transdermal delivery systems (patches with microneedles). The conclusion is made about the acceptability of three-dimensional printing to pharmaceutical technology, the development prospects and the necessary conditions for the formation of a regulatory framework and the introduction of the principles of additive production of dosage forms in everyday practice.

Keywords: 3D printing, additive printing, dosage forms, printers

УДК 615.014:615.454:615.322:633.791

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.75.48.002>

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ИНТРАВАГИНАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ЭКСТРАКТОМ ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО

Г.В. Аюпова, канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармации ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО БГМУ), г. Уфа, ayupova2007@mail.ru

Г.М. Латыпова, доктор фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармации ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО БГМУ), г. Уфа, 79177525174@yandex.ru

Ю.Л. Борцова, канд. биол. наук, старший науч. сотрудник ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО БГМУ), г. Уфа, juliabaim@yandex.ru

Е.Д. Батырова, соискатель кафедры фармации ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО БГМУ), г. Уфа, farmkaf@mail.ru

Р.М. Киреева, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО БГМУ), г. Уфа, kireeva_rm@mail.ru

Р.Г. Баламетова, студентка 2 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО БГМУ), г. Уфа, rbalametova@yandex.ru

Представлены результаты исследований по разработке технологической схемы производства и изучения антиоксидантной активности интравагинальной лекарственной формы. Исследования методом хемилюминесценции продемонстрировали прямое антиоксидантное действие, снижение процессов образования свободных радикалов в модельных системах.

Ключевые слова: биодegradируемые коллагеновые пластины с экстрактом хмеля обыкновенного, фармацевтическая разработка, антиоксидантные свойства

Разработка составов для лекарственных форм вагинального применения является актуальным направлением в фармацевтической технологии в связи с тем, что широкое

распространение воспалительных заболеваний женской половой сферы влияет на микроэкобиотоз влагалища, репродуктивные функции женщины и в целом на демографические показатели в РФ.

Для снижения проявлений возможных побочных реакций местной антибактериальной терапии и увеличения сроков ремиссии воспалительных гинекологических заболеваний рекомендуется комплексный, многоуровневый подход и рационально выбранная лекарственная форма [2].

Перспективная лекарственная форма для профилактики и лечения гинекологических заболеваний – интравагинальные биодegradируемые коллагеновые пластины (БКП). Удачное сочетание технологических и потребительских свойств, таких как простота состава

и технологии, стабильность в процессе хранения, комбинация адгезии и влагопоглощения, равномерное распределение во влажной жидкости, выведение естественным путем без дополнительных промываний и спринцеваний, обосновывает актуальность разработки БКП.

БКП обладают осмотической активностью и имеют биофармацевтические преимущества, в частности высокую биодоступность, связанную со значительной биоадгезией, что дает возможность пролонгирования действия биологически активных веществ (БАВ) [1,4,9].

Перспектива применения лекарственных средств на растительной основе в гинекологической практике является очевидной ввиду многоуровневого воздействия на причины возникновения воспалительных заболеваний.

Источником получения для фармацевтической разработки интравагинальной лекарственной формы служит хмель обыкновенный, распространенный на территории Республики Башкортостан. Проведенные ранее исследования показали наличие в изучаемом сырье разнообразного комплекса гидрофильных и липофильных БАВ, среди которых значимыми по количественному и качественному составу являются полифенольные соединения (флавоноиды, катехины, фенолкарбоновые, оксикоричные кислоты и имеющие особое значение фитоэстрогены), горькие гликозиды (производные ацилфлороглюцидов – гумулон, лупулон и др.), эфирные масла и терпеноиды [1,3]. Такое разнообразие химического состава обуславливает комплексное фармакологическое действие (противовоспалительное, антиоксидантное, антимикробное, капилляропротективное, фитоэстрогенное, болеутоляющее) хмеля обыкновенного [3,5,7].

Объектом наших предыдущих исследований стал жидкий экстракт на основе соплодий хмеля обыкновенного (ЖЭСХО) как фармацевтическая субстанция с установленными фармацевтико-технологическими свойствами.

Цель исследований – разработка технологической схемы производства БКП с ЖЭСХО и оценка ее антиоксидантной активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для экспериментального обоснования рецептуры и технологической схемы производства БКП на основе 2% уксуснокислого раствора коллагена использовали ЖЭСХО.

Проведенные исследования показали, что оптимальным экстрагентом для максимального извлечения БАВ из сырья и обладающего наилучшими технологическими свойствами для разработки БКП явился 50% спирт этиловый с модулем экстракции «сырье: экстрагент» 1:10, способ экстракции – бисмацерация. Стандартизация ЖЭСХО проведена по качественному и количественному содержанию наиболее значимых групп БАВ (суммы флавоноидов (по рутину), суммы АФГ, экстрактивных веществ).

Наличие в ЖЭСХО фенольных и липофильных БАВ предполагает наличие антиоксидантной активности.

Антиокислительные свойства исследуемых препаратов оценивали по влиянию на железоиндуцированную хемилюминесценцию (ХЛ) с применением отечественного аппаратно-программного комплекса ХЛМ-003, для чего нами были задействованы стандартные тест-системы, в которых протекают процессы свободнорадикального окисления (СРО) [6]. В используемых модельных системах происходят процессы образования активных форм кислорода (АФК) и реакции процессов липопероксидации (ПОЛ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Технологическая схема производства БКП на основе ЖЭСХО для вагинального

применения состоит из нескольких этапов – подготовки производства, подготовки сырья, этапа получения полупродукта, собственно процесса лиофильной сушки пластин, стадий фасовки, упаковки и маркировки (рис. 1).

Изучение влияния на железо-индуцированную хемилюминесценцию, имитирующую образование АФК, проводилось инструментально. Результаты экспериментов оценивали по степени изменения показателей свечения

в добавлении исследуемых образцов и пересчитывали в % от контроля. Исследуемые пробы разводили в физиологическом растворе, отбирали по 1,0 мл исследуемых растворов и прибавляли в тест-системы.

В качестве контроля служили модельные системы без добавления растворов лекарственных препаратов (с добавлением физиологического раствора в тех же объемах).

Методики выполнения эксперимента и приготовления реактивов изложены в ин-

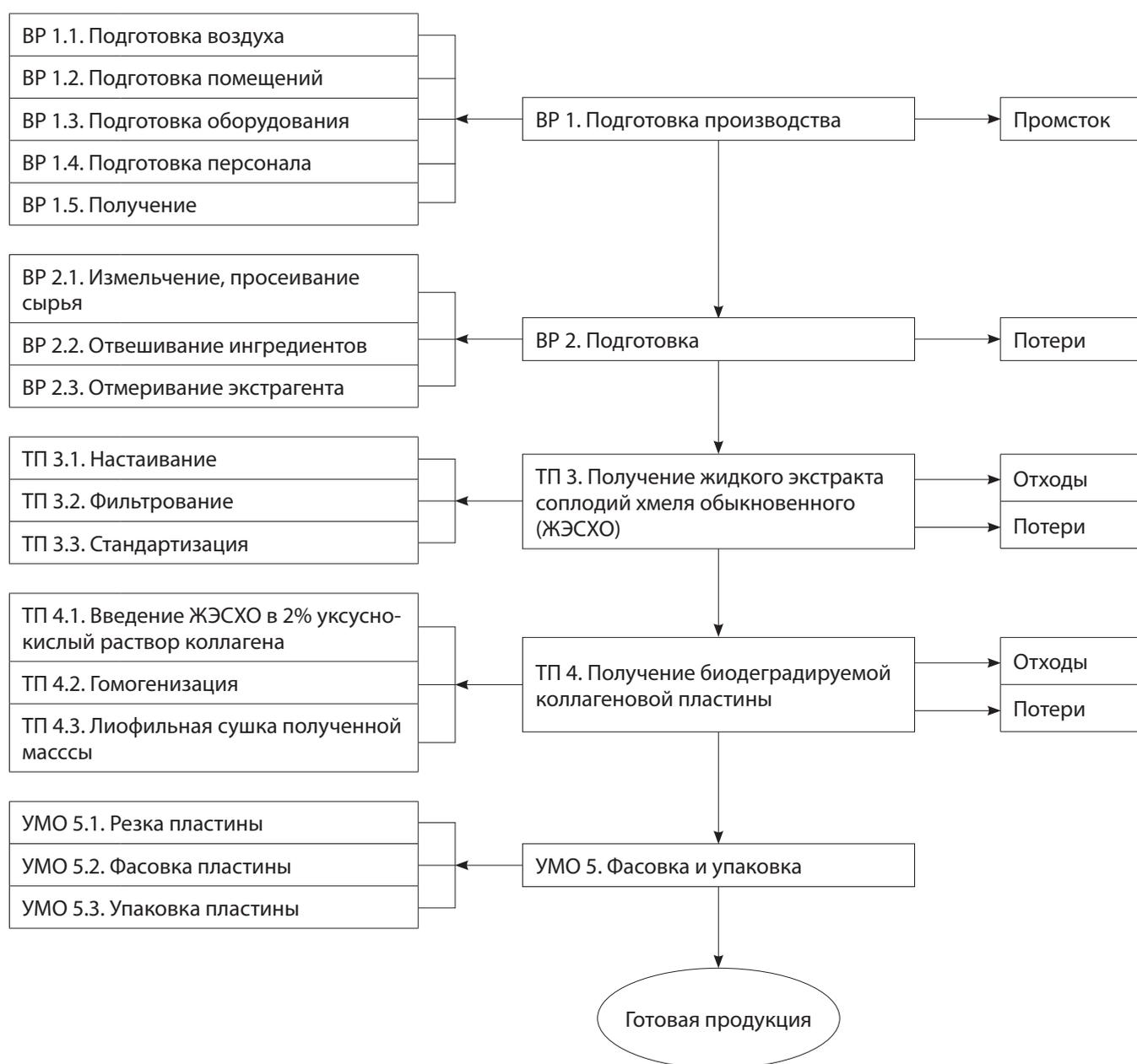


РИС.1. Технологические этапы производства БКП на основе ЖЭСХО

струкциях к аппаратно-программному комплексу ХЛМ-003.

Изучение влияния исследуемых образцов на показатели антиоксидантной системы

В качестве первой системы, где генерировались АФК, использовали 20 мл фосфатного буфера (20 мМ KH_2PO_4 , 105 мМ KCl) с добавлением раствора люминола (10^{-5} М) и цитрата натрия (50 мМ). Величину рН полученного раствора доводили до 7,45 ед. титрованием насыщенным раствором едкого калия. В 20 мл модельной системы вносили по 1 мл исследуемых растворов: 1 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (4,0 г; $t = 40^\circ\text{C}$), 2 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (2,0 г; $t = 40^\circ\text{C}$), 3 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (0,8 г; $t = 40^\circ\text{C}$), 4 – ЖЭСХО свежеприготовленный (50% спирт этиловый; бисмацерация; 1:10). Для иницирования реакций, сопровождающихся образованием АФК, вводили 1 мл 50 мМ раствора солей Fe^{2+} . Регистрация свечения продолжалась в течение 5 минут при постоянном перемешивании.

Хемилюминесценция модельных систем характеризовалась спонтанным свечением, быстрой вспышкой и развивающейся затем медленной вспышкой. Основными наиболее информативными характеристиками хемилюминесценции служили амплитуда максимального свечения и светосумма свечения, определяющаяся по интенсивности излучения.

Изучение влияния исследуемых образцов на образование продуктов липопероксидации

Для исследования была использована модельная система, в которой протекают реакции образования конечных продуктов пероксидации. Влияние исследуемых образцов на ПОЛ изучали в липидах куриного желтка, имеющих сходство по своему составу с липидами крови. Липиды получали путем гомогенизации куриного желтка в фосфатном

буфере в соотношении 1:5 и последующим разбавлением в 20 раз, отбирали 20 мл. В 20 мл модельной системы вносили по 1 мл исследуемых растворов: 1 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (4,0 г; $t = 40^\circ\text{C}$), 2 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (2,0 г; $t = 40^\circ\text{C}$), 3 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (0,8 г; $t = 40^\circ\text{C}$), 4 – ЖЭСХО свежеприготовленный (50% спирт этиловый; бисмацерация; 1:10).

Добавление в систему 1 мл 50 мМ раствора Fe^{2+} вело к иницированию процессов окисления ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов, и образованию конечных продуктов липопероксидации, что сопровождалось свечением. Уровень спонтанного свечения характеризовал интенсивность процессов перекисного окисления липидов до введения катализатора; амплитуда быстрой вспышки отражала скорость окисления ионов Fe^{2+} и образования АФК и гидроперекисей липидов; длительность латентного периода коррелировала с антиоксидантной активностью исследуемого препарата. Величина светосуммы свечения определяла способность липидов подвергаться окислению.

Данные о влиянии исследуемых образцов на ХЛ в модельной системе, генерирующей АФК, представлены на рис. 2.

Количественные характеристики влияния исследуемых образцов на СРО представлены в табл. 1.

Добавление в модельную систему водных растворов БКП с ЖЭСХО различной концентрации укорачивали латентный период, для БКП с ЖЭСХО в концентрациях 4,0 и 2,0 и свежеприготовленного ЖЭСХО медленная вспышка начиналась и угасала раньше. Все образцы растворов БКП с ЖЭСХО различной концентрации дозозависимо снижали показатели светосуммы свечения ХЛ МС, наиболее эффективным оказался раствор БКП с ЖЭСХО в концентрации 0,8 г.

Свежеприготовленный ЖЭСХО, являющийся основой для получения БКП, почти в 3,5–4

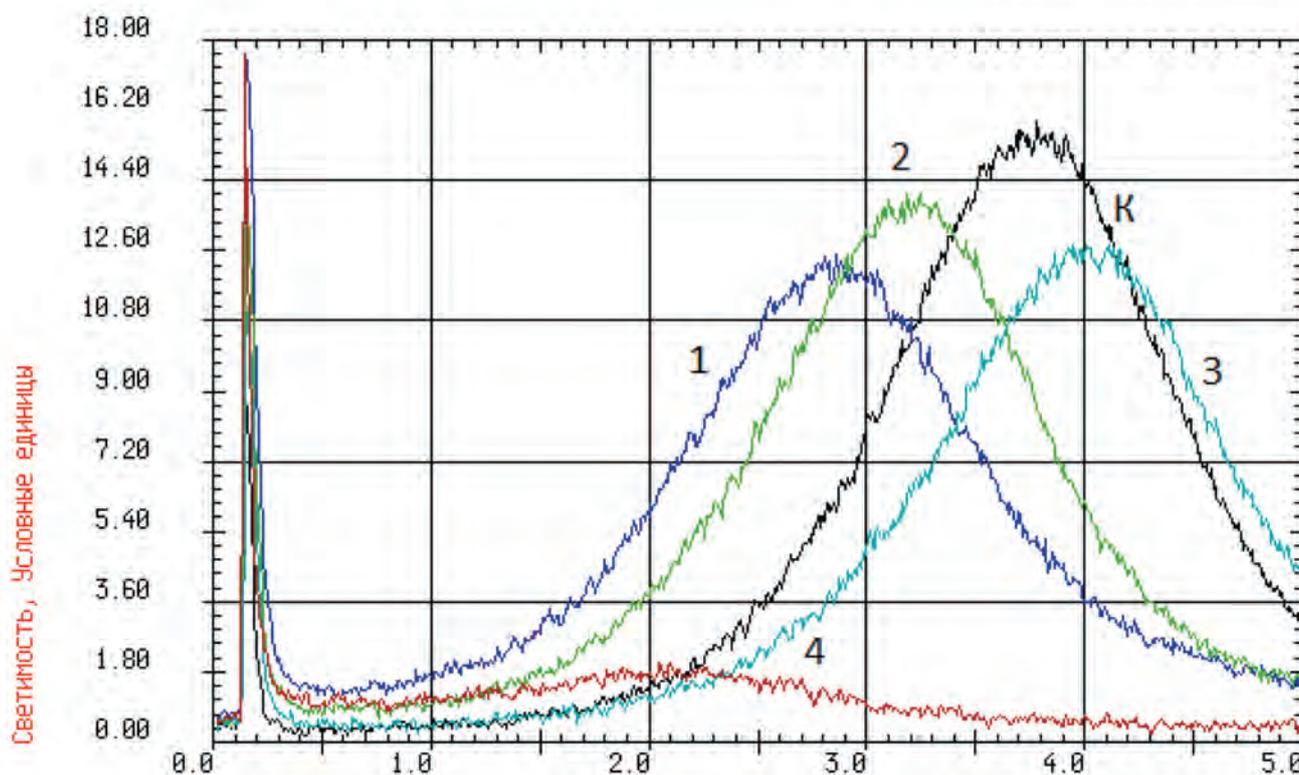


РИС. 2. Влияние БКП с ЖЭСХО и ЖСХО на процессы СРО в модельной системе АФК.
 Обозначения: К – контроль, 1 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (4,0 г; t = 40°C), 2 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (2,0 г; t = 40°C), 3 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (0,8 г; t = 40°C), 4 – ЖЭСХО свежеприготовленный (50% спирт этиловый; бисмацерация; 1:10)

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ БКП С ЖЭСХО И ЖЭСХО НА СВЕТОСУММУ ХЛ МС, ГЕНЕРИРУЮЩЕЙ АФК

№	Проба исследуемых продуктов	Светосумма		Спонт. светимость абс.	Вспышка абс.	Макс. светимость	
		абс.	% относит. контроля			абс.	% относит. контроля
1.	Контроль	26,63	100	0,45	8,96	15,91	100
2.	Водный раствор БКП с ЖЭСХО (4,0 г; t = 40°C)	25,64	96,2	0,70	17,47	12,49	78,5
3.	Водный раствор БКП с ЖЭСХО (2,0 г; t = 40°C)	25,98	97,6	0,52	13,55	14,09	88,6
4.	Водный раствор БКП с ЖЭСХО (0,8 г; t = 40°C)	22,35	83,9	0,51	11,16	12,77	80,2
5.	ЖЭСХО свежеприготовленный (50% спирт этиловый; бисмацерация; 1:10)	6,45	24,2	1,21	16,53	2,25	14,1

Примечание. Интенсивность свечения модельных систем без добавления исследуемых веществ принята за 100%. Приведены средние данные 6 измерений. * – отмечены достоверные отличия (p < 0,05)

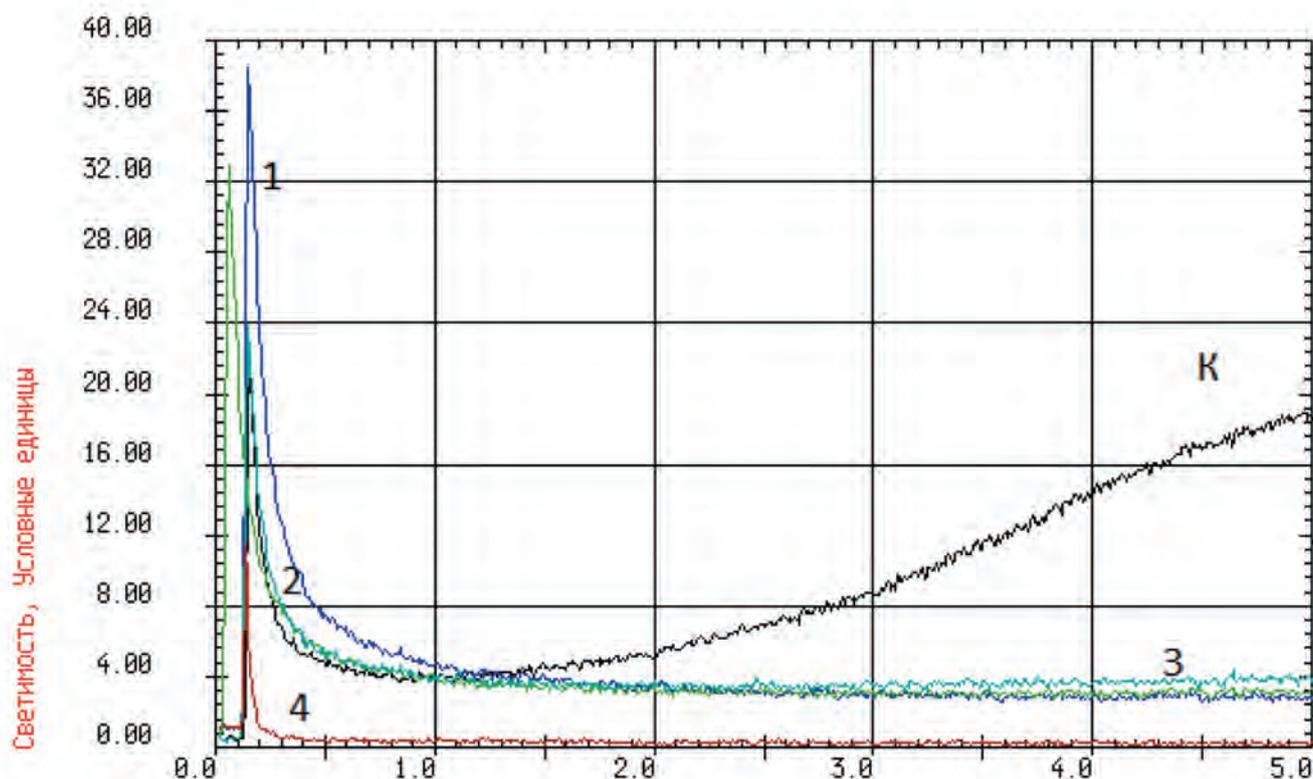


РИС. 3. Влияние БКП с ЖЭСХО и ЖСХО на процессы СРО в модельной системе конечной липопероксидации. Обозначения: К – контроль, 1 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (4,0 г; $t = 40^{\circ}\text{C}$), 2 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (2,0 г; $t = 40^{\circ}\text{C}$), 3 – водный раствор БКП с ЖЭСХО (0,8 г; $t = 40^{\circ}\text{C}$), 4 – ЖЭСХО свежеприготовленный (50% спирт этиловый; бисмацерация; 1:10)

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ БКП С ЖЭСХО И ЖЭСХО НА СВЕТОСУММУ ХЛ МС, В КОТОРОЙ ПРОТЕКАЮТ ПРОЦЕССЫ КОНЕЧНОЙ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ

№	Проба исследуемых продуктов	Светосумма		Спонт. светимость абс.	Вспышка абс.	Макс. светимость	
		абс.	% относит. контроля			абс.	% относит. контроля
1.	Контроль	45,32	100	0,53	22,77	18,96	100
2.	Водный раствор БКП с ЖЭСХО (4,0 г; $t = 40^{\circ}\text{C}$)	21,56	47,6	1,13	38,48	10,60	55,9
3.	Водный раствор БКП с ЖЭСХО (2,0 г; $t = 40^{\circ}\text{C}$)	20,28	44,7	18,84	32,89	7,22	38,1
4.	Водный раствор БКП с ЖЭСХО (0,8 г; $t = 40^{\circ}\text{C}$)	20,48	45,1	0,48	23,94	6,96	36,7
5.	ЖЭСХО свежеприготовленный (50% спирт этиловый; бисмацерация 1:10)	1,86	4,1	1,16	11,39	0,68	3,6

раза уменьшал самый значимый показатель ХЛ по сравнению с растворами БКП с ЖЭСХО и контролем.

Далее для исследования была использована модельная система, в которой протекают процессы конечной липопероксидации. Данные о влиянии исследуемых образцов на ХЛ в данной модельной системе представлены на рис. 3.

Внесение в МС желточных липопропротеидов исследуемых образцов также сопровождалось уменьшением параметров светосуммы и амплитуды максимального свечения (рис. 2).

Количественные характеристики исследуемых параметров представлены в табл. 2.

Результаты исследования показали, что все образцы растворов БКП с ЖЭСХО различной концентрации дозозависимо снижали величину светосуммы свечения и максимальную светимость ХЛ МС, наиболее эффективным оказался раствор БКП с ЖЭСХО в концентрации 0,8 г.

Уровень свечения МС при добавлении свежеприготовленного ЖЭСХО, являющегося основой для получения БКП, подавлялся практически до нулевого значения.

ВЫВОДЫ

1. Разработана технологическая схема производства БКП с ЖЭСХО.

2. Исследования показали, что в обеих модельных системах исследуемые образцы действовали в одинаковом направлении: снижали процессы образования свободных радикалов, проявляли прямое антиоксидантное действие.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аюпова Г.В., Батырова Е.Д. Технологические аспекты создания интравагинальных

биodeградируемых коллагеновых пластин с экстрактом хмеля обыкновенного // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013. Т. 15. №3 (5). С. 1550–1554.

2. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 472 с.

3. Латыпова Г.М. Экспериментально-теоретическое обоснование рационального использования растений рода *Primula L.* и рода *Humulus L.*: автореферат дисс. ... д-ра фарм. наук: 14.04.02. – Самара, 2015. – 46 с.

4. Аюпова Г.В., Федотова А.А., Давлетшина Р.Я., Лиходед В.А., Иксанова Д.В., Дайнеко Е.А., Баянов Д.Р., Романко Т.В. Средство для лечения бактериального вагиноза. Патент №2325148 РФ. Заявитель и патентообладатель: Башк. гос. мед. ун-т. №2007114974; заявл. 04.09.07; опубл. 27.05.08.

5. Латыпова Г.М., Гильмутдинова Л.Т., Закиева С.В., Галеева А.Х., Круглова Н.Н., Камалетдинов С.Х., Янтурина Н.Х., Сыртланова Э.Р., Галимов Ш.Н., Искандарова З.М., Бубенчикова В.Н., Давлетшина Р.Я., Шафилова С.Ф., Лукманова Г.Ф. Антиоксидантное средство растительного происхождения. Патент №2372931 РФ. Заявитель и патентообладатель – Башк. гос. мед. ун-т. №2008125593; заявл. 23.06.08; опубл. 20.11.09.

6. Павлов В.Н., Рахматуллина И.Р., Фархутдинов Р.Р., Пушкарев В.А., Данилко К.В., Галимова Э.Ф., Баймурзина Ю.Л., Петрова И.В., Мочалов К.С. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы // Креативная хирургия и онкология. 2017. Т. 7, №2. С. 54–61.

7. Bocquet L., Sahpaz S., Bonneau N., Beaufay C., Mahieux S., Samaillie J.R., Jacquin J., Bordage S., Hennebelle T., Chai F., Quetin-Leclercq J., Neut C., Riviere C. Phenolic Compounds from *Humulus*

- lupulus as Natural Antimicrobial Products: New Weapons in the Fight against Methicillin Resistant Staphylococcus aureus, Leishmania mexicana and Trypanosoma brucei Strains // Molecules. 2019. Vol. 24, №6.*
8. Dai Z., Ronholm J., Tian Y., Sethi B., Cao X. Sterilization techniques for biodegradable scaffolds in tissue engineering applications // *Journal of Tissue Engineering. 2016. Vol., №7. P. 1–13.*

SOME QUESTIONS ABOUT PHARMACEUTICAL OF DEVELOPMENT INTRAVAGINAL BIODEGRADABLE COMPOSITION BASED ON COLLAGEN AND CONTAINING EXTRACT OF HUMULUS LUPULUS

G.V. Ayupova, G.M. Latypova, J.L. Borcova, E.D. Batyrova, R.M. Kireeva, R.G. Balametova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The paper presents the results of the studies on development of technological scheme of production and study of antioxidant activity of intravaginal drug form. Research by the chemiluminescence method has demonstrated direct antioxidant effect reduction of free radical formation processes of formation of free radicals in model systems.

Keywords: biodegradable compositions based on collagen and containing extract of Humulus lupulus, pharmaceutical development, antioxidant properties

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.46.81.003>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЧАГИ И ТРУТОВИКА НАСТОЯЩЕГО И Т. ЛОЖНОГО

О.Л. Блинова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ФГБОУ ВО ПГФА), г. Пермь

А.Г. Анисимова, старший преподаватель кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ФГБОУ ВО ПГФА), г. Пермь

В.Д. Белоногова, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ФГБОУ ВО ПГФА), г. Пермь, belonogovavd@yandex.ru, belonogova@pfa.ru

Проведено сравнительное морфологическое и анатомическое исследование чаги и трутовика настоящего и т. ложного. Установлены диагностические отличительные морфологические и анатомические признаки. Выявленные признаки положены в основу разделов «Внешние признаки» и «Микроскопия» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания ФС.2.5.0103.18 «Чага – *Inonotus obliquus*».

Ключевые слова: чага, трутовик настоящий, трутовик ложный, морфология, анатомия, макроскопический анализ, микроскопический анализ

Чага (березовый гриб, трутовик косотрубчатый, трутовик косою) – *Inonotus obliquus* (Pers.) Pil., сем. Гименохетовых – *Hymenochaetaceae* – многолетние стерильные наросты до 40–50 см в диаметре, возникающие на живых деревьях (чаще березе), образованные паразитическим грибом [3,8]. В медицинской практике березовый гриб применяется в качестве вспомогательного средства в комплексной терапии хронических гастритов, дискинезии желудочно-кишечного тракта по гипокинетическому типу,

а также неспецифического (симптоматического) средства при онкологических заболеваниях, улучшающего общее состояние онкологических больных [5,7]. По внешним признакам с чагой схожи трутовик настоящий – *Fomes fomentarius* (L.: Fr.) Fr. сем. Пориевые – *Poriaceae* и трутовик ложный – *Phellinus igniarius* (L.: Fr.) Quel. сем. *Hymenochaetaceae*, которые являются примесями к чаге и могут быть ошибочно заготовлены вместо нее [3]. В связи с этим представляет интерес провести сравнительное изучение чаги и трутовиков по морфологическим и анатомическим признакам с целью выявления отличительных макроскопических и микроскопических диагностических признаков.

Цель работы – исследование морфологического и анатомического строения чаги и примесей (трутовиков настоящего и т. ложного) и выявление отличительных диагностических признаков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явились образцы чаги, трутовика настоящего и трутовика

ложного, заготовленные в Пермском крае в осенне-зимний период 2016–2017 гг. Макроскопический и микроскопический анализ проводили по общепринятым методикам Государственной фармакопеи XIV издания [4].

Куски чаги очень плотные, поэтому для приготовления срезов сырье предварительно замачивали в смеси «спирт этиловый 96% 1 часть: глицерин 1 часть» в течение 3–7 суток, после чего делали продольные и поперечные срезы по 30 микропрепаратов с каждого образца.

Для приготовления препаратов порошка кусочки сырья диаметром 1–2 мм кипятили в натрия гидроксида растворе 5%, после чего промывали водой и помещали на предметное стекло в каплю раствора хлоралгидрата.

Изучение анатомических признаков проводили с помощью микроскопа Биомед-6, увеличение 640x, 400x, 160x. Микрофотографии выполняли с использованием цифровой камеры DCM 510, в программе Scope Photo. Размеры клеток измеряли с помощью микроскопа Motic, в программе Motic Educator. Результаты обрабатывали в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чага и трутовики являются паразитическими грибами, поражающими различные виды деревьев, и способны к многолетнему существованию.

Чага – стенотроф, проявляет высокую степень специализации по отношению к древесине березы [1,2,9], реже встречается на ольхе, рябине, буке и некоторых других лиственных породах, развивается на живых деревьях [2,10].

Трутовик настоящий – слабоспециализированный эвритроф, заселяющий древесину хвойных (пихта) или лиственных пород (дуб, клен, липа, береза, ольха, тополь, осина, ива) [6,9], развивается на мертвых стволах, пнях, сухостойных деревьях [3,8].

У трутовика ложного, согласно литературным данным, нет строгой субстратной специализации [9]. В Европе предпочитаемым субстратом для *Phellinus igniarius* является древесина березы, несколько реже вид отмечался на ольхе и иве [6,9]. Однако иногда наряду с березой в качестве предпочитаемых субстратов рассматриваются на Урале – граб, ива, клен, в Западной Сибири – осина, ива, рябина [2]. Трутовик ложный развивается на живых деревьях, поваленных стволах, пнях [2,8].

Таким образом, наряду с чагой на березе можно встретить как трутовик настоящий, так и трутовик ложный.

Скошенный трутовик (чага) имеет однолетнее плодовое тело, широко распростертое, развивающееся под корой, достигающее 3–4 метров длины вдоль ствола и 10–50 см ширины (рис. 1а) в зависимости от толщины пораженного ствола. В свежем состоянии мягкокожистое, позднее волокнистое и растрескивающееся, в сухом состоянии твердое и ломкое, легко отделяемое частями от субстрата. Плодовое тело чаги под корой сначала бледно-коричневого цвета, по мере созревания разрушает кору дерева и становится темно-бурым, постепенно засыхает.

Развитию плодового тела на стволе живого дерева обычно предшествует образование стерильных наростов (*forma sterilis* (Van.) Nikol), имеющих название «чага» (рис. 1б). Величина наростов в зависимости от их возраста может колебаться в пределах от величины грецкого ореха до 40–50 см в диаметре. Чага имеет желвакообразную форму, очень твердую, деревянистую консистенцию. Наружная поверхность неровная, растрескивающаяся, черная, твердая. Внутренняя ткань ржаво-бурая с белыми вкраплениями, несколько мягче. Вес нароста может колебаться от нескольких граммов до десяти килограммов [2,6].

Плодовые тела трутовика настоящего многолетние, сидячие, характерной копытообразной формы. Плодовое тело крепится к стволу



РИС. 1. *Inonotus obliquus*: а – плодовое тело под корой березы, б – бесполой форма

дерева только своей верхней центральной частью. Ножка гриба отсутствует. Плодовое тело крупное, у старых грибов до 40 см шириной и до 20 см в высоту, покрытое твердой коркой. Корка матовая, неровная, волнистая, с концентрическими валиками, более темными в углублениях, вначале нежно бархатисто-ворсистая, затем голая, почти гладкая. На поверхности могут встречаться мелкие трещины. Цвет шляпки варьирует от светло-седого до темно-серого у старых грибов, изредка бывает светло-бежевых тонов. Мякоть плотная, мягкая, напоминает пробку, изредка деревянистая. На срезе бархатисто-замшевая. По цвету бурая, насыщенного рыжевато-коричневого, реже орехового оттенка. Гименофор трубчатый с довольно крупными округлыми порами, светлого цвета, в котором образуются базидиоспоры. При надавливании темнеет. Поры округлые с цельными опушенными краями 3–4 на 1 мм [3,6,8].

Плодовые тела трутовика ложного многолетние (могут расти в течение десятков

лет), сидячие, в молодости округлые, затем приобретают характерный копытообразный внешний вид, иногда бывают подушковидные или плоские, распростертой формы. Плодовое тело очень прочно крепится к стволу пораженного дерева, этим трутовик ложный отличается от трутовика настоящего. Ножка гриба отсутствует. У плодовых тел достаточно часто встречается растрескивание, характерным является наличие радиальных трещин. Ткань плодового тела очень твердая, деревянистая, рыжевато-бурая, цвета ржавчины или каштаново-бурая. Плодовое тело средних размеров, достигает 20–26 см ширины у старых грибов, покрытое твердой коркой. Корка матовая, неровная, с концентрическими валиками. Цвет шляпки варьирует от темно-серого до почти черного или буровато-черного у старых грибов. Внешний (растущий) валик иногда имеет более заметный буроватый оттенок. Гименофор трубчатый, внутри одного цвета

Таблица

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЧАГИ И ТРУТОВИКОВ НАСТОЯЩЕГО И Т. ЛОЖНОГО

Признак	Чага	Трутовик настоящий	Трутовик ложный
Форма	желвакообразная	копытообразная	копытообразная
Окраска наружной поверхности	черная	от светло-седой до темно-серой, изредка бывает светло-бежевых тонов	от темно-серой до почти черной или буровато-черной
Характер наружной поверхности	неровная, рас­трескивающаяся	неровная, волнистая, с концентрическими валиками, могут встречаться мелкие трещины	неровная, с концентрическими валиками, часто встречается растрескивание в виде радиальных трещин
Гименофор	отсутствует	гименофор трубчатый, светлого цвета	гименофор трубчатый, от ржаво-коричневого до насыщенного каштанового цвета

с тканью. Каждый год вырастает новый слой гименофора, а старые слои со временем зарастают белыми гифами. Снаружи поверхность гименофора от ржаво-коричневого до насыщенного каштанового цвета. Поры цельнокрайные, округлые, часто с сероватым опушением по краю, 2–6 на 1 мм [2,6,8].

На основании литературных данных и морфологических признаков заготовленного нами сырья мы составили сравнительную таблицу отличительных признаков чаги и видов трутовиков (см. табл.).

По морфологическим признакам чага отличается от трутовика настоящего и т. ложного отсутствием трубчатого гименофора и формой гриба. Характер наружной поверхности и окраска у чаги и трутовиков настоящего и ложного близки.

Согласно общепринятой структуре фармакопейной статьи, проведение микроскопического анализа при определении подлинности сырья является обязательным, также как и выполнение микрофотографий.

При изучении анатомического строения поперечного и продольного среза чаги

рассматривали наружный, средний и внутренние слои, отличающиеся по консистенции и окраске. В наружном слое обнаружено плотное переплетение гиф, в среднем и во внутреннем слое гифы расположены более рыхло (рис. 2). Трубчатый гименофор

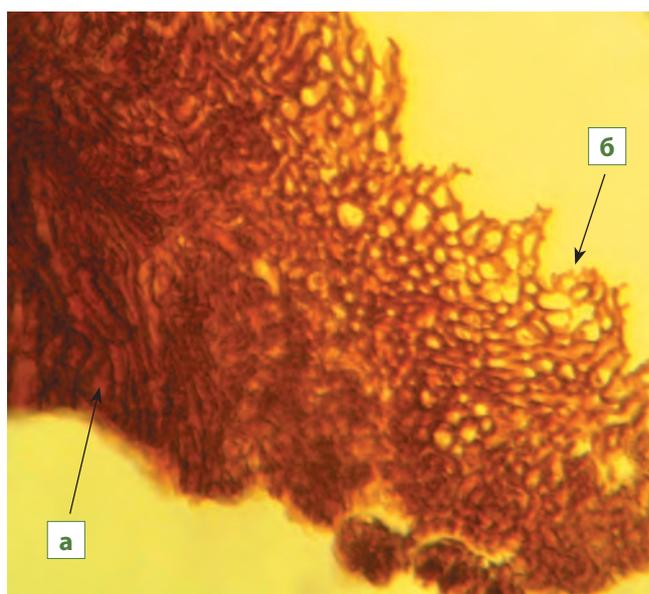


РИС. 2. Фрагмент поперечного среза чаги (микрофотография): а – наружный слой (плотное переплетение гиф); б – внутренний слой (гифы расположены рыхло) (640х)

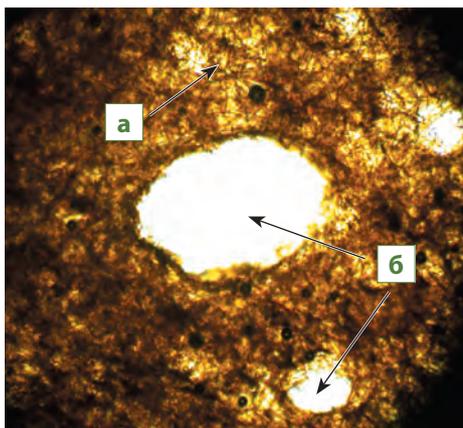


РИС. 3. Фрагмент поперечного среза внутреннего слоя чаги (микрофотография): а - мицелий; б - отверстия (640х)

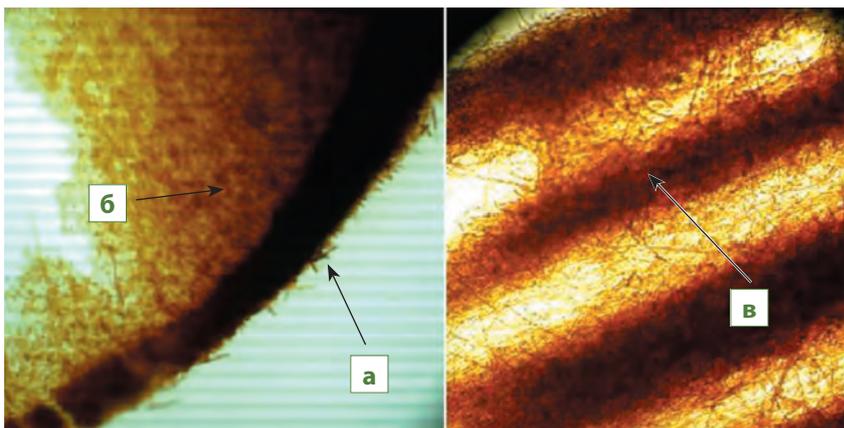


РИС. 4. Фрагмент продольного среза трутовика (микрофотография): а - наружный слой (плотное переплетение гиф), б - средний слой (гифы расположены рыхло), в - трубчатый гименофор (160х)

отсутствует. Во внутреннем слое возможно присутствие отверстий разного диаметра в диапазоне от 73 до 240 мкм, расположенных хаотично (рис. 3).

В отличие от чаги, у трутовика настоящего и т. ложного присутствует трубчатый гименофор, который на продольном срезе имеет вид продольных тяжей, состоящих из плотного переплетения гиф (рис. 4). На поперечном срезе гименофора имеются упорядоченно расположенные округлые поры размером от 128 до 148 мкм (рис. 5). В сырье, собранном в осенний период, в гименофоре

можно обнаружить базидии с базидиоспорами (рис. 6).

При изучении препаратов порошка чаги виден разветвленный клеточный мицелий по краям и по поверхности кусочков, споры отсутствуют (рис. 7). В препаратах трутовика настоящего и т. ложного присутствуют гифы часто со спорами (рис. 8).

Так как в препаратах порошка размер частиц 1–2 мм, выявить наличие гименофора не представляется возможным, поэтому следует обращать внимание на мицелий и наличие или отсутствие спор.

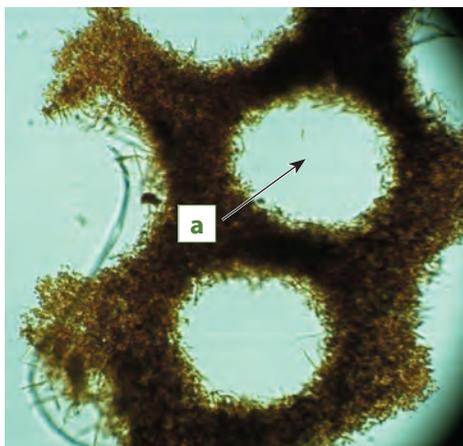


РИС. 5. Фрагмент поперечного среза трутовика (микрофотография): а - поры трубчатого гименофора (160х)

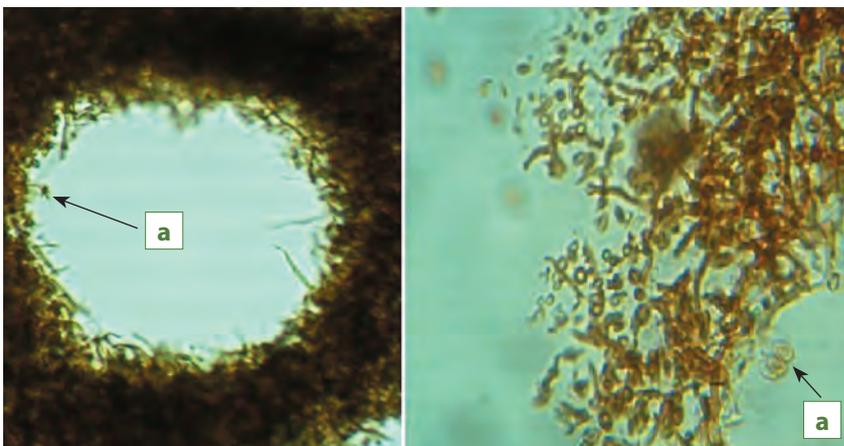


РИС. 6. Фрагмент поперечного среза трутовика (микрофотография): а - базидия с базидиоспорами (400х, 800х)



РИС. 7. Фрагмент порошка чаги (микрофотография): а – разветвленный клеточный мицелий (800х)

Таким образом, установлено, что общий анатомический признак чаги и трутовика настоящего и т. ложного – наличие разветвленного клеточного мицелия. Отличительным признаком чаги является отсутствие трубчатого гименофора и спор, которые обнаруживаются в препаратах трутовиков.

ВЫВОДЫ

1. Проведено сравнительное морфолого-анатомическое исследование чаги и трутовика настоящего и т. ложного.

2. Установлены морфологические и анатомические диагностические признаки, позволяющие отличать чагу от трутовика настоящего и т. ложного.

3. Результаты исследований включены в Государственную фармакопею XIV издания ФС.2.5.0103.18 «Чага – *Inonotus obliquus*», разделы «Внешние признаки» и «Микроскопия».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баландайкин М.Э. Биоэкологические особенности влияния макромицета *Inonotus*

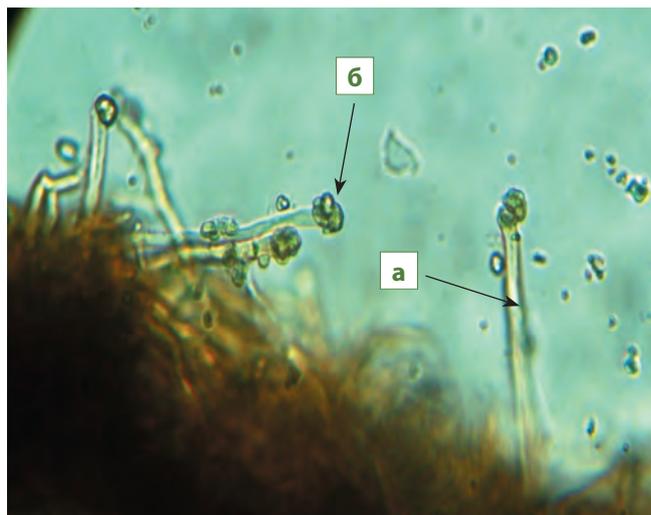


РИС. 8. Фрагмент порошка трутовика (микрофотография): а – гифы, б – споры (640х; 160х)

obliquus (Pers.: Fr.) Pil. на березовые древесности Ульяновской области / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет». – Ульяновск, 2013. – 21 с.

2. Бондарцева М.А., Пармасто Э.Х. Семейства гименохетовые, лахнокладиевые, кониофоровые, щелелистниковые. – Л.: Наука, 1986. – 192 с. – (Определитель грибов СССР: Порядок афиллофоровые; вып. 1).
3. Бондарцева М.А. Семейства альбатрелловые, апорпиевые, болетопсиевые, бондарцевиевые, ганодермовые, кортициевые (виды с порообразным гименофором), лахиокладиевые (виды с трубчатым гименофором), полипоровые (роды с трубчатым гименофором), пориевые, ригедопоровые, феоловые, фистулииовые. – СПб.: Наука, 1998. – 391 с. – (Определитель грибов России. Порядок афиллофоровые; вып. 2).
4. Государственная фармакопея РФ [Электронный ресурс]. – 14-е изд. – Москва, 2018. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
5. Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных

- биотехнологиях / Ли Юй, Тулигуэл, Бао Хайин, А.А. Широких, И.Г. Широких, Т.Л. Егошина, Д.В. Кириллов (под общ. ред. В.А. Сысуева) НИИ сельского хозяйства Северо-Востока. – Киров: О-Краткое, 2009. – 320 с.
6. Любарский Л.В., Васильева Л.Н. Дереворазрушающие грибы Дальнего Востока. – Новосибирск: Наука, 1975. – 219 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
8. Ниемеля Т. Трутовые грибы Финляндии и прилегающей территории России. – *Norrinia* 8, 2001. – 120 с.
9. Сафонов М.А. Структура сообществ ксилотрофных грибов. – Екатеринбург: УрО РАН, 2003. – 271 с.
10. Синадский Ю.В. Береза. Ее вредители и болезни. – М.: Наука, 1973. – 217 с.

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL AND ANATOMIC ANALYSIS OF CHAGA AND THE TINDER FUNGUS AND THE FALSE T.F.

O.L. Blinova, A.G. Anisimova, V.D. Belogonova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

There was a comparative morphological and anatomical study of the chaga and the tinder fungus and the false tinder fungus. Diagnostic distinctive morphological and anatomical features are established. Identified signs form the basis of the sections "External signs" and "Microscopy" of the State Pharmacopoeia Russian Federation of the XIV edition of FS.2.5.0103.18 "Chaga - Inonotus obliquus".

Keywords: chaga, tinder fungus, false tinder fungus, morphology, anatomy, macroscopic analysis, microscopic analysis

УДК: 615.07.242.454

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.90.55.004>

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СПРЕЯ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

А.Л. Голованенко, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, anpagolovanenko@yandex.ru

Е.С. Березина, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, berezina@pfa.ru

И.В. Алексеева, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, alekseeva@pfa.ru

В статье приведены результаты стандартизации спрея реминерализующего действия по показателям «Подлинность» и «Количественное определение действующих веществ», «Уровень рН», «Вязкость» и «Микробиологическая чистота». В работе использовали химические и физико-химические методы, модифицированные с учетом специфики лекарственной формы. Все методики, апробированные на лабораторных сериях спрея, показали хорошо воспроизводимые результаты и включены в нормативную документацию, регламентирующую технологию и контроль качества спрея реминерализующего действия.

Ключевые слова: стандартизация, реминерализация, спрей, кальция хлорид, калия фосфат двузамещенный, натрия фторид

Перспективными для применения в реминерализующей терапии являются аппликационные лекарственные формы (ЛФ) на основе полимеров, смоделированные по фосфорно-кальциевому коэффициенту и степени перенасыщенности Са и Р, разработанные с учетом основных требований реминерализующей терапии [9].

В настоящее время на российском стоматологическом рынке представлены преиму-

щественно спреи для увлажнения полости рта при гипосалии и ксеростомии. Небольшой ассортимент спреев на основе высокомолекулярных соединений для профилактики и лечения кариеса свидетельствует о целесообразности их разработки и более широкого внедрения в стоматологическую практику [1].

Спрей, обладая преимуществами аэрозольной упаковки, лишен недостатков, связанных с применением флаконов под повышенным давлением и использованием пропеллентов в качестве газа-носителя, как то: сравнительно высокая стоимость, сложность, опасность, возможность взрыва баллона при ударе или хранении в неправильном температурном режиме, высокая воспламеняемость, пожаро- и взрывоопасность, неудобство при транспортировке, отрицательное влияние хладонов на озоновый слой Земли [6,7,10,12].

Особенности проведения контрольных испытаний разработанного спрея связаны с сочетанием активных компонентов, склонных к взаимодействию между собой, и с трудностью разделения вследствие их одинаковой растворимости в средах, используемых в анализе [2,3,11].

Целью настоящего исследования являлась стандартизация спрея реминерализующего действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве активных фармацевтических субстанций использованы: кальция хлорид (ФС 42-006-5675-04 P.003964.01, ОАО «Химзавод им. Л.Я. Карпова», г. Менделеевск, Республика Татарстан, 200916, срок хранения 3 года), калия фосфат двузамещенный (ФС 42-4297-79, ЗАО «Ленреактив», г. Санкт-Петербург, 101016, срок хранения 3 года), натрия фторид (ФС 2.2.0013.15, «Реахим», г. Москва, 201117, срок хранения 3 года); гелеобразователь: метилцеллюлоза-35 (ТУ 2231-107-57684455-2003, АО «УЗПХ», г. Магнитогорск, 221216, срок хранения 3 года); пластификаторы: глицерин (ФС 2.2.0006.15, ЗАО «Купавна Реактив», г. Старая Купавна 082016, срок хранения 3 года), полиэтиленоксид-400 (ТУ 2483-167-05757587-2000, ООО «ВитаХим», г. Казань, 141116); вода очищенная (ФС 2.2.0020.18).

Объектом исследования являлись пять серийных образцов спрея. Разработка новых ЛП требует простых, селективных, высокоточных и объективных методов исследования лекарственных средств (ЛС), позволяющих осуществлять стандартизацию их как в момент получения, так и в процессе хранения. В работе использованы химические и физико-химические методы анализа, модифицированные с учетом специфики ЛФ.

Исследования по доказательству подлинности и количественному определению активных компонентов в спрее, включая изучение валидационных характеристик методик, проводились на базе РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Перед проведением испытания на подлинность проводилась пробоподготовка путем приготовления водного раствора спрея (раствор А): 2 мл спрея растворяли в 10 мл воды очищенной.

Испытание на подлинность проводилось согласно ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность» [4,5].

Для подтверждения *катиона кальция* использовалась реакция осаждения аммония оксалата раствором 4%, образующийся оксалат кальция нерастворим в уксусной кислоте разведенной 30% и аммиака растворе 10%, растворим в разведенных минеральных кислотах. Определение *хлорид-иона* проводилось реакцией осаждения серебра нитрата раствором 2%, образующийся малодиссоциируемый хлорид серебра растворим в аммиака растворе 10%. Для подтверждения *катиона калия* в спрее использована реакция осаждения винной кислоты раствором 20%, образующийся гидротартрат калия растворим в разведенных минеральных кислотах и растворах гидроксидов щелочных металлов. Определение *фосфат-иона* в спрее проводилось реакцией осаждения серебра нитрата раствором 2% в нейтральной среде, образующийся фосфат серебра желтого цвета растворим в азотной кислоте разведенной 16% и аммиака растворе 10%. Для подтверждения *катиона натрия* в спрее использована микрокристаллокопическая реакция с калия пироантимоната раствором, образуются кристаллы пироантимоната натрия в виде призм. Определение *фторид-иона* проводилось реакцией с цирконил-ализариновым комплексом, основанной на его разрушении вследствие связывания катиона циркония в более прочный комплекс с фторид-ионами, наблюдалось изменение окраски раствора от красно-фиолетовой к желтой [2–5, 11].

Количественное определение кальция хлорида проводилось методом комплексонометрии, в качестве титранта использовался натрия эдетата раствор 0,05 М. Для создания необходимого значения рН использован аммиачный буферный раствор. При апробации способа прямого титрования после добавления к анализируемому раствору аммиачного буферного раствора выпадает обильный осадок кальция фосфата, для избежания этой

реакции был предложен способ обратного титрования. Параллельно проводился контрольный опыт [3–5,11].

1 мл 0,05 М раствора натрия эдетата соответствует 0,01095 г $\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$. Содержание кальция хлорида на 100 мл спрея рассчитывают по формуле:

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

где X – содержание кальция хлорида в ЛФ, г; T – титр натрия эдетата 0,05 М раствора по кальция хлориду, г/мл; P – объем ЛФ, мл; V – объем титрованного раствора, пошедшего на титрование, мл; $V_{\text{к.о.}}$ – объем титрованного раствора, пошедшего на титрование контрольного опыта, мл; K – коэффициент поправки к молярности титрованного раствора; a – навеска ЛФ, мл.

Для количественного определения калия фосфата двузамещенного в спрее использован ацидиметрический метод, вариант вытеснения [11].

1 мл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,1141 г $\text{K}_2\text{HPO}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$. Содержание калия фосфата двузамещенного на 100 мл спрея рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{T \times V \times K \times P}{a},$$

где X – содержание калия фосфата двузамещенного в ЛФ, г; T – титр 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты по калия фосфату двузамещенному, г/мл; P – объем ЛФ, мл; V – объем титрованного раствора, пошедшего на титрование, мл; K – коэффициент поправки к молярности титрованного раствора; a – навеска ЛФ, мл.

Для количественного определения натрия фторида использован фотоэлектроколориметрический метод (фотометр КФК-3, ЗОМЗ, Россия). В основе методики лежит реакция

разрушения цирконилалizarинового комплекса фторид-ионом. Интенсивность окрашивания раствора в результате реакции уменьшается, поэтому в данном случае наблюдается обратная зависимость оптической плотности от концентрации фторид-ионов. Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора при длине волны 520 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм, раствор сравнения – вода очищенная. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО [2].

Содержание натрия фторида в спрее рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(1 - A_{\text{АН}}) \times a_{\text{СТ}} \times V_{\text{АНМК}} \times P}{(1 - A_{\text{СТ}}) \times a_{\text{АН}} \times V_{\text{СТМК}}},$$

где X – содержание натрия фторида в ЛФ, г; ААН – оптическая плотность анализируемого раствора; АСТ – оптическая плотность раствора РСО; P – объем ЛФ, мл; aАН – масса навески ЛФ, мл; aСТ – навеска РСО (содержание натрия фторида в 2 мл 0,02% стандартного раствора), г; VАНМК – объем мерной колбы для разведения навески спрея, мл; VСТМК – объем мерной колбы для разведения навески РСО, мл.

Определение вязкости спрея реминерализующего действия проводилось на капиллярном вискозиметре Оствальда по методике ГФ XIV изд. ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость» [4,5].

Определение pH спрея проводилось потенциометрическим методом согласно ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия» с помощью преобразователя ионометрического И-500 («Аквилон», Россия) [4,5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По внешнему виду спрей представляет собой опалесцирующий однородный вязкопластичный раствор и имеет следующий состав:

Кальция хлорида	0,546 (Ca ²⁺ – 0,1 г/иона)
Калия фосфата двузамещенного	0,951 (HPO ₄ ²⁻ – 0,4 г/иона)
Натрия фторида	0,014 (F ⁻ – 0,006 г/иона)
Метилцеллюлозы	(35) 2,5
Глицерина	3,0
Полиэтиленоксида	(400) 2,5
Воды очищенной	до 100,0

Стандартизацию спрея проводили по показателям: «Подлинность», «Количественное определение действующих веществ» – включая валидацию предложенных методик, «Уровень pH», «Вязкость» и «Микробиологическая чистота» [4,5,8].

Валидацию методик испытания на подлинность и количественное определение минерализующих ЛС проводили в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [8].

Специфичность методик исследовалась на модельных смесях с чередующимися компонентами от заявленного состава.

Установлено, что соблюдается линейная зависимость между величинами аналитических

сигналов и содержанием определяемых компонентов в спрее в интервале от 70 до 130% от декларируемого количества (аналитическая область методики). Коэффициент корреляции регрессионного графика R составил для натрия фторида, кальция хлорида и калия фосфата двузамещенного – 0,999.

Правильность методик подтверждена установлением отношения «найдено:введено» (Zi). Оно находится в интервале 97–101% для кальция хлорида, от 93% до 111% для калия фосфата двузамещенного и от 98% до 102% для натрия фторида. Отклонение Z⁻ от 100% не превышает доверительный интервал $\delta\% = |-0,48095| \leq 0,541053$, систематическая погрешность статистически неотличима от нуля, что показывает удовлетворительную правильность методик.

Внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность методик доказана расчетом доверительных интервалов, которые составили для кальция хлорида 0,526±0,005 г (0,95%), для калия фосфата двузамещенного 0,936±0,017 г (1,86%), для натрия фторида 0,0139 ±0,0002 г (1,44%). По полученной

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В СПРЕЕ

Активный компонент	Серия	Метрологические характеристики					
		X, г	\bar{X} , г	S, г	$\Delta\bar{X}$	ϵ , %	$\bar{\epsilon}$, %
Кальция хлорид	1	0,550	0,546	0,0035	0,00435	1,661	0,80
	2	0,548				1,657	
	3	0,541				1,650	
	4	0,544				1,645	
	5	0,546				1,637	
Калия фосфат двузамещенный	1	0,981	0,967	0,0101	0,0126	2,86	1,30
	2	0,967				2,90	
	3	0,953				2,95	
	4	0,971				2,89	
	5	0,965				2,91	
Натрия фторид	1	0,0141	0,0141	0,00016	0,0002	3,15	1,42
	2	0,0142				3,13	
	3	0,0139				3,20	
	4	0,0143				3,11	
	5	0,0140				3,18	

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ СПРЕЯ РЕМИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

№ серии	Описание	Подлинность						Количественное определение				pH метод потенциометрии	Вязкость на капиллярном вискозиметре Оствальда по методике ГФ	Микробиологическая чистота
		Ca ²⁺ с аммония оксалата раствором 4%	Cl ⁻ с селенита азотной кислоты разв. 16% в присутствии азотной кислоты разв. 16%	K ⁺ с винной кислоты раствором 20%	HP0 ₂ ⁻ с селенита азотной кислоты разв. 2% при pH=7,0	Na ⁺ с калия пипонатимоната раствором	F ⁻ с цирконий-ализариновым комплексом	CaCl ₂ комплексометрический метод	K ² HP0 ₄ ацидиметрический метод	NaF фотоэлектродкопирметрический метод				
		Нормируемые требования												
1	опалесцирующий одно-родный вязкопластичный раствор	белый осадок, НР в уксусной к-те, разв. 30% и аммиака р-ре 10%, Р в разв. мин. к-тах	белый творожистый осадок, НР в азотной к-те разв. 16% и Р в аммиака р-ре 10%	белый кристаллический осадок Р в разв. мин. к-тах и р-рах гидроксидов щелочных металлов	желтый осадок, Р в азотной к-те разв. 16% и аммиака р-ре 10%	кристаллы в виде призм	изменение окраски раствора от красной фиолетовой до желтой	0,5260±0,0071	0,933±0,018	0,0139±0,0003	6,5-7,5	0,67-0,71	не более 10 ² КОЕ в 1,0 г	
2	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,5410±0,0066	0,961±0,015	0,0126±0,0002	6,86±0,05	0,7000±0,020	<100		
3	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,5460±0,0073	0,956±0,016	0,0140±0,0003	6,90±0,05	0,7012±0,020	<100		
4	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,5600±0,0088	0,951±0,018	0,0154±0,0003	6,80±0,05	0,7032±0,020	<100		
5	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	0,5650±0,0088	0,905±0,02	0,0165±0,0003	6,80±0,05	0,7030±0,020	<100		

величине стандартного отклонения и доверительного интервала можно сделать заключение о прецизионности исследуемых методик под влиянием внутрилабораторных вариаций.

Таким образом, валидированные методики являются специфичными, имеют удовлетворительную прецизионность, линейность, правильность и использованы при стандартизации спрея для определения количественного содержания кальция хлорида, калия фосфата двузамещенного и натрия фторида. Результаты количественного определения ДВ приведены в табл. 1.

Относительная погрешность среднего результата определения содержания кальция хлорида в спрее комплекснометрическим методом составляет 0,80%, калия фосфата двузамещенного в спрее ацидиметрическим методом – 1,30%, натрия фторида в спрее фотоэлектроколориметрическим методом – 1,42%, что свидетельствует о хорошей воспроизводимости предложенных методик.

pH разработанного спрея составил 6,75–6,90±0,05, что укладывается в допустимые пределы для стоматологических спреев (6,5–7,5).

Значение вязкости составило 0,6998–0,7032±0,02.

Спрей по показателю «Микробиологическая чистота» соответствует требованиям ОФС.1.2.4.0002.15 и может использоваться как местный ЛП.

Результаты оценки качества спрея на пяти сериях по внешнему виду, качественному и количественному анализу, pH, вязкости и микробиологической чистоте представлены в табл. 2. Полученные данные свидетельствуют о соответствии спрея нормируемым требованиям.

ВЫВОДЫ

Проведена комплексная стандартизация спрея на 5 сериях в исследуемой группе по показателям «Подлинность», «Количественное

определение действующих веществ», «Уровень pH», «Вязкость» и «Микробиологическая чистота», включая изучение валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественное определение действующих веществ.

Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности спрея при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта и положены в основу разработанного проекта ФС на спрей.

Разработанный спрей реминерализующего действия может быть рекомендован для проведения профессиональной гигиены полости рта для индивидуального и врачебного применения при высокой интенсивности кариеса, наличии общих и местных кариесогенных факторов (в частности, у ортодонтических больных и у пациентов с ксеростомией, которым проводится лучевая терапия), присутствии на зубах очагов деминерализации эмали, гиперестезии зубов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Голованенко А.Л. Обзор реминерализующих лекарственных средств, применяющихся для профилактики и лечения начального кариеса эмали / А.Л. Голованенко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – №2. – С. 37–43.
2. Березина Е.С. Разработка методик качественного и количественного определения фторидов в геле реминерализующего действия / Е.С. Березина, А.Л. Голованенко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/106-7410> (дата обращения: 13.11.2012).
3. Валидация методик количественного определения компонентов в пленках лекарственных для лечения кариеса эмали /

- Е.В. Третьякова, Е.С. Березина, А.Л. Голованенко и др. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №1. – URL: <http://www.science-education.ru/121-19155> (дата обращения: 19.05.2015).
4. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. Т. I. [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmasorea.php> – свободный (дата обращения: 21.04.2019).
 5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. Т. III. [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmasorea.php> – свободный (дата обращения: 21.04.2019).
 6. Губин М.М. Новая лекарственная форма – спрей. Отличия от аэрозолей, особенности технологии производства [Электронный ресурс] / М.М. Губин. – URL: www.medbusiness.ru/426.php (26.08.2014).
 7. Морозова Е.В. Комплексные исследования по выбору оптимального состава спрея для профилактики заболеваний пародонта / Е.В. Морозова, В.А. Морозов, М.С. Макеева и др. // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – №1. – С.119–123.
 8. ОФС 1.1.0012.15. Валидация аналитических методик // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 13-е изд. – Т. 1. – Москва, 2015. – Режим доступа: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmasoreia_1_html/HTML/.
 9. Современный подход к разработке лекарственных форм для проведения реминерализующей терапии / А.Л. Голованенко, Е.В. Третьякова, Е.С. Березина, И.В. Алексеева // *Медицинский альманах*. – 2017. – №2 (47). – С. 141–145.
 10. Сравнительный анализ лекарственных форм: спрей и аэрозоль. – Режим доступа: <http://pharmspray.vipsmed.ru/publikacii/sravnitelnyj-analiz-lekarstvennyh-form/>.
 11. Стандартизация геля для реминерализации эмали / А.Л. Голованенко, Е.С. Березина, Е.В. Третьякова, И.В. Алексеева // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2015. – Т. 49. – №12. – С. 47–50.
 12. Сушинская О.А. Фармацевтическая разработка состава спрея для наружного применения с диклофенаком натрия / О.А. Сушинская, Н.С. Голяк // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. рецензир. науч. работ / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А.В. Сикорский, О.К. Доронина*. – Минск, – 2017. – Вып. 7. – С. 220–224.

STANDARDIZATION OF SPRAY REMINERALIZING ACTION

A.L. Golovanenko, E.S. Berezina, I.V. Alexeeva
Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

In the article the results of standardization spray remineralizing action on indicators of «Authenticity» and «Quantitative content» of medicines, «pH level», «Viscosity» and «Microbiological purity». In work used chemical and physicochemical methods, modified with account of specificity of medicinal forms. All techniques, tested on lab series spray, showed good reproducible results and inclusion in the normative documentation regulating technology and quality control spray remineralizing action.

Keywords: standardization, remineralization, spray, calcium chloride, potassium phosphate disubstituted, sodium fluoride

УДК 615.322:574.24

<https://www.doi.org/10.34907/JRQAI.2020.42.71.005>

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ ТРАВой ПУСТЫРНИКА ПЯТИЛОПАСТНОГО, СОБРАННОГО В РАЗЛИЧНЫХ УРБО- И АГРОБИОЦЕНОЗАХ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.А. Дьякова, канд. биол. наук, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет, г. Воронеж, Ninotchka_V89@mail.ru

С.П. Гапонов, доктор биол. наук, заведующий кафедрой зоологии и паразитологии, ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет, г. Воронеж, garopov2003@mail.ru

А.И. Сливкин, доктор фарм. наук, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет, г. Воронеж, slivkin@pharm.vsu.ru

Е.А. Бобина, студентка 3-го курса фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет, г. Воронеж, elisbobina@mail.ru

Л.А. Шишорина, студентка 3-го курса фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО Воронежский государственный университет, г. Воронеж, lilishisorina@mail.ru

Важным и малоисследованным аспектом влияния хозяйственной деятельности человека на лекарственные растения является то, что в ответ на увеличение антропогенной нагрузки индуцируется дополнительный синтез вторичных метаболитов, прежде всего флавоноидов, которые играют важную роль в адаптации растений к изменяющимся условиям. В рамках проведения исследования в 51 образце травы пустырника пятилопастного, собранном в различных с точки зрения антропогенного воздействия урбо- и агробиогеоценозах Воронежской области, определено содержание флавоноидов в пересчете на рутин. Выявлено, что в траве пустырника пятилопастного, собранного в агробиогеоценозах, содержание флавоноидов в среднем в 1,5 раза выше, чем в образцах, собранных в естественных биогеоценозах заповедных зон, а в сырье, собранном в ряде урбобиогеоценозов, – в 2–3,5 раза выше, чем в образцах контрольных заповедных зон. Данный факт можно объяснить биохимическим приспособлением растения к значительным

окислительным стрессам, в ответ на которые происходит индукция синтеза полифенольных веществ, главными представителями которых являются флавоноиды. При этом вблизи некоторых производственных предприятий и вдоль автомобильных дорог с высокой интенсивностью движения нами были отобраны образцы со сниженным относительно других образцов сырья содержанием флавоноидов в пересчете на рутин. Это позволяет предположить, что при чрезмерном токсическом влиянии поллютантов возможно также угнетение антиоксидантной системы растений.

Ключевые слова: Воронежская область, пустырник пятилопастный, флавоноиды, рутин

В настоящее время в медицинской практике России используется свыше 6,5 тысячи лекарственных средств, производимых из лекарственного растительного сырья. Всевозрастающий интерес к фитопрепаратам обусловлен тем, что в случае рационального применения

они сочетают в себе хороший терапевтический эффект с относительной безвредностью. Основная часть заготовок лекарственного растительного сырья традиционно сосредоточена в европейской части России, причем в ее самых населенных и промышленно освоенных регионах, в частности в Центральном Черноземье. При этом большинство эксплуатируемых ресурсов дикорастущих лекарственных растений расположено в зоне активной хозяйственной деятельности человека, на доступных в транспортном отношении территориях [1,2].

Однако вследствие роста городов, резкого увеличения количества автотранспорта, расширения производственных площадей вероятность сбора лекарственного растительного сырья населением вблизи источников выброса загрязнителей существенно возрастает. В связи с этим с практической точки зрения необходимо выяснить влияние антропогенного загрязнения на химический состав лекарственных растений, определить возможность их использования в медицинских целях, выявить наиболее экологически неблагоприятные зоны заготовки [3].

Одним из синантропных видов, сырье которого заготавливается от дикорастущих особей, является пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) – многолетнее повсеместно встречающееся травянистое растение, широко используемое в медицине и фармации в качестве седативного, гипотензивного, спазмолитического, кровоостанавливающего, мочегонного средства. Такое широкое применение обусловлено богатым химическим составом травы пустырника пятилопастного, основу которого составляют флавоноиды, иридоиды, алкалоиды (до 0,4%), эфирное масло (до 0,9%), дубильные вещества (до 2,5%), горечи, витамин С, каротин, макро- и микроэлементы [4].

Важным и малоисследованным аспектом влияния хозяйственной деятельности человека на лекарственные растения является то, что в ответ на увеличение антропогенной нагрузки

индуцируется дополнительный синтез вторичных метаболитов, которые играют важную роль в адаптации растений к изменяющимся условиям. Общеизвестно, что лигандами для хелатирования токсичных веществ могут служить аминокислоты, органические кислоты и пептиды, однако показано, что некоторые вторичные метаболиты, в особенности фенольные соединения, также могут служить хелаторами и участвовать в детоксикации загрязнителей растениями. Основную группу среди низкомолекулярных фенольных соединений составляют флавоноиды, повышение их содержания является одной из неспецифических реакций на стрессовое воздействие окружающей среды [5–7].

Цель исследования – изучение накопления флавоноидов в траве пустырника пятилопастного, собранного в различных с точки зрения антропогенного воздействия урбо- и агробиогеоценозах Воронежской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследований в рамках Воронежской области были выбраны точки отбора образцов почв и лекарственного растительного сырья. Выбор исследуемых районов обусловлен характером специфического антропогенного воздействия на него (рис. 1, табл. 1): химические предприятия ООО «Воронежский гипрокаучук», ОАО «Минудобрения», ООО «БорМаш», теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) «ВОГРЭС», Нововоронежская атомная электростанция (АЭС), аэропорт, улица города (улица Ленинградская), высоковольтные линии электропередачи (ВЛЭ), Воронежское водохранилище, города с развитой легкой промышленностью (Калач, Борисоглебск), зоны активной сельскохозяйственной деятельности с внесением большого количества удобрений (Лискинский, Ольховатский, Подгоренский, Петропавловский, Грибановский, Хохольский, Новохоперский, Репьевский,

Воробьевский, Панинский, Верхнехавский, Россошанский районы), зоны, подвергшиеся радионуклидному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС (Нижнедевицкий, Острогожский, Семилукский районы) и в качестве сравнения – заповедная зона (Воронежский биосферный заповедник, Хоперский государственный природный заповедник). Кроме того, большое внимание уделено нами вопросу сбора лекарственного растительного сырья вблизи автомобильных и железных дорог. Современные справочники и пособия по лекарственным растениям не единогласны: где-то запрещающей зоной указано 100 м, где-то 200 м, а где-то и 300 м от дороги. Про железнодорожный транспорт указаний и вовсе нет. Поэтому мы решили проанализировать данную проблему с целью выяснения должной запрещающей зоны сбора

лекарственных растений вблизи магистралей. Для этого исследования Воронежская область тоже подошла как нельзя лучше: в ней представлены разные природные зоны – лесная зона (Рамонский район), лесостепь (Аннинский район), степь (Павловский район), имеются крупные транспортные развязки – трассы М4 «Дон», А144 Курск – Саратов, а также рассмотрены нескоростная автомобильная дорога (Богучарский район) и железная дорога (Рамонский район).

Для сбора образцов выбирались естественные биогеоценозы. Каждая анализируемая точка подвержена определяющему влиянию одного объекта хозяйственного пользования, причем перекрестное влияние на другие исследуемые районы практически исключено, так как все территории находятся на значительном удалении друг от друга.

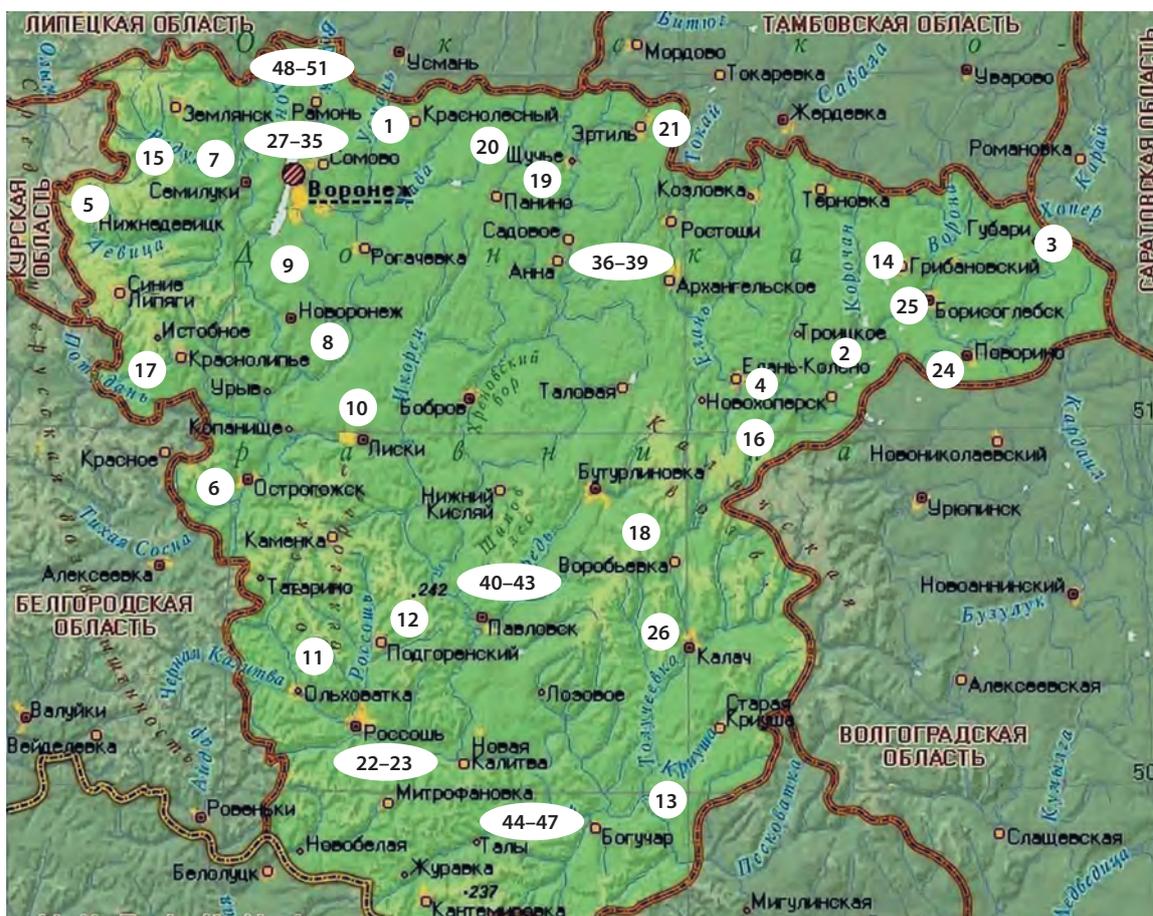


РИС. Карта отбора образцов лекарственного растительного сырья (расшифровка – в таблице)

Определение содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в отобранных образцах травы пустырника пятилопастного вели по стандартной фармакопейной методике [8] на спектрофотометре СФ-2000. Каждое определение проводили тоекратно. Данные, полученные в ходе исследований верхних слоев почв и лекарственного растительного сырья на содержание радионуклидов, статистически обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определяемые показатели содержания биологически активных веществ в траве пустырника пятилопастного приведены в таблице.

Все отобранное лекарственное растительное сырье пустырника пятилопастного по результатам проведенных нами исследований признано доброкачественным по содержанию флавоноидов в пересчете на рутин.

Таблица

СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОБРАЗЦАХ ТРАВЫ ПУСТЫРНИКА ПЯТИЛОПАСТНОГО (*LEONURUS QUINQUELOBATUS* GILIB.)

№ п/п	Территория сбора лекарственного растительного сырья	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
1.	Воронежский государственный природный биосферный заповедник	0,35±0,02
2.	Хоперский заповедник	0,37±0,03
3.	Борисоглебский район	0,48±0,05
4.	с. Елань-Колено	0,41±0,04
5.	с. Нижнедевицк	0,89±0,04
6.	г. Острогожск	0,95±0,05
7.	г. Семилуки	0,78±0,03
8.	г. Нововоронеж	0,85±0,05
9.	ВЛЭ (Нововоронежский городской округ)	0,84±0,03
10.	Лискинский р-н	0,44±0,06
11.	Ольховатский р-н	0,98±0,04
12.	Подгоренский р-н	0,42±0,06
13.	Петропавловский р-н	0,53±0,04
14.	Грибановский р-н	0,65±0,05
15.	Хохольский р-н	0,50±0,06
16.	Новохоперский р-н	0,77±0,03
17.	Репьевский р-н	0,44±0,03
18.	Воробьевский р-н	0,42±0,05
19.	Панинский р-н	0,68±0,04
20.	Верхнехавский р-н	0,74±0,02

Окончание таблицы

№ п/п	Территория сбора лекарственного растительного сырья	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
21.	Эртильский р-н	0,55±0,06
22.	Россошанский район	0,51±0,04
23.	Вблизи ОАО «Минудобрения» (г. Россошь)	1,11±0,03
24.	Вблизи ООО «Бормаш» (г. Поворино)	0,30±0,03
25.	г. Борисоглебск	0,90±0,04
26.	г. Калач	1,08±0,05
27.	Вблизи ТЭЦ «ВОГРЭС» (г. Воронеж)	0,75±0,02
28.	Вблизи ООО «Сибур» (г. Воронеж)	0,93±0,06
29.	Вдоль водохранилища (г. Воронеж)	0,67±0,05
30.	Вблизи аэропорта им. Петра I	0,67±0,02
31.	Улица г. Воронеж (ул. Димитрова)	1,04±0,03
32.	Вдоль трассы М4 (Рамонский р-н)	0,57±0,06
33.	100 м от М4 (Рамонский р-н)	0,66±0,05
34.	200 м от М4 (Рамонский р-н)	0,87±0,05
35.	300 м от М4 (Рамонский р-н)	1,17±0,02
36.	Вдоль трассы А144 (Аннинский р-н)	0,38±0,03
37.	100 м от А144 (Аннинский р-н)	0,64±0,04
38.	200 м от А144 (Аннинский р-н)	0,67±0,05
39.	300 м от А144 (Аннинский р-н)	0,80±0,03
40.	Вдоль трассы М4 (Павловский р-н)	0,28±0,02
41.	100 м от М4 (Павловский р-н)	0,51±0,04
42.	200 м от М4 (Павловский р-н)	0,76±0,02
43.	300 м от М4 (Павловский р-н)	0,84±0,04
44.	Вдоль нескоростной дороги (Богучарский р-н)	1,38±0,03
45.	100 м от нескоростной дороги (Богучарский р-н)	0,83±0,02
46.	200 м от нескоростной дороги (Богучарский р-н)	0,84±0,05
47.	300 м нескоростной дороги (Богучарский р-н)	0,57±0,04
48.	Вдоль железной дороги	1,28±0,02
49.	100 м от железной дороги	0,83±0,05
50.	200 м от железной дороги	0,82±0,03
51.	300 м от железной дороги	0,64±0,04
Числовой показатель по ФС [8]		Не менее 0,2

Образцы, собранные на контрольных территориях, содержат данную группу биологически активных веществ в среднем в 2 раза больше нижнего числового значения, приведенного в фармакопейной статье.

В агроценозах Воронежской области содержание флавоноидов в пересчете на рутин в траве пустырника пятилопастного варьирует в диапазоне от 0,42% до 0,98% (в Лискинском, Ольховатском, Подгоренском, Петропавловском, Грибановском, Хохольском, Новохоперском, Репьевском, Воробьевском, Панинском, Верхнехавском, Россошанском районах), но в среднем составляет 0,59%, что почти в 3 раза превышает установленный нормативной документацией числовой показатель и в 1,5 раза превышает содержание флавоноидов в образцах контрольных заповедных зон. Сбор сырья в этих районах проводили в местах активной сельскохозяйственной деятельности. Для них характерно внесение большого количества удобрений, под воздействием которых, по-видимому, активируется фенилаланинаммиаклиаза, являющаяся ключевым ферментом в фенилпропаноидном пути биосинтеза флавоноидов [5,9,10].

Для образцов травы пустырника пятилопастного, собранных в условиях урбобиоценозов Воронежской области, характерны сильно варьирующие результаты. Так, в образцах, собранных вблизи ОАО «Минудобрения» в Россошанском районе, вблизи ООО «Сибур» в г. Воронеж, на улицах городов Борисоглебск, Калач, Воронеж, вдоль нескоростной автомобильной дороги и вдоль железной дороги, а также на расстоянии 300 м от автомобильных трасс с высокой интенсивностью движения (М4 в Рамонском и Павловском районах и А144 в Аннинском районе), наблюдаются очень высокие концентрации флавоноидов в пересчете на рутин (от 0,80% до 1,38%), что в 2–3,5 раза превышает содержание флавоноидов в образцах контрольных заповедных зон. Данный факт можно объяснить

биохимическим приспособлением растения к значительным окислительным стрессам, в ответ на которые происходит индукция синтеза полифенольных веществ, главными представителями которых являются флавоноиды. Флавоноиды вносят соответствующий вклад в механизмы реагирования высших растений на множество абиотических стрессов. В дополнение к давно известной функции экранирования от повреждения коротковолновой солнечной радиацией флавоноиды в стрессированных растениях играют ключевую функцию антиоксидантов путем ингибирования генерации и снижения активных форм кислорода, как только они образуются. Эти свойства присущи в основном флавонам и флавонолам, особенно производным кверцетина, в частности рутину. На биохимическом уровне объяснить полученные результаты можно тем, что ключевой фермент синтеза флавоноидов – фенилаланин-аммиак-лиаза – имеет ярко выраженную стресс-индуцибельность [5,7,9,10]. Поэтому синтез фенольных соединений всегда усиливается в условиях стрессового для растительного организма антропогенного воздействия и загрязнения среды обитания вида токсичными веществами.

Однако можно выделить образцы, также собранные в условиях значительного антропогенного воздействия, отличающиеся значительно меньшим содержанием флавоноидных соединений, например, вблизи предприятия машиностроения ООО «Бормаш» в Поворинском районе, вдоль трассы М4 в Павловском районе, вдоль трассы А144 в Аннинском районе, где содержание флавоноидов в пересчете на рутин отмечается на уровне 0,28–0,38%. При этом при удалении от автомобильной трассы уже на 100 м происходит резкое, почти двукратное увеличение содержания флавоноидов. Таким образом, на данном примере реализуется экологический закон взаимодействия факторов, который гласит, что оптимальная зона и пределы выносливости организмов по отношению

к какому-либо фактору среды могут смещаться в зависимости от того, с какой силой и в каком сочетании действуют одновременно другие факторы [1]. То есть, например, вблизи крупных дорог и промышленных предприятий условия обитания вида отличаются не только повышенными концентрациями токсичных веществ в почве, но и высокой загазованностью, запыленностью территорий, что также сказывается как на физиологических особенностях растительного организма, так и на силе токсического воздействия поллютантов. В этом случае, по-видимому, вместо стимуляции происходит подавление ферментной системы биосинтеза флавонолов. Таким образом, вероятно, при чрезмерном токсическом влиянии поллютантов возможно также угнетение антиоксидантной системы растений, проявляющееся сниженным содержанием флавоноидов.

ВЫВОДЫ

1. Проанализировано свыше 50 образцов травы пустырника пятилопастного, собранных в различных урбо- и агробиогеоценозах Воронежской области, в которых определено содержание флавоноидов в пересчете на рутин. Все отобранное лекарственное растительное сырье по результатам проведенных нами исследований признано доброкачественным по данному показателю.

2. Выявлено, что в траве пустырника пятилопастного, собранного в агробиогеоценозах, содержание флавоноидов в среднем в 1,5 раза выше, чем в образцах, собранных в естественных биоценозах заповедных зон. Сырье пустырника пятилопастного, собранного в ряде урбобиогеоценозов Воронежской области, также отличается значительным содержанием флавоноидов в пересчете на рутин, в 2–3,5 раза превышающее содержание данной группы биологически активных веществ в образцах контрольных заповедных зон.

Объяснить данный факт можно тем, что ключевой фермент синтеза флавоноидов – фенилаланин-аммиак-лиаза – имеет ярко выраженную стресс-индуцибельность. Поэтому синтез антиоксидантных веществ, среди которых флавоноиды играют важнейшую роль, всегда усиливается в условиях токсического стресса.

3. Проведенные исследования позволили выявить при этом, что антропогенное воздействие, характеризующееся значительным выбросом в окружающую среду разных токсических веществ, не всегда сопровождается индукцией синтеза флавоноидов в растительном организме. Так, вблизи некоторых производственных предприятий и вдоль автомобильных дорог с высокой интенсивностью движения нами были отобраны образцы со сниженным относительно других образцов сырья содержанием флавоноидов в пересчете на рутин. Это позволяет предположить, что при чрезмерном токсическом влиянии поллютантов возможно также угнетение антиоксидантной системы растений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Великанова Н.А. Экооценка лекарственного растительного сырья в урбоусловиях г. Воронежа / Н.А. Великанова, С.П. Гапонов, А.И. Сливкин. – LAMBERT Academic Publishing, 2013. – 12–17 с.
2. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P., Myndra A.A., Samylina I.A. Analysis of the relationship between the accumulation of pollutants and principal groups of biologically active substances in medicinal plant raw materials using knotweed (*Polygonum aviculare* L.) and broadleaf plantain (*Plantago major* L.) leaves as examples // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. T. 49. №6. – P. 384–387. DOI: 10.1007/s11094-015-1289-6
3. Великанова Н.А. Экологическая оценка состояния лекарственного растительного

- сырья (на примере *Polygonum aviculare* L. и *Plantago major* L.) в урбоусловиях города Воронежа и его окрестностей: автореф. дисс.... канд. биол. наук / Н.А. Великанова. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2013. – 21 с.
4. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 465–469 с.
 5. Баяндина И.И. Взаимосвязь вторичного метаболизма и химических элементов в лекарственных растениях / И.И. Баяндина, Ю.В. Загурская // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – №8. – С. 107–111.
 6. Loreto F., Schnitzler J.-P. Abiotic stresses and induced biogenic volatile organic compounds // *Trends in Plant Science*. – 2010. – Vol. 15. – P. 154–166.
 7. Ferdinando M.D., Brunetti C., Fini A., Tattini M. *Flavonoids as Antioxidants in Plants Under Abiotic Stresses* // *Abiotic stress responses in plants: metabolism, productivity and sustainability* / Ed.P. Ahmad, M.N. V. Prasad. – NY: Springer New York, 2012. – P. 159–179.
 8. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. – 6351–6359 с.
 9. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Papanga G. *Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids* // *Free Radical Biology and Medicine*. – 1996. – Vol. 20. – P. 933–956.
 10. Winkel-Shirley B. *Biosynthesis of flavonoids and effect of stress* // *Current Opinion in Plant Biology*. – 2002. – Vol. 5. – P. 218–223.

PECULIARITIES OF ACCUMULATION OF FLAVONOIDS WITH LEONURUS QUINQUELOBATUS COLLECTED IN VARIOUS URBAN AND AGRIBIOCENOSSES OF THE VORONEZH REGION

N.A. Dyakova, S.P. Gaponov, A.I. Slivkin, E.A. Bobina, L.A. Shishorina

Voronezh State University, Voronezh, Russia

*An important and little-studied aspect of the effects of human economic activity on medicinal plants is that in response to increased anthropogenic load, additional synthesis of secondary metabolites, especially flavonoids, is induced, which play an important role in the adaptation of plants to changing conditions. The purpose of the study was to study the accumulation of flavonoids in the grass of the *Leonurus quinquelobatus* collected in different urbo- and agrobiogeocenoses of the Voronezh region from the point of view of anthropogenic impact. As part of the study, 51 samples of *Leonurus quinquelobatus* grass collected in regions different in terms of anthropogenic influence determined the content of flavonoids in terms of routine. It has been revealed that in the grass of the *Leonurus quinquelobatus* collected in agrobiogeocenoses, the content of flavonoids is on average 1.5 times higher than in samples collected in natural biocenoses of protected areas, and in raw materials collected in a number of urbobiogeocenoses – 2–3.5 times higher than in samples of controlled protected areas. This fact can be explained by the biochemical adaptation of the plant to significant oxidative stresses, in response to which the synthesis of polyphenol substances, the main representatives of which are flavonoids, is induced. At the same time, near some production enterprises and along roads with high traffic intensity, we selected samples with reduced content of flavonoids in terms of routine relative to other samples of raw materials. This suggests that in case of excessive toxic influence of pollutants it is also possible to suppress the antioxidant system of plants.*

Keywords: Voronezh region, *Leonurus quinquelobatus* grass, flavonoids, rutin

УДК 615.07

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.60.61.006>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЕ ИЗОФЛАВОНОВ В СУХОМ ЭКСТРАКТЕ ТРАВЫ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО МЕТОДОМ ВЭЖХ

Т.Ш. Нгуен, аспирант кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет», nguyenthisen1992@gmail.com

Г.М. Алексеева, канд. хим. наук, доцент, зав. кафедрой аналитической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет», galina.alexeeva@pharminnotech.com

Ю.Э. Генералова, химик-аналитик испытательной лаборатории (центра контроля качества лекарственных средств) ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет», generalova@anchet.pro

И.Е. Каухова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет», irina.kaukhova@pharminnotech.com

В.В. Сорокин, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет», spcra@outlook.com

Клевер луговой, также известный как красный клевер (*Trifolium pratense* L.), является природным источником фитоэстрогенных изофлавоноидов. Цель исследования – изучение качественного и количественного определения индивидуальных изофлавонов в сухом экстракте травы клевера лугового методом ВЭЖХ с целью расширения спектра лекарственных препаратов на основе данной фитосубстанции. В сухом экстракте травы клевера лугового были идентифицированы дайдзеин, генистеин, формонетин, прунетин и биоханин А, определено их содержание $0,36 \pm 0,01\%$, $0,84 \pm 0,01\%$, $3,02 \pm 0,05\%$, $0,22 \pm 0,01\%$ и $1,62 \pm 0,03\%$ соответственно. Установленное значительное содержание в сухом экстракте формонетина и биоханина А позволяет рассматривать сухой экстракт клевера лугового как перспективную субстанцию для разработки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: изофлавоны, сухой экстракт, трава клевера лугового, ВЭЖХ, идентификация, количественное определение

Флавоноиды – один из широко распространенных классов полифенольных веществ в природе. Многочисленные исследования показывают, что препараты, созданные на основе флавоноидов, являются высокоэффективными противоопухолевыми средствами, обладают антиоксидантными свойствами, снижают риск заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Особый интерес в качестве источников соединений флавоноидов представляют растения родов клевера (*Trifolium* L.), которые относятся к семейству бобовых (Fabaceae). В частности – представители видов клевера лугового (*Trifolium pratense* L.), богатые флавоноидами и изофлавоноидами различных групп [1].

В связи с вышеизложенным актуальным является изучение качественного и количественного определения отдельных изофлавонов в сухом экстракте травы клевера лугового методом ВЭЖХ с целью расширения спектра лекарственных средств на основе данной фитосубстанции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения сухого экстракта использовалась трава клевера лугового фирмы ООО «Компания Хорст», Барнаул, приобретенная в аптечной сети.

Технология получения сухого экстракта травы клевера лугового была разработана ранее [2]. Определение содержания отдельных веществ групп изофлавонов проводили на базе кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО СПХФУ методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе HPLC Shimadzu SCL – 10A (Япония), программное обеспечение – «МультиХром» для Windows.

Хроматографические условия: колонка Selectra C18 (250×4,6 мм), заполненная частицами сорбента 5 мкм; подвижная фаза А – 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, подвижная фаза В – ацетонитрил; режим градиентного элюирования: линейное изменение подвижной фазы В от 20% до 70% в течение 40 минут. Скорость подвижной фазы 1 мл/мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл. Детектирование проводили с помощью УФ-детектора при длине волны 270 нм. Температура колонки составляла 40°C.

Идентификацию отдельных веществ проводили путем сопоставления времен удерживания пиков, полученных на хроматограммах испытуемых и стандартных растворов. Содержание изофлавонов определили по методу стандарта.

В исследованиях использовали стандартные растворы дайдзеин (CAS №486-66-8, 97,8%, HWI group), генистеин (CAS №446-72-0, 99%, SIAL), формонетин (CAS №485-72-3, 98,6%, Sigma-Aldrich), прунетин (CAS №552-59-0, 98,2%, Sigma), биоханин А (CAS №491-80-5, 97,4%, Sigma).

Исходные стандартные растворы изофлавонов готовили в 80% спирте этиловом. Взвешивали по 0,005 г (точная навеска) стандартных образцов дайдзеина, генистеина,

формонетина, прунетина и биоханина А, помещали в мерную колбу вместимостью 5 мл и доводили до метки 80% спиртом этиловым, растворы перемешивали. При этом получены растворы с содержанием стандартных веществ 0,001 г/мл (исходные растворы).

Стандартные растворы изофлавонов готовили непосредственно перед анализом путем разбавления исходных растворов 80% спиртом этиловым до концентраций 0,0002 г/мл и хранили в течение исследования в темном месте при 4°C.

Подготовка пробы испытуемого образца. 0,125 г сухого экстракта (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 10 мл 40% спирта этилового, помещали в ультразвуковую баню при 35°C на 10 мин. Затем доводили объем раствора до метки 40% спиртом этиловым, перемешивали и фильтровали (раствор А). Из раствора А переносили 5 мл в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили до метки 40% спиртом этиловым и тщательно перемешивали (испытуемый раствор).

Растворы пропускали через фильтр с размером пор 0,45 мкм и записывали хроматограммы.

Содержание индивидуальных изофлавонов в сухом экстракте в пересчете на стандарт в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{C_{CT} \times S_x \times 25 \times 25 \times P \times 100}{5 \times m \times S_{CT} \times (100 - W)},$$

где C_{CT} – концентрация стандарта, г/мл;

S_{CT} – площадь пика стандарта, мV/c;

S_x – площадь пика вещества в сухом экстракте, мV/c;

P – содержание вещества в стандартном образце, %;

m – масса сухого экстракта, г;

W – потеря в массе при высушивании сухого экстракта, %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенная методика ВЭЖХ была применена для идентификации и количественного определения пяти изофлавонов в сухом экстракте травы клевера лугового. На рис. 1 и 2 приведены типичные хроматограммы стандартных образцов изофлавонов, а в таблице – результаты их идентификации и определения.

Время удерживания стандартных образцов дайдзеина, генистеина, формонетина,

прунетина и биоханина А в условном анализе составляло 14,56 мин., 19,45 мин., 23,47 мин., 29,10 мин. и 29,34 мин. соответственно (рис. 1). На основании времени удерживания стандартных образцов в исследуемом образце сухого экстракта клевера лугового были идентифицированы: дайдзеин (14,59 мин.), генистеин (19,47 мин.), формонетин (23,46 мин.), прунетин (29,11 мин.) и биоханин А (29,34 мин.) (рис. 2). В результате проведенного исследования определено содержание индивидуальных

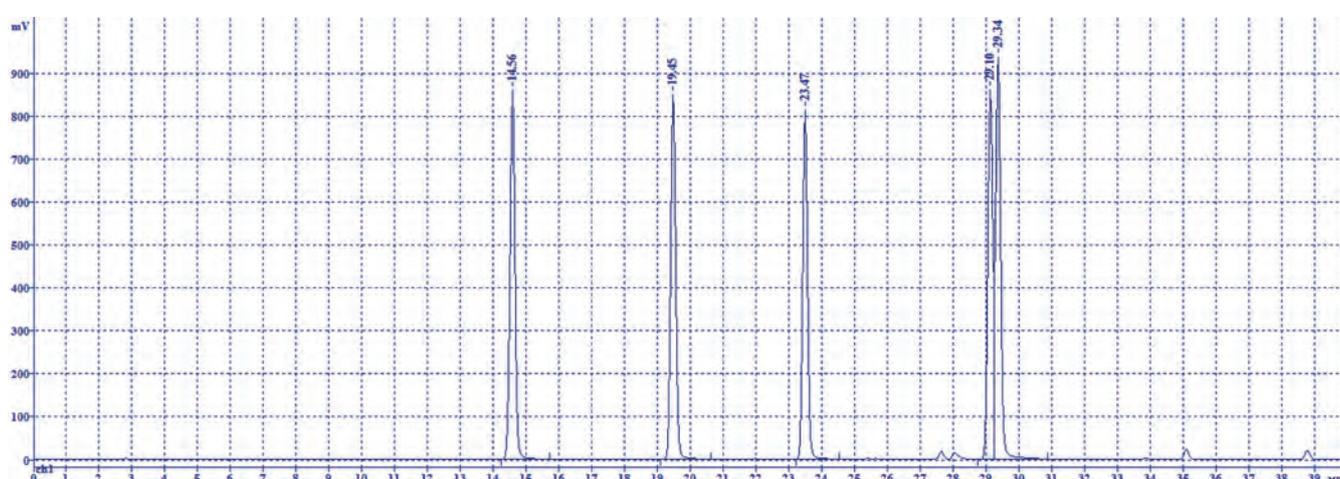


РИС. 1. Хроматограмма смеси стандартных образцов дайдзеина (0,0002 г/мл), генистеина (0,0002 г/мл), формонетина (0,0002 г/мл), прунетина (0,0002 г/мл) и биоханина А (0,0002 г/мл)

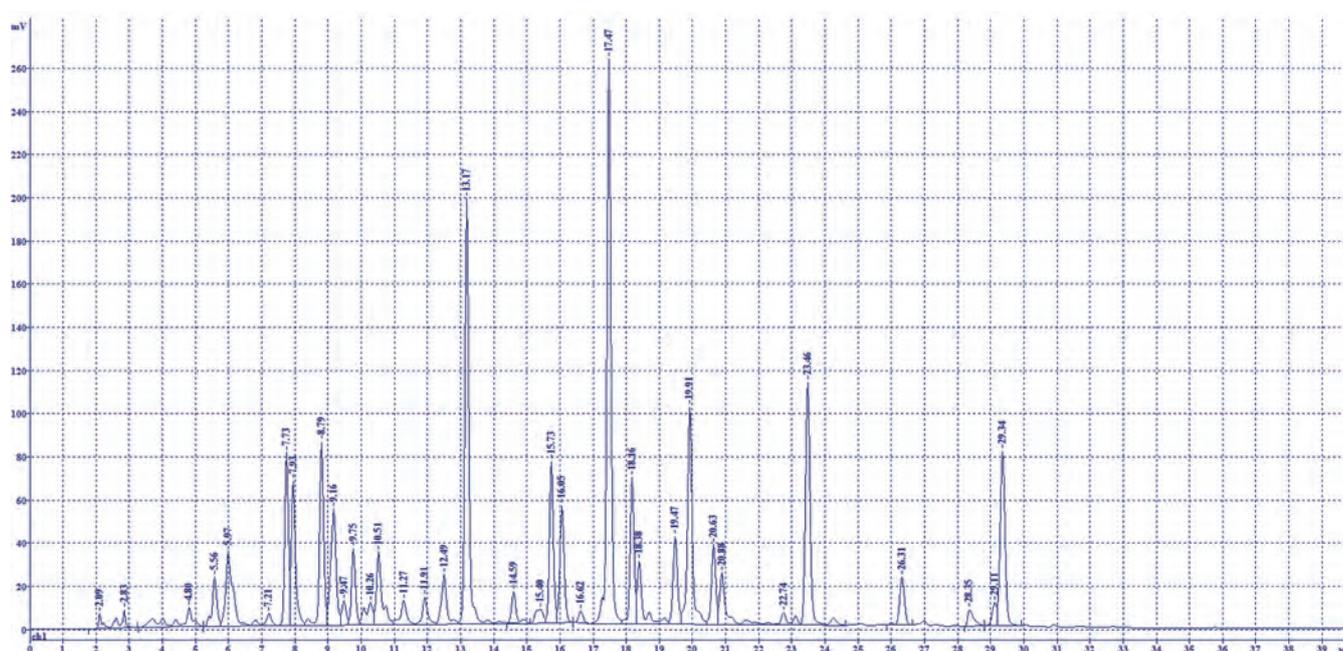


РИС. 2. Хроматограмма ВЭЖХ сухого экстракта травы лугового клевера

изофлавонов в сухом экстракте клевера лугового, которое составляло: дайдзеина (0,36±0,01%), генистеина (0,84±0,01%), формонетина (3,02±0,05%), прунетина (0,22±0,01%) и биоханина А (1,62±0,03%) (см. табл.). Предложенная методика воспроизводима, полученные результаты достоверны, приведены метрологические характеристики.

В научных исследованиях установлено, что биоханин А обладает значительным гиполипидемическим эффектом [3]. Показано,

что в клеточной культуре млекопитающих биоханин А уменьшал количество связывания [3Н] бензопирена с ДНК на 37–50% в дозе 25 мкг/мл уменьшал метаболизм [3Н] бензопирена на 54% по сравнению с контрольными культурами [4]. Биоханин А обладает кардиопротекторной, противоопухолевой активностью, антиоксидантными свойствами и противовоспалительным действием [5].

Формонетин обладает потенциальным противораковым действием *in vitro* и *in vivo*.

Таблица

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ИЗОФЛАВОНОВ В СУХОМ ЭКСТРАКТЕ КЛЕВЕРА ЛУГОВОГО МЕТОДОМ ВЭЖХ, N=3, F=2, P=95%, T (P, F)=4,30

№	Наименование вещества	t_{CT} мин.	t_x мин.	S_{CT} mV/c	S_x mV/c	Содержание вещества в сухом экстракте, %	Метрологическая характеристика результатов
1	Дайдзеин	14,56	14,59	9197,614	145,397 149,710 140,837	0,3505 0,3601 0,3601 $\bar{X} = 0,36 \pm 0,01$	$S^2 = 0,000031$ $S = 0,0055$ $S\bar{X} = 0,0032$ $\epsilon, \% = 2,8$
2	Генистеин	19,45	19,47	9153,454	388,630 387,539 380,939	0,8506 0,8462 0,8353 $\bar{X} = 0,84 \pm 0,01$	$S^2 = 0,00015$ $S = 0,012$ $S\bar{X} = 0,0069$ $\epsilon, \% = 1,19$
3	Формонетин	23,47	23,46	8210,147	1145,592 1172,919 1135,778	3,0074 3,0716 2,9863 $\bar{X} = 3,02 \pm 0,05$	$S^2 = 0,0017$ $S = 0,041$ $S\bar{X} = 0,024$ $\epsilon, \% = 1,7$
4	Прунетин	29,10	29,11	8878,792	92,041 95,113 87,596	0,2266 0,2335 0,2123 $\bar{X} = 0,22 \pm 0,01$	$S^2 = 0,00014$ $S = 0,012$ $S = 0,0069$ $\epsilon, \% = 4,6$
5	Биоханин А	29,34	29,34	10426,282	835,150 833,634 806,617	1,6422 1,6353 1,5875 $\bar{X} = 1,62 \pm 0,03$	$S^2 = 0,0012$ $S = 0,035$ $S\bar{X} = 0,020$ $\epsilon, \% = 1,85$

Примечания: t_x – время удерживания вещества в сухом экстракте, мин.; t_{CT} – время удерживания стандарта, мин.; S_{CT} – площадь пика стандарта, mV/сек.; S_x – площадь пика вещества в сухом экстракте, mV/сек.

При использовании формонетина в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, такими как бортезомиб, LY2940002, U0126, сунитиниб, эпирубицин, доксорубицин, темозоломид и метформин, усиливается противораковый потенциал как формонетина, так и соответствующих лекарств благодаря синергетическому эффекту [6]. Было продемонстрировано нейропротекторное действие формонетина у пациентов с болезнью Альцгеймера как в исследованиях *in vivo*, так и *in vitro* [7]. Кроме того, показано, что формонетин проявляет вазорелаксантную, антиапоптотическую, кардиопротекторную, пролиферативную антиоксидантную, антимикробную и противовоспалительную активности [8].

ВЫВОДЫ

В сухом экстракте клевера лугового методом ВЭЖХ было обнаружено пять соединений изофлавонов – дайдзеин, генистеин, формонетин, прунетин, биоханин А. Установлено, что наибольшее содержание характерно для изофлавонов – формонетин ($3,02 \pm 0,05\%$) и биоханин А ($1,62 \pm 0,03\%$), что позволяет рассматривать сухой экстракт травы клевера лугового как перспективную субстанцию для разработки лекарственных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kucükboyacı N., Ilginer Ö., Torul H., Tamer U., Adigüzel N., Bani B., Köroğlu A. Quantitative determination of isoflavones by HPLC-UV method and antioxidant activity of *Trifolium longidentatum* // *Turk.J. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol. 11. – №2. – P. 185–194.
2. Нгуен Т.Ш., Каухова И.Е., Сорокин В.В. Оптимизация процесса экстрагирования флавоноидов и изофлавоноидов из травы клевера лугового // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 22–23 апреля 2019 г. – СПб: Изд-во СПХФУ, 2019. – С. 245–248.
3. Xue Z., Zhang Q., Yu W., Wen H., Hou X., Li D., Kou X. Potential Lipid-Lowering Mechanisms of Biochanin A // *Journal of agricultural and food chemistry.* – 2017. – Vol. 65. – №19. – P. 3842–3850.
4. Cassady J.M., Zennie T.M., Chae Y.H., Ferin M.A., Portuondo N.E., Baird W.M. Use of a mammalian cell culture benzopyrene metabolism assay for the detection of potential anticarcinogens from natural products: inhibition of metabolism by biochanin A, an isoflavone from *Trifolium pratense* L. // *Cancer research.* – 1988. – Vol. 48. – №22. – P. 6257–6261.
5. Sundaresan A., Radhiga T., Deivasigamani B. Biological Activity of Biochanin A: A Review // *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology.* – 2018. – Vol. 4. – №1. – P. 1–5.
6. Tay K.C., Tan L.T. H., Chan C.K., Hong S.L., Chan K.G., Yap W.H., Pusparajah P., Lee L.H., Goh B.H. Formononetin: A review of its anticancer potentials and mechanisms // *Frontiers in pharmacology.* – 2019. – Vol. 10. – Article 820.
7. Xiao H., Qin X., Wan J., Li R. Pharmacological Targets and the Biological Mechanisms of Formononetin for Alzheimer's Disease: A Network Analysis // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* – 2019. – Vol. 25. – P. 4273–4277.
8. Jiang D., Rasul A., Batool R., Sarfraz I., Husain G., Mateen Tahir M., Quin T., Selamoglu Z., Ali M., Li J., Li X. Potential Anticancer Properties and Mechanisms of Action of Formononetin // *BioMed research international.* – 2019. – Vol. 2019. – 11 p.

DETERMINATION OF ISOFLAVONE CONTENT BY HPLC IN DRIED EXTRACT OF TRIFOLIUM PRATENSE L.

Thi Sen Nguyen, G.M. Alekseeva, Yu.E. Generalova, I.E. Kaukhova, V.V. Sorokin

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

*Clover meadow, also known as red clover (*Trifolium pratense* L.), is a natural source of phytoestrogenic isoflavonoids. The purpose of the study – to study the qualitative and quantitative content of individual isoflavones in the dried extract of red clover grass by HPLC in order to expand the range of medicines based on this phytosubstance. In the dried extract of red clover grass, daidzein, genistein, formononetin, prunetin and biochanin A were identified, their content was determined 0.36 ± 0.01 , 0.84 ± 0.01 , 3.02 ± 0.05 , 0.22 ± 0.01 and $1.62\pm 0.03\%$ respectively. The established significant content in the dried extract of formononetin and biochanin A allows us to consider the dried extract of red clover grass as a promising substance for the development of medicines.*

Keywords: isoflavone content, dried extract, red clover grass (*Trifolium pratense* L.), HPLC, identification, quantitative determination

УДК 615.074

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.31.52.007>

ДИНАМИКА МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА СЫРЬЯ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО И ПОЧВЫ С МЕСТА ЕГО ПРОИЗРАСТАНИЯ

И.И. Тернинко, доктор фарм. наук, доцент, начальник испытательной лаборатории (Центр контроля качества лекарственных средств), доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

И.О. Суина, ассистент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Suina.Irina@pharminnotech.com.

Ю.Э. Генералова, химик-аналитик Испытательной лаборатории (Центра контроля качества лекарственных средств) ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

З.Р. Дитковская, химик-аналитик Испытательной лаборатории (Центра контроля качества лекарственных средств) ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой был проведен анализ элементного состава травы кирказона ломоносовидного (*Aristolochia clematidis* L.) и образцов почвы с места его произрастания в динамике 2017–2019 годов. Мажоритарными макро- и микроэлементами являются калий, магний и кальций, железо, марганец и цинк соответственно. Определено содержание тяжелых металлов и определены КБП травы кирказона.

Ключевые слова: кирказон ломоносовидный, минеральный состав, тяжелые металлы, предельно допустимая концентрация

Одним из важных элементов комплексного изучения химического состава лекарственного растительного сырья (ЛРС) является исследование элементного профиля. Макро- и микроэлементы оказывают значительное влияние на биосинтез различных групп биологически активных веществ (БАВ): влияют на процессы

роста растений, выступают в роли компонентов ферментов. Так, калий, натрий и кальций – ключевые элементы в дыхании и многих других биохимических процессах растений [1], фосфор входит в состав АТФ, а магний является основной составной частью хлорофилла.

В процессе получения растительных препаратов минеральные компоненты вместе с остальными группами БАВ изолируются из ЛРС и, в свою очередь, оказывают влияние на проявление и степень выраженности фармакологического действия ЛС, а также проявляют свою собственную активность. Отмечено [2], что микроэлементы растительного происхождения лучше усваиваются организмом человека, так как находятся в «биологических» концентрациях в физиологически сбалансированных комплексах.

На химический состав растений влияет множество факторов: экологические, генетические, физиологические [3,4]. Фитохимический состав ЛРС зависит от среды произрастания, а именно от элементного состава почвы

и способности растения концентрировать элементы [5]. Поэтому целесообразно проводить изучение элементного состава лекарственных растений совместно с исследованием почвы. В литературе [6] показано, что химические элементы, содержащиеся в почве, значительно влияют на биосинтез БАВ в растениях и способны к избирательному накоплению. Выявленные природные концентраторы микроэлементов из числа растений могут успешно использоваться в практической медицине для корректирующей терапии. При этом важным вопросом является экологический аспект, а именно загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами. Поступая через почву, они меняют биохимические процессы растений, нарушают нормальные процессы жизнедеятельности [7] и, как следствие, могут попадать в фитопрепараты. Поэтому необходимо устанавливать и сравнивать с предельно допустимыми концентрациями (ПДК) содержание тяжелых металлов в заготавливаемом сырье.

Растения, которые относятся к ядовитым, всегда привлекали внимание исследователей ввиду наличия высокой активности [8]. Поэтому интерес к возможному фармакотерапевтическому профилю токсических соединений остается по-прежнему высоким. Одним из таких растений является кирказон ломоносовидный (*Aristolochia clematitidis* L.), который содержит токсичные аристолохиевые кислоты [9,10]. Ранее ученые изучали накопление отдельных элементов в траве *A. clematitidis* флоры Ставропольского края [11,12]. Однако геохимические аспекты произрастания оказывают существенное влияние на элементный профиль растения и к тому же в литературе отсутствуют данные о динамике накопления макро- и микроэлементов. Поэтому целью нашей работы было изучить макро- и микроэлементный состав травы кирказона ломоносовидного в сравнении с образцами почвы с места его произрастания в динамике периодов заготовки сырья по годам и выделить элементы максимальной концентрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали траву кирказона ломоносовидного и почву с места его произрастания для формирования вывода об избирательной накопительной способности растения. Сырье заготавливали в начале июля 2017, 2018, 2019 годов в городе Новый Оскол Белгородской области согласно правилам заготовки ЛРС в лесном фитоценозе (в сухую погоду в 12 часов дня от незагрязненных, хорошо развитых, здоровых растений на расстоянии не менее 10 км от крупных промышленных городов и не ближе 500 м от обочины дороги с интенсивным движением). Сырье высушено методом естественной воздушно-теневого сушки. Степень измельчения 3–5 мм. Почву заготавливали в начале июля 2017 и 2019 годов в городе Новый Оскол Белгородской области. Для определения элементного состава почвы пробы отбирали в 3 точках вокруг растения в диаметре 30 см и с глубины 25 см, тщательно перемешивали и составляли единую среднюю пробу. Затем почву просеивали и удаляли крупные частицы. Для более объективной картины изменения концентрационной способности кирказона почву собирали через два года (в 2017 г. и 2019 г.).

Анализ проводили методом атомно-эмиссионной спектроскопии (АЭС) с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре Optima 8000 (Perkin Elmer, США) в соответствии с рекомендациями ГФ РФ XIII ОФС.1.5.3.0009.15 [13] на базе ЦКП «Аналитический центр».

Пробоподготовка: навеску образца около 0,4 г (точная навеска), помещали в сосуд из тефлона («бомба»). К навеске добавляли 5 мл кислоты азотной концентрированной для АЭС (65%, Sigma Aldrich), 3 мл перекиси водорода, аккуратно перемешивали, оставляли на 10 мин. для удаления паров. Затем сосуд помещали в микроволновую систему BERGHOF SpeedWave Entry Two, устанавливали

температурный режим для минерализации растительных объектов. После остывания минерализат переносили в полимерные мерные колбы вместимостью 50 мл, доводили до метки водой очищенной типа 1 (раствор № 1). 250 мкл раствора № 1 помещали в полимерную мерную колбу вместимостью 25 мл механическим дозатором и доводили до метки растворителем (15,4 мл кислоты азотной концентрированной и 30 мл перекиси водорода доводили в полимерной мерной колбе водой очищенной типа 1 до 500 мл) – раствор № 2. Полученный раствор № 2 использовали для количественного определения макроэлементов в растворе.

В качестве стандартных образцов использовали Multi-Element Calibration Standard-3 с аттестованными значениями элементов 10 мг/л и Pure Plus Mercury 10 мг/л (Perkin Elmer, США).

Условия проведения испытания: скорость подачи плазмы – 10 л/мин, вспомогательный – 0,2 л/мин, распылитель – 0,7 л/мин. Мощность 1300 Вт, положение обзора аксиальное. Скорость подачи раствора (перистальтического насоса) – 1,5 мл/мин, для промывки ускоренная подача растворителя 2,5 мл/мин, время задержки – 25 сек., время считывания 0,1–1,0 сек., повторов (реплик) – 3.

Выбор аналитических волн осуществляется по минимальному значению чувствительности и максимальной интенсивности. Предварительно смотрят несколько аналитических длин волн (2–3 длины), удаляют длины волн, на которых заметно наложение спектров других элементов (например, железа), корректируют положение пика и базовой линии, расчет проводят относительно растворителя по площади пика. Спектрометр монохроматический регистрирует интенсивность сигнала и по градуировочной кривой дает значение градуировочной концентрации. Достоверность результатов оценивается по RSD (критерий приемлемости RSD – 2%, допустимо для микроконцентраций

RSD до 30%). Содержание элементов (X, мг/кг) в образце рассчитывали по формуле:

$$X, \text{ мг/кг} = \frac{C_x \times V_1 \times V_2}{m \times V_3} \times 1000 \times 1000,$$

где C_x – концентрация элемента по градуировочной кривой, мг/л; V_1 – объем раствора, л; V_2 – объем разведения, мл; V_3 – объем раствора, взятый для разведения, мл; m_1 – масса навески, мг; 1000 – перевод мг в г; 1000 – перевод г в кг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования макро- и микроэлементов в траве кирказона и почве с места его произрастания установлено содержание 17 элементов в 2017 г., 11 элементов в 2018 г. и 2019 г. (см. табл. 1).

Сравнивая результаты элементного состава в динамике по годам заготовки, можно говорить о том, что мажоритарные макро- и микроэлементы в траве кирказона ломоносовидного не изменяются – калий, магний и кальций, железо, марганец и цинк, что является нормальным физиологическим элементным профилем растений. Содержание магния в сырье 2017 и 2019 годов сбора значительно превышает его содержание в почве (7361,3 мг/кг – 42,04 мг/кг; 2188,5 мг/кг – 979,2 мг/кг соответственно). Учитывая, что магний является пигментообразующим элементом, его количественная вариабельность по годам в значительном диапазоне является нормальной. Увеличение содержания кальция в траве 2019 г. (12629,5 мг/кг) на 25% по сравнению с почвой можно объяснить неравномерностью заготовленных элементов травы (преобладание стеблей по сравнению с листьями) и накоплением физиологических включений кальция оксалата.

Данные результатов анализа кирказона разных годов заготовки коррелируют

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ КИРКАЗОНА И ПОЧВЫ С МЕСТА ЕГО ПРОИЗРАСТАНИЯ

Элемент	Содержание элементов, мг/кг (n=5)				
	Сырье, 2017 г.	Почва, 2017 г.	Сырье, 2018 г.	Сырье, 2019 г.	Почва, 2019 г.
Al	230,12	19903,23	83,65	63,4	3838,5
As (ПДК 0,5 мг/кг)	–	–	0,07	–	–
Ba	83,29	107,31	не определялся	<u>20,4</u>	17,0
Ca	7112,76	13838,71	не определялся	<u>12629,5</u>	10051,0
Cd (ПДК 1,0 мг/кг)	0,58	0,86	0,34	–	–
Co	–	–	–	–	–
Cr	2,39	42,58	0,75	–	–
Cu	<u>49,14</u>	16,45	<u>27,95</u>	<u>6,6</u>	2,6
Fe	374,81	5707,53	119,2	82,0	3085,0
K	<u>16016,46</u>	13591,40	не определялся	<u>25730,0</u>	1546,5
Li	–	200,00	не определялся	–	–
Mg	<u>7361,32</u>	42,04	не определялся	<u>2188,5</u>	979,2
Mn	110,86	142,90	40,70	35,4	82,8
Na	<u>91,19</u>	17,44	не определялся	<u>137,3</u>	69,7
Ni	3,13	18,71	1,48	–	–
Pb (ПДК 6,0 мг/кг)	<u>2,39</u>	–	<u>1,34</u>	–	–
Se	<u>6,42</u>	–	не определялся	–	–
Sr	–	–	–	27,7	20,8
Zn	<u>109,05</u>	0,91	<u>54,21</u>	<u>22,3</u>	15,2
Hg (ПДК 0,1 мг/кг)	<u>4,61</u>	0,22	0,03	–	–
Bi	<u>0,082</u>	–	не определялся	–	–

Примечание: жирный шрифт – элементы, содержание которых нормируется ГФ РФ; курсив с подчеркиванием – элементы, содержание которых в сырье превышает аналогичный показатель в почве

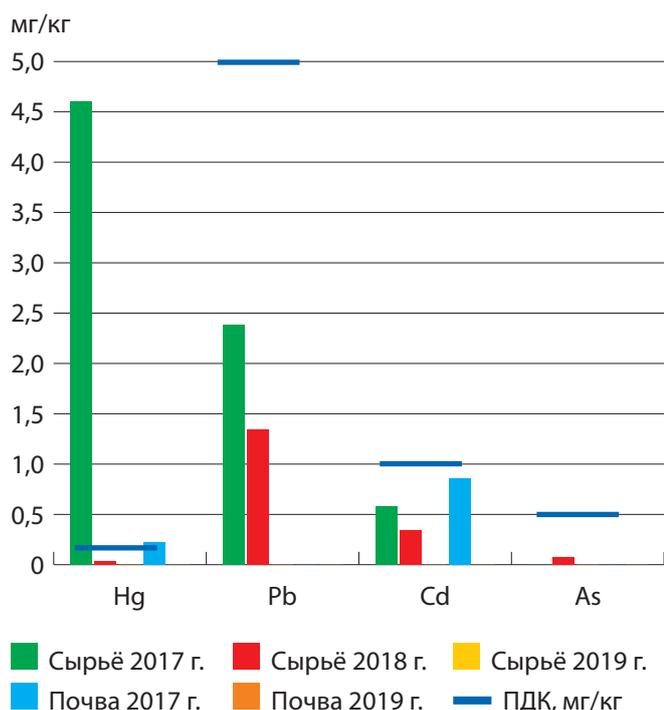


РИС. Динамика содержания тяжелых металлов и мышьяка (мг/кг) в траве кирказона ломоносовидного и почве из Белгородской области в разные годы

по мажоритарным компонентам, но разнятся по содержанию отдельных элементов, особенно нормируемых тяжелых металлов. Так, можно проследить постепенное уменьшение содержания ртути, свинца и кадмия в траве кирказона за 3 года вплоть до исчезновения. Содержание ртути в сырье 2017 г. заготовки составляет 4,61 мг/кг и превышает ПДК в 40 раз. Содержание этого тяжелого металла в почве составляет 0,22 мг/кг, это позволяет нам сделать вывод о том, что сырье

кирказона способно концентрировать ртуть. При этом содержание ртути в траве 2018 г. заготовки существенно ниже (0,03 мг/кг) и находится в пределах нормы, а в сырье и почве 2019 г. ртуть не идентифицирована. Содержание остальных тяжелых металлов в норме и не превышает ПДК. Однако свинец и мышьяк идентифицированы в сырье (2,39/1,34 мг/кг (2017 и 2018 г.) и 0,07 мг/кг (2018 г.) соответственно) и не идентифицированы в почве. Это доказывает, что трава кирказона концентрирует тяжелые металлы любого способа происхождения. По сравнению с 2017 г. в 2019 г. содержание всех идентифицированных тяжелых металлов не превышает ПДК. Таким образом, можно предположить, что растение является наиболее показательным индикатором степени загрязнения окружающей среды конкретного региона, так как способно накапливать отдельные токсические элементы. Исходя из данных исследования, можно предположить ухудшение экологической ситуации в Белгородской области в 2016–2017 годах. Результаты содержания тяжелых металлов и мышьяка в траве кирказона и почве с места его произрастания и ПДК согласно ГФ РФ ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» представлены на рисунке [13].

Коэффициенты биологического поглощения (КБП – отношение содержания элемента

Таблица 2

КБП ДЛЯ ТРАВЫ КИРКАЗОНА ЛОМОНОСОВИДНОГО В ДИНАМИКЕ 2017 И 2019 ГОДОВ

КБП	2017 г.	2019 г.
Элементы энергичного и сильного накопления (КБП>1)	Cu, K, Mg, Na, Zn, Hg	Cu, K, Mg, Na, Sr, Zn, Ba, Ca
Элементы слабого накопления и среднего захвата (1>КБП>0,1)	Ba, Ca, Cd, Mn, Ni	Mn
Элементы слабого захвата (КБП<0,1)	Al, Cr, Fe	Al, Fe

в надземной части к его содержанию в почве) были рассчитаны по шкале Н.Ф. Ганжара [14] для травы кирказона ломоносовидного разных годов заготовки (табл. 2).

Установлено, что вне зависимости от года заготовки кирказон ломоносовидный является накопителем Cu, K, Mg, Na, Zn. По убыванию данные элементы распределены следующим образом: сырье 2017 г. сбора – Mg, Zn, Na, Cu, K; сырье 2019 г. сбора – K, Cu, Mg, Na, Zn. Это позволяет рассматривать накопление данных элементов как дополнительный химический маркер для травы кирказона ломоносовидного.

ВЫВОДЫ

Определен макро- и микроэлементный состав травы кирказона ломоносовидного и почвы, на которой он произрастает, в динамике 2017–2019 годов. Было определено содержание 17 элементов в 2017 г. и по 11 элементов в 2018-м и 2019 г. соответственно. Причем данные результатов анализа кирказона разных годов заготовки коррелируют по мажоритарным компонентам (калий, магний, кальций, железо, марганец и цинк) и элементам накопления (медь, калий, магний, натрий и цинк), но разнятся по содержанию. Установлено, что трава кирказона способна концентрировать тяжелые металлы (ртуть и свинец), содержание которых в сырье 2017 года заготовки значительно выше, чем в почве. Данный факт дает возможность рассматривать сырье кирказона как биологический маркер загрязнения ртутью окружающей среды и предполагать дезинтоксикационные свойства сырья.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Стальная М.И. Исследование элементного состава растений // Новые техноло-

гии. – 2007. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-elementnogo-sostava-rasteniy> (Дата обращения: 05.09.2019).

2. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И. А Рудаков. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.
3. Ковальский А.Л. Биогеохимия растений / А.Л. Ковальский. – Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1991. – 288 с.
4. Ловкова М.Я. Особенности химизма лекарственных растений (обзор) / М.Я. Ловкова, Г.Н. Бузук, С.М. Соколова и др. // Прикладная биохимия и микробиология. – 2001. – №3. – Т. 37. – С. 261–273.
5. Бузук Г.Н. Определение корреляционных зависимостей между содержанием алкалоидов и химических элементов с помощью математического моделирования / Г.Н. Бузук, М.Я. Ловкова, С.М. Соколова и др. // Доклады АН. – 2001. – №5. – Т. 376. – С. 690–693.
6. Авцин А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Авцин А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
7. Рождественская Т.А., Ельчининова О.А., Пузанов А.В. Элементный химический состав растений Горного Алтая и факторы, его определяющие // Материалы Междунар. конф. «Биоразнообразие, проблемы экологии Горного Алтая и сопредельных территорий: настоящее, прошлое и будущее». – Горно-Алтайск. – 2008. – С. 110–114.
8. Лисяный Н.И. Иммуномодулирующее и противоопухолевое действие препаратов чистотела на опухоли головного мозга / Н.И. Лисяный, Л.Н. Бельская, А.И. Ключникова / Украинский нейрохирургический журнал. – 2011. – №1. – С. 23–29.
9. Heinrich Michael. Local uses of *Aristolochia* species and content of nephrotoxic aristolochic acid 1 and 2 – A global assessment based on bibliographic sources / Michael Heinrich,

- Jennifer Chan, Stefan Wanke, Christoph Neinhuis // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2009. – №125. – P. 108–144.
10. Margaret L. Aristolochic acid in the etiology of renal cell carcinoma / L. Margaret et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2016. – №12. – P. 1600–1608.
11. Самсонова О.Е., Белоус В.Н., Дударь Ю.А. Фармакогностическое изучение кирказона ломоносвидного *Aristolochia clematidis* L. флоры Ставропольского края // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2006. – Т. 40. – №4. – С. 23–24.
12. Самсонова О.Е. Биоэлементы Mn, Cu, Zn в некоторых полезных и ядовитых растениях Ставрополья // *Вестник Оренбургского государственного университета*. – 2006. – №12–2.
13. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания, 2015. Т. 1. 1470 с.; Т. 2. 1004 с. – URL: <http://femb.ru/feml>. (Дата обращения: 01.09.2019).
14. Ганжара Н.Ф., Байбеков Р.Ф., Бойко О.С., Колтыхов Д.С., Арешин А.В. Геология и ландшафтоведение. – М.: Т-во научных изданий КМК. – 2007. – 380 с. + 56 с. вкл.

DYNAMICS OF THE MINERAL COMPOSITION OF THE RAW MATERIALS OF THE ARISTOLOCHIA CLEMATITIS L. AND SOIL FROM THE PLACE OF ITS GROWTH

I.I. Terninko, I.O. Suina, Yu.E. Generalova, Z.R. Ditkovskaya

St. Petersburg State University of Chemical and Pharmaceuticals, St. Petersburg, Russia

The ultimate composition of the Aristolochia clematidis L. herb and soil samples from the place of its growth in the dynamics of 2017-2019 was analyzed by atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma. The majority of macro- and microelements are potassium, magnesium and calcium, iron, manganese and zinc, respectively. The content of heavy metals and the coefficient of biological absorption of Aristolochia herb were determined.

Keywords: *Aristolochia clematidis* L., mineral composition, heavy metals, maximum permissible concentration

УДК 615.11

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.54.60.008>

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В СТРАНАХ ЕАЭС

А.А. Дельцов, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», Москва, Deltsov-81@mail.ru

И.В. Косова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, kosovaira@mail.ru

В работе представлен статистический анализ фармацевтического рынка лекарственных средств для ветеринарного применения в странах ЕАЭС (Российской Федерации, Республике Беларусь, Республике Казахстан, Республике Армении). На основании государственных реестров лекарственных средств для ветеринарного применения данных стран показана динамика регистрации лекарственных средств, количество и соотношение фармакотерапевтических групп ветеринарных препаратов. Определены удельные веса групп лекарственных средств, предназначенных для разных видов животных, в реестрах ЛС.

Ключевые слова: фармация, ветеринария, лекарственные средства, фармацевтический рынок

В последние годы отмечается развитие отечественного рынка ЛС для ветеринарного применения, увеличение емкости рынка, количества регистрируемых ЛС, развитие производителей ЛС как за счет отечественных организаций, так и вследствие прихода зарубежных компаний. Так, по оценке Российской ветеринарной ассоциации, емкость рынка ветеринарных лекарственных средств в 2018 году составила около 39,0 млрд руб., а в 2016-м – 36,5 млрд руб. [6,7].

Российская Федерация, являясь государством – членом Евразийского экономического союза (ЕАЭС), в соответствии с Договором о Евразийском экономическом союзе (подписан в г. Астане 29.05.2014), формирует общий рынок лекарственных средств с другими государствами – членами Союза.

Целью нашей работы было изучение состояния фармацевтического рынка лекарственных средств для ветеринарного применения в странах ЕАЭС – Российской Федерации (РФ), Республике Беларусь (РБ), Республике Казахстан (РК), Республике Армении (РА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе исследования применялись методы статистического анализа, контент-анализ. На основании данных государственных реестров ЛС для ветеринарного применения России [URL: <https://galen.vetrif.ru>], Белоруссии [URL: <http://www.dvprn.gov.by>], Казахстана [URL: <https://moa.gov.kz>] и Армении [URL: <http://www.pharm.am>] нами проведен анализ видов, количества, фармакотерапевтических групп, групп ЛС в зависимости от вида животных, представленных на фармацевтическом рынке ЛС для ветеринарного применения в странах ЕАЭС.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что по состоянию на 01.09.2019 в Российской Федерации для применения в ветеринарии в установленном порядке зарегистрировано и внесено в Государственный реестр 2196 ЛС для ветеринарного применения, из них 630 иммунобиологических препаратов (рис. 1).

В Республике Беларусь зарегистрировано и внесено в Государственный реестр 2013 ЛС для ветеринарного применения, из которых 197 иммунобиологических препаратов.

В Казахстане фармацевтический рынок представлен меньшим количеством и включает 1111 ЛС для ветеринарного применения, 89 из которых являются иммунобиологическими.

В Армении зарегистрировано и внесено в Государственный реестр 330 ЛС для животных, из них 213 – иммунобиологические препараты.

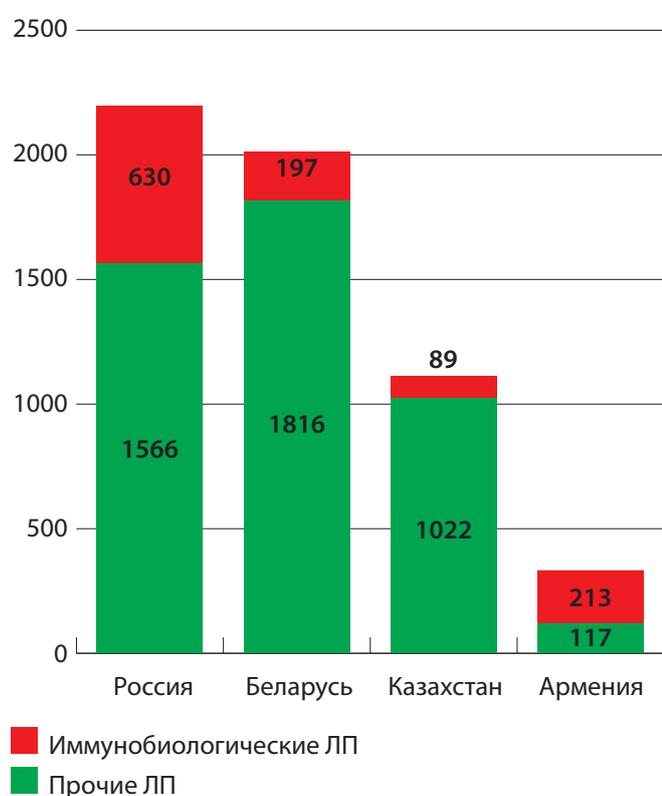


РИС. 1. Количество ЛП для ветеринарного применения в странах ЕАЭС

Количество зарегистрированных ЛС для ветеринарного применения в странах ЕАЭС представлено на рис. 1.

Как видно из представленных данных, наиболее обширный рынок ЛС для ветеринарного применения представлен в РФ, всего на 8,3% меньше ветеринарных препаратов в РБ. В Казахстане фармацевтический рынок ЛС для ветеринарного применения почти вдвое (на 49,0%) меньше, чем в РФ. Однако значительно меньше рынок ветеринарных ЛП представлен в Армении (15,0% от рынка РФ).

Далее мы провели анализ динамики государственной регистрации ЛС для ветеринарного применения. Как видно из представленных данных (рис. 2), в РФ за последние 5 лет (2014–2018 годы) ежегодно в среднем государственную регистрацию проходит 352 ЛС. Наибольшее количество зарегистрированных препаратов приходится на 2016 год, наименьшее – на 2015 год.

В РБ за последние 5 лет ежегодно в среднем регистрируется 380 ЛС. Наименьшее количество зарегистрированных ЛС приходится на 2014 год. Наибольшее количество приходится на 2016–2015 годы, что в сумме составляет 40,3% от всего объема ЛС, внесенных в реестр. Как можно заметить на графике, за последние 4 года не наблюдалось сильных скачков в количестве зарегистрированных препаратов. Количество зарегистрированных препаратов в 2018 году возросло в 1,2 раза по сравнению с 2014 годом, что говорит о положительной тенденции рынка РБ.

В Казахстане за последние 5 лет ежегодно регистрируется около 120 препаратов. Наименьшее количество зарегистрированных ЛС приходится на 2016–2015 годы. Наибольшее количество приходится на 2017–2018 годы, что в сумме составляет 45% от всего объема ЛС, внесенных в реестр.

В Армении в среднем ежегодно регистрируется 55 ЛС. Наименьшее количество зарегистрированных ЛС приходится на 2018 год.

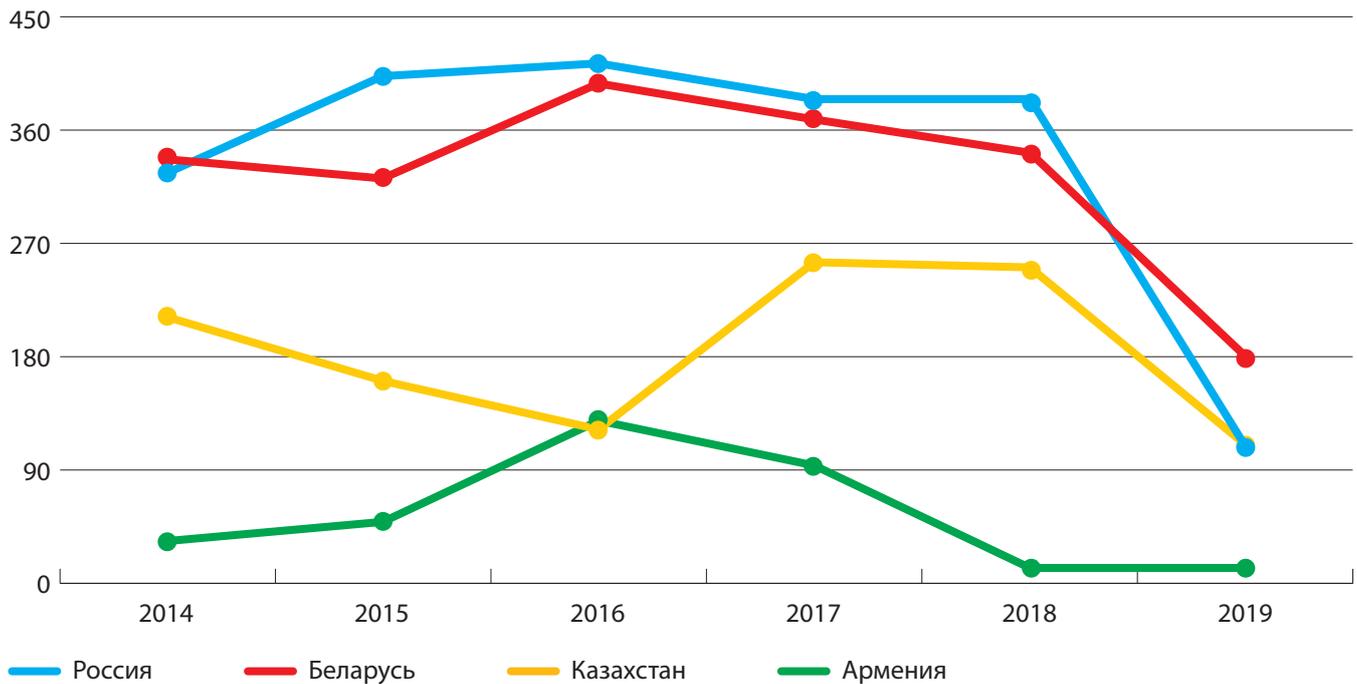


РИС. 2. Динамика регистрации ЛС для ветеринарного применения в странах ЕАЭС

Наибольшее количество приходится на 2016–2017 годы, что в сумме составляет почти 67,0% от всего объема ЛС, внесенных в реестр. Как можно заметить на графике, до 2016 года наблюдалась положительная тенденция развития ветеринарного фармацевтического рынка, после 2016 года количество зарегистрированных препаратов стало резко снижаться и достигло своего минимума в прошлом году.

На основании данных о динамике регистрации ЛС для ветеринарного применения можно сказать, что за последние 5 лет наиболее интенсивно регистрируют ЛС в Республике Беларусь (в среднем 380 ЛС в год), на 7,0% ниже динамика регистрации в РФ (352 ЛС в год). На третьем месте по динамике регистрации находится Казахстан (120 ЛС в год), что на 68,0% ниже, чем в РБ, и на 65,0% ниже, чем в РФ. На последнем месте – Республика Армения, в которой регистрируют в среднем 55 ЛС в год, что на 85,0% ниже, чем в РБ, и на 84,0% ниже, чем в РФ.

Далее нами на основании состава и показателей к применению ЛП, имеющих в реестрах,

проведена классификация ветеринарных ЛП в соответствии с анатомо-терапевтической-химической классификацией (рис. 3).

Как видно из представленных данных, далеко не все фармакотерапевтические группы ЛС в настоящее время представлены в Государственном реестре РФ в полном объеме, некоторые группы (противомикробные препараты для системного использования – 37,0%) представлены в избытке. Гормоны для системного применения (0,54%), препараты для дыхательной системы (0,68%) и органов чувств (0,82%) представлены в недостаточном объеме. Главным образом на фармацевтическом рынке представлены три самые крупные группы: противомикробные препараты для системного применения (37,0%), противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты (24,0%), а также препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ (10,0%), что в сумме составляет 71,0% от общего количества ЛС.

В Республике Беларусь сложилась аналогичная ситуация: почти полностью отсутствуют препараты для лечения заболеваний органов

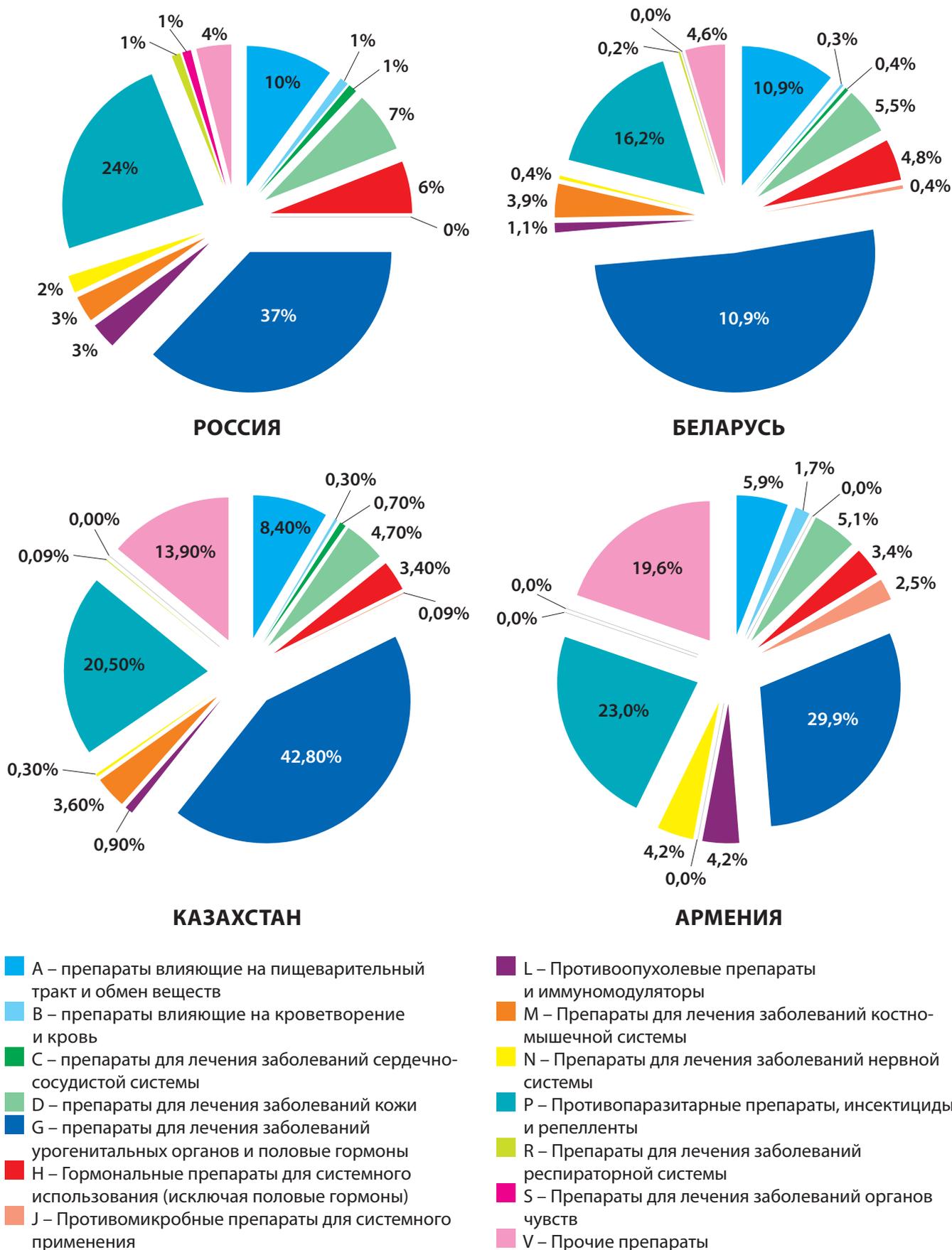


РИС. 3. Анатомо-терапевтическо-химическая классификация ЛС для ветеринарного применения в странах ЕАЭС

чувств, в катастрофически малом количестве присутствуют ЛС для лечения дыхательной системы (0,2%) и препараты для системы кроветворения (0,3%). Противомикробные препараты для системного использования (51,0%) представлены в избытке.

На фармацевтическом рынке Казахстана отсутствуют препараты для лечения заболеваний органов чувств; всего лишь по одному наименованию представлено в группе ЛС для лечения заболеваний дыхательной системы и среди гормональных препаратов, исключая половые гормоны. Наибольшее количество зарегистрированных препаратов относится также к противомикробным (42,0%) и противопаразитарным (20,0%).

В Республике Армении полностью отсутствуют препараты для лечения заболеваний органов чувств, дыхательной, а также костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. Наибольшее количество зарегистрированных

препаратов составляют ЛС, относящиеся к противомикробным (29,0%) и противопаразитарным (23,0%) группам.

Таким образом, можно сделать вывод, что на фармацевтических рынках в странах ЕАЭС наблюдается общая картина. А именно – диспропорция между фармакотерапевтическими группами ЛС, подавляющее преобладание противомикробных и противопаразитарных препаратов.

Следующим этапом исследования был анализ ЛС для ветеринарного применения в зависимости от видов животных, для которых они предназначены. В результате установлено, что среди всех ЛС, представленных в Государственном реестре РФ, 17,0% ЛС применяется независимо от вида животных; 23,4% ЛС предназначены для применения крупному и мелкому рогатому скоту; 11,3% – для применения свиньям; 21,4% – птице; 20,1% – собакам и кошкам; 2,4% – лошадям; 1,7% – пушным зверям;

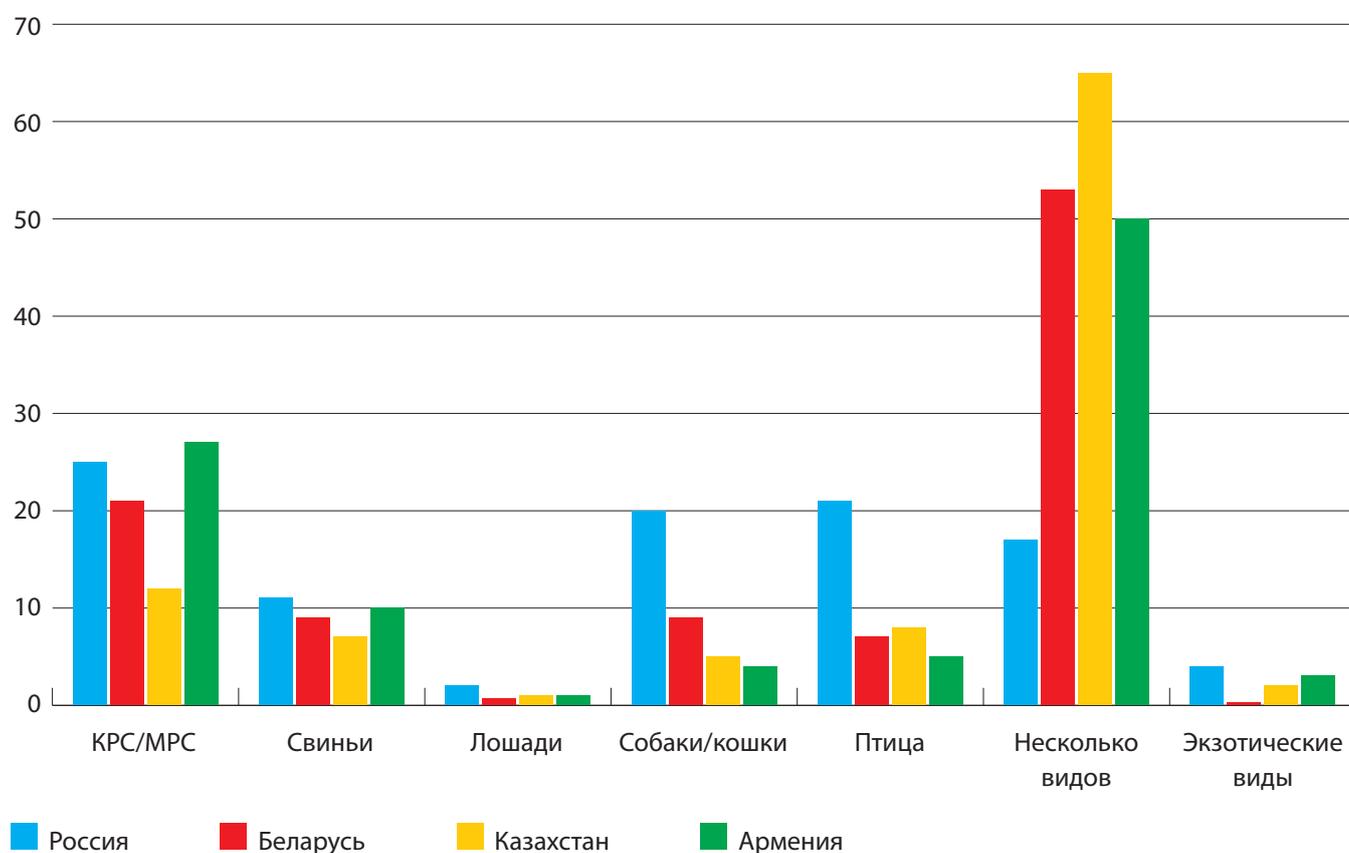


РИС. 4. Доли ЛС для разных видов животных в странах ЕАЭС

1,6% – пчелам; 0,5% – рыбам и 0,6% – для рептилий (рис. 3).

В Республике Беларусь также в большинстве своем представлены ЛС для применения нескольким видам животных (53,0%), если рассматривать исключительно видовую принадлежность, то преобладает количество продукции для КРС/МРС (21,0%) и свиней (9,0%).

В Казахстане ЛП зарегистрированы для многих видов животных, в том числе для КРС/МРС (12,0%), сельскохозяйственных птиц (8,0%) и свиней (7,0%).

В Армении рынок ЛС также представлен для многих видов животных, преобладают доли ЛС для КРС/МРС (27,0%) и свиней (10,0%).

Таким образом, ассортимент ЛС для ветеринарного применения в странах ЕАЭС в основном ориентирован на сельскохозяйственных животных (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, лошади, сельскохозяйственная птица). Общая доля ЛС для сельскохозяйственных животных в РФ составляет чуть более 75,0%, в РБ, Казахстане и Армении эта доля более 90,0%.

В результате анализа установлено, что доля ЛС для домашних и экзотических животных в РФ составляет около 25,0%, а в других странах – членах Союза – меньше 10,0%, что, с нашей точки зрения, является недостаточным при увеличении численности мелких домашних животных в городах.

ВЫВОДЫ

Таким образом, фармацевтический рынок лекарственных средств для ветеринарного применения в странах ЕАЭС в последние годы стабильно и активно развивается, являясь привлекательным для многих отечественных и зарубежных компаний. Наиболее широко фармацевтический рынок представлен в Российской Федерации и Республике Беларусь, что подтверждается значительным

количеством зарегистрированных препаратов и стабильной ежегодной динамикой их регистрации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения РФ [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://galen.vetrfr.ru>
2. Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.dvpr.gov.by/administrativnye-protsedury/vet-preparat/>
3. Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения Республики Казахстан [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://minagri.gov.kz/>
4. Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения Республики Армения [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.pharm.am/index.php/ru/>
5. Дельцов А.А., Косова И.В. Анализ производителей лекарственных средств для ветеринарного применения в России // *Здоровье и образование в XXI веке*, 2014, №16 (2), с. 4–8.
6. Дельцов А.А., Косова И.В. Нормативно-правовое регулирование производства лекарственных средств для ветеринарии // *Фармация*, 2017, №66 (7), с. 3–7.
7. Дельцов А.А., Косова И.В. Анализ сферы обращения лекарственных средств для ветеринарного применения // *Ремедиум*, 2014, №7–8, с. 29–31.
8. Кузякова Л.М., Черницова М.А. Основные тенденции развития современного фармацевтического рынка // *Вестник АПК Ставрополя*, 2014, №16 (4), с. 111–114.
9. Лахтюхов С.В. Состояние российского рынка ветеринарных препаратов // *VetPharma*, 2015, №1, с. 18–20.

THE CURRENT STATE OF THE PHARMACEUTICAL MARKET MEDICINES FOR VETERINARY USE IN EAEU COUNTRIES

A.A. Deltsov¹, I.V. Kosova²

¹ *Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K.I. Skryabin, Moscow, Russia*

² *People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

The paper presents a statistical analysis of the pharmaceutical market of medicines for veterinary use in the EAEU countries (Russian Federation, Republic of Belarus, Republic of Kazakhstan, Republic of Armenia). Based on state registers of drugs for veterinary use in these countries, dynamics of drug registration, number and ratio of pharmacotherapeutic groups of veterinary drugs are shown. The shares of drugs for different animal species are determined.

Keywords: pharmacy, veterinary medicine, pharmaceuticals, pharmaceutical market

УДК 614.27 (571.51)

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.55.55.009>

ОЦЕНКА ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, НЕ ВХОДЯЩИХ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП, РАЙОННЫМИ БОЛЬНИЦАМИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

К.Г. Ноздрачев, доктор мед. наук, заведующий кафедрой управления и экономики фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, konnoz@mail.ru

Е.Н. Бочанова, доктор мед. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, bochanova@list.ru

В.В. Богданов, канд. фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, bogdanovvv@krasgmu.ru

А.С. Шуваева, ведущий специалист отдела организации лекарственного обеспечения Министерства здравоохранения Красноярского края, г. Красноярск, annaхо@mail.ru

Анализ топ-10 ЛП, ежегодно закупаемых районными больницами Красноярского края сверх перечня ЖНВЛП, показал, что 8 из 10 ЛП включены в различные стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения РФ. Приобретение ЛП с целью обеспечения выполнения стандартов медицинской помощи является приоритетом в лекарственном обеспечении медицинской организации, несмотря на имеющиеся организационно-правовые противоречия. С целью оптимизации закупок ЛП медицинскими организациями необходимо гармонизировать стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации и перечень ЖНВЛП.

Ключевые слова: организация лекарственного обеспечения, районные больницы, перечень ЖНВЛП, оптимизация затрат

На территории Российской Федерации, в соответствии с федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекар-

ственных средств» и постановлением правительства Российской Федерации от 29.10.2010 №865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов», государственному регулированию подлежат цены на лекарственные препараты (ЛП), включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), ежегодно утверждаемый распоряжением правительства РФ.

Государственное регулирование цен на ЖНВЛП осуществляется путем регистрации предельных отпускных цен производителей на федеральном уровне и установлением предельных оптовых и розничных надбавок на региональном уровне. Зарегистрированные предельные отпускные цены производителей вносятся в государственный реестр цен. Реестр размещается на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети Интернет (<http://grls.rosminzdrav.ru>). Фиксированные цены

на ЖНВЛП обеспечивают реализацию №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и №178-ФЗ «О государственной социальной помощи».

На остальные лекарственные препараты цены государственному регулированию не подлежат, цены на лекарственные препараты, не вошедшие в перечень ЖНВЛП, определяются аптечными организациями самостоятельно, исходя из затрат, связанных с закупкой, хранением, реализацией лекарственных препаратов и т. д.

Перечень ЖНВЛП служит основой для оказания медицинской помощи в условиях дневного или круглосуточного стационара. Назначение ЛП при оказании медицинской помощи в стационарных условиях может осуществляться медицинским работником единолично только в случае назначения ЛП, входящего в перечень ЖНВЛП. ЛП, не включенные в перечень ЖНВЛП, в случае их замены из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям, должны назначаться только по решению врачебной комиссии, которое фиксируется в медицинской документации пациента и журнале врачебной комиссии [1]. Такой порядок назначения ЛП направлен на повышение доступности ЛП для медицинских организаций за счет отсутствия риска превышения цен на ЛП, включенных в перечень ЖНВЛП, выше регламентированного уровня в процессе торгов.

Но ЛП, не входящие в перечень ЖНВЛП, могут быть включены в стандарты оказания медицинской помощи в связи с отсутствием утвержденных в установленном порядке документов, регламентирующих разработку единой методики формирования списка ЛП стандарта [2]. Таких ЛП довольно много: перечень ЖНВЛП на 2019 г. включает 735 ЛП [3], что значительно меньше общего количества зарегистрированных в Российской Федерации ЛП – более 32 000 [4].

Оценка структуры затрат районных больниц Красноярского края показала, что на закупку ЛП, не входящих в перечень ЖНВЛП, приходится около 16% денежных средств [5]. Оценка целесообразности их приобретения явилась целью нашего исследования.

Цель исследования: оценить целесообразность закупок ЛП, не входящих в перечень ЖНВЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ сводных заявок на ЛП 40 районных больниц (все МО – 1-го уровня) Красноярского края, сформированных с целью проведения совместных торгов в 2015–2018 гг., с целью выявления ЛП, не входящих в действующие перечни ЖНВЛП и закупаемых ежегодно этими медицинскими организациями. Целесообразность закупок проводилась на основании размещенных на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации стандартов и клинических рекомендаций по лечению заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ номенклатуры ЛП, ежегодно закупаемых сверх перечня ЖНВЛП, показал, что наибольшая доля как в денежном, так и в натуральном выражении приходится на 10 ЛП (см. табл.).

В 2015 г. наибольшая доля затрат пришлась на метамизол натрия (9,9%), в 2016-м, 2017-м, 2018 г. доля затрат составляла 10,6%, 11,3%, 9,1% соответственно. Несмотря на то что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не рекомендует его применение в медицинской практике ни для контроля лихорадки, ни с целью анальгезии, метамизол натрия широко распространен на территории России и стран постсоветского пространства как в связи

ТОП-10 ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЕЖЕГОДНО ЗАКУПАЕМЫХ РАЙОННЫМИ БОЛЬНИЦАМИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ СВЕРХ ПЕРЕЧНЯ ЖНВЛП

Год закупа	2015 г.		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2018 г. к 2015 г.	
	млн руб.	тыс. упак.								
Закуплено сверх перечня ЖНВЛП	22,2	124,5	24,9	143,9	21,5	117,5	22,0	93,3		
МНН ЛП	% руб.	% упак.	Прирост, руб.	Прирост, упак.						
Метамизол натрия	9,9	18,4	10,6	15,1	11,3	18,7	9,1	22,4	-8,4	21,8
Артикаин + Эпинефрин	7,7	2,2	3,9	1,2	6,4	1,7	13,7	3,2	76,4	43,7
Надропарин кальция	4,3	0,2	4,7	0,3	4,6	0,4	7,0	0,7	61,9	254,3
Депротеинизированный гемодериват крови телят (Актовегин)	4,1	1,0	4,0	0,9	3,1	0,7	1,1	0,2	-73,6	-81,6
Мифепристон	4,1	1,6	11,6	1,2	12,9	1,3	13,9	1,8	240,1	9,3
Папаверин	3,4	7,7	2,8	6,4	1,8	5,3	1,7	5,2	-49,4	-32,6
Никетамид	3,2	1,5	2,5	1,3	1,8	1,2	1,4	1,4	-57,2	-7,2
Гидроксиметилхиноксалиндоксид	2,8	1,0	2,1	0,8	2,0	0,8	2,1	1,1	-25,9	5,6
Железа сульфат + аскорбин. кислота	2,5	1,1	2,1	0,8	3,2	1,1	3,2	1,5	31,7	38,2
Эналаприлат	1,2	0,5	5,2	2,2	7,6	2,8	7,2	3,3	486,0	520,6

с традиционным предубеждением по отношению к опиоидным анальгетикам, так и его низкой стоимостью по сравнению с другими ненаркотическими анальгетиками [6]. Существенным аргументом для закупок метамизола служит его включение в перечень ЛП, обязательных для оснащения бригад скорой медицинской помощи [7].

Среди других перечисленных ЛП, не входящих в перечень ЖНВЛП, большинство препаратов включены в различные стандарты оказания медицинской помощи и/или клинические рекомендации. Согласно федеральному закону от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», медицинская помощь организуется

и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, на основе клинических рекомендаций, а также с учетом стандартов медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации [8].

Артикаин + Эпинефрин (торговые наименования – Ультракаин Д-С, Ультракаин Д-С форте, Убистезин и др.) представляет собой комбинированное средство, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами, оказывает местноанестезирующее действие. ЛП показан для проведения инфильтрационной и проводниковой анестезии, в том числе в стоматологии [9]. Надропарин кальция (торговое наименование – Фраксипарин) является антикоагулянтном прямого действия, показан для лечения тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии, острого коронарного синдрома, профилактики тромбозов у больных при ортопедических, онкологических и общехирургических операциях, а также при гемодиализе и гемофильтрации у больных с хронической почечной недостаточностью [10,11]. Депротенинизированный гемодериват крови телят (Актовегин) зарегистрирован в РФ для лечения сосудистых и метаболических нарушений головного мозга, нарушений кровообращения и их последствий (трофических язв), ожогов и ран. Несмотря на то что актовегин не применяется в ряде стран Америки и Европы и его эффективность вызывает сомнения [12], в РФ он включен в стандарты оказания медицинской помощи при инсультах, диабетической полиневропатии, лечении менингококковой инфекции [13,14]. Мифепристон (торговые наименования – Женале, Миропристон, Гинестрил и др.) – синтетическое стероидное антигестагенное средство, которое

применяется в основном для медикаментозного прерывания маточной беременности на ранних сроках и подготовки и индукции родов при доношенной беременности [15]. Папаверин (торговые наименования – Папаверина гидрохлорида раствор для инъекций 2%, Папаверин буфус) – лекарственное средство спазмолитического и гипотензивного действия, известное в медицинской практике с 1848 г. [16], применяющееся для купирования спазмов гладких мышц органов брюшной полости (холецистит, пилороспазм, спастический колит, почечная колика), периферических сосудов (энтерит), в качестве вспомогательного ЛС для премедикации и в составе комплексной терапии болевых синдромов в онкологии [17]. Комбинированный препарат «железа сульфат + аскорбиновая кислота» (торговые наименования – Сорбифер Дурулес, Ферроплекс) является эффективным препаратом при лечении железодефицитной анемии (ЖДА), в том числе у беременных женщин. Он не только быстро устраняет клинические симптомы, нормализует гемоглобин и в основном хорошо переносится пациентами, но и является наиболее фармакоэкономически выгодным. Сорбифер Дурулес имеет дополнительное преимущество, так как представлен в наибольшем количестве аптек среди всех препаратов железа для перорального приема [18,19]. Эналаприлат (торговое наименование – Энап Р) является активным метаболитом эналаприла, широко известного препарата из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Это позволяет получить выраженный гипотензивный эффект при внутривенном введении препарата при лечении артериальной гипертензии, гипертонического криза не только в условиях стационара, но и на догоспитальном этапе, где эналаприлат также включен в перечень ЛП, обязательных для оснащения бригад скорой медицинской помощи [7,20]. Включение

метамизола натрия и эналаприлата в обязательный ассортимент ЛП для укладок и наборов бригад скорой медицинской помощи требует не только обязательного приобретения этих ЛП, но и регулярного пополнения запаса. Известно, что содержание укладок регулярно проверяется различными контролирующими органами (СМО, ТФОМС, прокуратура и др.), и наличие на рынке более эффективных и безопасных анальгетиков (по сравнению с метамизолом) не позволяет модифицировать содержание укладок.

Не входят в перечень ЖНВЛП и не включены в стандарты и клинические рекомендации 2 из 10 ЛП: никетамид (торговое наименование – Кордиамин), гидроксиметилхиноксалиндиоксид (торговое наименование – Диоксидин).

Никетамид – стимулятор дыхания, показан при гипотонических состояниях, в качестве дополнительного средства при коллапсе, шоке, асфиксии, в т. ч. у новорожденных [21]. К стимуляторам дыхания относятся также бемеград (торговое наименование – Бемеграда раствор для инъекций 0,5%), метиламид этилимидазолдикарбонат (торговое наименование – Этимизола раствор 1,5% в ампулах) и кофеин (торговое наименование – Кофеин-бензоат натрия раствор для инъекций). Из них бемеград и этимизол, как и никетамид, не входят в перечень ЖНВЛП. Кофеин, напротив, входит в перечень ЖНВЛП и имеет сходные с никетамидом зарегистрированные показания к применению, что делает его приобретение для нужд бюджетных больниц более рациональным.

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид (торговое наименование – Диоксидин) – единственный противомикробный препарат, зарегистрированный для внутривенных инфузий и наружного применения (раствор 5 мг/мл) и для внутриполостного и наружного применения (раствор 10 мг/мл), что позволяет применять его не только системно,

но и для обработки ран, полостей в качестве антисептика. Препарат характеризуется узкой терапевтической широтой, поэтому необходимо строго соблюдать рекомендуемые дозы, не допуская их превышения. В экспериментальных исследованиях показано, что диоксидин оказывает мутагенное, тератогенное, эмбриотоксическое и повреждающее действие на кору надпочечников. Токсикологические свойства диоксида при системном применении определяют ограничения к его применению в клинике. При этом такой широко известный антисептик, как хлоргексидин, включенный в перечень ЖНВЛП в виде раствора для местного и наружного применения, не разрешен для промывания полостей [22]. А антисептик мирамистин, не обладающий способностью всасываться через кожу и слизистые оболочки, не входит в перечень ЖНВЛП, так же как и диоксидин. Всего в перечень ЖНВЛП включено 5 антисептиков: хлоргексидин, повидон-йод, водорода пероксид, калия перманганат, этанол [23]. Отсутствие в этом перечне ЛП с зарегистрированным внутриполостным применением приводит к необходимости закупать ЛП сверх перечня ЖНВЛП.

ВЫВОДЫ

1. Анализ топ-10 ЛП, ежегодно закупаемых районными больницами Красноярского края сверх перечня ЖНВЛП, показал, что 8 из 10 ЛП включены в различные стандарты оказания медицинской помощи и клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения РФ.

2. Приобретение ЛП с целью обеспечения выполнения стандартов медицинской помощи является приоритетом в лекарственном обеспечении медицинской организации, несмотря на имеющиеся организационно-правовые противоречия.

3. С целью оптимизации закупок ЛП медицинскими организациями необходимо гармонизировать стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации и перечень ЖНВЛП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Приказ Минздрава России от 14.01.2019 №4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». Текст: электронный. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321140/ (дата обращения: 14.11.2019).
2. Стародубов В.И., Ефремова Т.А., Коробов Н.В., Лошаков Л.А. Стандарты медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации: состояние и перспективы // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2015. Т. 59, №4. С. 4–9.
3. Пахомов А. Утвержденный перечень ЖНВЛП-2019 расширен за счет 38 препаратов. Текст: электронный // *Vademecum*. URL: <https://vademec.ru/news/2018/12/10/utverzhdennyu-perechen-zhnvlp-2019-rasshiren-za-schet-38-preparatov/> (дата обращения: 28.10.2019).
4. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 28.10.2019).
5. Ноздрачев К.Г., Бочанова Е.Н., Богданов В.В., Шуваева А.С. Анализ структуры затрат на лекарственные препараты районных больниц Красноярского края // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2018. №4 (22). С. 22–27.
6. Соколов А.С., Никонов В.В., Феськов А.Э. Анальгин – эффективно? Дешево? Безопасно? Какая альтернатива? // *Медицина неотложных состояний*. 2017. №2 (81). С. 75–80.
7. Приказ Минздрава России от 22.01.2016 №36н (ред. от 19.03.2019) «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» Текст: электронный. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_194568/ (дата обращения: 14.11.2019).
8. Стандарты и порядки оказания медицинской помощи, клинические рекомендации (Материал подготовлен специалистами Консультант Плюс). Текст: электронный. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141711/ (дата обращения: 28.10.2019).
9. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 №1490н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при приостановившемся кариеесе и кариеесе эмали». Текст: электронный. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145744/ (дата обращения: 28.10.2019).
10. ОСТ 91500.11.0007–2003. Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах (утв. Приказом Минздрава России от 09.06.2003 №233). Текст: электронный. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=OTN&n=9790#011921686828970379> (дата обращения: 28.10.2019).
11. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Текст: электронный. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145420/ (дата обращения: 28.10.2019).

12. Мищенко Е. Чем нас лечат: Актовегин. Разрешен в России, но не в США и Канаде. Текст: электронный // Indicator. URL: <https://indicator.ru/medicine/actovegin.htm> (дата обращения: 28.10.2019).
13. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 №1692н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение)». Текст: электронный. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145751/ (дата обращения: 28.10.2019).
14. Приказ Минздрава России от 28.12.2012 №1577н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической полиневропатии». Текст: электронный. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145895/ (дата обращения: 28.10.2019).
15. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 №572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Текст: электронный. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144927/ (дата обращения: 28.10.2019).
16. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.
17. Приказ Минздрава России от 01.12.2016 №917н (ред. от 25.06.2019) «Об утверждении нормативов для расчета потребности в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения». Текст: электронный. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_209172/ (дата обращения: 28.10.2019).
18. Грибкова И.В., Холовня-Волоскова М.Э., Полякова К.И., Степанова В.Н., Дубовцева В.А., Фисун А.Г., Давыдовская М.В., Ермолаева Т.Н. Фармакоэкономический анализ применения пероральных препаратов железа для лечения и профилактики железодефицитной анемии беременных // Акушерство и гинекология. 2018. №3. С. 138–144.
19. Приказ Минздрава России от 28.02.2005 №169 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным железодефицитной анемией». Текст: электронный. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=382404#03149389890498664> (дата обращения: 28.10.2019).
20. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 №708н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)». Текст: электронный. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141948/ (дата обращения: 28.10.2019).
21. Никетамид. Государственный реестр лекарственных средств. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2cfe701-6fc0-489e-8fe9-56d200a0a426&t= (дата обращения: 27.10.2019).
22. Фармакологическая группа – Антисептики и дезинфицирующие средства. Текст: электронный. URL: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_247.htm (дата обращения: 27.10.2019).
23. Распоряжение правительства РФ от 23.10.2017 №2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Текст: электронный. URL: <https://gmpnews.ru/wp-content/uploads/2017/10/PRF-perechenj-2018.pdf> (дата обращения: 27.10.2019).

EVALUATION OF PROCUREMENT OF MEDICINES NOT INCLUDED IN ESSENTIAL DRUGS LIST BY DISTRICT HOSPITALS OF THE KRASNOYARSK TERRITORY

K.G. Nozdrachev¹, E.N. Bocharova¹, V.V. Bogdanov¹, A.S. Shuvaeva²

¹ V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² Ministry of the healthcare of the Krasnoyarsk region, Krasnoyarsk, Russia

Analysis of the Top-10 drugs, annually purchased by district hospitals of the Krasnoyarsk region over the essential drugs list, showed that 8 out of 10 drugs are included in various standards of care and clinical recommendations approved by the Ministry of the healthcare of the Russian Federation. The acquisition of medicines to ensure the implementation of standards of medical care is a priority in the drug provision of a medical organization, despite the existing organizational and legal contradictions. To optimize the procurement of drugs by medical organizations, it is necessary to harmonize the standards of medical care, clinical recommendations, and the essential drugs list.

Keywords: organization of provision of medicines, district hospital, essential drugs list, cost optimization

Уважаемые читатели!

В номере № 4 (26) 2019 в статье «Организация процесса проведения ежегодного обзора качества лекарственных препаратов на фармацевтическом предприятии» была допущена опечатка. Правильным следует считать следующий текст: С.Н. Егорова, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань, Svetlana.egorova@kazanngmu.ru

ГЕЛИ КАК ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА В ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ XIV ИЗДАНИЯ, НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫХ АКТАХ МИНЗДРАВА РОССИИ И ГОСУДАРСТВЕННОМ РЕЕСТРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Г.Н. Ковальская, доктор фарм. наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (ИГМАПО ФГБОУ ДПО РМАНПО), г. Иркутск

Е.Н. Михалевич, канд. фарм. наук, ассистент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (ИГМАПО ФГБОУ ДПО РМАНПО), г. Иркутск, katterina24@list.ru

Е.С. Колмакова, аспирант, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (ИГМАПО ФГБОУ ДПО РМАНПО), г. Иркутск

Методом контент-анализа проведено исследование нормативной документации и данных Государственного реестра лекарственных средств по номенклатуре и классификации гелей. Проведен анализ ассортимента лекарственных препаратов, представленных лекарственной формой гель. Приведены результаты анализа отечественного фармацевтического рынка гелей по торговым наименованиям, фармакотерапевтическим группам, странам-производителям, референтности и взаимозаменяемости. Актуальным направлением является разработка отечественных гелей с позиции импортозамещения препаратов зарубежного производства.

Ключевые слова: лекарственные формы, гели, нормативные документы, Государственный реестр лекарственных средств

В настоящее время в России зарегистрировано большое количество лекарственных

препаратов (ЛП) в форме гелей, дальнейшая их разработка, регистрация, производство и применение являются весьма перспективным направлением в медицине и фармации.

При наружном и местном применении гели обладают внушительным набором преимуществ перед мазями. Например, при их нанесении на кожу образуют тончайшие гладкие пленки, обеспечивающие в некоторых случаях быстрое и полное всасывание активного вещества, с другой стороны – образуют упругие защитные пленки с пролонгированным действием; обеспечивают комфортность (поддерживают нормальный тепло-, влаго- и газообмен кожи, имеют рН, близкий к рН кожи человека, не обладают раздражающим действием и т. д.); в состав гелей можно вводить как гидрофильные, так и гидрофобные вещества; высокая вязкость дисперсионной среды гелей препятствует взаимодействию химически несовместимых веществ. Гели обладают хорошими тиксотропными свойствами, что определяет их оптимальную намазывающую способность,

хорошую выдавливаемость из тубы. При нанесении на слизистые оболочки гели хорошо удерживаются и обеспечивают длительный контакт с обработанной поверхностью.

Физико-химические свойства гелей позволяют рассматривать их как перспективную форму и для перорального применения. Гели для приема внутрь сочетают преимущества твердых и жидких пероральных лекарственных форм (ЛФ). Одним из их достоинств является большая биологическая доступность по сравнению с твердыми ЛФ. Удобство приема и возможность коррекции вкуса позволяют использовать ЛП в форме гелей для приема внутрь в детской и гериатрической практике, а также для пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, в том числе связанными с нарушениями глотания [3, 4].

Цель исследования – изучение современного состояния номенклатуры лекарственных препаратов в форме гелей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились с использованием контент-анализа данных Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания (ГФ XIV), нормативно-правовых актов Минздрава России и Государственного реестра лекарственных средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследований был проведен анализ общих фармакопейных статей (ОФС), включенных в ГФ XIV, и нормативно-правовых актов Минздрава России. Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи, составляющие ГФ XIV, утверждены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. №749 «Об утверждении общих фармакопейных

статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздрава России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России».

ГФ XIV, выпущенная в 4-х томах, вступила в силу с 1 декабря 2018 года. Том 2 начинается разделом «Лекарственные формы лекарственных средств и методы их анализа», в который включены подразделы «Лекарственные формы лекарственных средств» и «Фармацевтико-технологические испытания на лекарственные формы».

Существенно расширен перечень ОФС на различные ЛФ – с 21 до 42. Например, наряду с традиционными ОФС, такими как «Аэрозоли и спреи», «Глазные лекарственные формы», «Гранулы», «Капсулы», «Лекарственные формы для ингаляций», «Лекарственные формы для парентерального применения», «Мази», «Пластыри медицинские», «Порошки», «Растворы», «Сиропа», «Суппозитории», «Суспензии», «Таблетки», «Пластыри трансдермальные», «Эмульсии», «Настои и отвары», «Настойки», «Сборы», «Экстракты», «Гранулы резано-прессованные», появились введенные впервые ОФС «Газы медицинские», «Губки лекарственные», «Имплантаты», «Капли», «Карандаши лекарственные», «Концентраты», «Леденцы», «Лиофилизаты», «Пастилки», «Пены», «Пленки», «Плитки», «Резинки жевательные лекарственные», «Системы терапевтические», «Соки», «Тампоны лекарственные», «Шампуни лекарственные», «Эликсиры».

Согласно ГФ XIV, все лекарственные формы могут быть иерархически классифицированы: по агрегатному состоянию, типу дисперсной системы, пути введения и типу высвобождения (табл. 1).

Впервые в ГФ XIV четко конкретизированы понятия ЛФ «для наружного применения» и «для местного применения». ЛФ для наружного применения – это лекарственные формы, наносимые на неповрежденную и/или поврежденную кожу, в том числе на раневые и/

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Уровень	Классификационный признак				
1	Лекарственные формы по агрегатному состоянию				
	твердые	жидкие	мягкие	газообразные	
2	Лекарственные формы по типу дисперсной системы				
	гомогенные	гетерогенные		комбинированные	
3	Лекарственные формы по пути введения				
	для приема внутри	для наружного применения	для местного применения	для паренте- рального при- менения	для ингаляци- онного приме- нения
4	Лекарственные формы по типу высвобождения				
	с обычным высвобождением		с модифицированным высвобождением		

или ожоговые поверхности, и/или волосы, и/или ногти: мази, растворы, аэрозоли. ЛФ для местного применения – лекарственные формы, наносимые на слизистые оболочки, в том числе глазное, назальное, ректальное, вагинальное применение, нанесение на десны, на слизистую оболочку полости рта и др., а также введение в наружный слуховой проход: мази, растворы, аэрозоли.

Термин «для местного применения» используют, если лекарственная форма предназначена для трех и более способов/путей введения и применения, относящихся к местному применению; если менее чем для трех, – указывают конкретный способ/путь введения/применения (к примеру, гель уретральный).

Если лекарственная форма для местного применения в полости рта предназначена для трех и более способов применения (например, для нанесения на слизистую оболочку полости рта, на зубы, на десны и др.), используют термин «стоматологический»; если способов применения один или два, то указывают конкретный способ применения (например,

для нанесения на слизистую оболочку полости рта).

Гели как ЛФ обозначены в трех общих фармакопейных статьях: ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы», ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения», ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази».

В соответствии с ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази», гели относятся к мазям. Мази – мягкая ЛФ, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки. По консистенции мази подразделяются на собственно мази, кремы, гели, пасты и линименты.

Гели – мягкая ЛФ в виде коллоидной дисперсии, полученная путем гелеобразования с использованием специальных веществ. Обозначены основные виды применения гелей, например, к ЛФ для применения в полости рта относят гидрофильные гели для нанесения на слизистую оболочку полости рта, гели периодонтальные, гели для нанесения на десны, гели зубные и стоматологические. Гели (как правило, гидрофильные) могут быть для приема внутрь, а также могут быть использованы для приготовления суспензий

для приема внутрь путем диспергирования в соответствующем растворителе.

Различают также гели для введения в полости тела с помощью соответствующих аппликаторов: гели эндоцервикальные предназначены для введения в канал шейки матки, а гели уретральные – для введения в мочеиспускательный канал. Гели интестинальные – гели, предназначенные для введения в кишечник (двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, подвздошную кишку, толстую кишку). Гели трансдермальные – гели, предназначенные для нанесения на кожу с целью оказания системного воздействия за счет проникновения действующих веществ в кровотоки через кожный барьер.

К ЛФ для парентерального применения относят гели для инъекций и гели для подкожного введения, представляющие собой гидрофильные гели, предназначенные для инъекционного введения в определенные ткани и органы или для введения непосредственно под кожу. К глазным ЛФ, например, относятся гели глазные, которые представляют собой стерильную ЛФ, предназначенную, как правило, для нанесения на слизистую оболочку глаза (конъюнктиву).

В качестве основ для производства гелей используют гели высокомолекулярных углеводов (эфир целлюлозы, крахмала, агара) и белков (желатина, коллагена и др.), гели неорганических веществ (бентонита), гели синтетических высокомолекулярных соединений (полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, полиакриламида) и др. Различают олеогели – гели, приготовленные на основах, состоящих из гидрофобного растворителя (вазелиновое или растительное масло и др.) и липофильного гелеобразователя (полиэтилен низкомолекулярный, кремния диоксид коллоидный, алюминиевое или цинковое мыло и др.); гидрогели – гели, приготовленные на основах, состоящих из воды, гидрофильного смешанного или неводного

растворителя (глицерин, пропиленгликоль, этанол, изопропанол) и гидрофильного гелеобразователя (карбамид, производные целлюлозы, трагакант и др.) [5,7].

В соответствии с ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы», к мягким глазным ЛФ для местного применения относят гели глазные. Это ЛФ, содержащая одно или более действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе, предназначенная для нанесения на слизистую оболочку глаза (конъюнктиву), на веки и роговицу.

В ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения» к мягким ЛФ для парентерального применения отнесены гели для инъекций и гели для подкожного введения. Их определение представлено также в ОФС.1.4.1.0008.15 «Мази».

В соответствии с классификацией, представленной в ГФ XIV (табл. 1), гели относятся к мягким ЛФ, могут быть гомогенные, гетерогенные и комбинированные, предназначенные для приема внутрь, для наружного, местного и парентерального применения с обычным и модифицированным высвобождением [1].

Анализ нормативно-правовых актов Минздрава России показал, что основным регламентирующим документом относительно классификации и номенклатуры лекарственных форм является Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 июля 2016 г. №538н «Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения» (далее – Приказ №538н).

В Приказе №538н включены [6]:

- 32 основные ЛФ (аэрозоль, газ медицинский, гель, гранулы, дисперсия, жидкость, имплантат, капли, капсулы, концентрат, крем, линимент, лиофилизат, мазь, масло, настойка, палочки, паста, пена, пластырь, пленки, порошок, раствор, сироп, система, спрей, суппозитории, суспензия, таблетки, тампоны лекарственные, экстракт, эмульсия);

- 17 других ЛФ (губка лекарственная, драже, карандаш лекарственный, лак для ногтей лекарственный, леденцы лекарственные, пастилки лекарственные, пластины лекарственные, плитки, резинка жевательная лекарственная, салфетки лекарственные рассасывающиеся, шампунь лекарственный, эликсир, гранулы резано-прессованные, настои и отвары, пилюли, сборы, сок);
- 6 специальных форм гомеопатических ЛП (оподельдок гомеопатический, пилюли импрегнированные гомеопатические, смеси гомеопатические, тритурации гомеопатические, растворы и жидкие разведения гомеопатические, настойки матричные гомеопатические);
- 2 вида растворителей (растворитель для приготовления ЛФ для инъекций, растворитель для приготовления вакцин для инъекций).

Приказ №538н не только приводит описание лекарственных форм, но

и конкретизирует их варианты. Так, например, гель – это мягкая лекарственная форма в виде коллоидной дисперсии, полученная путем гелеобразования с использованием специальных веществ, что полностью совпадает с определением, которое приводится в ГФ XIV. В приказе обозначены 20 видов гелей в зависимости от места применения с их описанием (табл. 2).

На втором этапе исследований был проведен анализ номенклатуры гелей, включенных в Государственный реестр лекарственных средств. Контент-анализ номенклатуры ассортимента фармацевтического рынка лекарственных препаратов, представленных лекарственной формой гель, показал, что ассортимент препаратов представлен 205 торговыми наименованиями (по состоянию на 30.11.2019) [2].

Анализ данных Государственного реестра лекарственных средств по разделу «Форма выпуска» показал, что ассортимент представлен

Таблица 2

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕСТА ПРИМЕНЕНИЯ

№ п/п	Наименование лекарственной формы	Описание лекарственной формы
1.	Гель вагинальный	Гель, предназначенный для введения во влагалище с целью оказания местного действия
2.	Гель глазной	Стерильный гель, предназначенный для нанесения на слизистую оболочку глаза (конъюнктиву)
3.	Гель для инъекций	Стерильный гидрофильный гель, предназначенный для инъекционного введения в определенные ткани и органы
4.	Гель для местного применения	Гель, предназначенный для местного применения
5.	Гель для нанесения на десны	Гель, предназначенный для нанесения на десны с целью оказания местного действия
6.	Гель для нанесения на слизистую оболочку полости рта (гель для слизистой рта)	Гидрофильный гель, предназначенный для нанесения на слизистую оболочку полости рта с целью оказания местного действия
7.	Гель для наружного применения	Гель, предназначенный для наружного применения

Окончание таблицы 2

№ п/п	Наименование лекарственной формы	Описание лекарственной формы
8.	Гель для подкожного введения	Стерильный гидрофильный гель, предназначенный для введения непосредственно под кожу
9.	Гель для приготовления суспензии для приема внутрь (гель для суспензии для приема внутрь)	Гель, предназначенный для приготовления суспензии для приема внутрь путем диспергирования в соответствующем растворителе
10.	Гель для приема внутрь	Гель (как правило, гидрофильный), предназначенный для приема внутрь
11.	Гель зубной	Гидрофильный гель, предназначенный для нанесения на зубы и/или десны путем втирания
12.	Гель интестинальный	Гель, предназначенный для введения в кишечник (двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, подвздошную кишку, толстую кишку) с помощью соответствующего устройства
13.	Гель назальный	Гель, предназначенный для введения в полость носа или нанесения на слизистую оболочку полости носа
14.	Гель периодонтальный	Гель, предназначенный для введения в карман между зубом и десной
15.	Гель ректальный	Гель, предназначенный для введения в прямую кишку с целью оказания местного действия
16.	Гель стоматологический	Гель, предназначенный для трех и более путей введения (например, для периодонтального нанесения на зубы, десны и слизистую оболочку полости рта)
17.	Гель трансдермальный	Гель, предназначенный для нанесения на кожу с целью оказания системного действия за счет проникновения действующих веществ в кровоток через кожный барьер
18.	Гель уретральный	Гель, предназначенный для введения в мочеиспускательный канал с помощью соответствующего аппликатора
19.	Гель ушной	Гель, предназначенный для введения в наружный слуховой проход, при необходимости с помощью пропитанного им тампона
20.	Гель эндоцервикальный	Гель, предназначенный для введения в канал шейки матки с использованием соответствующего аппликатора

16 разновидностями гелей, среди которых наибольший удельный вес занимает лекарственная форма гели для наружного применения – 77% (158 ТН из 205 ТН) (табл. 3).

Исследование ассортимента гелей по признаку «Фармакотерапевтическая группа» показало, что, в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств РФ, гели представлены 33 фармакотерапевтическими группами, среди которых наибольший удельный вес имеют группы: «Нестероидные противовоспалительные препараты» (34%, 70/205 ТН), «Антикоагулянтные средства непрямого действия» (10%, 21/205 ТН), «Веното-

низирующие и ангиопротективные средства» (8%, 16/205 ТН) (рис. 1). В группу «Другие» были объединены гели следующих фармакотерапевтических групп: «Противоконгестивное средство», «Средство для лечения розацеа», «Противовоспалительное средство», «Гомеопатическое средство», «Противопаркинсоническое средство», «Ветрогонное средство», «Противовирусное средство», «Средство для лечения псориаза», «Местнораздражающее средство», «Кератопротективное средство», «Средство для лечения гиперрубцевания», «Глюкокортикостероид для местного применения» и другие.

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ГЕЛЕЙ В СООТВЕТСТВИИ С ГОСУДАРСТВЕННЫМ РЕЕСТРОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

№ п/п	Разновидности гелей	Количество торговых наименований	Пример
1.	Для наружного применения	162	Андрогель®
2.	Для интестинального введения	1	Дуодоба®
3.	Для нанесения на десны (детский)	1	Лидокаин + Цетилпиридиния хлорид
4.	Стоматологический	8	Холисал®
5.	Глазной	4	Офтагель®
6.	Назальный	3	Ринорус®
7.	Вагинальный	7	Крайнон®
8.	Трансдермальный	1	Эстрожель®
9.	Для приема внутрь	3	Пепсан-Р®
10.	Интрацервикальный	2	Простенонгель®
11.	Для местного применения	9	Камистад®
12.	Для наружного применения гомеопатический	1	Арнигель®
13.	Для местного и наружного применения	5	Панавир®
14.	Для наружного и местного применения	1	Виферон®
15.	Для ректального и наружного применения	1	Фиссарио
16.	Для приготовления суспензии для приема внутрь	1	Энтеросгель®

Анализ гелей по признаку «Страна-производитель» показал, что в Государственном реестре лекарственных средств РФ ассортимент гелей представлен 25 странами-производителями, среди которых лидерами по количеству

торговых наименований, произведенных в данной стране, являются: Россия (40%, 83/205 ТН), Германия (11%, 23/205 ТН), Индия (10%, 21/205 ТН) (рис. 2). В группу «Другие» внесены следующие страны-производители:

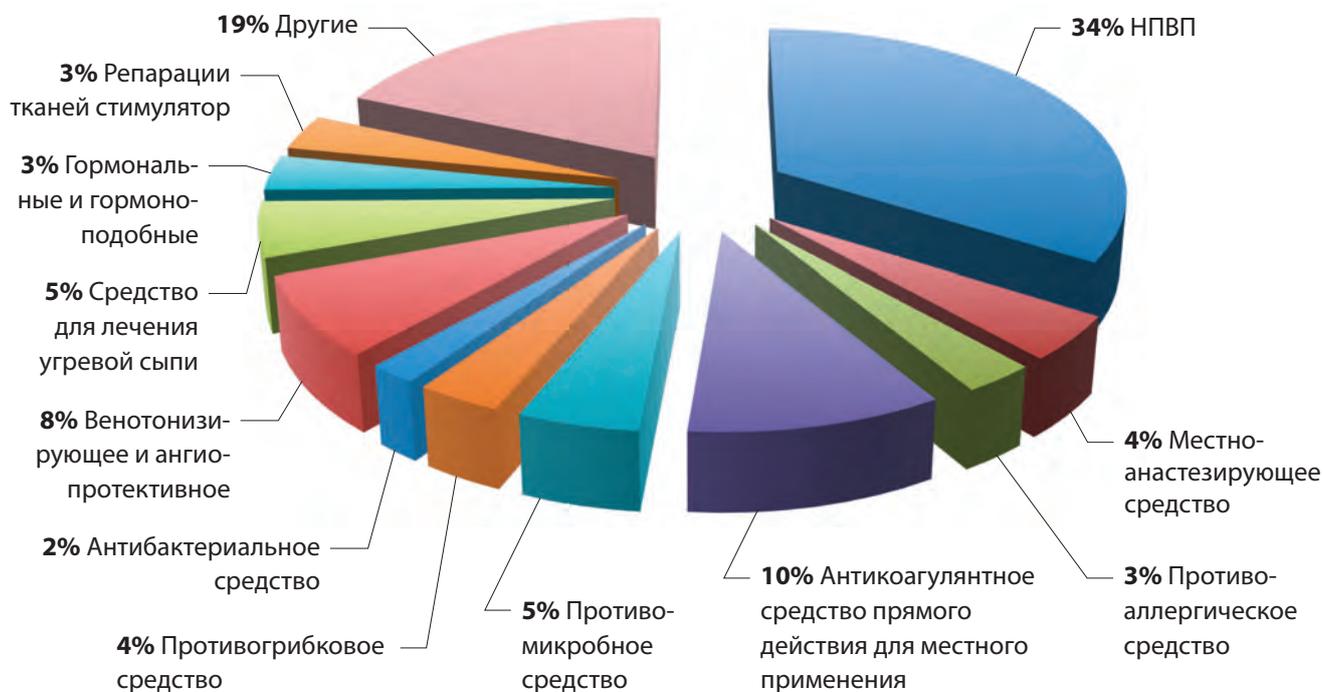


РИС. 1. Процентное соотношение зарегистрированных гелей по признаку «Фармакотерапевтическая группа» от общего числа торговых наименований

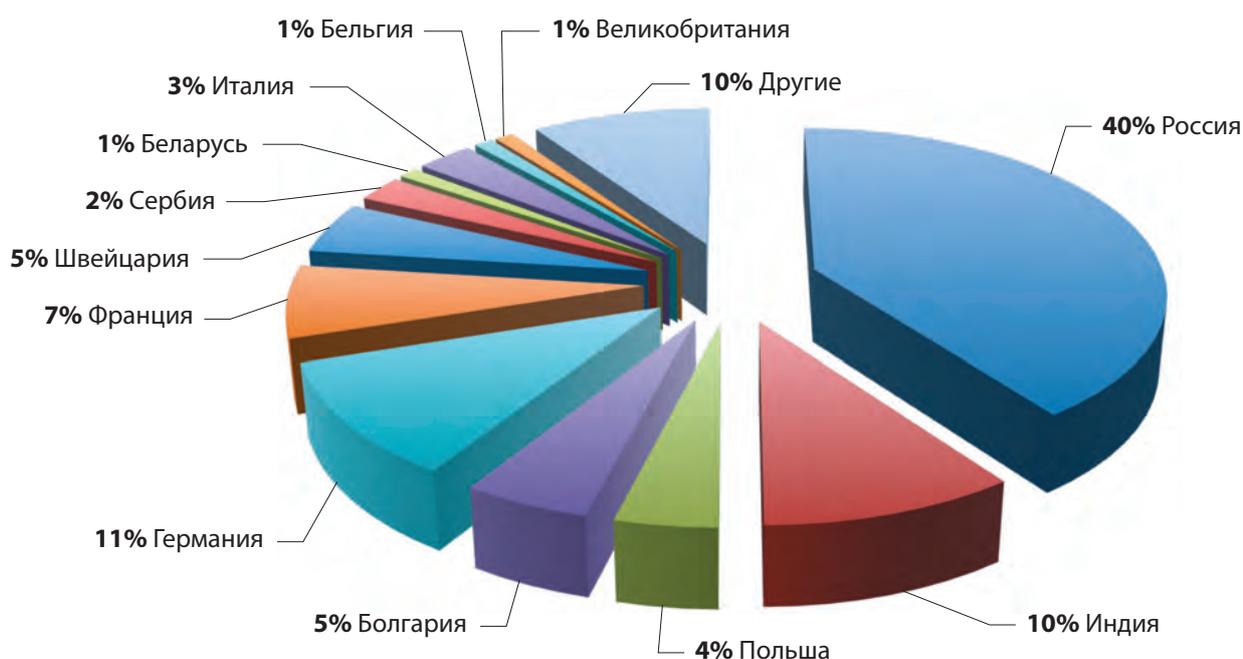


РИС. 2. Процентное соотношение зарегистрированных гелей по признаку «Страна-производитель» от общего количества торговых наименований



РИС. 3. Процентное соотношение зарегистрированных гелей по признаку «Референтность» от общего количества торговых наименований

Финляндия, Венгрия, Австрия, Эстония, Латвия, Словения, Турция, Испания, Норвегия, Ирландия, Дания, Босния и Герцеговина, США.

Исследование ассортимента гелей по признаку «Референтность» показало, что количество торговых наименований гелей, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств РФ с признаком «Референтный», составляет 46% от общего количества торговых наименований, «Взаимозаменяемый» – 53% (рис. 3.) У 3 ТН данный признак в Государственном реестре лекарственных средств РФ не указан.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного контент-анализа данных Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания (ГФ XIV), нормативно-правовых актов Минздрава России и Государственного реестра лекарственных средств удалось установить, что гели

являются популярной лекарственной формой при разработке и производстве современных лекарственных препаратов, ассортимент отечественного рынка гелей включает 205 торговых наименований лекарственных средств, которые представлены 16 разновидностями.

Установлено, что ассортимент гелей разнообразен по фармакологическим группам (33), среди которых наибольший удельный вес занимают группы: «Нестероидные противовоспалительные препараты», «Антикоагулянтные средства», а также «Венотонизирующие и ангиопротективные средства».

Изучение ассортимента гелей по странам-производителям показало, что самое большое количество зарегистрированных гелей произведено в России, Германии и Индии. Большинство референтных препаратов в форме гелей представлены препаратами импортного производства, а в России в большей степени производятся взаимозаменяемые лекарственные средства. Некоторые гели представлены только зарубежными производителями.

Исходя из вышесказанного, одним из актуальных направлений фармацевтической промышленности является разработка гелей отечественного производства с целью импортозамещения, а также разработка в форме гелей уникальных и высокоэффективных лекарственных средств, не имеющих аналогов за рубежом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственная фармакопея РФ. 14-е издание. Т. 3. – М., 2018. [Режим доступа: <http://femb.ru/feml>]
2. Государственный реестр лекарственных средств. [Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>]
3. Загорюлько Е.Ю. Гели для приема внутрь. Часть 1. Лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище (об-

- зор) / Е.Ю. Загорулько, А.А. Теслев // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 3. – С. 42–48.
4. Загорулько Е.Ю., Теслев А.А. Гели для приема внутрь. Часть 2. Вспомогательные вещества (обзор) / Е.Ю. Загорулько, А.А. Теслев // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. № 4. – С. 34–43.
5. Куценко С.А. Обоснование вида гелеобразователя мягкой лекарственной формы для лечения варикозного расширения вен / С.А. Куценко, Е.А. Рубан, И.В. Ковалевская // Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация». – 2013. №25. – С. 75–79.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.07.2016 №538н «Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения» [Режим доступа: <https://rg.ru/2016/09/07/minzdrav-prikaz538-site-dok.html>]
7. Соповская А.В. Актуальные вопросы номенклатуры, состава и технологии стоматологических гелей / А.В. Соповская, А.М. Сампиев, Е.Б. Никифорова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – С. 1858.

GELS AS A MEDICINAL FORM IN THE STATE PHARMACOPEIA OF THE XIV EDITION, REGULATORY LEGAL ACTS OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA AND THE STATE REGISTER OF MEDICINES

G.N. Kovalskaya, E.N. Mikhalevich, E.S. Kolmakova

Irkutsk branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

Article includes content analysis of regulatory documentation and data from the State Register of Medicines by gel's nomenclature and classification. The analysis of the assortment of gels is carried out. The results of the analysis of the domestic pharmaceutical gel market by trade names, pharmacotherapeutic groups, producer countries, reference and interchangeability are presented. An urgent direction is the development of gels of domestic production from the standpoint of import substitution of foreign drugs.

Keywords: dosage forms, gels, regulatory documents, State Register of Medicines

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ ТАРИФОВ В ОБЯЗАТЕЛЬНОМ МЕДИЦИНСКОМ СТРАХОВАНИИ НА ПРИМЕРЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО СТАНДАРТА ПЕРЕЛОМА ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (С УСТАНОВКОЙ ЭНДОПРОТЕЗА)

М.Я. Эйгель, канд. экон. наук, доцент кафедры управления и экономики здравоохранения, НИУ «Высшая школа экономики», г. Москва, eygtaim@gmail.com

С.В. Русских, канд. мед. наук, НИУ «Высшая школа экономики», г. Москва, s.rus68@mail.ru

Э.Р. Садретдинова, НИУ «Высшая школа экономики», г. Москва, el.elmiraa@yandex.ru

Путем проведенного анализа нормативно-правовых документов, научных публикаций и исследований рассмотрена методология построения тарифа на основе медико-экономического стандарта для учета и оплаты специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях круглосуточного стационара по профилю «травматология и ортопедия». В рамках законченного случая лечения переломов шейки бедра (код МКБ-10: S72.0) в системе обязательного медицинского страхования произведен сравнительный анализ стоимости тарифа медико-экономического стандарта со стоимостью аналогичной клинко-статистической группы (st 29.013), используемой для учета и оплаты эндопротезирования при переломах шейки бедра.

Ключевые слова: медико-экономический стандарт, клинко-статистическая группа, расчет тарифа, обязательное медицинское страхование

«Клинко-статистическая группа» (далее – КСГ) и «медико-экономический стандарт» (далее – МЭС) как понятия при использовании в российской системе организации и финансирования здравоохранения разграничиваются следующим образом: КСГ – это группа

заболеваний, выделенная в каждом классе Международной классификации болезней и объединенная схожим уровнем затрат на медицинскую помощь.

МЭС представляет собой стандарт, определяющий объем диагностических и лечебных процедур, медикаментозного лечения, перечень медицинских изделий, а также объем соответствующего финансового обеспечения [1–3].

В реализации моделей оплаты остается еще много нерешенных проблем [3,4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ряде субъектов РФ (например, в городе Москве) учет и оплата специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях круглосуточных и дневных стационаров, проводится в рамках законченных или прерванных случаев лечения в соответствии с Программой государственных гарантий, а также порядками и стандартами оказания медицинской помощи, которые вместе с медико-экономическими стандартами используются для расчета тарифов на данные комплексные медицинские услуги. Расчет тарифов на медицинские услуги в системе ОМС производится

в соответствии с Методикой расчета тарифов на оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, установленной разделом XI Правил обязательного медицинского страхования, утвержденных приказом МЗ РФ от 28.02.2019 №108н [5].

В соответствии с п. 7 ст. 35 федерального закона от 29.11.2010 №326-ФЗ, тарифы на оплату медицинской помощи включают в себя расходы на заработную плату, начисления на оплату труда, прочие выплаты, приобретение лекарственных средств, расходных материалов, продуктов питания, мягкого инвентаря, медицинского инструментария, реактивов и химикатов, прочих материальных запасов, расходы на оплату стоимости лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в других учреждениях (при отсутствии в медицинской организации лаборатории и диагностического оборудования), организации питания (при отсутствии организованного питания в медицинской организации), расходы на оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества, расходы на арендную плату за пользование имуществом, оплату программного обеспечения и прочих услуг, социальное обеспечение работников медицинских организаций, установленное законодательством Российской Федерации, прочие расходы, расходы на приобретение основных средств (оборудование, производственный и хозяйственный инвентарь) стоимостью до ста тысяч рублей за единицу [6].

В соответствии с п. 5.1.1 Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе ОМС города Москвы, утверждаемой ежегодно правительством Москвы, предложения по внесению изменений или дополнений в перечень простых, сложных и комплексных медицинских услуг по видам и профилям медицинской помощи и индексации тарифов на оплату медицинской помощи могут вноситься

сторонами Тарифного соглашения в комиссию по разработке территориальной программы ОМС в соответствии с Порядком направления предложений по учету медицинской помощи в рабочую группу по расчету и корректировке тарифов в системе ОМС [7].

В расчет тарифов на оплату медицинской помощи включаются затраты медицинских организаций, непосредственно связанные с оказанием медицинской услуги и потребляемые в процессе ее предоставления, а также затраты, необходимые для обеспечения деятельности медицинских организаций в целом, но не потребляемые непосредственно в процессе оказания медицинской услуги:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда определяются исходя из потребности в количестве персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской услуги, и усредненных трудозатрат персонала на оказание услуги (при расчете тарифа на простую услугу) или услуг (при расчете тарифа на сложную или комплексную услугу) (раздел 1 технологической карты), в соответствии с действующей системой оплаты труда [9];
- затраты на материальные запасы (лекарственные препараты, обязательно используемые при оказании медицинской услуги – раздел 2 технологической карты; изделия медицинского назначения и расходные материалы, обязательно используемые при оказании медицинской услуги – раздел 3 технологической карты) рассчитываются с учетом усредненной кратности применения и усредненной частоты применения, исходя из нормативных объемов потребления, а также фактических объемов потребления материальных запасов за прошлые годы;
- затраты, необходимые для обеспечения деятельности медицинской организации в целом, но не потребляемые непосредственно в процессе оказания медицинской услуги, рассчитываются пропорционально объему

времени, затрачиваемого на оказание медицинской услуги (в амбулаторных условиях) или пропорционально количеству койко-дней (пациенто-дней), предусмотренных в технологической карте для комплексной медицинской услуги (в стационарных условиях и условиях дневного стационара), на основании данных отчетной формы 14-Ф (ОМС) «Сведения о поступлении и расходовании средств ОМС медицинскими организациями» [10].

Тарифы на оплату высокотехнологичной медицинской помощи в системе ОМС города Москвы для всех медицинских организаций, оказывающих ВМП в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования, вне зависимости от их организационно-правовой формы и ведомственной принадлежности, устанавливаются:

- в соответствии с нормативами финансовых затрат на единицу объема ВМП, утвержденными постановлением правительства РФ в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи;
- на основании приложения №10 к письму Минздрава России [11];

- с учетом применения коэффициента дифференциации для города Москвы на 2019 год, рассчитанного в соответствии с постановлением правительства РФ [12].

Согласно методике формирования тарифов на оплату медицинской помощи в ОМС, структура тарифов в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования включает расходы на заработную плату и начисления на оплату труда, приобретение медикаментов и перевязочных средств, расходных материалов, мягкого инвентаря, прочих материальных запасов, расходы на питание [13].

В порядке иллюстрации приводим схему расчета затрат в структуре тарифа:

1. Расчет затрат на оплату труда персонала.

2. Медикаменты = Предельная цена с оптовой надбавкой и НДС, руб. / Количество в потребительской упаковке / Лекарственная форма, дозировка × Частота предоставления × Кратность предоставления × Кол-во.

3. Расходные материалы = Цена за упаковку, руб. / Кол-во в упаковке × Частота применения × Кратность применения × Кол-во на курс.

4. Питание = Усредненная частота применения × Кол-во койко-дней × Стоимость 1 койко-дня по диете.

Таблица 1

МЕТОДИКА РАСЧЕТА ЗАТРАТ НА ОПЛАТУ ТРУДА ПЕРСОНАЛА

Должность	Средний должностной оклад в месяц, включая начисления на выплаты по оплате труда (руб.)	Месячный фонд рабочего времени (мин.)	Норма времени на оказание медицинской услуги (мин.)	Затраты на оплату труда персонала (руб.) (5) = (2)/(3) × (4)
1	2	3	4	5
1.				
2.				
–				
Итого	х	х	х	

5. Мягкий инвентарь. Стоимость мягкого инвентаря приводится к условной единице с учетом срока службы данного инвентаря.

6. Прочие расходы = Сумма прочих расходов (по форме №14-Ф (ОМС) за 1-е полугодие 20__ г.), руб. / Кол-во койко-дней за 1-е полугодие 20__ года (согласно персонифицированной базе данных АП АИС ОМС) × Кол-во дней лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Приводим один из примеров успешного внедрения в субъекте РФ (город Москва) медико-экономического стандарта (МЭС) по эндопротезированию переломов шейки бедра (код МКБ-10: S72.0), разработанного Департаментом здравоохранения города Москвы (с привлечением к данной работе главного специалиста – травматолога-ортопеда). В данном медико-экономическом стандарте, разработанном на основе стандарта медицинской помощи, были учтены современные тенденции оказания медицинской помощи, детализация по статьям позволила более точно учесть расходы на медицинскую помощь и, соответственно, оптимально рассчитать тариф на медицинскую услугу по эндопротезированию переломов шейки бедра с учетом трудозатрат медицинского персонала, непосредственно участвующего в оказании медицинской помощи в рамках конкретной комплексной медицинской услуги, а также предусмотреть расходы на новые лекарственные препараты, расходные материалы и амортизацию медицинского оборудования с учетом новых технологий.

Разработанная главным специалистом Департамента здравоохранения Москвы технологическая карта МЭС на основе стандарта медицинской помощи, утвержденного Министерством здравоохранения РФ, использована в системе обязательного медицинского

страхования города Москвы для расчета тарифа на комплексную медицинскую услугу: «Перелом шейки бедренной кости (с установкой эндопротеза)» для учета и оплаты специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях круглосуточного стационара по профилю «травматология и ортопедия» в рамках законченного случая лечения переломов шейки бедра (код МКБ-10: S72.0). С 01.01.2019 данная услуга была введена в Тарифное соглашение решением Комиссии по разработке территориальной программы обязательного медицинского страхования города Москвы.

Стоимость тарифа на разработанный медико-экономический стандарт выше стоимости аналогичной группы КСГ (st 29.013). В данном случае разработка медико-экономического стандарта на уровне субъекта РФ позволила по технологической карте (табличная форма МЭС) точно рассчитать тариф на данную услугу с учетом расходов и современных имплантов, а также проводить I этап реабилитации пациента, включенный в структуру законченного случая лечения.

По данным Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по Территориальной программе обязательного медицинского страхования Московской области на 2020 г., стоимость эндопротезирования при переломах шейки бедра (S72.0) составила 74 962,94 руб. с использованием при расчетах базовой ставки 23 797,76 руб. и коэффициента затратоемкости 3.15, без учета управленческого коэффициента, рекомендованных ФФОМС. Исследования сайта www.zakupki.gov.ru показали, что в настоящее время средняя стоимость эндопротеза составляет при закупках 86 355 руб. [14].

Пример структуры тарифа МЭС «Перелом шейки бедренной кости (с установкой эндопротеза). Код МКБ-10: S72.0

Общие моменты при разработке МЭС (эндопротезирование тазобедренного сустава)

**ПРИМЕР СТРУКТУРЫ ТАРИФА МЭС «ПЕРЕЛОМ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ
(С УСТАНОВКОЙ ЭНДОПРОТЕЗА). КОД МКБ-10: S72.0**

№ п/п	Наименование статьи	Значение, руб.
1	Заработная плата	(20,48%) N1
2	Начисления (30,2%)	(6,18%) N2
3	Медикаменты	(2,83%) N3
4	Расходные материалы	(63,47%) N4
5	Износ мягкого инвентаря	(0,10%) N5
6	Питание	(1,17%) N6
7	Прочие расходы	(5,78%) N7
8	Итого	$N1+N2+N3+N4+N5+N6+N7=N8$
	Количество койко-дней	10x
9	Средняя стоимость койко-дня, руб.	$N8/x$

и аналогичного КСГ по эндопротезированию тазобедренного сустава заключаются в том, что «При формировании клинико-статистических групп в рамках методических рекомендаций по формированию способов оплаты медицинской помощи в рамках Программы госгарантий (ПГГ) на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп болезней, использовались проекты приказов об утверждении стандартов медицинской помощи. Впоследствии, при разработке «Рекомендаций по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп (КСГ) и клинико-профильных групп (КПГ) за счет средств системы обязательного медицинского страхования» были учтены все стандарты медицинской помощи, разработанные Министерством здравоохранения Российской Федерации. В рекомендациях указано, что расчет величины коэффициента относительной затратноемкости КСГ и КПГ проведен с учетом стоимости стандартов медицинской помощи, установленных

Министерством здравоохранения Российской Федерации, а также стоимости набора медицинских услуг, оказываемых при заболеваниях, на которые стандарты не были установлены. При расчете коэффициентов для заболеваний, на которые не установлены стандарты, были учтены фактические затраты медицинских организаций на оказание медицинской помощи по данным заболеваниям» [15].

ВЫВОДЫ

Общее между МЭС и КСГ – это то, что структура, а также наполнение медико-экономических стандартов и групп КСГ строится на основе стандартов оказания медицинской помощи с учетом кодов диагнозов заболеваний Международной классификации болезней (МКБ-10).

Расчеты тарифа с использованием медико-экономического стандарта на примере эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах шейки бедра позволяют наиболее точно оценить трудозатраты медицинского персонала и расходы на оказание

медицинской помощи с учетом стоимости современных имплантов, а также учесть I этап реабилитации пациента, включенный в структуру законченного случая лечения (I этап реабилитации в КСГ не входит).

Следует отметить, что разница в увеличении тарифа МЭС относительно соответствующей КСГ группы по эндопротезированию переломов шейки бедра (код МКБ-10: S72.0) позволяет компенсировать расходы медицинской организации за оказанную медицинскую помощь с учетом постоянно растущей стоимости имплантов (эндопротезов), подбираемых индивидуально (модели: однополюсный, двухполюсный, металлический, металлокерамический) по клиническим показаниям и в зависимости от возраста больного, а также применения других расходных материалов и лекарственных препаратов, включения первого этапа необходимой медицинской реабилитации (это – начало движений оперированной конечности, ЛФК, массаж, обучение ходьбе на костылях в первые дни после операции).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Обухова О.В., Базарова И.Н., Гавриленко О.Ю. Проблемы внедрения медико-экономических стандартов в учреждения, оказывающие стационарную медицинскую помощь // Социальные аспекты здоровья населения: Информационно-аналитический вестник. – М., 2008. – №3. – С. 7.
2. Авксентьева М.В., Герасимова К.В., Железнякова И.А. Система оказания медицинской помощи в Российской Федерации / Под ред. В.В. Омеляновского. – М.: Наука, 2019. – 181 с.
3. Скляр Т.М. Медико-экономические стандарты в финансировании стационаров // Главврач. – 2011. – №2. – С. 46–51.
4. Busse R., Schreyögg J., Smith P. 2006. Editorial: Hospital payments systems in Europe // Health Care Management Science. 9. 3: 211–213.
5. Приказ МЗ РФ от 28.02.2019 №108н «Об утверждении правил обязательного медицинского страхования» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324740.
6. Федеральный закон от 29.11.2010 №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_107289.
7. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2019 год. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online183754#014975340894602707>.
8. Приказ МЗ РФ от 13.10.2017 №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minjust.consultant.ru/documents/37309>.
9. Приказ ДЗМ от 09.06.2012 №531 «О мероприятиях по переходу медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы на систему оплаты труда, отличную от тарифной системы оплаты труда работников государственных учреждений города Москвы» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLAW&n=137053&dst=100001#0524139637606756>.
10. Приказ Росстата от 17.04.2014 №258 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере обязательного медицинского страхования» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_162754/18ac14fc7f26889545b3ff32214aefe87e600d36.

11. Письмо МЗ РФ от 23.12.2016 №11-7/10/2–8304 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018–2019 годов» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210447/
12. Постановление правительства РФ от 05.05.2012 №462 «О порядке распределения, предоставления и расходования субвенций из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования, на осуществление переданных органам государственной власти субъектов Российской Федерации полномочий Российской Федерации в сфере обязательного медицинского страхования». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129621.
13. Эйгель М.Я. Новые подходы к управленческому учету в здравоохранении // Конкурентоспособность в условиях информационного общества: опыт стран БРИК – М, ГУУ, 2008. – С31.
14. Единая информационная система в сфере закупок [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.zakupki.gov.ru.
15. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. №14-6/10/2–5305 «О направлении рекомендаций «Способы оплаты медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий на основе групп заболеваний, в том числе клинко-статистических групп болезней (КСГ)» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70207014>.

DECENTRALIZED PRICING IN THE IN COMPULSORY HEALTH INSURANCE ON THE EXAMPLE OF USING THE MEDICO-ECONOMIC STANDART OF FEMORAL NECK FRACTURE (WITH THE INSTALATION OF AN ENDOPROSTHESIS)

M.J. Eigel, S.V. Russkikh, E.R. Sadretdinova

National research University Higher School of Economics, Moscow, Russia

On the basis of analysis of normative legal documents, scientific publications and research, discussed the methodology for the tariff on the basis of medico-economic standards for accounting and payment of specialized medical assistance provided round-the-clock hospital on the profile of «traumatology and orthopedics» in the framework of the finished case of treatment of fractures of neck of femur (code ICD-10: S72.0) in the system of mandatory health insurance made a comparative analysis of the fare medico-economic standard with the cost of the same diagnostic-related group (st 29.013) used for accounting and payment of arthroplasty for fractures of the femoral neck.

Keywords: medical and economic standard, clinical and statistical group, tariff calculation, mandatory medical insurance



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



*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

 Диаскинтест®

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции ¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет ²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией ³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

 **Generium**
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ»,
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогодкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С.99-103.

2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).

3. Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.

ВОЗЬМИТЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

под свой контроль¹⁻³

Долгосрочная выживаемость для пациентов с В-клеточными заболеваниями крови:⁴⁻⁷



Более **170 000** пациентов получили терапию препаратом **Имбрувика** по всему миру⁸

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 прием 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)

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имбрувика, ЛП-002811. Последнее обновление от 13.01.2020.
2. Burger JA, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2019 [Epub ahead of print].
3. Munir T, et al. Final analysis from RESONATE: up to 6 years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94(12):1353-1363.
4. Byrd JC, et al. Up to 7 years of 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. Poster presented at the 60th ASH Annual Meeting & Exposition; 1-4 December 2018; San Diego, CA, USA. #3133

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 персистенции 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 большую 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 астеня. 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.

5. Treon SP, et al. Ibrutinib monotherapy produces long-term disease control in previously treated Waldenström's macroglobulinemia: final report of the pivotal trial. Oral presentation at the 15th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML); 18-22 June 2019; Lugano Switzerland. #135.
6. Buske C, et al. Ibrutinib treatment in Waldenström's macroglobulinemia: follow-up efficacy and safety from the iNNOVATE™ study. Oral presentation at the 60th ASH Annual Meeting and Exposition; 1-4 December 2018; San Diego, CA, USA.
7. Rule S, et al. Long-term outcomes with ibrutinib versus the prior regimen: a pooled analysis in relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (mcl) with up to 7.5 years of extended follow-up. Poster presented at the 61st ASH Annual Meeting & Exposition; 7-10 December 2019; Orange County Convention Center (ORCC), Orlando, FL, USA. #1538.
8. Janssen Data on File. Ibrutinib - global number of cumulative patients treated with Ibrutinib since launch. EMEA-SR-0731. October 2019.

BR – бендамустин-ритуксимаб; ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз; МКЛ – мантийноклеточная лимфома; НО – не оценена; ОВ – общая выживаемость; Р/Р – рецидивирующий/рефрактерный; МВ – макроглобулинемия Вальденстрема.

Для получения информации о способе применения Имбрувика, дозах, нежелательных явлениях и противопоказаниях обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Перед назначением ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

CP-138006

ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2
Тел./факс: (495) 755-83-57/58
www.jnj.ru



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**

МОЖЕТ ПОКАЗАТЬ ЗНАЧИМЫЙ
ЭФФЕКТ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ¹⁻⁴

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁴

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД**
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ¹⁻⁴

эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**



*Валсартан, оллесартан. **Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и оллесартан 40 мг^{3,4}.

Информация для специалистов здравоохранения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014. 2. Bakris G., et al. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472. 4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приема пищи. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки.

При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креа-

тинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению, № RU/EDA/0519/0029**

ООО «Такеда Фармасьюткалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1. Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625. Рег. уд. ЛП-002359. Дата выпуска рекламы: сентябрь 2019 г. RU/EDA/0619/0032

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

возможно использование сжатия ZIP, RAR или другого.

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

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

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

В редакцию статья направляется по электронной почте на адрес: journal@humanhealth.ru

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

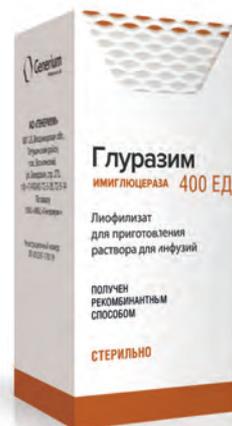


ГЛУРАЗИМ®
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**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, гидролизую глюкозилцерамид, 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 >