



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 №3031

# 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)

Сайбель О.Л., к.ф.н. (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

---

---

## ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**СТРЕССПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ЭКСТРАКТОВ СУХИХ ИЗ КОРНЕВИЩ  
И НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ RHARONTICUM  
UNIFLORUM L.** 4

Л.Н. Шантанова, И.Э. Матханов,  
С.М. Николаев, И.Г. Николаева,  
В.Е. Хитрихеев

**АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ  
МОНОЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ  
И ГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ  
КИСЛОТ** 11

Н.В. Колотова, А.В. Старкова

**ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ  
ЭКСТРАКТОВ CARTHAMUS TINCTORIUS L.,  
TAGETES ERECTA L. И CALENDULA  
OFFICINALIS L.** 17

С.М. Николаев, З.Г. Самбуева,  
С.А. Чукаев, И.Э. Матханов

**ИССЛЕДОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА  
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО СРЕДСТВА** 22

Е.В. Ферубко

## ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

**ОСОБЕННОСТИ ДВУМЕРНОЙ  
ПЕЧАТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ  
В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
ТЕХНОЛОГИИ** 28

К.В. Алексеев, Е.В. Блынская,  
С.В. Тишков, В.К. Алексеев,  
А.А. Иванов, С.В. Минаев,  
С.Э. Кондаков, Е.С. Ихалайнен

## УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

**ПРИВЕДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО  
ДОСЬЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ  
В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ  
ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО  
СОЮЗА** 40

А.А. Таубэ, А.Ю. Левашова

**РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА СОСТАВЛЕНИЯ  
СТАНДАРТНОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ  
ПРОЦЕДУРЫ (СОП) В УСЛОВИЯХ  
ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕК** 48

И.А. Савченко, И.Н. Корнеева,  
Е.А. Лукша, М.А. Шмальц

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ  
ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ВЕРБЕНЫ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ (VERBENA  
OFFICINALIS L.)** 56

Е.А. Коняева, О.Л. Сайбель

**ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СВЕЖЕМ  
И ВЫСУШЕННОМ СЫРЬЕ БАЗИЛИКА  
КАМФОРНОГО (OSIMUM  
BASILICUM L.)** 62

Н.В. Нестерова, К.И. Кравчук,  
В.Ю. Ермакова, Н.В. Бирюкова,  
Д.А. Доброхотов

# CONTENTS

---

---

## PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

- STRESS-PROTECTIVE ACTIVITY  
OF THE EXTRACTS FROM  
RHAPONTICUM UNIFLORUM L.** 4  
**L.N. Shantanova, I.E. Matkhanov,  
S.M. Nikolaev, I.G. Nikolaeva,  
V.E. Khitrikheev**

- ANTHELMINTIC ACTIVITY  
MONOSUBSTITUTED AMIDES  
AND HYDRAZIDES  
1,4-DICARBOXYLIC ACIDS** 11  
**N.V. Kolotova, A.V. Starkova**

- CHOLERETIC EFFECT OF EXTRACTS  
CARTHAMUS TINCTORIUS L.,  
TAGETES ERECTA L.  
AND CALENDULA OFFICINALIS L.** 17  
**S.M. Nikolaev, Z.G. Sambueva,  
S.A. Chukaev, I.E. Matkhanov**

- RESEARCH AND DEVELOPMENT  
OF ANTIHEPATOTOXIC AGENT** 22  
**E.V. Ferubko**

## FORMULATION OF MEDICINES

- FEATURES OF TWO-DIMENSIONAL  
PRINTING OF MEDICAL FORMS  
IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY** 28  
**K.V. Alekseev, E.V. Blynskaya,  
S.V. Tishkov, V.K. Alekseev,  
A.A. Ivanov, S.V. Minaev,  
S.E. Kondakov, E.S. Ihalainen**

## PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

- BRINGING THE REGISTRATION  
DOSSIER FOR A MEDICINAL PRODUCT  
INTO COMPLIANCE WITH THE  
REQUIREMENTS OF THE EURASIAN  
ECONOMIC UNION** 40  
**A.A. Taube, A.Y. Levashova**

- DEVELOPMENT OF AN ALGORITHM  
FOR MAKING A STANDARD OPERATING  
PROCEDURE (SOP) UNDER CONDITIONS  
OF PRODUCTION PHARMACIES** 48  
**I.A. Savchenko, I.N. Korneeva,  
E.A. Luksha, M.A. Shmalts**

## PHARMACEUTICAL ANALYSIS

### AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

- MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL  
STUDY OF THE HERB VERBENA  
MEDICINAL (VERBENA  
OFFICINALIS L.)** 56  
**E.A. Konyaeva, O.L. Saybel**

- ASSESSMENT OF THE CONTENT OF  
BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES  
IN FRESH AND DRIED RAW MATERIALS  
OF CAMPHOR BASIL (OCIMUM  
BASILICUM L.)** 62  
**N. V. Nesterova, K.I. Kravchuk,  
V.Yu. Ermakova, N.V. Biryukova,  
D.A. Dobrokhotov**

УДК 615.1/4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.25.88.001>

## СТРЕССПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ ИЗ КОРНЕВИЦ И НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ RHAPONTICUM UNIFLORUM L.

**Л. Н. Шантанова**, доктор биол. наук, профессор, заведующий лабораторией безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН» (ФГБУН ИОЭБ СО РАН); ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (ФГБОУ ВО «БГУ»), г. Улан-Удэ, [shantanova@mail.ru](mailto:shantanova@mail.ru),

**И.Э. Матханов**, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН» (ФГБУН ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ, [matkhanov1965@mail.ru](mailto:matkhanov1965@mail.ru),

**С.М. Николаев**, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН» (ФГБУН ИОЭБ СО РАН); ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (ФГБОУ ВО «БГУ»), г. Улан-Удэ, [smnikolaev@mail.ru](mailto:smnikolaev@mail.ru),

**И.Г. Николаева**, доктор фарм. наук, ст. научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН» (ФГБУН ИОЭБ СО РАН); ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (ФГБОУ ВО «БГУ»), г. Улан-Удэ, [i-nik@mail.ru](mailto:i-nik@mail.ru),

**В.Е. Хитрихеев**, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (ФГБОУ ВО «БГУ»), г. Улан-Удэ, [khitrikheewe@yandex.ru](mailto:khitrikheewe@yandex.ru)

Представлены результаты исследования стресспротективной активности экстрактов, полученных из корневищ и надземной части растения *Rhaponticum uniflorum* L., основными действующими веществами которого являются фитоэкдистероиды и флавоноиды. Разработанные экстракты – практически нетоксичные вещества. Их курсовое введение в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг оказывает стресспротективное действие при остром эмоциональном стрессе, уменьшая выраженность признаков триады Селье благодаря ограничению гиперактивации центральных стрессреализующих систем организма. Периферические механизмы адаптогенного действия экстрактов *R. uniflorum* связаны

с ингибированием процессов свободнорадикального окисления.

**Ключевые слова:** лекарственные растения, *Rhaponticum uniflorum*, фитоэкдистероиды, сухие экстракты, стресспротективная активность

В настоящее время отмечается интерес к экдистероидсодержащим растениям как источникам новых адаптогенных препаратов, обеспечивающих повышение неспецифической сопротивляемости организма. Фитоэкдистероиды обладают широким спектром фармакологических свойств: регулируют метаболизм, оказывают противовоспалительное, антиоксидантное, противоопухолевое,

иммуномодулирующее, ноотропное, стресспротективное, анаболическое действие [1,2]. При этом синтез белка под их влиянием не сопряжен с гормональным эффектом анаболиков животного и синтетического происхождения, что обеспечивает отсутствие опасных для жизни побочных эффектов при их приеме [3]. В этой связи их используют для коррекции массы тела во время тренировочного процесса и достижения высоких показателей в профессиональном спорте. В России единственным экидистероидсодержащим растением, включенным в Государственные фармакопеи РФ и Государственный реестр лекарственных средств, является левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin.).

В последние годы предпринимаются активные исследования другого вида рода *Rhaponticum* – *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. В отличие *R. carthamoides*, этот вид распространен более широко, произрастает в степных и горных районах Восточной Сибири, Дальнего Востока России. Содержание экидистероидов в подземных органах растения по разным источникам варьирует от 0,023 до 0,85% [4]. Препараты из *R. uniflorum* имеют широкое применение в традиционной медицине Востока: тибетской, монгольской и китайской [5].

**Целью** настоящей работы явилось определение стресспротективной активности экстрактов сухих из надземной и подземной частей *R. uniflorum* при эмоциональном стрессе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экстракты сухие получены из подземной (корневища с корнями) и надземной (трава) частей *R. uniflorum*. Растительное сырье заготовлено в период массового цветения в 2015–2016 гг. в Республике Бурятия и Забайкальском крае. Способ получения экстрактов заключается в трехкратной экстракции 60% этиловым спиртом и водой очищенной, последующей

филтрации, упаривании и сушке в вакуум-сушильном аппарате. Способ получения экстракта сухого из корневищ с корнями *R. uniflorum* запатентован [6]. Биологически активные вещества полученных экстрактов представлены экидистероидами, флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами, тритерпеновыми сапонидами, аминокислотами и др. Содержание суммы экидистероидов в пересчете на экидистерон в экстракте сухом составляет 3,9% [7].

Экспериментальная работа проведена на белых крысах линии Wistar обоего пола массой 180–200 г. Модель психоэмоционального стресса воспроизводили методом иммобилизации животных в металлических пеналах, погруженных в воду (25°C) на 4 часа [8]. Крысам опытных групп профилактически в течение 7 дней до стрессорного воздействия внутрижелудочно вводили экстракты в дозах 100 мг/кг в объеме 10 мл/кг водного раствора. В качестве препарата сравнения использовали dealкоголизированный экстракт *R. carthamoides* в дозе 5,0 мл/кг. На 7-е сутки эксперимента животных подвергали психоэмоциональному стрессу и оценивали выраженность стрессорных повреждений. Для этого определяли показатели триады Селье: гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и селезенки, количество повреждений в слизистой оболочке желудка с подсчетом индекса Паулса. В сыворотке крови определяли интенсивность процессов свободнорадикального окисления и активность эндогенной АОС по содержанию малонового диальдегида [9], активности каталазы [10] и супероксиддисмутазы [11], концентрации восстановленного глутатиона [12]. В плазме и сыворотке крови определяли содержание адреналина, норадреналина, адренотропного гормона (АКТГ), кортикостерона и альдостерона с использованием стандартных иммуноферментных наборов Tri Cat ELISA и анализатора DSX (США). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение острой токсичности показало, что экстракты корневищ и травы *R. uniflorum* являются практически нетоксичными веществами в соответствии с действующей классификацией [13].

Установлено, что курсовое профилактическое введение животным экстрактов корневищ и травы *R. uniflorum* в дозах 100 мг/кг на фоне 4-часового эмоционального стресса оказывало выраженное антистрессорное действие, о чем свидетельствует достоверное уменьшение выраженности признаков триады Селье (табл. 1).

Как следует из табл. 1, курсовое введение экстрактов *R. uniflorum* сопровождалось уменьшением выраженности признаков стресс-реакции: гипертрофия надпочечников

у крыс, получавших экстракты *R. uniflorum* корней и травы, была меньше соответственно на 27 и 20%, чем в контроле; масса тимуса на 35 и 42% и селезенки – на 14 и 18% соответственно больше, чем у крыс контрольной группы. Наряду с этим испытываемые средства оказывали гастропротективное действие, уменьшая выраженность язвенных повреждений слизистой оболочки животных, о чем свидетельствует уменьшение индекса Паулса для точечных кровоизлияний и эрозий. У крыс, получавших экстракт *R. uniflorum* корней, полосовидных язв не было отмечено; у животных, получавших экстракты *R. uniflorum* и *R. carthamoides*, – у одной крысы в группе, тогда как в контрольной группе отмечались у 80% животных. В целом по показателям триады Селье эффективность экстрактов *R. uniflorum* была сопоставима с таковой у препарата сравнения – экстракта

Таблица 1

### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ *R. UNIFLORUM* НА СТЕПЕНЬ ГИПЕРТРОФИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ИНВОЛЮЦИЮ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНОВ, ИНДЕКС ПАУЛСА У БЕЛЫХ КРЫС НА ФОНЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Показатели	Группы животных				
	Интактная, n=8	Контрольная (стресс + H <sub>2</sub> O), n=10	Опытная 1 (стресс + <i>R. uniflorum</i> корни), n=10	Опытная 2 (стресс + <i>R. uniflorum</i> трава), n=10	Опытная 3 (стресс + <i>R. carthamoides</i> ), n=10
Масса (мг/100 г)					
надпочечников	16,0±1,08	25,0±2,51	18,3±1,34*	20,2±1,95*	16,3±1,62*
тимуса	57,3±2,23	33,5±3,16	45,4±3,47*	47,6±4,03*	49,5±2,53*
селезенки	458,0 ±14,5	359,2±20,5	408,5±23,4	425,3±16,8*	430±26,2*
ИП для кровоизлияний		6	2,8	3,2	4,3
ИП для эрозий		3	0,65	0,55	0,75
ИП для язв		1,25	0	0,01	0,01

Примечание: \* – здесь и далее значения, достоверно отличающиеся от данных животных контрольной группы при  $p \leq 0,05$ .

*R. carthamoides*, а по ряду параметров превосходила таковую.

Установлено, что стресспротективная активность экстрактов *R. uniflorum* обусловлена ограничением гиперактивации центральных стрессреализующих систем: симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (табл. 2).

Как следует из данных, представленных в табл. 2, введение экстрактов *R. uniflorum* сопровождается снижением активности пускового звена стресс-реакции – симпато-адреналовой системы, о чем свидетельствует уменьшение концентрации катехоламинов в крови животных опытных групп: при введении экстрактов *R. uniflorum* корней и травы концентрация адреналина снижается соответственно на 23 и 30%; содержание норадреналина – на 20 и 25% по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы. Наряду с этим на фоне введения испытуемых фитосредств отмечено снижение активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой

системы, на что указывает снижение концентрации адренокортикотропного гормона на 30 и 40% соответственно, кортикостерона – на 22 и 24%; альдостерона – на 12 и 24% по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы. Показано, что стресспротективная активность экстракта *R. uniflorum* травы несколько превосходила таковую у экстракта *R. uniflorum* корней, а также активность препарата сравнения – экстракта левзеи сафлоровидной.

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что курсовое введение экстрактов *R. uniflorum* сопровождается снижением индукции процессов свободнорадикального окисления (СРО), являющихся универсальным ведущим молекулярно-клеточным механизмом повреждения клеточных мембран при стрессорных повреждениях. В частности, на это указывает снижение концентрации МДА в крови крыс опытных групп 1 и 2 в среднем на 30% по сравнению с данными крыс контрольной группы. Установлено, что ограничение

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ R. UNIFLORUM НА СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА И НАДПОЧЕЧНИКОВ В КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ**

Показатели	Группы животных				
	Интактная, n=8	Контрольная (стресс + H <sub>2</sub> O), n=10	Опытная 1 (стресс + <i>R. uniflorum</i> корни), n=10	Опытная 2 (стресс + <i>R. uniflorum</i> трава), n=10	Опытная 3 (стресс + <i>R. carthamoides</i> ), n=10
Адреналин, нмоль/л	8,5±0,59	37,8±0,35	29,3±0,85*	26,5±1,24*	31,6±0,51*
Норадреналин, нмоль/л	64,1±0,27	120,6±4,71	96,3±4,21*	87,7±5,35*	111,3±3,77
АКТГ, пг/мл	15,8±1,69	51,0±4,27	35,7±2,06*	31,2±0,86*	42,6±2,10*
Кортикостерон, нмоль/л	44,3±3,74	65,7±3,80	51,6±1,83*	50,5±2,45*	54,7±4,38
Альдостерон, пг/мл	271,8±10,45	296,1±11,74	263,0±15,8	226,0±12,4*	257,3±16,62

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ *R. UNIFLORUM* НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ БЕЛЫХ КРЫС НА ФОНЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА**

Группы	Показатели			
	МДА, нмоль/мл	ВГ, ммоль/л	Каталаза, мкат/л	СОД, ед. активности
Интактная, n=8	12,2±1,03	3,1±0,16	8,3±0,61	15,6±1,08
Контрольная (стресс + H <sub>2</sub> O), n=8	24,7±1,41	0,8±0,12	5,9±0,48	6,2±0,57
Опытная 1 (стресс + <i>R. uniflorum</i> корни), n=8	15,3±1,04*	2,1±0,04*	7,0±0,22*	11,3±0,94*
Опытная 2 (стресс + <i>R. uniflorum</i> трава), n=8	14,8±1,05*	2,3±0,17*	7,3±0,46*	9,74±0,14*
Опытная 3 (стресс + <i>R. carthamoides</i> ), n=8	14,3±0,92*	1,5±0,09*	6,7±0,72*	10,9±0,86*

процессов СРО обусловлено повышением активности эндогенной антиоксидантной системы организма (АОС), о чем свидетельствует повышение концентрации восстановленного глутатиона в 2,6 раза – при введении экстракта *R. uniflorum* корней и в 3 раза – при введении экстракта *R. uniflorum* травы. Также на фоне введения испытуемых экстрактов повышается активность ферментов антиоксидантной защиты каталазы и СОД: при введении экстракта *R. uniflorum* корней – соответственно на 18 и 82%, а при введении экстракта *R. uniflorum* травы – на 24 и 57% по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы. При этом антиоксидантная активность испытуемых средств была аналогичной таковой у препарата сравнения – экстракта левзеи сафлоровидной.

Можно полагать, что стресспротективная активность указанных экстрактов обусловлена высоким содержанием экдистероидов, а также таких соединений, как флавоноиды, аминокислоты и др., усиливающих их биологические

эффекты, что в конечном итоге обеспечивает инактивацию свободных радикалов, ведущих к нарушению функциональной и структурной состоятельности биологических мембран при эмоциональном стрессе. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что *R. uniflorum* является перспективными экдистероидсодержащим растительным сырьем для получения новых адаптогенных средств. Учитывая, что содержание экдистероидов в траве растения в 1,3 раза выше, чем в подземных органах, а фармакологическая активность экстракта из нее аналогична таковой у экстракта из корневищ, использование надземной части *R. uniflorum* имеет важное значение для рационального использования лекарственного растительного сырья.

**ВЫВОДЫ**

1. Экстракты *R. uniflorum* корней и травы при курсовом введении в дозах 100 мг/кг

оказывают стресспротективное действие при эмоциональном стрессе, препятствуя развитию признаков триады Селье.

2. Стресспротективная активность экстрактов *R. uniflorum* обусловлена ограничением гиперактивации центральных стрессреализующих систем: симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой.

3. Периферические эффекты адаптогенного действия экстрактов *R. uniflorum* связаны с ингибированием процессов свободнорадикального окисления и повышением активности эндогенной антиоксидантной системы организма.

Работа выполнена в рамках темы Госзадания №0337-2018-0001.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Володин В.В. Экдистероидсодержащие растения – источники новых адаптогенов / В.В. Володин, С.И. Матаев // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. – 2011. – Т. 7, №2. – С. 52–59.
2. Dinan L. Effects and applications of arthropod steroid hormones (ecdysteroids) in mammals / L. Dinan, R.J. Lafont // *Endocrinol.* – 2006. Vol. 191. – P. 1–8.
3. Тодоров И.Н. Влияние экдистерона на биосинтез белков и нуклеиновых кислот в органах мышей / И.Н. Тодоров // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, №9. – С. 3–5.
4. Тимофеев Н.П. Промышленные источники получения экдистероидов. Часть II. Ecdysterone: Растения рода *Rhaponticum* (обзор) // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. – М., 2007. – С. 8–49.
5. Zhang Y. H, Wang H.Q. Ecdysteroids from *Rhaponticum uniflorum* // *Pharmazie*, 2001. Vol. 56. Is. 10. – P. 828–829.
6. Патент №2582282 Российская Федерация, МПК А 61 К. Способ получения средства, обладающего стресспротективной и антигипоксической активностью / Николаев С.М., Николаева И.Г., Шантанова Л.Н., Николаева Г.Г., Гармаева Л.Л., Татаринова Н.Н., Разуваева Я.Г., Матханов И.Э., Сенг Ли; Сонг Панг; заявитель и патентообладатель – Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (RU) – №2015107164; заявл. 2.03.2015; опубл. 20.04.2016, бюлл. №11.
7. Гармаева Л.Л. Фармакогностическое исследование *Fornicium uniflorum* L. и разработка средства, обладающего стресспротективной и антигипоксической активностью / Л.Л. Гармаева. Дисс. ... канд. фарм. наук. – Улан-Удэ, 2016. – 209 с.
8. Overmier J. The ulcerogenic effect of a rest period after exposure to water-restraint stress / J. Overmier, R. Murison, H. Ursin // *Behav. Neural. Biol.* – 1986. – Vol. 46. – P. 372–382.
9. Темирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Темирбулатов, Е.И. Селезнев // Лаб. дело. – 1981. -№4. – С. 209–211.
10. Королюк М.А. Методы определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16–19.
11. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – №11. – С. 678–681.
12. Anderson M.E. Glutathion: chemical, biochemical and medicinal aspects / M.E. Anderson // *Pt. Ann.* – N. Y. – 1989. – P. 333–405.
13. Hodge H. *Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning* / H. Hogde, R. Sterner. Ed. IV. – Baltimore, 1975. – 427 p.

## STRESS-PROTECTIVE ACTIVITY OF THE EXTRACTS FROM RHAPONTICUM UNIFLORUM L.

L.N. Shantanova<sup>1,2</sup>, I.E. Matkhanov<sup>1</sup>, S.M. Nikolaev<sup>1,2</sup>, I.G. Nikolaeva<sup>1,2</sup>, V.E. Khitrikheev<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

*The article gives the research findings of the stress-protective activity of extracts derived from rhizomes and aerial part of *Rhaponticum uniflorum* L., in which phytoecdysteroids and flavonoids are the main active ingredients. The developed extracts are practically non-toxic substances. Their course administration in experimental-therapeutic dose 100 mg/kg has the stress-protective effect in acute emotional stress decreasing the manifestation of the Selye's triad signs due to inhibition of hyperactivity of central stress-realizing bodily systems. Peripheral mechanisms of adaptogenic effect of the *Rhaponticum uniflorum* extracts are connected with inhibition of free radical oxidation processes.*

**Keywords:** medicinal plants, *Rhaponticum uniflorum*, phytoecdysteroids, dry extracts, stress-protective activity

УДК 547.398 + 547.583

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.98.52.002>

## АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**Н.В. Колотова**, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (ФГБОУ ВО ПГФА), г. Пермь, [nina.kolotowa2015@yandex.ru](mailto:nina.kolotowa2015@yandex.ru)

**А.В. Старкова**, канд. мед. наук, доцент кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (ФГБОУ ВО ПГФА), г. Пермь, [allaperm@list.ru](mailto:allaperm@list.ru)

Изучена антигельминтная активность 21 производного 1,4-дикарбонных кислот в опытах на дождевых червях по сравнению с антигельминтными препаратами «Левамизол» и «Пирантел». Установлено, что феноксиацетилгидразид и 4-антипириламид цитраконовой кислоты, имидозолиламид и метоксиацетилгидразид малеиновой кислоты и изоникотиноилгидразид фталевой кислоты оказывают более выраженное антигельминтное действие по сравнению с «Пирантелом», а действие феноксиацетилгидразида цитраконовой кислоты сопоставимо с таковым «Левамизола».

**Ключевые слова:** монозамещенные амиды и гидразиды, 1,4-дикарбонные кислоты, антигельминтная активность

Гельминтные инфекции входят в число самых распространенных инфекций в мире и поражают чаще всего самые бедные и социально неблагополучные сообщества. По информации Всемирной организации здравоохранения, примерно 1,5 миллиарда человек в мире инфицированы гельминтами. По официальным данным, заболеваемость гельминтозами в России составляет около 1%, при этом наиболее часто от этого заболевания страдают дети.

Поиск соединений с высокой антигельминтной активностью является актуальным, поскольку многие препараты, применяемые для лечения гельминтозов, токсичны для человека и вызывают тяжелые побочные реакции, среди которых нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой системы (ССС) и системы крови; кроме того, при их продолжительном использовании часто развивается нечувствительность гельминтов к данным препаратам [1,2].

Ранее при исследовании антигельминтной активности ряда гетериламидов 1,4-дикарбонных кислот были обнаружены соединения с антигельминтным эффектом, причем некоторые соединения превышали активность препаратов «Левамизол» и «Пирантел» [3]. Впервые антигельминтное действие моногидразидов 1,4-дикарбонных кислот было изучено для производных итаконовой и диметилмалеиновой кислот, но антигельминтного эффекта не обнаружено [4]. Позднее среди монозамещенных гидразидов 1,4-дикарбонных кислот были обнаружены соединения с антигельминтным действием [5]. Однако антигельминтная активность изучена для узкого круга производных 1,4-дикарбонных кислот.

**Цель** данной работы — поиск среди монозамещенных амидов и гидразидов

1,4-дикарбоновых кислот соединений с выраженной антигельминтной активностью.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами изучения биологической активности явились монозамещенные амиды и гидразиды янтарной, малеиновой, цитраконовой, фталевой и тетрахлорфталевой кислот, а также соли гидразида фталевой кислоты, синтезированные на кафедре аналитической химии Пермской государственной фармацевтической академии по известным методикам [6–9]. Формулы исследованных соединений представлены на рисунке.

Изучение антигельминтной активности соединений проводили по методике М.П. Николаева [10] с использованием дождевых червей длиной 5–8 см и диаметром 3–5 мм, приобретенных в торговой сети «Зоомагазин» г. Перми. В чашку Петри помещали 5 мл 0,5% водного раствора исследуемых соединений и погружали

5 особей червей, далее фиксировали время наступления смерти каждой особи по прекращению двигательной активности в ответ на механическое раздражение. Продолжительность жизни червей в контроле в очищенной воде составляет около суток ( $24 \pm 1$  ч). В качестве препаратов сравнения использовали противогельминтные препараты «Пирантел» (ООО «Озон», Россия) и «Левамизол» (Gedeon Richter, Венгрия) с действующим сроком годности, приобретенные в аптечной сети.

Результаты экспериментов обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера — Стьюдента [11].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучена антигельминтная активность 9 монозамещенных амидов (соед. 1–9), 10 гидразидов (соед. 10–16, 19–21) и 2 солей гидразидов (соед. 17 и 18) 1,4-дикарбоновых кислот. Два гетериламида 1,4-дикарбоновых

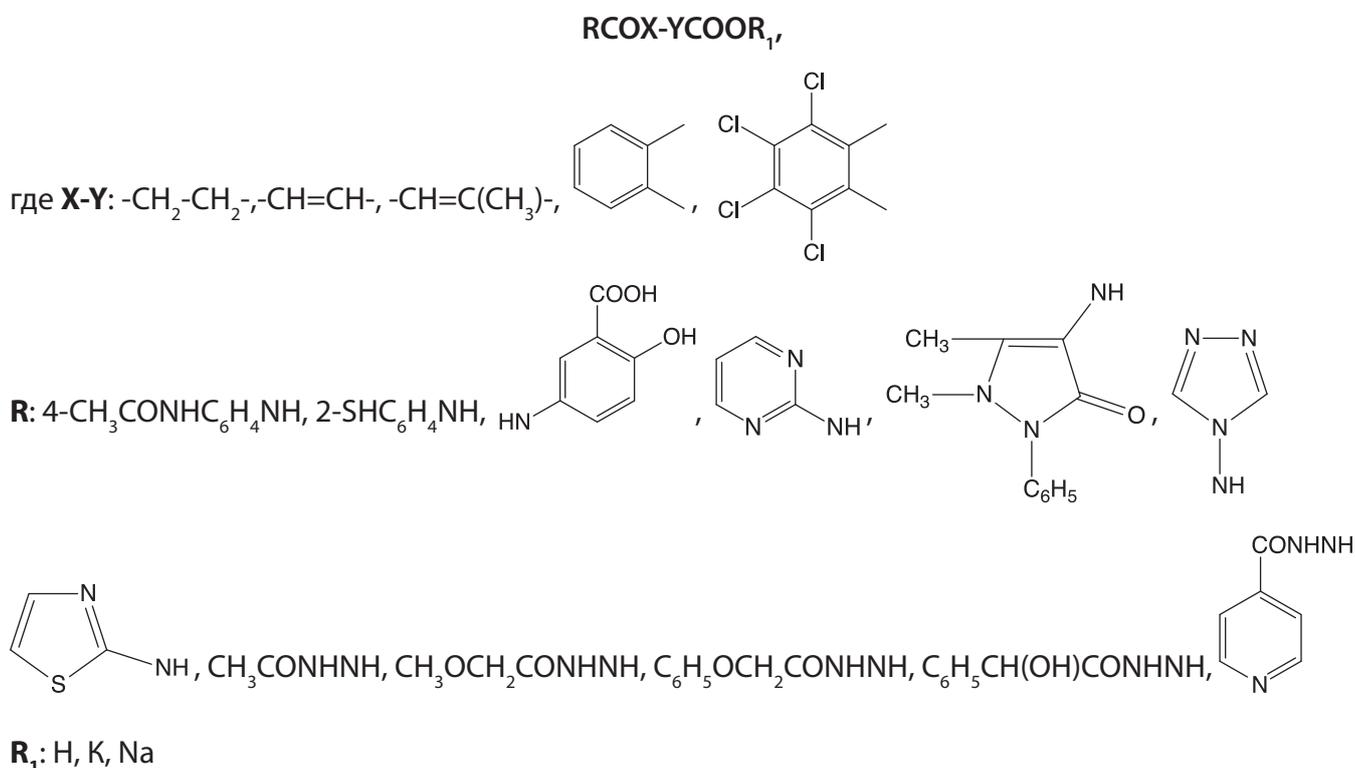


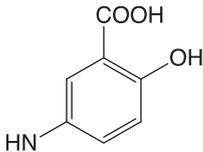
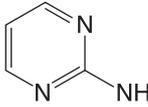
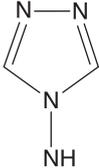
РИС. 1. Химические формулы исследованных соединений

кислот (соед. 5 и 8) проявили антигельминтное действие: имидозолиламид малеиновой кислоты (соед. 5) и 4-антипириламид цитраконовой кислоты (соед. 8) в 2 и 1,8 раза соответственно активнее «Пирантела». Замена кислотного фрагмента в 2-пиримидиламиде тетрахлорфталевой кислоты [3] на остаток малеиновой кислоты (соед. 4) приводит к потере антигельминтного действия. Среди монозамещенных гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот было обнаружено три соединения (14, 16 и 20) с антигельминтной активностью. Феноксиацетилгидразид цитраконовой кислоты (соед. 16) обладает антигельминтным эффектом, равным

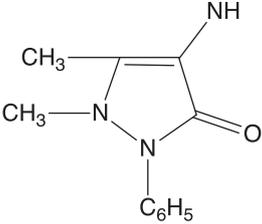
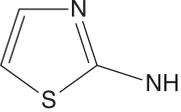
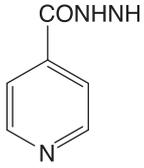
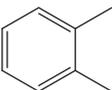
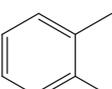
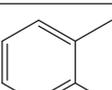
действию «Левамизола», аналогичное производное янтарной кислоты (соед. 12) антигельминтной активностью не обладает. Метоксиацетилгидразид малеиновой кислоты (соед. 14) в 2,5 раза превышает действие «Пирантела», тогда как такие же гидразиды янтарной (соед. 11) и фталевой (соед. 19) кислот не оказывают влияния на продолжительность жизни червей. Антигельминтная активность изоникотиноилгидразида фталевой кислоты (соед. 20) в 2 раза больше активности «Пирантела». Замена остатка фталевой кислоты в этом гидразиде на фрагмент янтарной кислоты (соед. 13) приводит к потере активности.

Таблица

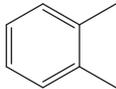
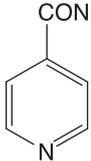
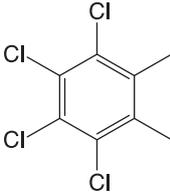
**АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ ЯНТАРНОЙ, МАЛЕИНОВОЙ, ЦИТРАКОНОВОЙ, ФТАЛЕВОЙ И ТЕТРАХЛОРФТАЛЕВОЙ КИСЛОТ**

	Наименование соединения	X-Y	R	Продолжительность жизни червей, мин. (опыт) *
1.	4-ацетиламинофениламид янтарной кислоты	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	более 200
2.	2-тиофениламид малеиновой кислоты	-CH=CH-	2-SHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	более 200
3.	3-карбокси-4-гидроксифениламид малеиновой кислоты	-CH=CH-		более 200
4.	2-пиримидиламид малеиновой кислоты	-CH=CH-		более 200
5.	1-триазолиламид малеиновой кислоты	-CH=CH-		101,3±0,67
6.	2-тиофениламид цитраконовой кислоты	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-	2-SHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	более 200
7.	4-ацетилфениламид цитраконовой кислоты	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-	4-CH <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	более 200

Продолжение таблицы

	Наименование соединения	X-Y	R	Продолжительность жизни червей, мин. (опыт) *
8.	антипириламид цитраконовой кислоты	-CH=C (CH <sub>3</sub> )-		121,0±9,99
9.	2-тиазолиламид цитраконовой кислоты	-CH=C (CH <sub>3</sub> )-		более 200
10.	ацетилгидразид янтарной кислоты	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> CONHNH	более 200
11.	метоксиацетилгидразид янтарной кислоты	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	более 200
12.	феноксиацетилгидразид янтарной кислоты	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	более 200
13.	изоникотиноилгидразид янтарной кислоты	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		более 200
14.	метоксиацетилгидразид малеиновой кислоты	-CH=CH-	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	85,4±10,32
15.	изоникотиноилгидразид малеиновой кислоты	-CH=CH-		более 200
16.	феноксиацетилгидразид цитраконовой кислоты	-CH=C (CH <sub>3</sub> )-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	18,5±2,97
17.	натриевая соль ацетилгидразида фталевой кислоты		CH <sub>3</sub> CONHNH	более 200
18.	калиевая соль ацетилгидразида фталевой кислоты		CH <sub>3</sub> CONHNH	более 200
19.	метоксиацетилгидразид фталевой кислоты		CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	более 200

Окончание таблицы

	Наименование соединения	X-Y	R	Продолжительность жизни червей, мин. (опыт) *
20.	изоникотиноилгидразид фталевой кислоты			104,7±10,90
21.	гидроксифенилацетилгидразид тетрахлорфталево́й кислоты		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH(OH) CONHNH	более 200
Препараты сравнения			«Пирантел»	215,0±0,37
			«Левамизол»	20,2±2,08

Примечание: \* — продолжительность жизни червей (контроль) составляла около суток (24±1 ч)

## ВЫВОДЫ

1. Изучена антигельминтная активность 21 производных 1,4-дикарбоновых кислот на модели с дождевыми червями. Пять соединений (феноксиацетилгидразид и 4-антипириламид цитраконовой кислоты, имидозолиламид и метоксиацетилгидразид малеиновой кислоты, изоникотиноилгидразид фталевой кислоты) проявили более выраженную антигельминтную активность в эксперименте по сравнению с антигельминтным препаратом «Пирантел».

2. Антигельминтная активность феноксиацетилгидразида цитраконовой кислоты сравнима с эффектом «Левамизола».

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Поляков В.Е., Лысенко А.Я. Гельминтозы детей и подростков. – М.: Медицина, 2003. – 256 с.
2. Лукшина Р.Г., Локтева М.М., Павликовская Т.Н. Под общей ред. Р.Г. Лукшиной. Паразитарные болезни человека: Монография. –

2-е изд., перераб. и доп. – Х.: Издательский дом «ИНЖЭК». 2005. – 472 с.

3. Колотова Н.В., Старкова А.В. Антигельминтная активность гетериламидов 1,4-дикарбоновых кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №1 (18). – С. 136–138.
4. Колотова Н.В., Старкова А.В., Чащина С.В. Синтез и биологическая активность монозамещенных гидразидов итаконовой и диметилмалеиновой кислот // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2016. – №3 (13). – С. 15–23.
5. Колотова Н.В., Старкова А.В. Биологическая активность ароилгидразидов 1,4-дикарбоновых кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №2 (19). – С. 167–170.
6. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 14\*. Синтез, противомикробная и противовоспалительная активность 4-антипириламидов, 2-тиазолиламидов и 1-триазолиламидов некоторых дикарбоновых кислот //

- Хим.-фарм. журнал. – 2003. – Т. 37. -№3. – С. 42–44.
7. Колотова Н.В., Козьминых Е.Н., Колла В.Э. и др. Замещенные амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот. Сообщение 7\*. Синтез и фармакологическая активность некоторых ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Хим.-фарм. журнал. – 1999. – Т. 33. – №5. – С. 22–28.
  8. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 15\*. Синтез и гипогликемическая активность некоторых амидов и ацилгидразидов тетрахлорфталево́й кислоты // Хим.-фарм. журнал. – 2003. – Т. 37. – №4. – С. 186–188.
  9. Колотова Н.В., Скворцова Н.Л., Козьминых В.О. и др. Синтез биологически активных ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Рукопись деп. ВИНТИ 29.09.1997. №2940-В97. – Пермь. – 1997. – С. 1–31.
  10. Николаев М.П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. Практическое руководство / М.П. Николаев. – Москва – Ленинград: Медгиз. 1941. – 195 с.
  11. Прозоровский В.В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.В. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2007. – Т. 7. Вып. 3–4. – С. 2090–2120.

## ANTHELMINTIC ACTIVITY MONOSUBSTITUTED AMIDES AND HYDRAZIDES 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS

**N.V. Kolotova, A.V. Starkova**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia*

*Investigated anthelmintic activity 21 derived 1,4-dicarboxylic acids in experiments on earthworms. As template were used the drugs "Levamisole" and "Pyrantel". The relationship of anthelmintic activity with the structures of the compounds is analyzed. One compound showed an anthelmintic effect is not inferior to the activity of levamisole and four compounds exceed action pyrantel. It was established that phenoxyacetylhydrazide and 4-antipyrylamide of citraconic acid, imidazolylamide and methoxyacetylhydrazide of maleic acid and isonicotinoylhydrazide of phthalic acid have a more pronounced anthelmintic effect compared with "Pyrantel", and the phenoxyacetylhydrazide of citraconic acid is comparable to "Levamisole".*

**Keywords:** monosubstituted amides and hydrazide, 1,4-dicarboxylic acid, anthelmintic activity

УДК 615.1/4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.82.52.003>

## ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТОВ *CARTHAMUS TINCTORIUS L.*, *TAGETES ERECTA L.* И *CALENDULA OFFICINALIS L.*

**С.М. Николаев**, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН» (ФГБУН ИОЭБ СО РАН); ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (ФГБОУ ВО «БГУ»), г. Улан-Удэ

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

**С.А. Чукаев**, канд. мед. наук, заведующий кафедрой фармакологии и биохимии Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (ФГБОУ ВО «БГУ»), г. Улан-Удэ

**И.Э. Матханов**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН» (ФГБУН ИОЭБ СО РАН), г. Улан-Удэ

Задачей исследований явилось определение холеретического действия экстрактов сафлора красильного, бархатцев прямостоячих и календулы лекарственной в опытах на интактных белых крысах-самцах линии Wistar с исходной массой 180–200 г. Полученные экстракты в экспериментально-терапевтических дозах 50–200 мг/кг вводили в виде водного раствора в 12-перстную кишку наркотизированным животным (натрия тиопентал 40 мг/кг, внутривенно), в контроле вводили эквивалентное количество воды дистиллированной. Установлено, что экстракты сафлора красильного и календулы лекарственной оказывают при однократном введении выраженное холеретическое действие, обусловленное значительным содержанием в них веществ фенольной природы – флавоноидов.

**Ключевые слова:** сафлор красильный, бархатцы прямостоячие, календула лекарственная, экстракты, холеретическое действие

Одним из путей пополнения отечественных препаратов растительного происхождения является изучение фармакологического действия известных растений, часто используемых населением, а также фармакопейных видов, применяемых в клинической практике по ограниченному показанию. Наличие в них широкого спектра биологически активных веществ предполагает многостороннее влияние на организм человека, воздействие на многие функциональные системы. В связи с этим необходимы дополнительные исследования их химического состава, фармакологического действия, что позволит выявить дополнительные свойства и расширить показания к их применению в клинической и профилактической медицине. В этом аспекте интерес представляют сафлор красильный (*Carthamus tinctorius L.*), бархатцы прямостоячие (*Tagetes erecta L.*) и календула лекарственная (*Calendula officinalis L.*).

**Цель** настоящего исследования заключалась в определении холеретического действия экстрактов *Carthamus tinctorius L.*, *Tagetes erecta L.* и *Calendula officinalis L.* в условиях эксперимента.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экстракты сухие из указанных видов растительного сырья получены в лаборатории химико-фармацевтических исследований Института общей и экспериментальной биологии СО РАН доктором фармацевтических наук Оленниковым Д.Н. и кандидатом фармацевтических наук Кащенко Н.И. в 2017 г. путем экстрагирования растительного материала (надземной части) 70% этанолом в соотношении «сырье: экстрагент» 1:15 с применением ультразвуковой обработки в течение 60 мин. с последовательным концентрированием и высушиванием в вакуум-сушильном шкафу.

Эксперименты проводились на интактных белых крысах-самцах линии Wistar с исходной массой 180–200 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России. Животные содержались в условиях сертифицированного вивария Института общей и экспериментальной биологии СО РАН со свободным доступом к воде и корму. При проведении исследований руководствовались требованиями нормативных документов: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012); Приказ Минздрава России №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» от 01.04.2016; Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных; Правила, принятые Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Желчь собирали у наркотизированных животных (натрия тиопентал, 40 мг/кг, внутривенно) через каждый час в течение 4 часов подряд. Экстракты сухие из указанных видов растительного сырья вводили крысам соответствующей группы непосредственно в 12-перстную кишку в дозах 50, 100 и 200 мг/кг в виде водного раствора. В контроле животным вводили в 12-перстную кишку эквивалентное

количество воды дистиллированной. О выраженности холеретического действия указанных экстрактов судили по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи, а также по содержанию в ней основных ингредиентов – желчных кислот, холестерина и билирубина [2,4,5]. Значимость различий данных опытных и контрольных групп животных оценивали с использованием непараметрического критерия U Манна – Уитни. Протокол исследований согласован этическим комитетом Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (протокол № 3 от 02.02.2018).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в ходе исследований, представлены в табл. 1 и 2. Из них следует, что экстракт календулы лекарственной в дозе 50 мг/кг увеличивает скорость секреции желчи у крыс на 16,0–44,0%; в дозе 100 мг/кг – на 28,0–44,0% с повышением сецернируемой желчи на 35,0%. При введении его крысам в дозе 200 мг/кг скорость секреции желчи возрастала на 33,0–36,0%, а содержание холатов превышало контрольные данные на 17,5–30,0% с увеличением экскреции холестерина с желчью (табл. 1, 2). Полученные данные о холеретическом действии полученного экстракта календулы лекарственной согласуются с работами [1,3], свидетельствующими о желчегонном свойстве извлечений из данного сырья.

Введение другой группе крыс экстракта сафлора красильного сопровождалось также ускорением секреции желчи у животных. Так, при дозе 100 мг/кг скорость секреции возрастала на 24,0–29,3%, а при дозе 200 мг/кг – до 31,0%. Наряду с этим в данном эксперименте наблюдалась тенденция активного синтеза холатов гепатоцитами, а при дозе 50 мг/кг отмечалось увеличение концентрации холестерина в сецернируемой желчи у крыс (табл. 1, 2).

Таблица 1

**ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА СКОРОСТЬ СЕКРЕЦИИ ЖЕЛЧИ У БЕЛЫХ КРЫС**

Условия опыта	Скорость секреции желчи в течение 4 часов, мг/мин на 100 г			
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
1. Контроль (H <sub>2</sub> O), n=8	5,2±0,3	5,3±0,4	5,0±0,3	5,2±0,3
2. Бархатцы прямостоячие:				
50 мг/кг, n=8	5,6±0,4	5,6±0,4	5,1±0,3	4,5±0,2
100 мг/кг, n=8	5,5±0,3	5,5±0,2	5,2±0,3	4,7±0,2
200 мг/кг, n=8	6,0±0,3	6,0±0,3	6,2±0,4	5,7±0,3
1. Контроль (H <sub>2</sub> O), n=8	6,2±0,3	5,8±0,4	5,2±0,4	5,2±0,3
2. Сафлор красильный:				
50 мг/кг, n=8	6,2±0,3	6,1±0,3	5,3±0,2	5,3±0,3
100 мг/кг, n=8	6,4±0,2	7,5±0,1*	6,4±0,2*	6,2±0,2*
200 мг/кг, n=8	6,6±0,4	7,8±0,2*	6,3±0,3*	6,0±0,3
1. Контроль (H <sub>2</sub> O), n=8	5,7±0,2	5,0±0,2	4,8±0,2	4,1±0,3
2. Календула лекарственная:				
50 мг/кг, n=8	5,1±0,1	5,8±0,2	6,6±0,5*	5,9±0,4*
100 мг/кг, n=8	5,8±0,4	6,4±0,4*	6,5±0,4*	5,9±0,4*
200 мг/кг, n=8	5,2±0,2	5,9±0,4	6,4±0,4*	5,6±0,4*

Примечание: \* – означает здесь и далее, что разница между данными опыта и контроля значимы при P<0,05; n – количество животных в группе

Экстракт сухой бархатцев прямостоячих в наших опытах не проявлял значимого эффекта на скорость секреции желчи у intactных крыс, а также на суммарное содержание холатов в желчи. Отмечалось лишь умеренное влияние его на синтез гепатоцитами и выделение с желчью холатов. В некоторой степени наблюдалось при введении экстракта бархатцев прямостоячих в указанных дозах ускорение выведения с желчью холестерина у животных (табл. 1, 2).

Таким образом, введение в 12-перстную кишку белых крыс, наркотизированных натрия тиопенталом, экстракта календулы лекарственной в экспериментально-терапевтических дозах 50–200 мг/кг характеризуется проявлением выраженного холеретического эффекта с увеличением скорости секреции

желчи и повышением в сецернируемом секрете концентрации холатов. Установленное холеретическое действие полученного экстракта обусловлено содержанием в нем комплекса биологически активных веществ, прежде всего флавоноидов. Так, в экстракте календулы лекарственной содержится до 40,0% флавоноидов, каротиноидов, терпеноидов, а также других природных соединений [1], благодаря которым обеспечивается холеретическое его действие. В полученном экстракте сухом сафлора красильного установлено наличие лютеолина, неокартамина, производных кемферола, а также содержатся халконы, за счет которых – наряду с другими природными соединениями [6] – обусловлен наблюдаемый холеретический эффект у белых крыс. Экстракт сухой бархатцев прямостоячих проявлял

**ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО И БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЖЕЛЧИ У БЕЛЫХ КРЫС**

Условия опыта	Общее кол-во желчи за 2–4 ч опыта	Желчные кислоты	Билирубин	Холестерин
	мг/100 г	мг%		
1. Контроль (H <sub>2</sub> O), n=8	930+36,1	507,3	14,0	54,5
2. Бархатцы прямостоячие:				
50 мг/кг, n=8	912+35,7	587,1	13,0	69,6
100 мг/кг, n=8	924+35,3	559,1	14,0	52,8
200 мг/кг, n=8	1074+56,4	564,3	10,0	56,3
1. Контроль (H <sub>2</sub> O), n=8	972+37,0	832,2	16,0	85,1
2. Сафлор красильный:				
50 мг/кг, n=8	1002±38,6	934,8	17,0	115,9
100 мг/кг, n=8	1206±30,4*	877,8	15,0	97,2
200 мг/кг, n=8	1194+40,1*	866,4	17,0	74,3
1. Контроль (H <sub>2</sub> O), n=8	834+36,0	552,9	24,0	22,8
2. Календула лекарственная:				
50 мг/кг, n=8	1098+34,0*	649,8	21,0	25,1
100 мг/кг, n=8	1128+39,0*	718,2	21,0	35,0
200 мг/кг, n=8	1056+41,0*	706,8	22,0	26,6

умеренный желчегонный эффект в наших опытах, несмотря на значительное содержание в нем флавоноидов – кверцетагетрина, патулетина, патулитрина, кверцетагетина [7].

Как известно, для большинства флавоноидов характерен широкий спектр их влияния на функции организма. В частности, они стимулируют холеретическую реакцию, оказывают противовоспалительное действие, снижают тонус гладкой мускулатуры, обеспечивают энергопродукцию в клетках благодаря стабилизации мембранных образований на фоне угнетения свободнорадикальных процессов и мобилизации эндогенной антиоксидантной защитной системы [3]. Очевидно, содержанием в значительных количествах именно флавоноидов в экстрактах календулы лекарственной и сафлора красильного обеспечивается выраженное холеретическое действие у белых крыс при непосредственном введении

в 12-перстную кишку. Полученные результаты исследований могут служить основой для расширения показаний к применению экстрактов календулы лекарственной и сафлора красильного в клинической и профилактической медицине, а также для применения их на этапе восстановительного лечения в санаторно-курортных организациях.

**ВЫВОДЫ**

Экстракт календулы лекарственной оказывает выраженное холеретическое действие в экспериментально-терапевтических дозах у интактных белых крыс благодаря значительному содержанию в нем флавоноидов и других природных соединений.

Введение белым крысам экстракта сафлора красильного в экспериментально-терапев-

тических дозах сопровождается ускорением холеретической реакции с увеличением холатов в сецернируемой желчи, что обусловлено содержанием в нем комплекса биологически активных веществ, включая вещества фенольной природы.

Экстракт бархатцев прямостоячих в наших опытах не проявлял статистически значимого влияния на течение холеретической реакции у интактных белых крыс; наблюдалась некоторая тенденция к увеличению в сецернируемой желчи желчных кислот и холестерина, что требует дополнительных исследований.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кащенко Н.И. Фитохимическое исследование и совершенствование методов стандартизации цветков и травы календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.). Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. – Улан-Удэ, 2014. – 22 с.
2. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // *Лабораторное дело*. 1978. – №3. – С. 149–153.
3. Николаев С.М. Растительные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. – Новосибирск: Наука, 1992. – 131–140 с.
4. Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени // *Фармакология и токсикология*. 1967. – Т. 30. – №3. – С. 334–337.
5. Хабриев Р.У. (ред.). Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М., 2012. – С. 712–720.
6. Wagner H. Chromatographic fingerprint analysis of herbal medicines // *Flor. Carthamus*. – Wien. 2011. – P. 475–483.
7. Xu L., Chen J., Qi H., Shi Y. Phytochemicals and their biological activity of plants in *Tagetes* L. // *Chinese Herbal medicines*. 2012. – Vol. 4. – P. 103–117.

## CHOLERETIC EFFECT OF EXTRACTS *CARTHAMUS TINCTORIUS* L., *TAGETES ERECTA* L. AND *CALENDULA OFFICINALIS* L.

S.M. Nikolaev<sup>1,2</sup>, Z.G. Sambueva<sup>1</sup>, S.A. Chukaev<sup>2</sup>, I.E. Matkhanov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

*The aim of the present work was to estimate the choleric effect of extracts from *Carthamus tinctorius* L., *Tagetes erecta* L. and *Calendula officinalis* L. The experiments were carried out on white male rats weighing 180–200 g. The extracts in a single dose were introduced into the duodenum of the rats at the doses 50–200 mg/kg in the form of water solution.*

*The results of the experiments have show that the extracts from *Carthamus tinctorius* L. and *Calendula officinalis* have the marked choleric action due to the presence of biologically active substances, predominantly flavonoids.*

**Keywords:** *Carthamus tinctorius* L., *Tagetes erecta* L., *Calendula officinalis* L., extracts, choleric action

УДК 615, 615.24; 616.3-008.1

<https://www.doi.org/10.34907/JRQAI.2020.94.17.004>

## ИССЛЕДОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО СРЕДСТВА

**Е.В. Ферубко**, канд. мед. наук, заведующий отделом экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [eferubko@yandex.ru](mailto:eferubko@yandex.ru)

Разработано многокомпонентное растительное средство под условным названием «Пентафит». В результате проведенных экспериментов установлено, что его курсовое введение *per os* в дозе 300 мг/кг нелинейным крысам с экспериментальными повреждениями печени оказывает антигепатотоксическое, гепатопротективное и мембраностабилизирующее действие.

**Ключевые слова:** антигепатотоксическое растительное средство, токсические поражения печени, доклинические исследования, антигепатотоксическое действие, гепатопротективная активность

Токсические поражения печени занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения, прежде всего вследствие увеличения числа алкогольных интоксикаций, неконтролируемого широкомасштабного применения лекарственных препаратов, загрязнения окружающей среды, в том числе воды и продуктов питания, чужеродными химическими соединениями [1].

Рынок лекарственных препаратов растительного происхождения с доказанной антигепатотоксической активностью на сегодняшний день невелик, при этом проблема эффективной терапии далека от своего разрешения. Несмотря на использование достаточно активных профилактических мер и постоянно

совершенствующихся методов лечения, даже при комплексном применении высокоэффективных антигепатотоксических средств осложненные формы токсических гепатитов встречаются в 26–42% случаев, а у 15–25% больных существует проблема резистентности токсических гепатитов к самому современному терапевтическому воздействию [2].

В связи с этим актуальным является поиск средств, способных повышать резистентность печени к повреждающему действию токсинов и стимулировать процессы детоксикации [3].

**Целью** исследования является установление фармакологической активности при разработке оптимального способа получения средства, обладающего антигепатотоксической активностью.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила растительная композиция под условным названием «Пентафит», состоящая из корней и корневищ девясила высокого (*Inula helenium* L.), травы золототысячника обыкновенного (*Centáurium erythraea* Rafn.), цветков пижмы обыкновенной (*Anacétum vulgáre* L.), плодов шиповника (*Rosa* sp.) и плодов боярышника (*Crataegus* sp.).

Компоненты растительного сбора были подобраны с учетом многофакторных механизмов развития заболеваний гепатобилиарной

системы и соответствуют принципам фармакологической регуляции функций систем пищеварения [3–5].

По данным литературы, имеются сведения о противовоспалительном, спазмолитическом, желчегонном и гепатопротекторном действии биологически активных веществ, входящих в состав корней и корневищ девясила высокого, травы золототысячника обыкновенного, цветков пижмы обыкновенной, плодов шиповника и плодов боярышника [4–7]. В связи с вышесказанным в рамках поставленных задач исследование антигепатотоксической активности указанной растительной композиции является перспективным и прогнозируемым.

Для подтверждения антигепатотоксического эффекта, базируясь на данных о химическом составе, нами предложен следующий способ получения. Растительный сбор, содержащий 15% травы золототысячника обыкновенного, 10% цветков пижмы обыкновенной, 25% корневищ с корнями девясила высокого, 27,5% плодов шиповника, 22,5% плодов боярышника, трижды экстрагируют 45–55% спиртом этиловым при постоянном перемешивании при температуре 60–70°C в течение 2 часов. Объединенные извлечения упаривают в вакууме, очищают сепарированием и сушат.

В полученном экстракте содержатся полисахариды, флавоноиды, каротиноиды, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация «Пентафита» осуществлена по сумме флавоноидов в пересчет на лютеолин-стандарт. Содержание суммы флавоноидов регламентируется не менее 1%. Наличие указанного спектра биологически активных веществ предполагает потенциальную антигепатотоксическую активность полученного экстракта. Способ получения средства, обладающего антигепатотоксической активностью, защищен патентом на изобретение №2689379 [8].

Работа выполнена в соответствии с федеральным законом «О лекарственных средствах» и Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Эксперименты выполнены на 120 нелинейных крысах-самцах с исходной массой 180–200 г. Животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и содержали в условиях вивария со свободным доступом к корму и воде. Фармакологические исследования проводили согласно Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных, Правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), приказу МЗ РФ за №199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Дизайн исследований одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР (протокол № 7 от 1 октября 2018 года).

Гепатопротективную активность экстракта под условным названием «Пентафит» в подобранной ранее дозе 300 мг/кг и препарата сравнения карсила (АО «Софарма», Болгария) в изоэффективной дозе 50 мг/кг изучали в условиях модели хронического экспериментального тетрахлорметанового гепатита.

Для оценки антитоксической функции печени регистрировали продолжительность гексеналового сна по длительности нахождения крыс в боковом положении при внутрибрюшинном введении гексенала («МедПро Инк Лтд», Латвия) в дозе 60 мг/кг массы по рекомендации Гацура В.В. [9].

Повреждение печени вызывали внутрижелудочным введением крысам 50% масляного раствора тетрахлорметана (CCl<sub>4</sub>) («Реахим», Россия) в объеме 0,4 мл на 100 г массы животного 1 раз в сутки в течение 4 дней [10].

О функциональной состоятельности монооксигеназной системы печени крыс судили

по количеству цитохрома P450 в микросомальной фракции печени. Содержание этого фермента измеряли на спектрофотометре Shimadzu (Япония) по методу Omura T. и Sato R. [11]. Микросомы из ткани печени животных выделяли по рекомендации Карузиной И.И., Арчакова А.И. [12]. Количество белка в микросомах определяли по методу Лоури [13]. Скорость инактивации восстановленного цитохрома P450 регистрировали при температуре 37°C через 3 минуты в течение 30 минут.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10,0 (США) [14]. Различия принимали значимыми при  $P \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение фармакотерапевтической эффективности «Пентафита» проводили при внутрижелудочном (1 раз в день) курсовом применении экстракта в виде водного раствора в ранее установленной экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг в течение 10 дней при тетрахлорметановом гепатите у крыс, начиная со 2-го дня после первого введения повреждающего агента. В качестве препарата сравнения использовали растительный

гепатопротектор карсил в изоэффективной дозе 50 мг/кг.

Проведено изучение влияния «Пентафита» на длительность гексеналового сна у крыс с тетрахлорметановым гепатитом, результаты проведенных экспериментов представлены в табл. 1.

Предварительно нелинейные крысы были распределены на группы: интактная (20 крыс); контрольная (20 крыс); опытная 1 (20 крыс); опытная 2 (20 крыс). Животным опытной 1 вводили в желудок через зонд «Пентафит» в дозе 300 мг/кг в течение 10 дней при тетрахлорметановом гепатите у крыс, начиная со 2-го дня после первого введения повреждающего агента. Крысам опытной 2 вводили референтный препарат карсил в изоэффективной дозе 50 мг/кг по аналогичной схеме. Животным контрольной группы вводили в эквивалентном количестве воду очищенную по аналогичной схеме. Животные интактной группы служили дополнительным контролем.

Из табл. 1 следует, что при введении «Пентафита» продолжительность гексеналового сна у крыс сокращалась на 7-е и 14-е сутки опыта на 29% и 27% соответственно, что свидетельствовало о стимуляции исследуемым экстрактом детоксикационной функции печени в условиях модели тетрахлорметанового гепатита. Препарат сравнения карсил оказывал менее

Таблица 1

### ВЛИЯНИЕ «ПЕНТАФИТА» НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ГЕКСЕНАЛОВОГО СНА У КРЫС ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ $CCl_4$ -ГЕПАТИТЕ, $M \pm M$

Группы животных	Продолжительность гексеналового сна, сек.	
	7 суток	14 суток
Интактная ( $H_2O$ ), n=20	838±75	1103±78
Контрольная ( $CCl_4 + H_2O$ ), n=20	1470±118	1294±55
Опытная 1 ( $CCl_4 +$ «Пентафит» 300 мг/кг), n=20	1038±73*	943±70*
Опытная 2 ( $CCl_4 +$ карсил 50 мг/кг), n=20	1268±212	1121±102

Примечание: здесь и далее: \* – различия статистически значимы между данными контрольной и опытной групп при  $P \leq 0,05$

выраженное действие, сокращая продолжительность гексеналового сна на 7-е и 14-е сутки опыта на 14%.

При тетрахлорметановом повреждении печени крыс введение «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг оказывало благоприятное влияние на детоксицирующую функцию печени.

Проведено изучение влияния курсового введения «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг на состояние монооксигеназной системы печени нелинейных крыс-самцов при токсическом гепатите, результаты проведенных экспериментов представлены в табл. 2.

Эксперименты проведены на нелинейных крысах, которые были распределены на группы: интактная (10 крыс); контрольная (10 крыс); опытная 1 (10 крыс); опытная 2 (10 крыс). Животным опытной 1 вводили в желудок через зонд «Пентафит» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг в течение 7 дней при тетрахлорметановом гепатите у крыс, начиная со 2-го дня после первого введения повреждающего агента. Крысам опытной 2 вводили референтный препарат карсил в изоэффективной дозе 50 мг/кг по аналогичной схеме. Животным контрольной группы

вводили в эквивалентном количестве воду очищенную по аналогичной схеме. Животные интактной группы служили дополнительным контролем.

При оценке состояния монооксигеназной системы печени на 7-е сутки эксперимента при токсическом гепатите у крыс было установлено, что использование «Пентафита» в указанной дозе значительно повышало количество цитохрома P450 в микросомах печени.

Повышение на 54% ключевого фермента монооксигеназной системы, ответственного за детоксикационную функцию печени, сопровождалось замедлением скорости инактивации этого фермента за счет стабилизации мембранных структур. Препарат сравнения карсил также оказывал влияние на состояние монооксигеназной системы печени при токсическом гепатите. «Пентафит» снижал количество МДА в сыворотке крови крыс на 32%, что свидетельствует о его мембраностабилизирующей активности за счет содержания БАВ фенольной природы.

Таким образом, курсовое введение «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг крысам с тетрахлорметановым гепатитом оказывает антигепатотоксическое и мембраностабилизирующее действие.

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ «ПЕНТАФИТА» НА СОСТОЯНИЕ МОНООКСИГЕНАЗНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ CCl<sub>4</sub>-ГЕПАТИТЕ У КРЫС (7-Е СУТКИ)**

Группы животных	Содержание цитохрома P <sub>450</sub> в нмоль/мг белка	% инактивации цитохрома P <sub>450</sub> к 30-минутной инкубации	Количество МДА в мкМ/мл сыворотки × мин.
Интактная (H <sub>2</sub> O), n=10	0,79±0,04	21,2±2,0	3,99±0,40
Контрольная (CCl <sub>4</sub> + H <sub>2</sub> O), n=10	0,39±0,06	58,7±1,3	5,76±0,10
Опытная 1 (CCl <sub>4</sub> + «Пентафит» 300 мг/кг), n=10	0,60±0,08*	18,1±0,9*	3,89±0,60*
Опытная 2 (CCl <sub>4</sub> + карсил 50 мг/кг), n=10	0,53±0,07*	18,1±1,1*	4,49±0,40

## ВЫВОДЫ

По результатам проведенных экспериментов установлено, что курсовое введение перос полученного многокомпонентного средства под условным названием «Пентафит» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг нелинейным крысам с экспериментальными повреждениями печени оказывает антигепатотоксическое, гепатопротективное и мембраностабилизирующее действие. Фармакотерапевтическое влияние «Пентафита» при токсическом повреждении печени обусловлено наличием в нем комплекса биологически активных веществ, прежде всего соединений фенольной природы [3,5].

Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность применения полученного многокомпонентного средства «Пентафит», содержащего биологически активные вещества фенольной природы, в профилактике и комплексном лечении заболеваний печени.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / В.Т. Ивашкин – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
2. Джавахян М.А. Анализ рынка современных средств гепатопротекторного действия / М.А. Джавахян, Ю.С. Канунникова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – №11. – С. 63–65.
3. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний / С.М. Николаев. – Улан-Удэ: Изд-во БГУ, 2012. – 286 с.
4. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология. Руководство для врачей / С.Я. Соколов. – Москва: МИА, 2000. – 976 с.
5. Лубсандоржиева П.-Н.Б. Разработка и стандартизация фитосредств для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения / П.-Н.Б. Лубсандоржиева. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2016. – 280 с.
6. Соколов С.Я. Справочник по лекарственным растениям / С.Я. Соколов, И.П. Замотаев. – М.: Медицина, 1990. – 510 с.
7. Вичканова С.А. Лекарственные средства из растений. Научное издание / С.А. Вичканова, В.К. Колхир, Т.А. Сокольская и др. – М: АДРИС, 2009. – 432 с.
8. Патент 2689379 РФ. Способ получения средства, обладающего антигепатотоксической активностью / Ферубко Е.В., Николаев С.М., Даргаева Т.Д. – №2019106135/19, заявл. 05.03.2019, опублик. 28.05.2019. – Бюлл. №16.
9. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.
10. Венгеровский А.И. Методические рекомендации по изучению гепатопротективной активности лекарственных средств / А.И. Венгеровский, В.В. Удут, Д.В. Рейхарт // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Москва: Гриф и К., 2012. – Часть первая. – 832 с.
11. Omura A.T., Sato R. The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes. Solubilization, purification and properties / A.T. Omura, R. Sato // J. Biol. Chem. – 1964. – V. 239. – №7. – P. 2379–2385.
12. Карузина И.И. Выделение и свойства цитохрома P450 из микросом печени кроликов / И.И. Карузина, Г.И. Бачманова, Д.Э. Менгазетдинов и др. Биохимия. – 1979. – №6. – С. 1049–1057.
13. Авдеев В.Г. Методы определения концентрации белка / В.Г. Авдеев // Вопросы медицинской химии. – 1977. – №4. – С. 562–571.
14. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе Statistica / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. – 288 с.

## RESEARCH AND DEVELOPMENT OF ANTIHEPATOTOXIC AGENT

**E.V. Ferubko**

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

*A multicomponent plant agent under the conditional name «Pentafite» has been developed. As a result of the experiments carried out, it was found that its course administration per os at a dose of 300 mg/kg to nonlinear rats with experimental liver injuries has antihepatotoxic, hepatoprotective and membrane stabilizing effect.*

**Keywords:** antihepatotoxic plant agent, toxic liver lesions, preclinical studies, antihepatotoxic action hepatoprotective activity

УДК 615.453.8

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.48.31.005>

## ОСОБЕННОСТИ ДВУМЕРНОЙ ПЕЧАТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

**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](mailto:sergey-tishkov@yandex.ru)

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

**А.А. Иванов**, инженер 1-й категории ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

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

**С.Э. Кондаков**, доктор фарм. наук, в.н.с. химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва

**Е.С. Ихалайнен**, соискатель, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

---

В данном обзоре литературы рассмотрены основные технологические приемы, используемые в методе двумерной печати. Представлены разновидности технологий струйной и ротационной печати, особенности, преимущества и недостатки различных типов двумерной печати, например непрерывной струйной печати или печати по требованию. Показаны особенности производства и применения 2D-печатных лекарственных форм (оральнодиспергируемые, мукоадгезивные пленки и т. д.). Приведены примеры используемых подложек и технологии их производства с заданными характеристиками, а также требования и рецептуры используемых в печати растворов с фармацевтическими субстанциями. Изложены перспективы развития технологии 2D-печати и возможности ее применения, в частности в виде QR-кодированных лекарственных форм.

**Ключевые слова:** двумерная печать лекарственных форм, струйная печать, ротационная печать, оральнодиспергируемые пленки

В настоящее время с развитием методов терапевтического лекарственного мониторинга появилась возможность точного определения дозировки для пациентов многих лекарственных средств (ЛС), имеющих узкое терапевтическое «окно». К тому же ряд лекарственных препаратов (ЛП) имеет точные данные о связи между концентрацией ЛС в крови и фармакологическим эффектом, что позволяет скорректировать лекарственную терапию для каждого пациента индивидуально. В частности, к таким ЛП относятся цитостатики, аминогликозидные антибиотики, противосудорожные средства [1,2,4].

Помимо совершенствования методов диагностики и контроля лекарственной терапии

пациентов, для развития персонифицированной медицины особенно необходимо внедрение метода производства, обладающего возможностями изготовления индивидуальных лекарственных форм (ЛФ). Наиболее перспективными методами в данном направлении являются технологии двумерной (2D) и трехмерной (3D) печати ЛС [1,3]. 2D-печать обладает более гибкой, дешевой, простой в осуществлении и обслуживании технологией по сравнению с 3D-печатью. Также отмечается универсальность и точность размещения жидкостей с фармацевтической субстанцией (ФС) в зависимости от применения, относительная легкость, с которой можно управлять процессом (с помощью простейшего программного обеспечения), и повторяемость распределения объемов жидкостей.

### ТЕХНОЛОГИИ 2D-ПЕЧАТИ

2D-печать представляет собой метод производства персонифицированных ЛФ, зачастую пероральных пленок, путем нанесения растворов с ФС (печатных «чернил» или оттиска) на растворимую или биodeградируемую подложку перед применением.

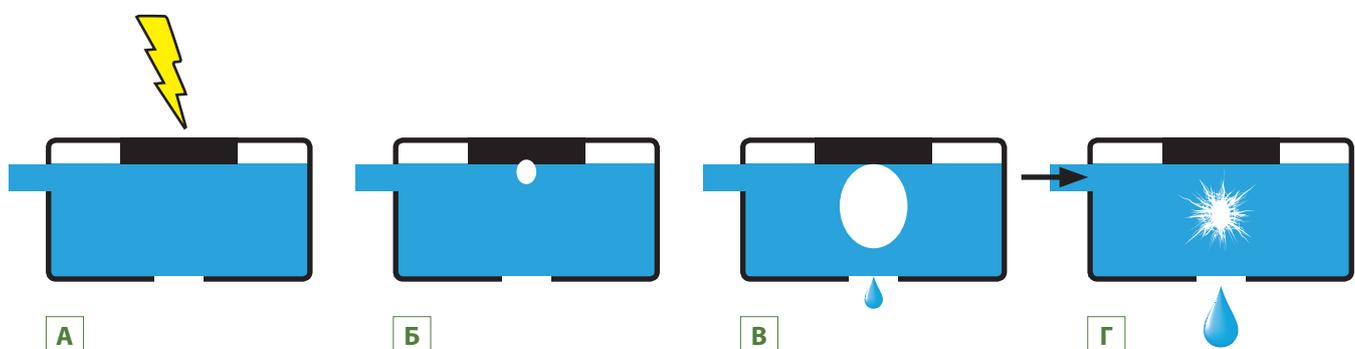
Технологии 2D-печати имеют несколько методов производства, их можно разделить на струйные технологии печати и ротационные методы печати. Наибольшее распространение

получили струйные методы печати, поскольку позволяют производить ЛС на подложке, используя небольшое количество раствора с ФС в зависимости от требований рецептуры. В свою очередь, струйная технология печати подразделяется на непрерывную струйную печать и печать по требованию [5,6].

Благодаря относительной простоте, низкой стоимости и высокой точности, печать по требованию предпочтительнее непрерывной струйной печати на рынках настольных принтеров, и именно эта технология наиболее часто используется в 2D-печатаемых ЛФ. Двумя основными технологиями представленных принтеров являются пьезоэлектрическая и термическая (или пузырьковая) печать.

Термическая струйная (или термоструйная) печать использует короткие тепловые импульсы, генерируемые резистивным элементом для струйной жидкости. Каждая печатающая головка содержит микрорезистор, который быстро нагревается при получении электрических импульсов, образуя пузырьки перегретого пара, как показано на рис. 1.

Пузырь пара расширяется, вытесняя жидкость из сопла и создавая каплю. Затем пузырь из пара разрушается, создавая частичный вакуум, который вытягивает жидкость из резервуара для растворов, повторно заполняя термоструйную камеру для печати. Температура на поверхности резистора может достигать 300°C, но такие высокие температуры



**РИС. 1.** Термоструйная печать по стадиям (А) повышение температуры резистора; (Б) образование пузырька перегретого пара; (В) рост пузырька и осаждение капли; (Г) коллапс пузыря и заправка

существуют только в течение нескольких миллисекунд лишь около микрорезистора. Воздействию подвергается 0,5% (по объему) образца, поэтому технология обычно не разрушает термолабильные компоненты.

При пьезоэлектрической печати каждое сопло окружено пьезоэлектрическим элементом, обычно изготовленным из титаната цирконата свинца. Во время подачи напряжения на элемент он деформируется, создавая давление, ведущее к выбросу жидкости. Как только элемент возвращается к своей нормальной форме, сопло снова наполняется раствором, готовым к повторному выталкиванию (рис. 2).

Независимо от технологии струйные принтеры выделяют точно контролируемый объем раствора с определенными координатами на подложке. Варьирование объема распыляемого раствора и/или изменение концентрации исходного раствора определяет количество осажденного ЛС [14,16].

### ПРИГОТОВЛЕНИЕ 2D-ДОЗИРОВАННЫХ ЛФ

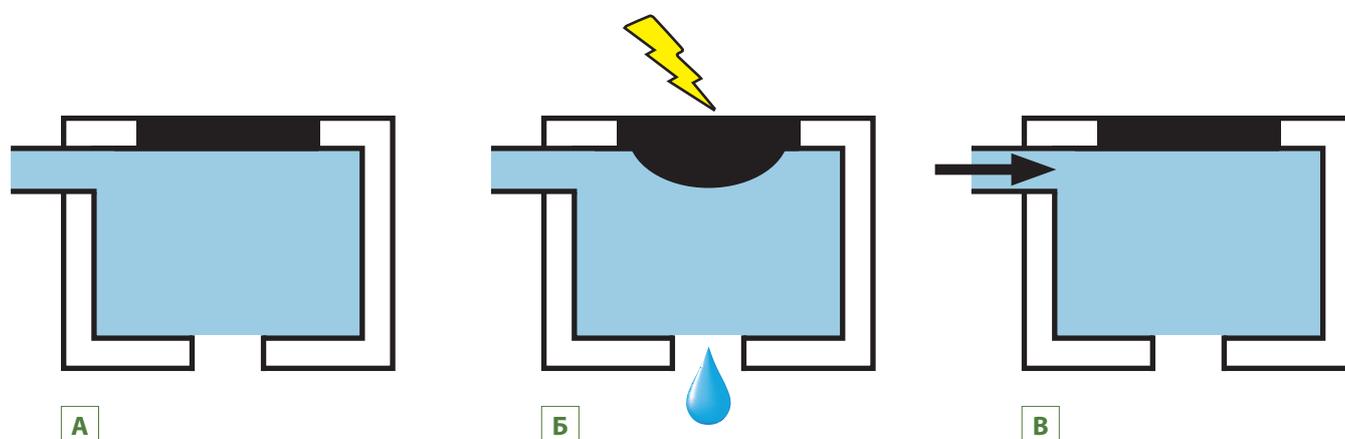
Основными этапами приготовления 2D ЛФ являются: приготовление растворов и подложек, определение размеров и плотности рисунка на подложке, процесс печатания и упаковка ЛФ. Получаемые в результате 2D-печати пленки

имеют площадь примерно от 5 до 20 см<sup>2</sup>, в которых ФС вводится в матрицу, содержащую гидрофильный полимер. Максимальная концентрация ЛС составляет 30–40 мг в одной дозе. Основное значение для приготовления 2D ЛФ имеют правильно подобранные или изготовленные подложки для печати [3].

### ПОДЛОЖКИ

Подложки являются переносимым носителем, на котором напечатан раствор ЛС. Исследования зачастую сосредоточены на практических и технических аспектах 2D-печати конкретных рецептов с меньшим вниманием к подложке. Однако исследования и разработка подходящих подложек являются важными задачами, поскольку природа подложки может определять полиморфную форму любых кристаллов, образующихся при испарении растворителя. Например, в исследовании Hsu et al. (2013) отмечено, что подложка влияла на кристаллизацию напроксена при печати на различных твердых аморфных дисперсиях [15]. В табл. 1 перечислены основные подложки, используемые согласно литературным данным [10,11,12,14].

В табл. 1 сообщается об использовании ряда различных подложек, включая пищевые



**РИС. 2.** Пьезоэлектрическая печать: (А) неактивированное состояние; (Б) движение пьезоэлемента; (В) повторное заполнение камеры

Таблица 1

**ПОДЛОЖКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В 2D-ПЕЧАТИ ЛФ**

Исследования (ссылки)	Подложки
Hirshfield et al. (2014)	Гидроксипропилметилцеллюлозные (ГПМЦ) пленки
Raijada et al. (2013)	Пищевая сахарная бумага
Sandler et al. (2011)	Непокрытая бумага, покрытая бумага и полиэтилентетрафталатные пленки (ПЭТ)
Genina et al. (2013a)	Ородиспергируемая пленка, водонепроницаемая прозрачная пленка, целлюлозная бумага
Genina et al. (2013b)	Пищевая бумага, ПЭТ пленка, ГПЦ пленка
Buanz et al. (2011)	Крахмальная пленка, очищенная ацетатная пленка
Genina et al. (2012)	Непокрытая бездревесная бумага, трижды и дважды покрытая бумага
Melendez et al. (2008)	ПТФЭ пленка, покрытая очищенной прозрачной пленкой
Takala et al. (2012)	Копировальная и фотобумага

подложки, такие как сахарные листы, полимерные и крахмальные пленки, и непищевые подложки, такие как бумага и ацетатные пленки. Использование готовых пищевых и фармацевтических подложек, разработка и изготовление их новых видов становятся актуальными задачами, которые следует решать совместно с внедрением 2D-технологии печати. Применение различных подложек с заданными характеристиками качества, такими как модификация высвобождения, адсорбция, маскировка вкуса, увеличивают интерес к методам изготовления подложек. Некоторые из технологий приготовления подложек рассматриваются ниже.

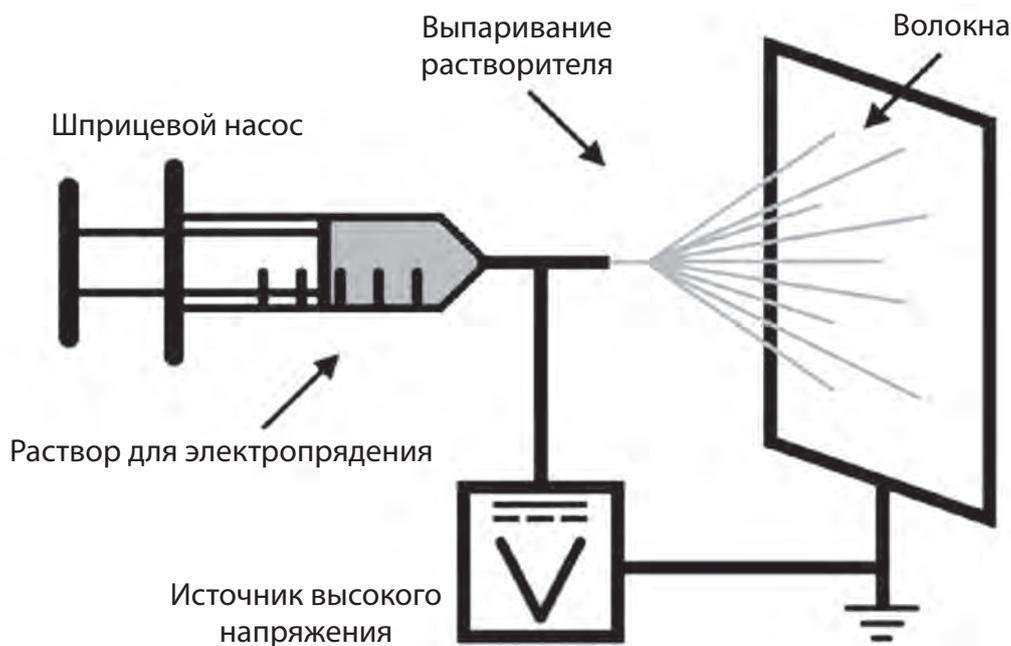
### ЛИТЬЕ С РАСТВОРИТЕЛЕМ ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЕНОК

При литье в растворителе подложку получают путем отливки и распределения однородного слоя раствора полимера на инертной поверхности. Приготовление раствора,

деаэрация, литье или формование, сушка, резка и упаковка подложек – это основные шесть этапов приготовления полимерных пленок методом литья в растворителе для дальнейшей 2D-печати ЛФ. В качестве альтернативы литью пленок можно использовать метод экструзии горячего расплава, не содержащий растворителя. Подложки (полимерные пленки), полученные таким способом, зачастую используются для приготовления быстро дезинтегрируемых в ротовой полости ЛФ или композициях для буккального применения с пролонгированным высвобождением [13,14].

### ПОДЛОЖКИ, ПОЛУЧЕННЫЕ МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОПРЯДЕНИЯ

Электропрядение (электроформование) – это процесс, который приводит к формированию полимерного волокна в результате действия электростатических сил на электрически заряженную струю полимерного раствора или расплава (рис. 3).



**РИС. 3.** Система электроформования

Когда электростатические силы преодолевают силу поверхностного натяжения и заряда, жидкость или расплав образует конус Тейлора (конус, образующийся на кончике капилляра или иглы, где струя жидкого полимера выбрасывается во время электропрядения или распыления). Данное воздействие вызывает деформацию капли и выброс заряженной струи в направлении заземленного противоиэлектрода (барабана или пластинчатого коллектора). Растворитель испаряется во время передачи раствора из эжектора в коллектор, и, наконец, непрерывные твердые волокна собираются на заземленном металлическом барабане или пластине. Как правило, нетканые волокнистые подложки со случайным выравниванием волокон получают путем быстрого взбивания во время формирования волокна. Однако подложки с параллельно выровненными волокнами могут быть получены с использованием других методов сбора волокон [14,15].

Электропрядение – это простой в использовании, но сложностандартизуемый метод, при котором образование волокон сильно зависит от свойств раствора или расплава

полимера и параметров и условий процесса электропрядения. Однако, благодаря настраиваемости процесса, электроформование позволяет изменять и оптимизировать свойства волокон и подложек для универсального применения. Например, диаметр, форма, топография поверхности и внутренняя структура электроформованных волокон в значительной степени зависят от свойств материалов и раствора/расплава полимера (молекулярной массы, концентрации, добавок, вязкости, поверхностного натяжения, проводимости), параметров процесса (приложенное напряжение, скорость подачи раствора, расстояние между наконечником эжектора и коллектором), условия окружающей среды (влажность, температура). Кроме того, морфология волокна зависит от свойств растворителя, таких как давление пара и температура кипения, которые определяют скорость испарения растворителя (ей) и время сушки. Оптимизируя состав раствора/расплава и условия электропрядения, можно получить волокнистые матрицы с измененной морфологией и структурой.

Волокнистые подложки имеют большое отношение площади поверхности к объему

и обладают способностью инкорпорировать в свою структуру повышенное количество ФС, что является преимуществом при разработке ЛФ. Электроформованные подложки могут приобретать специфические свойства во время процесса производства или с помощью последующей обработки, которая улучшает их механическую прочность и эластичность. Электропрядение является привлекательным методом в промышленности из-за простоты процесса и возможности крупномасштабного производства. Тем не менее данный метод обладает существенными ограничениями в производстве, вызванными небольшим количеством нетоксичных растворителей и проблематичностью обеспечения однородности электроформованных волокон.

В последние годы тщательно исследованы волоконные каркасы, содержащие такие ФС, как антибактериальные, противоопухолевые агенты, факторы роста и другие биологически активные молекулы для заживления ран, химиотерапии или имплантатов. Электропрядение позволяет получать волокна диаметром от нано- до микрометров из натуральных (например, производных целлюлозы, хитозана, коллагена, желатина, эластина,

протеина шелка) и синтетических (например, поли (молочной кислоты), поликапролактона, сополимера поли (лактид-со-гликолид) полимеров, полимерных смесей, неполимерных материалов и многокомпонентных систем (рис. 4).

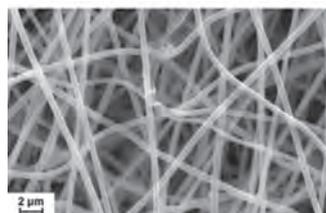
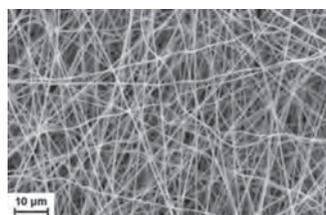
Пористые матрицы обеспечивают повышенную стабильность метастабильных форм молекул ФС в структуре подложек и уменьшают шероховатость поверхности печатных ЛФ. Следовательно, волокнистая структура электроформованных подложек демонстрирует высокую пригодность для их использования в струйной печати [14,15].

### ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ 2D-ПЕЧАТИ

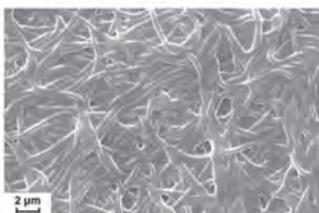
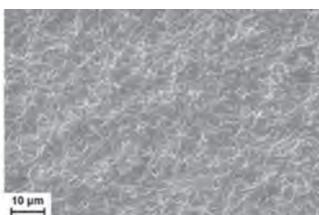
Оптимизированный состав растворов для печати является одним из ключевых компонентов 2D-печатных ЛФ. «Чернила» подразделяют на растворы с ФС (наиболее распространенный тип для струйной печати), (нано) суспензии и биофункциональные «чернила», используемые в клеточной инженерии. Кроме того, струйная печать может применяться

#### **А** G25 подложка

До печати

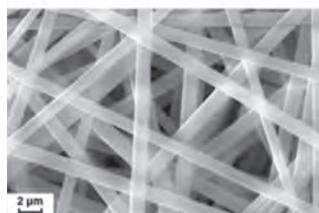
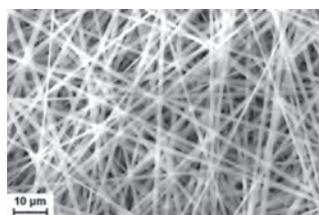


После печати

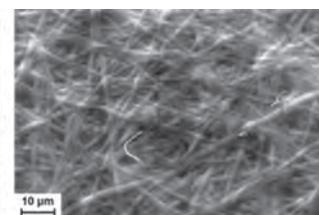


#### **Б** G20-PRX подложка

До печати



После печати



**РИС. 4.** Сканирующая электронная микроскопия шитых желатиновых подложек G25 (А) и желатиновых подложек с пироксикамом G20-PRX (В) до и после печати лидокаина гидрохлорида (3000х и 10 000х, сверху вниз) [15]

для формирования *in situ* твердых дисперсий, микрокапсул, сокристаллов или со-аморфных систем [6,14].

Свойства растворителя и растворенных ФС, ВВ и других добавок определяют вязкость и поверхностное натяжение растворов, которые являются критическими характеристиками для 2D-печати.

Дозировка напечатанной ЛФ напрямую зависит от концентрации ФС в растворе. Растворы на водной основе являются предпочтительными из-за их нетоксичной природы и пригодности для термоструйной и пьезоэлектрической печати. В водных растворах концентрацию водорастворимых ФС можно легко изменить, чтобы отрегулировать количество напечатанного ЛС. Однако многие ФС имеют определенные ограничения в растворимости. В отличие от термоструйной, пьезоэлектрическая печать применима для растворов с неводными растворителями, такими как этанол или диметилсульфоксид. Тем не менее использование органических растворителей должно быть ограничено, так как это требует удаления

остаточных растворителей после печати. Кроме того, растворители с низкой температурой испарения могут вызвать засорение сопла и повлиять на качество печати. Следовательно, концентрация растворов сильно зависит от используемого растворителя и/или добавления солюбилизующих сорастворителей. Для модификации вязкости используют глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли и гидроксипропилцеллюлозу, добавляя их в различные фармацевтические составы. Другие компоненты растворов включают красящие и маскирующие вкус ВВ, окончательный состав устанавливается на основе свойств ФС и требований системы печати. В целом получающийся состав 2D ЛФ отражен в табл. 2 [3,5,14,18].

### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ 2D-ПЕЧАТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Технологические свойства 2D-печатных ЛФ определяются тремя основными аспектами: пригодность ФС для печати, взаимодействие растворов с подложкой и параметры печати. Оптимизация параметров печати позволяет выполнить точную настройку напечатанной ЛФ в определенных пределах системы печати.

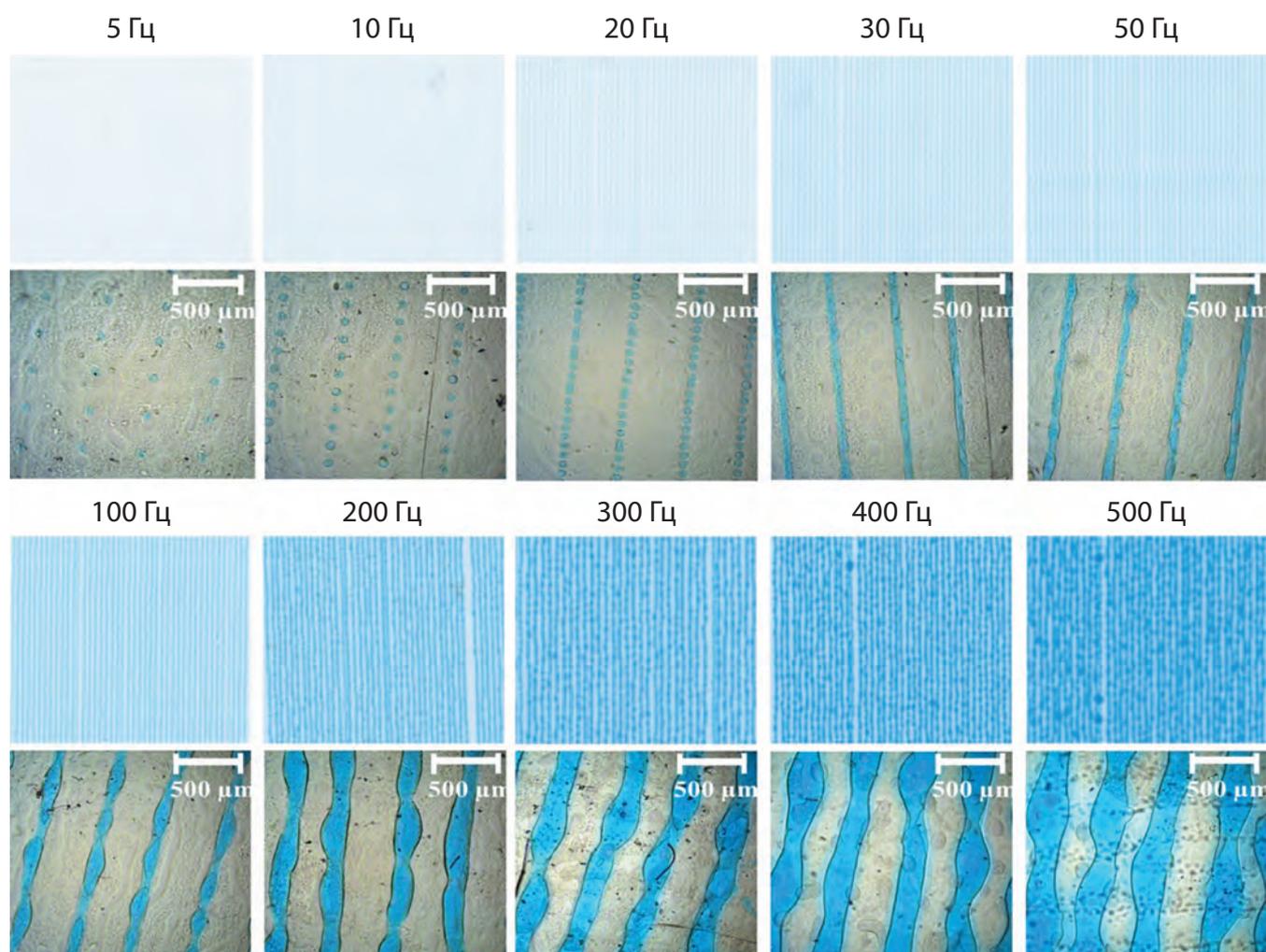
При использовании пьезоэлектрических систем печати геометрию и поведение капли возможно оптимизировать, регулируя приложенное напряжение, форму волны, частоту печати и/или температуру (рис. 5) [9,16].

Однако влияние этих параметров на характеристики растворов с ФС систематически не изучалось. Объем, скорость и угол траектории струйных капель напрямую зависят от диаметра сопла (обычно 30–60 мкм). Создание более мелких капель позволяет производить 2D-печатные пленки с более высоким разрешением. Струйная печать ограничена по объему наносимой капли 1 мкл с соответствующим

Таблица 2

#### ТИПИЧНЫЙ СОСТАВ 2D-ПЕЧАТНОЙ ОРАЛЬНОДИСПЕРГИРУЕМОЙ ПЛЕНКИ

Компоненты	Содержание
Фармацевтическая субстанция	5–30%
Водорастворимый полимер	45%
Пластификаторы	0–20%
Сорастворители	По требованию
Подсластители	3–6%
Стимулирующие слюноотделение ВВ	2–6%
Красители, ароматизаторы и т. д.	По требованию



**РИС. 5.** 2D-печать окрашенными растворами с разной частотой каплеобразования

диаметром приблизительно 12 мкм. В связи с этим основной проблемой, связанной с несоответствием качества печати, является засорение сопел. Для сравнения: разрешение печати флексографии составляет примерно 30–75 мкм. Точность осаждения растворов также определяется системой подачи подложки и общей конструкцией композиции (например, рисунком печати, разрешением, наложением).

Оценка пригодности для печати растворов основана на ее физических свойствах: вязкости, поверхностном натяжении и плотности. Эти свойства влияют на образование капель и стабильность струи [14,17].

В струйной печати оптимальная вязкость и поверхностное натяжение обеспечивают равномерное образование сферических

капель и осаждение растворов, избегая засорения сопел или нежелательного вытекания. Регулируя эти параметры, можно получить струйку капель растворов без хвостов и капель-сателлитов. При флексографической печати равномерный перенос растворов на подложку достигается с помощью вязких растворов или суспензий со значениями от 50 до 500 мПа·с.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАСТВОРОВ С ПОДЛОЖКОЙ

В 2D-печатных ЛФ, где растворы наносятся на несущую матрицу, физические взаимодействия их с подложкой влияют на собственный механизм сушки. Эти взаимодействия могут

быть классифицированы как распространение капель при ударе, формирование рисунка на непористых и пористых подложках и затвердевание капель. После выталкивания капли из печатающей головки контакт с подложкой обусловлен инерционным ударом и капиллярными силами [7]. Угол контакта капель определяет форму капли и напечатанный рисунок, вызванный слиянием капель. Таким образом, картина затвердевших частиц различается в зависимости от смачиваемости поверхности и гидродинамических течений. Внутри капли эти гидродинамические потоки, включая конвективный поток и поток Марагони на основе поверхностного натяжения, пытаются компенсировать испарение растворителя во время сушки. На смачиваемость подложки влияют ее шероховатость, поверхностная энергия и пористость (размер пор, объем и геометрия). Уменьшенное распределение по поверхности растворов наблюдается на пористых подложках, однако на однородных непористых материалах капли имеют тенденцию сливаться в более крупные шарики, а не образовывать однородный слой.

Гомогенный печатный рисунок получается при достаточном распределении растворенного вещества во время сушки. Качество печати ухудшается из-за чрезмерного и/или неравномерного распределения капель раствора на подложках. Согласно теории адсорбционной инфильтрации, локализацией капель можно управлять путем увеличения сродства растворов к подложке, что вызывает адсорбционное удержание капель на поверхности.

Слоистые системы производятся путем печати нескольких слоев краски друг на друге с промежуточной стадией сушки. Проблем с размазыванием и эрозией можно избежать, применяя системы печати со стационарными держателями подложек, путем отдельного затвердевания слоев (например, под действием УФ-облучения или термической обра-

боткой) и/или используя пористые подложки для увеличения абсорбционной способности. В 2D-печатных ЛФ проникновение растворов в пористые подложки способствует высокой точности дозирования. Когда раствор наносится на непроницаемые поверхности, слои краски объединяются вследствие повторного растворения, ресуспендирования или повторного плавления высушенных слоев после нанесения дополнительного слоя [18–20].

Подложки с покрытием обеспечивают дополнительную гибкость для настройки характеристик поверхностей печати. В некоторых исследованиях отмечают, что гидрофильное покрытие на пористой рисовой бумаге делает поверхность более гладкой, но покрытие распадается или растворяется после печати из-за попадания растворов в поверхностный слой. Кроме того, путем добавления слоев подложки и/или покрытия возможно изменить поведение высвобождения ФС.

Контроль характеристик кристаллического состояния напечатанных твердых частиц также имеет большое значение при разработке 2D ЛФ. Во время приготовления твердых дозированных ЛФ свойства подложек и взаимодействие растворов с ними влияют на затвердевание и кристаллизацию напечатанных ФС после испарения растворителя. Поэтому необходимы дополнительные исследования взаимодействия растворов, подложек и технологического процесса.

## QR-КОДИРОВАННЫЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Персонализированные 2D ЛФ сами по себе представляют очень перспективное направление фармацевтической технологии, однако существует множество актуальных концепций применения двумерной печати, расширяющих возможности лекарственного

обеспечения пациентов. Одной из таких технологий являются QR-кодированные интеллектуальные ЛФ.

QR-код – это двумерный вариант информации о кодировке штрих-кода, которую можно прочитать с помощью сканера, например смартфона с приложением считывания QR-кода. Данная концепция предусматривает совмещение индивидуализированных ЛС с кодированием информации в самой ЛФ, чтобы гарантировать правильное введение ЛП пациентом в нужное время. Вся необходимая информация может быть включена в QR-код в формате, установленном национальными органами. Возможная реализация идеи изображена на рис. 6 [8].

Реализация данной концепции осуществлена в некоторых исследованиях. В частности, в Университете Копенгагена и Университете Або получена 2D ЛФ в виде QR-кода,

содержащая галоперидол [8]. Однако внедрение в практику концепции имеет множественные сложности, например, легко подделать ЛФ, представленные в исследованиях, то есть распечатать QR-коды на обычном офисном принтере без ФС в растворах. К тому же внедрение подобного кодирования предполагает наличие электронных устройств, мобильных приложений, что не всегда осуществимо. Во время хранения возможно выцветание QR-кода или перенос красителя. Поэтому в дополнение к надлежащей упаковке для 2D-печатных ЛФ следует использовать устойчивые к воздействию света, влаги и температуры, но съедобные красители/пигменты. Несмотря на ограничения, 2D-печать развивается и оптимизируется, что в ближайшем будущем может позволить организовать производство инновационных ЛП для улучшения приверженности лечению пациентов [8,16].



РИС. 6. Графическое представление реализации идеи QR-кодированных ЛФ

## ВЫВОДЫ

2D-печать как метод изготовления персонализированных ЛС имеет большой потенциал развития в фармацевтической технологии, поскольку обладает рядом исключительных преимуществ, таких как простота и скорость изготовления, низкая стоимость оборудования, высокая точность дозирования, возможность комбинирования ФС в одной ЛФ. Процесс происходит таким образом, что после ввода в программное обеспечение принтера требуемых параметров необходимая доза может быть нанесена на подходящую для введения человеку подложку в течение нескольких минут. Однако производство ЛП – это сложный и регулируемый процесс, включающий ряд ключевых элементов, в том числе обеспечение стабильности, однородности дозирования, соответствие нормативной документации. Технологический процесс 2D-печати должен осуществляться в условиях надлежащей производственной практики (GMP) и иметь подходящее документальное сопровождение и условия производства. Ключевые этапы процесса 2D печати необходимо рассмотреть и скорректировать в рамках этих производственных структур и требований нормативной документации.

## 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. Ahmed R. Effects of different polymers on thermal inkjet printing of oral thin films: a novel approach. – 2018.
4. Alomari M., Mohamed F.H., Basit A.W. et al. Personalised dosing: printing a dose of one's own medicine // International journal of pharmaceuticals. – 2015. – Т. 494. – №2. – С. 568–577.
5. Boehm R.D., Miller P.R., Daniels J. et al. Inkjet printing for pharmaceutical applications // Materials Today. – 2014. – Т. 17. – №5. – С. 247–252.
6. Daly R., Harrington T.S., Martin G.D. et al. Inkjet printing for pharmaceuticals – A review of research and manufacturing // International journal of pharmaceuticals. – 2015. – Т. 494. – №2. – С. 554–567.
7. Derby B. Inkjet printing of functional and structural materials: fluid property requirements, feature stability, and resolution // Annual Review of Materials Research. – 2010. – Т. 40. – С. 395–414.
8. Edinger M., Bar-Shalom D., Sandler N. et al. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing // International journal of pharmaceuticals. – 2018. – Т. 536. – №1. – С. 138–145.
9. Eleftheriadis G.K., Monou P.K., Bouropoulos N. et al. In Vitro Evaluation of 2D-Printed Edible Films for the Buccal Delivery of Diclofenac Sodium // Materials. – 2018. – Т. 11. – №5. – С. 864.
10. Genina N., Fors D., Palo M. et al. Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates – Effect of print density in inkjet printing // International journal of pharmaceuticals. – 2013. – Т. 453. – №2. – С. 488–497.
11. Goodall S., Chew N., Chan K. et al. Aerosolization of protein solutions using thermal inkjet technology // Journal of aerosol medicine. – 2002. – Т. 15. – №3. – С. 351–357.
12. Hirshfield L., Giridhar A., Taylor L.S. et al. Dropwise additive manufacturing of pharmaceutical products for solvent-based dosage forms // Journal of pharmaceutical sciences. – 2014. – Т. 103. – №2. – С. 496–506.

13. Janßen E.M., Schliephacke R., Breitenbach A. et al. Drug-printing by flexographic printing technology – A new manufacturing process for orodispersible films // *International journal of pharmaceutics*. – 2013. – T. 441. – №1–2. – С. 818–825.
14. Palo M. et al. Design and development of personalized dosage forms by printing technology. – 2017.
15. Palo M., Kogermann K., Laidmäe I. et al. Development of oromucosal dosage forms by combining electrospinning and inkjet printing // *Molecular pharmaceutics*. – 2017. – T. 14. – №3. – С. 808–820.
16. Preis M., Breitzkreutz J., Sandler N. Perspective: concepts of printing technologies for oral film formulations // *International journal of pharmaceutics*. – 2015. – T. 494. – №2. – С. 578–584.
17. Scoutaris N., Ross S., Douroumis D. Current trends on medical and pharmaceutical applications of inkjet printing technology // *Pharmaceutical research*. – 2016. – T. 33. – №8. – С. 1799–1816.
18. Thabet Y., Breitzkreutz J. Printing pharmaceuticals by inkjet technology: Proof of concept for stand-alone and continuous in-line printing on orodispersible films // *Journal of manufacturing processes*. – 2018. – T. 35. – С. 205–215.
19. Vakili H., Kolakovic R., Genina N et al. Hyperspectral imaging in quality control of inkjet printed personalised dosage forms // *International journal of pharmaceutics*. – 2015. – T. 483. – №1–2. – С. 244–249.
20. Wickström H., Palo M., Rijckaert K. et al. Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing // *European journal of pharmaceutical sciences*. – 2015. – T. 75. – С. 91–100.

---



---

## FEATURES OF TWO-DIMENSIONAL PRINTING OF MEDICAL FORMS IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

**K.V. Alekseev<sup>1,3</sup>, E.V. Blynskaya<sup>1</sup>, S.V. Tishkov<sup>1</sup>, V.K. Alekseev<sup>1</sup>, A.A. Ivanov<sup>1</sup>, S.V. Minaev<sup>1</sup>, S.E. Kondakov<sup>3</sup>, E.S. Ihalainen<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Medical University «REAVIZ», Moscow, Russia

<sup>4</sup> Military medical academy named after S.M. Kirov, Sankt-Peterburg, Russia

*This review of the literature discusses the main technological methods used in the two-dimensional printing method. The varieties of inkjet and rotational printing technologies are presented, the features, advantages and disadvantages of various types of two-dimensional printing, for example, continuous inkjet printing or printing on demand. The features of the production and use of 2D-printed dosage forms (oral dispersible, mucoadhesive films, etc.) are shown. Examples of the substrates used and the technology of their production with given characteristics, as well as the requirements and formulations of the solutions used in printing with pharmaceutical substances are given. The prospects for the development of 2D-printing technology and the possibilities of its application, in particular in the form of QR-coded dosage forms, are set forth.*

**Keywords:** two-dimensional printing of dosage forms, inkjet printing, rotary printing, oral-dispersible films

УДК 614.27:615.01

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.22.25.006>

## ПРИВЕДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ В СООТВЕТСТВИЕ С ТРЕБОВАНИЯМИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

**А.А. Таубэ**, канд. фарм. наук, доцент кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), г. Санкт-Петербург, [aleksandra.taube@pharminnotech.com](mailto:aleksandra.taube@pharminnotech.com)

**А.Ю. Левашова**, магистрант кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), г. Санкт-Петербург, [arina.levashova@inbox.ru](mailto:arina.levashova@inbox.ru)

В настоящий момент фармацевтический рынок плавно переходит от обращения лекарственных средств по национальным требованиям к общему рынку Евразийского экономического союза (ЕАЭС). До 31 декабря 2020 года заявитель может зарегистрировать ЛП как по национальным требованиям, так и по правилам ЕАЭС. Все регистрационные досье (РД) на ЛП, которые зарегистрированы до 31 декабря 2020 года, должны быть приведены в соответствие с требованиями ЕАЭС до 31 декабря 2025 года. В статье проведен анализ процедур регистрации и нормативных документов, разъясняющих требования, предъявляемые к оформлению и содержанию РД, который облегчит держателям регистрационных удостоверений (ДРУ) процесс приведения РД в соответствие с требованиями ЕАЭС. Таким образом, в ходе анализа были выявлены документы, необходимые для добавления в РД при его приведении в соответствие с правилами ЕАЭС в модулях 1–5 ОТД.

**Ключевые слова:** лекарственный препарат, лекарственное средство, регистрация, Евразийский экономический союз, общий рынок лекарственных средств, регистрационное досье, общий технический документ, держатель регистрационного удостоверения

Одной из функций, которые составляют основу государственного регулирования лекарственных средств, является регистрация. Регистрация лекарственного препарата (ЛП) – процесс получения разрешения для медицинского применения ЛП, осуществляемый в соответствии с действующим законодательством. «Для государственной регистрации ЛП заявитель представляет в соответствующий уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий государственную регистрацию лекарственных препаратов, заявление о государственной регистрации лекарственного препарата, а также в порядке, установленном соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, необходимые документы, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат» [1]. В соответствии со ст. 18 п. 3 [1], регистрационное досье (РД) на ЛП для медицинского применения предоставляется в форме общего технического документа (ОТД, СТД). Принцип документирования закреплен во всех надлежащих практиках. Документирование является отличным способом самоанализа. Исчерпывающее документирование всегда требуется для аудиторского и инспектирую-

щего контроля. В отличие от инспекционных целей, для целей регистрации и экспертизы исчерпывающее документирование не требуется. В регистрационное досье (РД) включаются не все документы, составление которых предусмотрено Правилами надлежащих практик, называемых GxP.

Одним из главных положений Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС от 23 декабря 2014 года является плавный переход регистрации лекарственных средств от национальных требований к наднациональным требованиям ЕАЭС. Для решения данной задачи было принято Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [4], которое станет обязательным для всех государств – членов ЕАЭС с 1 января 2021 года. До 31 декабря 2020 года зарегистрировать ЛП можно как по национальным требованиям, так и по правилам ЕАЭС. С 1 января 2021-го – только по законодательству ЕАЭС, но зарегистрированные ранее по национальным правилам будут обращаться до окончания действия регистрационного удостоверения (но не позднее 31 декабря 2025 года) на территории страны, по правилам которой они зарегистрированы. Соответственно, все РД на ЛП, которые зарегистрированы до 31 декабря 2020 года, должны быть приведены в соответствие с требованиями ЕАЭС до 31 декабря 2025 года. Предусмотрены две процедуры регистрации в рамках Европейского экономического союза для новых ЛП, которые не зарегистрированы в ЕАЭС. Одна из них – процедура взаимного признания, когда последовательно подается ЛП на регистрацию в несколько государств, сначала в референтное государство, а затем – в государства признания (по желанию можно зарегистрировать только в референтном государстве). Другая – децентрализованная процедура регистрации, когда идет одновременная подача РД на ЛП

в нескольких странах с выбором референтного государства.

Для лекарственных препаратов, которые зарегистрированы в государствах ЕАЭС по национальным требованиям, предусмотрена процедура приведения документов РД в соответствие с требованиями ЕАЭС, внесение изменений в РД и подтверждение регистрации. В связи с этим возникает ряд проблем, в том числе таких, как покупка или создание программного обеспечения XML для формирования электронного общего технического документа (эОТД, eCTD) [5, 6], повторное прохождение клинических и доклинических исследований, для решения которых возникает необходимость разработки и принятия организационно-управленческих решений как на уровне различных отделов (например, отдела регистрации), так и на уровне высшего руководства компании.

Для российских фармацевтических компаний усложняют данный переход регистрации новые нормативно-правовые акты, согласно которым будет осуществляться обращение лекарственных препаратов. Поиск несоответствий и различий между ЕАЭС и РФ занимает достаточное количество времени, ведь необходимо не только выявить отличия в правилах ЕАЭС, но и применить правила, устранить несоответствия в своей компании.

**Целью** настоящего исследования явился анализ документов регуляторных органов для разрешения проблем, которые могут возникнуть у ДРУ в процессе приведения РД на зарегистрированные ЛП в соответствие с правилами ЕАЭС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным методом, используемым в данной исследовательской работе, является сравнительный анализ процедур регистрации между Российской Федерацией, Евразийским

экономическим союзом, а также Европейским союзом (ЕС). В процессе данного анализа были выявлены как основные отличия, так и определенные сходства в процедурах, что послужило отправной точкой в поиске проблем, которые могут возникнуть у производителей фармацевтических средств в процессе обязательной перерегистрации по требованиям ЕАЭС.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ДРУ необходимо провести работу до 31 декабря 2025 года по предоставлению РД в формате общего технического документа (ОТД) ЕАЭС в уполномоченные органы государств – членов ЕАЭС. При приведении документов в соответствие с требованиями Союза заявитель может одновременно внести изменения в регистрационное досье. Длительность данной процедуры составляет не более 100 календарных дней. Заявитель самостоятельно выбирает референтное государство, далее в государстве признания приводит регистрационное досье в соответствие по типу взаимного признания. Необходимые документы [4]: заявление на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа по форме согласно приложению № 2; государственные пошлины в порядке, установленном в референтном государстве и государстве признания; РД (модули 1–3) в электронном виде. Модуль 1 предоставляется на бумажном носителе, в случае если препарат предназначен для обращения на территории государства-члена, в котором он был зарегистрирован, и модули 4–5 (без обязательного их приведения в соответствие с требованиями Союза к оформлению отчетов о доклинических исследованиях и клинических исследованиях). План управления рисками, основное досье (мастер-файл) производственной площадки (производственных площадок) и мастер-файл по фармаконадзору предоставляются также

в электронном виде. При проведении экспертизы регистрационного досье в рамках его приведения в соответствие с требованиями Союза переоценка соотношения «польза – риск» не проводится [4]. Исключение могут сделать лишь для тех случаев, если данный препарат в будущем будет заявлен на регистрацию по процедуре взаимного признания в государствах-членах, в которых он не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу, или до 31 декабря 2020 года после приведения его регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза.

Кроме значительных изменений в процедуре регистрации и проведении экспертизы качества, существенные изменения также коснулись структуры РД. Расширились требования к оформлению досье и к его содержанию. Содержание ОТД РФ и ЕАЭС значительно отличаются. Так, к примеру, административная часть досье ЕАЭС не относится к ОТД, в отличие от РФ. А также в ОТД РФ не входят содержание и введение в ОТД, обзоры и резюме по доклиническим и клиническим исследованиям. Отличия в процедурах регистрации ЛП в Российской Федерации, Европейском союзе и Евразийском экономическом союзе обусловлены тем, что Российская Федерация – это отдельное государство, которое имеет свои собственные уполномоченные органы, каждый из которых выполняет определенную роль в процессе регистрации. Что касается ЕС и ЕАЭС, то это союзы нескольких стран, поэтому процесс регистрации отличается в зависимости от выбранной процедуры. Таким образом, получается, что при децентрализованной процедуре или по процедуре взаимного признания как в ЕС, так и в ЕАЭС уполномоченным регистрационным органом служит национальное агентство (в ЕС) или уполномоченный орган государства-члена (в ЕАЭС). Кроме того, в ЕС существует централизованная процедура, в отличие от ЕАЭС. Продолжительность процедуры регистрации ЛП в РФ

составляет 160 рабочих дней. А в ЕС и ЕАЭС сроки регистрации сроки одинаковые и составляют при децентрализованной процедуре 210 рабочих дней, а при процедуре взаимного признания – 90 рабочих дней. При регистрации по правилам ЕАЭС и ЕС необходимо более тщательно относиться к пострегистрационным исследованиям лекарственного препарата, нежели в РФ, так как они не в каждом случае могут выдавать бессрочное удостоверение по истечении пятилетнего срока действия РУ.

Расширился круг субъектов обращения лекарственных средств, участвующих в осуществлении государственной регистрации. Субъектами обращения лекарственных средств, участвующими в осуществлении государственной регистрации в рамках ЕАЭС, являются: Евразийская экономическая комиссия; уполномоченные (регуляторные) органы государств – членов ЕАЭС, в том числе Министерство здравоохранения Российской Федерации; экспертные учреждения государств-членов, в частности ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России.

Формы заявлений на регистрацию между РФ и ЕАЭС также отличаются: у РФ форма едина вне зависимости от вида препарата, а у ЕАЭС форма содержит различные сведения в зависимости от вида препарата. В Российской Федерации заявление включает минимально необходимый объем сведений, позволяющих впоследствии сформировать регистрационное удостоверение и выпустить препарат в обращение, а в Евразийском экономическом союзе заявление содержит значительное количество дополнительных сведений административного характера, отвечающих за безопасность препарата при обращении во всех государствах-членах.

Так, например, по правилам ЕАЭС [4] на бумажном носителе предоставляется только модуль 1 (административная информация) регистрационного досье на лекарственный

препарат. Основное досье, модули 2–5, предоставляются только на электронном носителе в соответствии с требованиями [4] к структуре электронного досье, что для Российской Федерации является абсолютным новшеством, потому что в РФ досье подается полностью как в электронном виде, так и в бумажном [1]. Данный факт может стать провальным для заявителей, у которых есть только одна попытка исправить ошибки в рамках дополнительного запроса, тогда как в России число дополнительных запросов было неограниченным. А в процедуре ЕАЭС предусмотрен всего один запрос на этапе оценки полноты и достоверности (валидации) регистрационного досье на препарат и еще один дополнительный запрос – в процессе экспертизы. При всем этом заявитель ограничен сроком на предоставление ответа в 90 календарных дней. Если ответ не будет предоставлен или окажется неверным, на этапе валидации досье заявление будет отклонено в установленном порядке. Повторная подача РД в регуляторный орган законодательно не ограничена. При отказе в рассмотрении документов госпошлина сгорает, и в случае повторной подачи потребует повторная ее оплата.

Согласно [4], существует возможность подачи упрощенного РД для некоторых видов лекарственных препаратов. Для растительных и гомеопатических ЛС существует возможность подачи упрощенного вида досье. Также есть особые требования к препаратам с хорошо изученным медицинским применением [4].

Различия в структуре РД представлены на схеме. Согласно схеме, содержание ОТД РФ имеет 4 раздела, тогда как ОТД ЕС и ЕАЭС имеют по 5 модулей, которые схожи друг с другом содержанием и наименованием, потому что за основу структуры РД ЕАЭС была положена Директива 2001/83/ЕС [7]. В структуре ОТД Российской Федерации всего 4 раздела и 58 подразделов, тогда как

в ЕАЭС – 5 модулей, которые содержат в себе 91 подраздел, что требует основательного изучения состава досье по ЕАЭС для того, чтобы корректно дополнить ОТД недостающими документами для приведения препарата в соответствие с правилами Союза. Модуль 1 РД ЕАЭС схож с 1-м разделом досье РФ, но содержит больше пунктов. Значительные изменения связаны появлением нового модуля 2 «Резюме общего технического документа» в ЕАЭС, который включает краткую информацию по доклиническим и клиническим исследованиям, а также по качеству. Информация должна отражать обобщенные фактические данные модулей 3–5. Модуль 3 ОТД ЕАЭС схож со 2-м разделом досье РФ, но содержит большее количество документации. Модули 4–5 досье Союза включают результаты доклинических и клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата человеком.

В Российской Федерации наличие доклинических и клинических исследований ЛП является обязательным при подаче РД [8].

Но для воспроизведенных ЛП (кроме биологических), которые находятся на рынке более двадцати лет, производитель вместо отчетов по доклиническим и клиническим исследованиям может прикладывать обзоры научных работ, а также опыт их пострегистрационного применения. Кроме того, при регистрации воспроизведенных ЛП допускается прикладывать вместо отчетов производителей лекарственных препаратов о доклинических исследованиях обзоры научных работ на основе референтного препарата, а вместо отчетов по клиническим исследованиям – исследования биоэквивалентности [1]. Но данный отчет не требуется прикладывать в соответствии со ст. 18 федерального закона №61-ФЗ [1] при соблюдении определенных условий.

В ЕАЭС при регистрации ЛП тоже необходимо проведение доклинических и клинических исследований. Так же как и в РФ, в ЕАЭС существует упрощенный вариант подачи комплекта документов по клинике, например, исследования биоэквивалентности не требуются для определенных лекарственных



**СХЕМА.** Структура регистрационного досье (ОТД, СТД) на лекарственный препарат в РФ, странах ЕАЭС и ЕС

препаратов [7]. Для остальных ЛП доклинические исследования должны соответствовать GLP (Good laboratories practice) ЕАЭС, а клинические исследования – GCP (Good clinical practice) ЕАЭС. Доклинические и клинические исследования ЛП, которые были проведены в государствах, не входящих в Союз, рассматриваются в процессе экспертизы препаратов, если данные исследования проведены и описаны в отчете о доклинических и клинических исследованиях в соответствии с требованиями GLP и GCP, а также требованиями ЕАЭС (или не ниже) [4]. В РД для гомеопатических препаратов модули 4 и 5 отсутствуют, а модули 1–3 необходимо прикладывать, но не в полном объеме.

Таким образом, в ходе анализа были выявлены следующие документы, необходимые для добавления в РД при его приведении в соответствие с правилами ЕАЭС.

#### **Модуль 1. Административная информация**

- проект общей характеристики лекарственного препарата;
- письмо держателя мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию (АФС) с обязательством сообщать о любых изменениях как производителю препарата, так и уполномоченному органу государства-члена, прежде чем какие-либо существенные изменения будут внесены;
- GMP-сертификат, выданный по правилам ЕАЭС;
- письмо уполномоченного лица по качеству о соответствии условий производства заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС;
- сведения о претензиях в отношении качества ЛП за последние 3 года;
- согласие заявителя на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям Правил GMP ЕАЭС;
- копия досье производственной площадки;

- схема этапов производства с указанием всех производственных площадок, задействованных в процессе производства и контроля качества ЛП;
- краткие резюме о специалистах, которые подготовили резюме по качеству, доклиническим и клиническим данным;
- письмо о том, что ДРУ имеет квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор на территории государства – члена ЕАЭС;
- план управления рисками на препарат в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС.

#### **Модуль 2. Резюме общего технического документа**

Семь подразделов, которые необходимо приложить в соответствии с Приложениями № 1 и № 5 [4], полностью отсутствуют в РФ.

#### **Модуль 3. Качество**

- спецификации и их обоснования, относящиеся к препарату;
- резюме об испытаниях стабильности и заключение;
- программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности;
- производственные помещения и оборудование;
- оценка безопасности относительно посторонних агентов;
- региональная информация;
- копии использованных литературных источников.

В данном модуле необходимо доработать следующие документы:

- описание фармацевтической разработки препарата.

#### **Модуль 4. Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях**

- копии литературных источников.

### Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях

- перечень всех клинических исследований в виде таблицы;
- отчеты о биофармацевтических исследованиях;
- отчеты о пострегистрационном опыте применения;
- индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов;
- копии литературных источников.

После приведения документов регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС, если лекарственный препарат был зарегистрирован в трех государствах 5 лет и более, выдается бессрочное регистрационное удостоверение. Если же лекарственный препарат был зарегистрирован в трех государствах менее 5 лет, то выдается регистрационное удостоверение на 5 лет, а затем должна быть проведена процедура перерегистрации.

### ВЫВОДЫ

В связи с переходом рынка ЛП от национальных требований к наднациональным у ДРУ появляется возможность обращения ЛП на общем рынке ЕАЭС.

При приведении РД в соответствие с требованиями ЕАЭС держатель регистрационного удостоверения должен учитывать следующее:

1. Необходимость актуализации документации по требованиям ЕАЭС.
2. Отсутствие подачи РД на бумажном носителе, кроме 1-го модуля.
3. Возможность упрощенного РД на препарат при подаче его на регистрацию/перерегистрацию.
4. Возможность научного консультирования у уполномоченного органа государства – члена ЕАЭС.

5. Экспертиза по соотношению «польза – риск» при приведении РД в соответствие с требованиями ЕАЭС не требуется.

6. Возможность внесения изменений в РД перед подачей его в уполномоченный орган референтного государства.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ.
2. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (заключено в г. Москве 23.12.2014).
3. Цындымеев А.Г., Ягудина Р.И., Абдрашитова Г.Т., Крупнов П.А. Совершенствование системы регистрации лекарственных средств в Российской Федерации // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017, №2 (19), с. 284–287.
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 (ред. от 14.06.2018) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd\\_21112016\\_78](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78) (доступ: 23.01.2020).
5. Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Кошечкин К.А. Переход к электронной регистрации лекарственных средств для единого фармацевтического рынка Евразийского экономического союза // Ремедиум, 2017, №6, с. 42–46.
6. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30 июня 2017 г. №79 «О Требованиях к электронному виду заявлений и документов регистрационного досье, представляемых при осуществлении регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения». URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01414223/clcd\\_04072017\\_79](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01414223/clcd_04072017_79) (доступ 23.01.2020).

7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use // Official Journal of the European Union. L. 311, 28.11.2001, p. 67.
8. Романов Б.К., Сакаева И.В., Бунятыян Н.Д., Васильев А.Н., Бондарев В.П. и др. Алгоритм оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов // Российский медицинский журнал. 2015, №21 (5), с. 43–47.

---

---

## BRINGING THE REGISTRATION DOSSIER FOR A MEDICINAL PRODUCT INTO COMPLIANCE WITH THE REQUIREMENTS OF THE EURASIAN ECONOMIC UNION

**A.A. Taube, A.Y. Levashova**

*St. Petersburg University of Chemistry and Pharmacy, Saint Petersburg, Russia*

*At the moment, the pharmaceutical market is gradually moving from the circulation of medicines according to national requirements to the common market of the Eurasian Economic Union (EAEU). All registration dossiers (RD) on the drugs must be brought into compliance with the requirements of the EAEU by 31 December 2025. The analysis of registration procedures and regulatory documents that explain the requirements for RD design and content allowed us to prepare recommendations for holders of registration certificates to bring the RD in line with the requirements of the EAEU. Documents were identified that are necessary for adding to the RD when it is brought into compliance with the rules of the EAEU In modules 1-5 of the CTD.*

**Keywords:** drug, medicine, registration, marketing authorization, Eurasian Economic Union, general pharmaceutical market, registration dossier, common technical document, holder of the registration certificate

УДК 615.12+615.07

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.17.53.007>

## РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА СОСТАВЛЕНИЯ СТАНДАРТНОЙ ОПЕРАЦИОННОЙ ПРОЦЕДУРЫ (СОП) В УСЛОВИЯХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕК

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

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

**Е.А. Лукша**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России), г. Омск, [chem68@mail.ru](mailto:chem68@mail.ru)

**М.А. Шмальц**, студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России), г. Омск, [dr.orangebrains@gmail.com](mailto:dr.orangebrains@gmail.com)

---

В статье представлен алгоритм создания стандартной операционной процедуры (СОП) для аптечных организаций, осуществляющих контроль качества изготовленных лекарственных препаратов. Актуальность разработки СОПов определена внедрением международных отраслевых стандартов в фармацевтическую деятельность. С целью обеспечения единообразия системы документации аптечной организации предложена общая структура стандартной операционной процедуры для контроля качества лекарственных форм, изготовленных в аптеке. Приведены основные этапы разработки СОП, даны рекомендации по оформлению документа, его актуализации, внесению изменений и дополнений. Разработка шаблонов стандартных операционных процедур позволит аптекам создавать собственные СОПы,

учитывающие особенности конкретной организации.

**Ключевые слова:** стандартная операционная процедура, контроль качества, аптечная организация

Одной из приоритетных задач отечественного здравоохранения является повышение качества и доступности медицинской помощи, что предусматривает в том числе доступность лекарственного обеспечения. Наблюдаемая в настоящее время тенденция по сокращению численности производственных аптечных организаций не способствует решению этой задачи.

Производственные аптеки являются необходимым звеном системы лекарственного обеспечения, поскольку позволяют удовлетворить потребности здравоохранения

в лекарственных формах, не имеющих промышленных аналогов, обеспечить индивидуальное дозирование лекарственных веществ, а также изготовить лекарственные формы без консервантов и других неиндифферентных добавок [1,4].

Аптеки, занятые изготовлением лекарственных препаратов, имеют ряд нерешенных проблем, прежде всего это вопросы организационно-правового (законодательного) характера. Действующие в настоящее время федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и правила GMP ГОСТ Р 52249–2009 устанавливают высокие требования к персоналу, помещениям и оборудованию производственных аптек, к изготовлению лекарственных препаратов и к системе контроля их качества, а также к документации, которая ведется в аптечной организации. Другим документом, регламентирующим деятельность аптечных организаций, является Приказ МЗ РФ №647н от 31.08.2016 «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения». Этот документ определяет переход аптечных организаций на стандарты GPP (Good Pharmacy Practice) [2]. В соответствии с этой концепцией, вся деятельность аптечных организаций рассматривается как набор процессов, которые должны быть подробно описаны во внутренних контролируемых документах с конкретизацией последовательности действий при выполнении какой-либо работы, в так называемых СОПах – стандартных операционных процедурах.

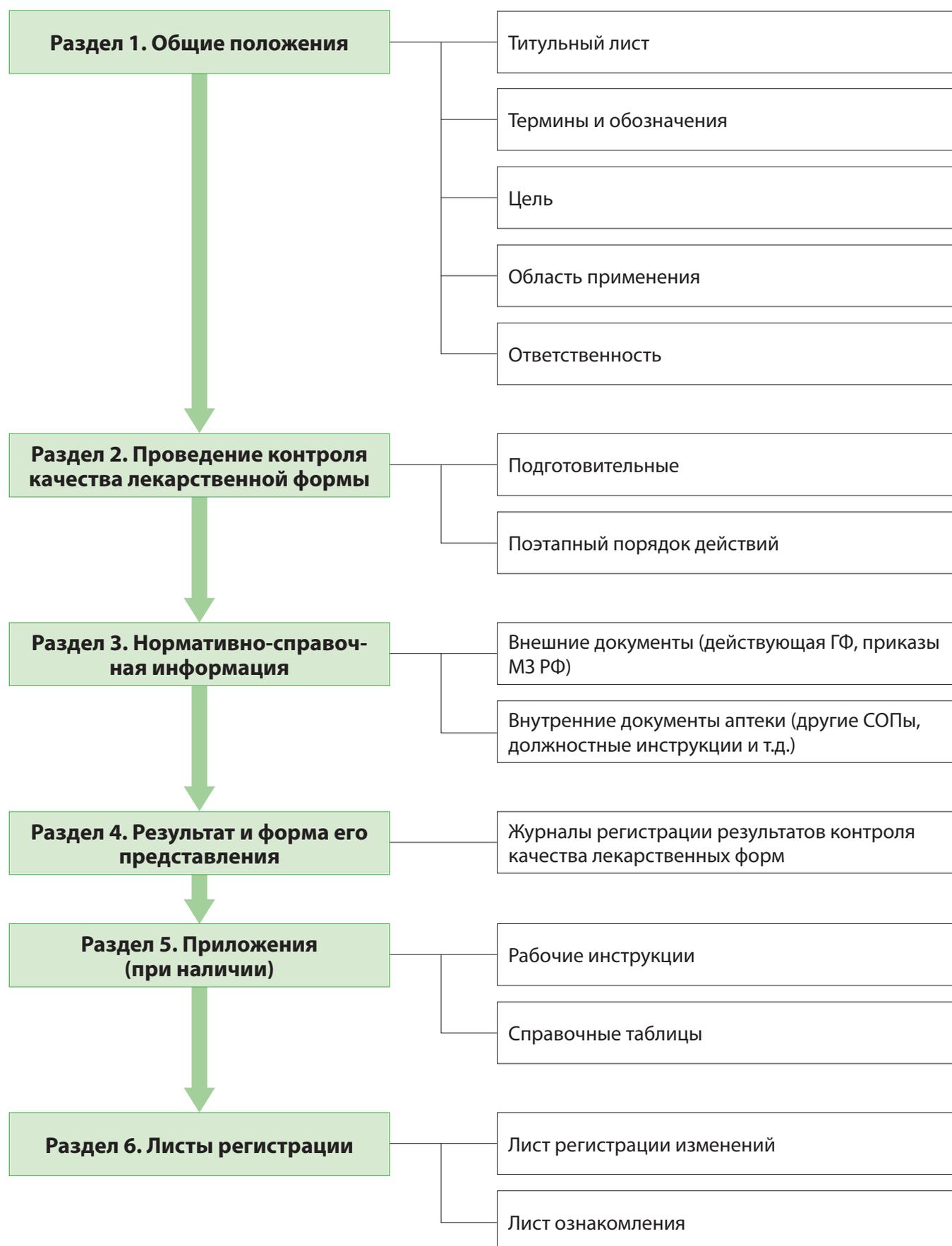
Таким образом, производственные аптеки, как правило, имеющие незначительный штат сотрудников, должны выполнять не только свои основные обязанности по изготовлению и контролю качества лекарственных форм, но и заниматься разработкой целого ряда документов системы менеджмента качества.

В связи с этим актуальной является разработка шаблонов СОПов, которые позволяют

сотрудниками производственных аптек использовать их в качестве образца при разработке собственных документов.

В настоящее время разработано достаточно большое количество СОПов, описывающих деятельность аптек при заказе и приемке товарно-материальных ценностей, при работе с покупателями, реализации товара, по охране труда. Раздел деятельности аптечных организаций по контролю качества изготовленных лекарственных форм освещен недостаточно. Контроль качества лекарственных форм промышленного производства и лекарственных форм, изготовленных в аптеке, существенно различается. На промышленные лекарственные формы разработаны фармакопейные статьи, которые фактически являются законодательно утвержденными методиками контроля качества лекарственной формы или субстанции. Разработка СОПов, описывающих процедуру контроля качества лекарственных форм, изготовленных в аптеке, сопряжена с рядом трудностей. В аптеке провизор-аналитик должен самостоятельно разрабатывать методики анализа лекарственных форм, руководствуясь действующей Государственной фармакопеей и другими нормативно-правовыми актами. При этом необходимо учитывать материальное и техническое оснащение аптеки, которое, как правило, значительно ограничивает возможность использования ряда фармакопейных методов анализа.

Таким образом, стандартные операционные процедуры, разработанные для производственных аптек, также будут являться документами, содержащими поэтапные инструкции выполнения анализа изготовленной лекарственной формы. СОПы должны сделать процесс контроля качества препаратов в аптеке последовательным, согласованным, предсказуемым и воспроизводимым. Необходимо, чтобы СОПы были составлены по стандартной схеме, однозначно, четко, так, чтобы сотрудники аптеки, в том числе и вновь принятые,



**РИС. 1.** Содержание разделов СОП по контролю качества лекарственных форм, изготовленных в производственных аптеках

могли легко ориентироваться и выполнять анализ, не прибегая к помощи коллег.

В связи с вышесказанным целью работы является разработка алгоритма составления стандартной операционной процедуры (СОП) в условиях производственных аптек.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Алгоритм составления СОП по контролю качества лекарственных форм, изготовленных в производственных аптеках, разработан в соответствии с действующей нормативной документацией, регламентирующей деятельность аптечных организаций [2,3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом при разработке СОП на любые виды деятельности является определение ее структуры, формы, порядка согласования, утверждения, внесения изменений и дополнений, актуализации, отмены. При первом внедрении СОП присваивается номер версии 1, при последующих изменениях номер версии увеличивается.

При оформлении СОП необходимо разработать структуру документа, которая может быть представлена в следующем виде (рис. 1):

### Раздел 1. Общие положения

Оформление подраздела «Титульный лист»

Титульный лист документа может содержать графы, представленные в табл. 1.

Каждой СОП присваивается уникальный код:

**СОП-XX.YY,**

где СОП – комбинация букв, определяющая тип документа (сокращение от «Стандартная операционная процедура»); XX – комбинация цифр, определяющая сферу применения документа (например, 01 – СОП, описывающие анализ воды очищенной и/или воды для инъекций; 02 – СОП, описывающие анализ глазных капель; 03 – СОП, описывающие анализ жидких лекарственных форм; 04 – СОП, описывающие анализ концентрированных растворов); YY – порядковый номер документа в классификационной группе.

Разработанный СОП необходимо актуализировать. Актуализация СОП, как правило, проводится каждые три года [5]. После

Таблица 1

### ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ СОП

Название СОП: _____	
Наименование аптечной организации _____	
Код (номер) документа: <b>СОП-XX.YY</b> Версия №	
Составил: Провизор-аналитик _____ Ф.И.О.	Утвердил: Руководитель _____ Ф.И.О.
_____ подпись	_____ подпись
Документ введен в действие: «___» _____ 20___ г.	Документ актуализирован: «___» _____ 20___ г.

актуализации делается отметка на титульном листе (дата, подпись проводившего актуализацию) оригинала и копий документа.

#### *Оформление подраздела «Цель»*

Указать основную цель использования процедуры. Например: стандартизация процедуры контроля качества воды очищенной.

*Оформление подраздела «Ответственность»*

Указать должности работников, ответственных за выполнение разрабатываемой СОП. При необходимости указать требуемый уровень компетентности исполнителя (ей), условия предварительной подготовки. Указать лицо, ответственное за контроль выполнения процедуры. При необходимости указать должностное лицо, ответственное за своевременный пересмотр и актуализацию текста СОП.

*Оформление подраздела «Термины и обозначения»*

Указать все термины, которые необходимы исполнителю СОП для правильного толкования текста СОП. Особое внимание уделить специальным терминам, привести их четкие и краткие определения. Расшифровать специфические сокращения и/или аббревиатуры. Проверить согласованность терминов и определений в разрабатываемой СОП с другими документами системы качества аптеки.

*Оформление подраздела «Область применения»*

Раздел может содержать сведения о месте выполнения процедуры и описание ситуаций, в которых она выполняется. Кроме того, в этом разделе должны быть указаны виды лекарственных форм, контроль качества которых описан в данной процедуре.

## **Раздел 2. Проведение контроля качества лекарственной формы**

*Оформление подраздела «Подготовительные мероприятия»*

Перечислить лабораторную посуду и вспомогательные материалы, необходимые для

выполнения контроля качества одной лекарственной формы. Указать все необходимые реактивы и их количество для выполнения одного анализа. В случае необходимости указать процедуру подготовки приборов и оборудования, указать условия их эксплуатации. Описать процедуру отбора пробы лекарственной формы для контроля качества.

*Оформление подраздела «Поэтапный порядок действий»*

Поэтапно, в четкой последовательности, исчерпывающе и реально описать действия, которые должны быть выполнены при контроле качества лекарственной формы, указанной в наименовании СОП.

Описание действий целесообразно разделить на несколько основных частей:

- В соответствии с действующим законодательством подробно описать все виды контроля, которым должна подвергаться лекарственная форма, указанная в наименовании СОП.
- В случаях, когда химический контроль является обязательным, выполнить предварительные расчеты необходимого количества лекарственной формы, которое будет использовано для проведения анализа. При этом необходимо учитывать чувствительность проводимых реакций, нормы допустимых отклонений, предусмотреть необходимость дальнейшего отпуска данной лекарственной формы клиенту аптеки. Также необходимо провести предварительные расчеты объема титрованного раствора, который будет затрачен на титрование навески исследуемой лекарственной формы. В данном разделе возможно составление химических уравнений, лежащих в основе проводимых реакций, расчет факторов эквивалентности, титров титрантов для определяемых веществ.
- Подробно и постадийно описать выполнение основных операций по контролю качества лекарственной формы: определение

подлинности входящих ингредиентов и их количественного содержания.

- Заключительные операции (оценка качества лекарственной формы).

При описании всех этапов контроля качества лекарственных форм обязательно должны быть указаны требования безопасности выполняемых работ или ссылки на соответствующую внутреннюю документацию.

### **Раздел 3. Нормативно-справочная информация**

Привести ссылки на внешние документы, используемые при разработке СОП (нормативно-правовые акты, государственные стандарты, справочники и т. п.).

Указать внутренние документы аптечной организации, которые должны быть учтены при проведении разрабатываемой СОП.

Разработанные СОПы не должны противоречить требованиям законодательства, регулирующего осуществление фармацевтической деятельности на территории РФ.

### **Раздел 4. Результат и форма его представления**

Указать, что является результатом выполнения СОП и как он регистрируется, какие журналы заполняются. Необходимо учитывать, что любой анализ, контроль или проверка мо-

гут иметь как минимум два результата – положительный и отрицательный. Нужно описывать последовательность действий при получении каждого из них, указывать лиц, ответственных за принятие решений.

### **Раздел 5. Приложения (при наличии)**

Приложения могут содержать рабочую инструкцию, кратко описывающую проводимые испытания. Рабочая инструкция может быть представлена в виде визуализированной карточки или таблицы и размещаться непосредственно на рабочем месте провизора-аналитика.

В приложениях могут быть также представлены справочные таблицы (рефрактометрические, норм допустимых отклонений и др.), которые могут (или должны) использоваться исполнителем при выполнении СОП.

### **Раздел 6. Листы регистрации**

Изменения в СОП могут быть внесены в связи с изменениями в нормативной базе или в деятельности аптечной организации. Разработчик вносит изменения в СОП и регистрирует это в Листе изменений. Руководитель аптеки или ответственное лицо обязаны ознакомить сотрудников, которые участвуют в данной процедуре, с внесенными изменениями. После ознакомления сотрудник ставит свою подпись в Листе изменений. При внесении

Таблица 2

#### **ЛИСТ РЕГИСТРАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ**

Изменения СОП-ХХ.УУ	Основания вносимых изменений в СОП-ХХ.УУ	Исполнитель (ФИО)	Подпись	Дата
1	2	3	4	5

Таблица 3

#### **ЛИСТ ОЗНАКОМЛЕНИЯ**

Номер версии СОП-ХХ.УУ	ФИО сотрудника	Подпись	Дата
1	2	3	4

большого количества изменений издается новая версия СОП. Лист регистрации изменений и лист ознакомления могут быть представлены в виде таблиц (табл. 2 и 3).

Необходимое количество экземпляров той или иной СОП в аптеке определяется исходя из числа работников, использующих данную СОП в своей деятельности, но при этом экземпляров должно быть не меньше двух. На всех первых экземплярах СОПов делается надпись «Контрольный экземпляр», эти образцы хранятся у заведующего аптекой. Остальные экземпляры СОПов хранятся на рабочих местах провизоров, выполняющих контроль качества лекарственных форм.

### ВЫВОДЫ

Предложенная структура и алгоритм создания СОПов могут быть использованы в качестве шаблона для разработки собственных стандартов в производственных аптеках. Внедрение СОПов в деятельность аптек позволит обеспечить логическую последовательность действий в процессе контроля качества лекарственных средств, четко распределить задачи по компетенциям, повысить ответственность работников за выполнение тех или иных операций. Все это в конечном итоге обеспечит повышение доступности и качества лекарственного обеспечения населения.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гаченко Р.А., Горячев А.Б. *Современные требования к промышленному производству и аптечному изготовлению инфузионных лекарственных препаратов в Российской Федерации: единство и различия* // *Фармация и фармакология*. – 2018. – №6 (3). – С. 214–228.
2. *Правила надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения: приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 №647н* // *Официальный интернет-портал правовой информации*. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 30.04.2019).
3. *Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»*. – М., 2010.
4. Никулина М.А., Воронкина И.В., Пудовкина Т.В., Григорьева И.В. *Проблемы производственного отдела аптеки в современных условиях* // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. – №2. – С. 265–269.
5. Стрелков С.В., Подушкин В.Ю., Котова Н.И. *Формирование внутренней нормативной документации аптечной организации согласно основным принципам системы менеджмента качества* // *Успехи современной науки*. 2017. – Том 5. №1. – С. 112–116.

---



---

## DEVELOPMENT OF AN ALGORITHM FOR MAKING A STANDARD OPERATING PROCEDURE (SOP) UNDER CONDITIONS OF PRODUCTION PHARMACIES

**I.A. Savchenko, I.N. Korneeva, E.A. Luksha, M.A. Shmalts**

*Omsk State Medical University, Omsk, Russia*

*The article presents the algorithm for creating a standard operating procedure (SOP) for pharmacy organizations that carry out quality control of manufactured medicines. The relevance of developing SOPs*

*is determined by the implementation of international industry standards in pharmaceutical field. In order to ensure the uniformity of the documentation system of the pharmacy organization, we suggested the general structure of the standard operating procedure for the quality control of dosage forms manufactured at the pharmacy. The main stages of the development of the SOP are given, recommendations are given on the design of the document, it's updating, making changes and additions. The development of templates for standard operating procedures will allow pharmacies to create their own SOPs that take into account the characteristics of a particular organization.*

**Keywords:** standard operating procedure, quality control, pharmaceutical organization

УДК 582.681:581.2:57.082

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.57.53.008>

## МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТРАВЫ ВЕРБЕНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (*VERBENA OFFICINALIS* L.)

**Е.А. Коняева**, ст. научный сотрудник отдела фитохимии и стандартизации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [lepcon64@mail.ru](mailto:lepcon64@mail.ru)

**О.Л. Сайбель**, канд. фарм. наук, руководитель Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, [olster@mail.ru](mailto:olster@mail.ru)

Морфолого-анатомическое изучение нового перспективного отечественного вида лекарственного растительного сырья – травы вербены лекарственной проведено согласно тематическому плану НИР ФГБНУ ВИЛАР №0576-2019-0010. В результате исследований были установлены морфолого-анатомические признаки, имеющие диагностическое значение и позволяющие устанавливать подлинность этого вида лекарственного растительного сырья. Полученные данные будут использованы при разработке проекта нормативной документации на новый вид лекарственного растительного сырья – вербены лекарственной трава.

**Ключевые слова:** вербена лекарственная, трава, морфологические и анатомические признаки

Вербена лекарственная в Средние века считалась универсальным средством от всех болезней. В Греции она до сих пор считается священным растением, приносящим счастье. Вербена лекарственная обладает общеукрепляющим, жаропонижающим, противовоспалительным, противоотечным действием. Вербена часто используется в гомеопатии: гомеопатический препарат *Verbena*

рекомендуют при бессоннице, нервном расстройстве, камнях в почках и желчном пузыре. Также она широко применяется в китайской, тибетской и корейской медицине в качестве потогонного при малярии и лихорадке [1,2,4,6].

В надземной части вербены лекарственной содержатся гликозиды (вербеналин, вербенин), тритерпеноиды, стероиды, дубильные вещества, небольшое количество эфирного и камфорного масел, горечи, слизи [2,4,6].

Вербена лекарственная – *Verbena officinalis* L. семейства *Verbenaceae* – многолетнее травянистое растение высотой 30–70 см с прямым четырехгранным в верхней части ветвящимся стеблем. Нижние листья перисто-надрезанные, средние – трехнадрезанные, верхние – надрезанно-городчатые или цельнокрайние, сидячие. Цветки мелкие, светло-лиловые, собраны в колосовидные соцветия на верхушках стеблей. Цветет в июне-августе. Распространена вербена лекарственная в умеренной зоне в Европе, Азии и Северной Америке; растение произрастает на лугах, полянах, лесных опушках, вдоль рек и морей, на пустырях или холмах, по обочинам дорог, как сорное в садах, огородах, среди посевов [1–3,6].

Трава вербены лекарственной включена в Европейскую, Британскую травяную,

Американскую травяную и Китайскую фармакопеи [5]. В России этот вид лекарственного растительного сырья не является официальным и нормативная документация на него отсутствует.

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

**Целью** настоящей работы явилось изучение морфолого-анатомического строения надземных органов вербены лекарственной (листьев, стеблей, цветков) и выявление их характерных диагностических признаков.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – высушенная цельная трава вербены лекарственной, заготовленная в 2018 году на территории Ботанического сада ФГБНУ ВИЛАР.

Морфологическое и анатомическое исследование сырья проводили согласно общим фармакопейным статьям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания: ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы» [7] и ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [8]. Микропрепараты изучали с помощью биологического микроскопа «Альтами БИО 2 LED» с цифровой окулярной USB-камерой 3,1 Мпикс (Россия). Фотографии обработаны на компьютере в программе Adobe Photoshop 7.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

*Морфологическое исследование.* При макроскопическом исследовании были выявлены морфологические признаки травы вербены лекарственной. Установлено, что сырье представляет собой цельные и частично измельченные олиственные стебли с цветками и бутонами, отдельные листья, цветки, бутоны. Стебли прямые, ветвистые, четырехгранные, продольно-ребристые, по ребрам граней покрытые прижатыми волосками. Листья, яйцевидные, яйцевидно продолговатые, продолговатоланцетные или продолговатые, 4–8,5 см длиной, до 4 см шириной, в основании клиновидно суженные, сидячие, перистонадрезанные, с выступающими с нижней стороны жилками, опушенные. Средние листья трехнадрезанные, крупнозубчатые, с туповатыми зубцами, верхние листья продолговатые, надрезанно-городчатые или цельнокрайние. Цветки мелкие, многочисленные в верхушечных редких тонких пазушных колосьях, собранных в крупную метелку; прицветники яйцевидные или ланцетные, острые, короче чашечки. Чашечка опушенная, 2,5 мм длиной, 1,5 мм шириной, зубцы короткие, острые. Венчик пятилопастный, почти в два раза длиннее чашечки; лопасти неравные: 3 более крупные и 2 несколько меньше. Тычинок 4. Цвет листьев с верхней стороны зеленый, с нижней – более светлый, стеблей – зеленый, чашечки – зеленый, венчика – светло-лиловый.

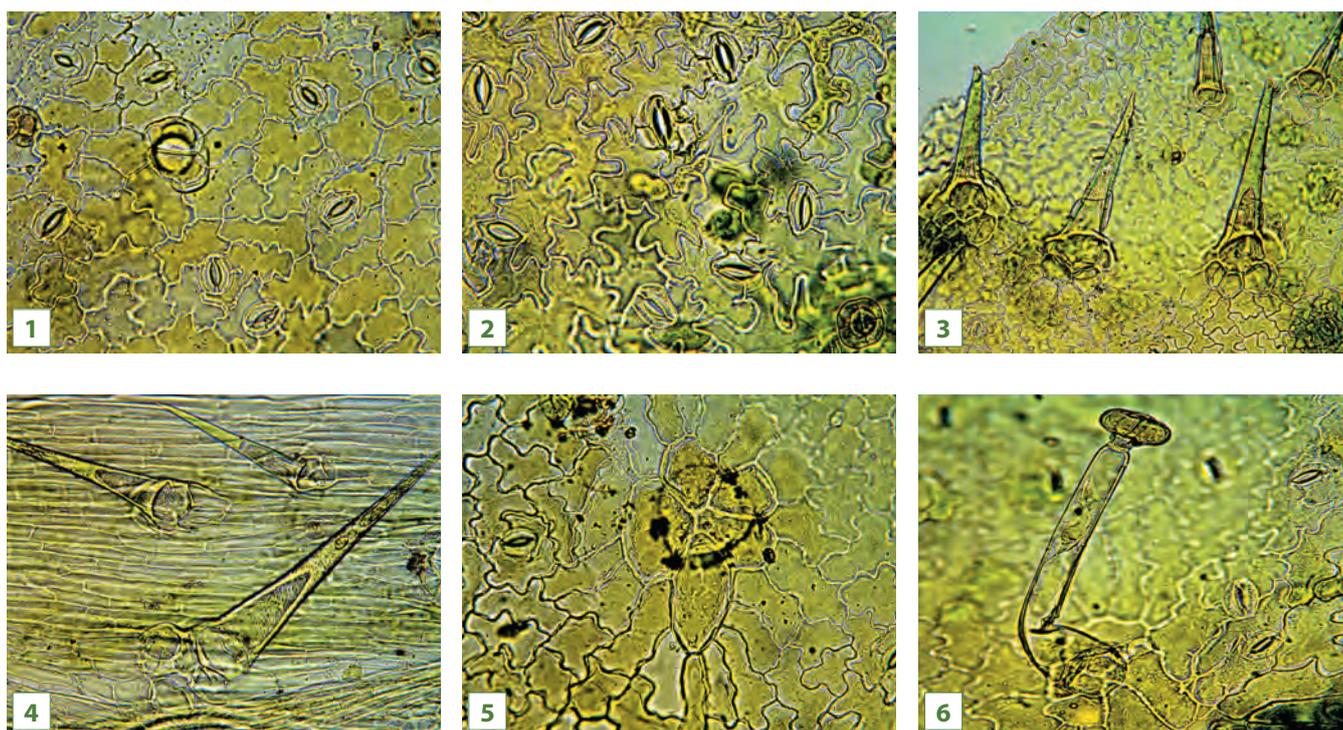
*Анатомическое исследование.* С помощью микроскопического изучения выявлены анатомические признаки травы вербены лекарственной. При рассмотрении поверхности листа (рис. 1–8) видны клетки верхнего и нижнего эпидермиса с извилистыми стенками. Устьица на обеих сторонах листа, более многочисленные на нижней, окружены 3 околоустьичными клетками, одна из которых значительно меньше двух других (анизоцитный тип), и еще 3–5 (6) клетками (аномоцитный

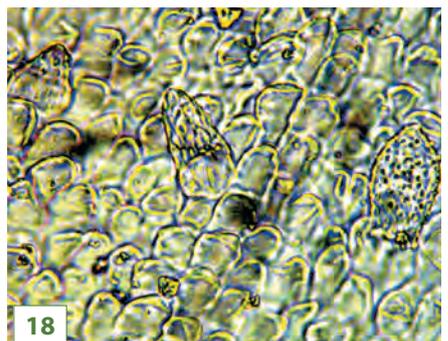
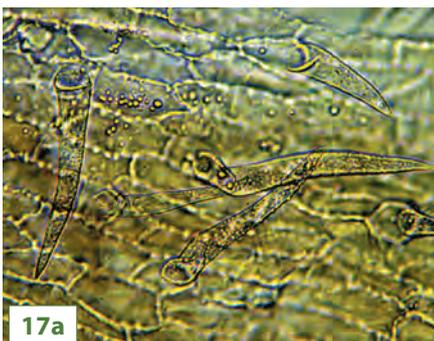
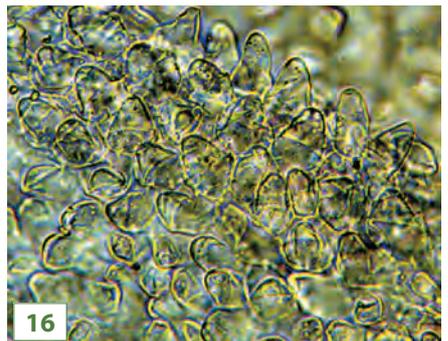
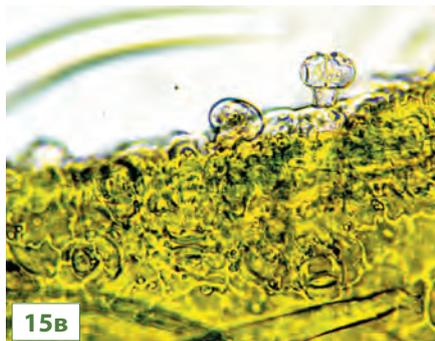
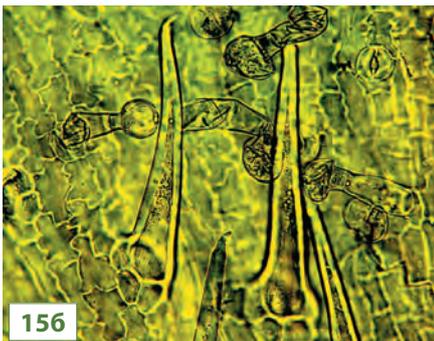
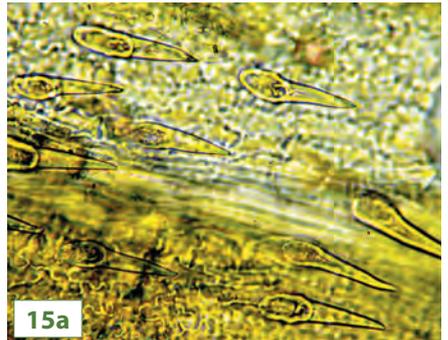
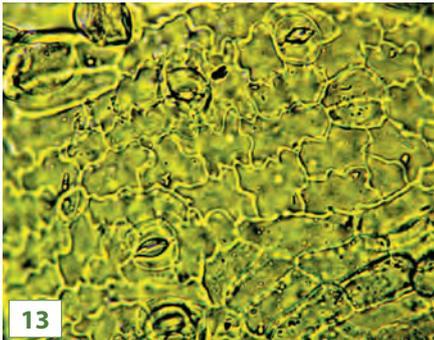
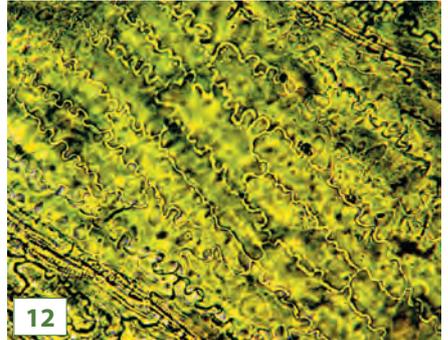
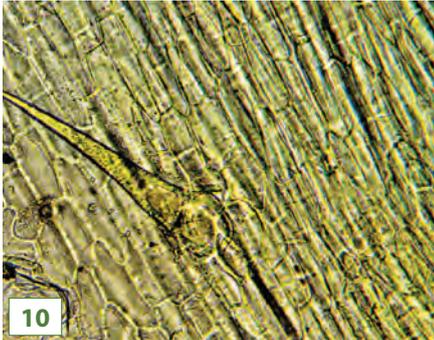
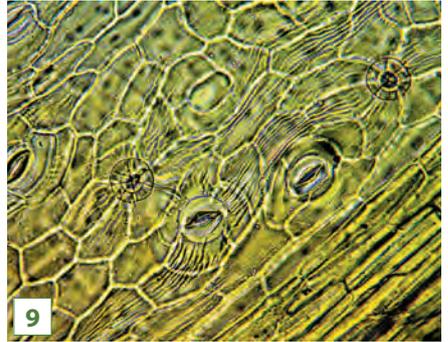
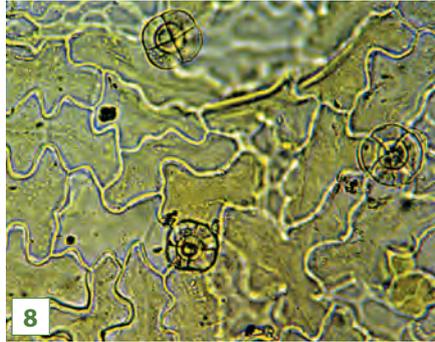
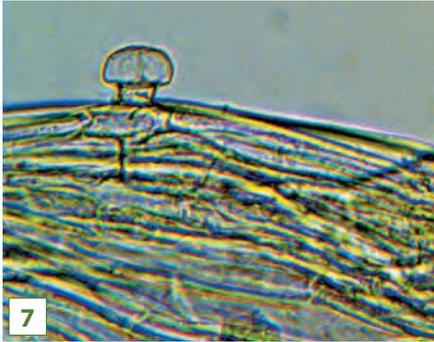
тип). По всей поверхности листа, особенно по жилкам с нижней стороны, волоски двух типов: простые и железистые. Простые волоски одноклеточные толстостенные, с бородавчатой поверхностью, имеющие расширенное основание и заостренную верхушку. У основания простые волоски окружены одним рядом округло-многоугольных клеток, отличающихся от других эпидермальных клеток, т. е. имеют характерную розетку. Железистые волоски двух типов: на длинной тонкостенной ножке, часто спавшейся, с уплощенной головкой, состоящей из 4–8 лучисто расположенных клеток, и на короткой одноклеточной ножке с яйцевидной головкой, состоящей из 4 лучисто расположенных клеток.

Эпидермис стебля (рис. 9–11) состоит из многоугольных и слегка вытянутых клеток с прямыми, нередко четковидно утолщенными стенками и складчатостью кутикулы, клетки эпидермиса по ребрам длиннее и более узкие. Устьица многочисленные, характерного строения, ориентированы по длине стебля. Волоски такого же строения, как на листе; простые волоски встречаются только по ребрам граней стебля. Вокруг устьиц и мест прикрепления железистых волосков хорошо заметна лучистая складчатость кутикулы.

При рассмотрении чашечки с поверхности (рис. 12–15) видны продольно вытянутые клетки внутреннего и наружного эпидермиса с сильноизвилистыми стенками; на наружном

**РИС.** Диагностические признаки анатомического строения вербены лекарственной травы (1–3, 5, 6, 8, 9, 11–13, 15–18 –  $\times 400$ ; 4, 7, 10, 14 –  $\times 200$ ): 1 – верхний эпидермис листа; 2 – нижний эпидермис листа; 3 – простые волоски на поверхности листа; 4 – простые волоски по жилке листа; 5 – розетка у основания простых волосков; 6 – железистый волосок на длинной ножке (вид сбоку); 7 – железистый волосок на короткой ножке (вид сбоку); 8 – железистые волоски (вид сверху); 9 – эпидермис стебля; 10 – простой волосок; 11 – железистый волосок на длинной ножке; 12 – внутренний эпидермис чашечки; 13 – наружный эпидермис чашечки; 14 – волоски по краю; 15 – волоски на эпидермисе чашечки: 15а – на внутреннем, 15б, 15в – на наружном; 16 – внутренний эпидермис венчика; 17а – простые волоски с нежнобородавчатой кутикулой; 17б – простые волоски с грубобородавчатой кутикулой; 18 – сосочковидные выросты





эпидермисе заметны четковидные утолщения стенок клеток и складчатость кутикулы. Устьица характерного строения, расположены с наружной стороны, с внутренней стороны встречаются на зубцах. На поверхности чашечки волоски такого же строения, как на листе. С наружной стороны многочисленные простые крупные волоски, с внутренней – они более мелкие и их меньше. Железистые волоски встречаются на наружной стороне чашечки.

Эпидермис венчика (рис. 16–18) с внутренней стороны и по краю покрыт сосочковидными выростами, клетки эпидермиса с наружной стороны имеют извилистые стенки. Венчик опушен простыми одноклеточными тонкостенными волосками с заостренным концом, покрытыми нежнобородавчатой кутикулой; длинными простыми одноклеточными волосками с грубобородавчатой кутикулой, имеющими сильноизвилистую оболочку, волоски часто перекручены между собой. Кроме того, встречаются сосочковидные выросты эпидермиса с грубобородавчатой кутикулой и головчатые волоски на 1–2-клеточной ножке с округлой 1–2-клеточной головкой. Пыльца трехбороздно-поровая с гладкой экзиной.

### ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования травы вербены лекарственной определены морфологические и анатомические признаки, имеющие диагностическое значение и позволяющие устанавливать подлинность этого

вида сырья, которые будут включены в нормативную документацию на новый перспективный вид отечественного лекарственного растительного сырья – вербены лекарственной трава.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Все о лекарственных растениях.* – Вильнюс: UAB, Bestiary, – СПб.: СЗКЭО, 2014; – 33.
2. *Кьюсов П.А. Полный справочник лекарственных растений.* – М.: ЭКСМО-ПРЕСС, 2001; – 921.
3. *Флора СССР.* – М.-Л: Изд-во АН СССР, 1953, т. XIX. – С. 694–695.
4. *Деримедведь Л.В. Биологически активные добавки, содержащие лекарственное растительное сырье / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, В.Н. Ковалев // Провизор.* – 2001. – №3. – С. 37–40.
5. *Вербена лекарственная (Verbena officinalis L.): обзор фитохимических и фармакологических исследований / Куляк О.Ю., Адамов Г.В., Радимич А.И., Сайбель О.Л. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2019. – №11. – С. 9–18.
6. *Рабинович А.М. Лекарственные травы и рецепты древних времен.* – М.: Росагропромиздат, 1991. – С. 121–122.
7. *ОФС.1.5.1.0002.15 «Травы».*
8. *ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».*

---

## MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY OF THE HERB VERBENA MEDICINAL (VERBENA OFFICINALIS L.)

**E.A. Konyaeva, O.L. Saybel**

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

---

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

**Keywords:** Verbena officinalis L., grass, morphological and anatomical signs

УДК 615.451.322:582.734]:547.466]07

<https://www.doi.org/10.34907/JRQAI.2020.85.74.009>

## ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СВЕЖЕМ И ВЫСУШЕННОМ СЫРЬЕ БАЗИЛИКА КАМФОРНОГО (*OSIMUM BASILICUM L.*)

**Н.В. Нестерова**, канд. фарм. наук, ассистент кафедры фармацевтического естествознания ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), г. Москва

**К.И. Кравчук**, студент Ресурсного центра «Медицинский Сеченовский прединверсарий» ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), г. Москва

**В.Ю. Ермакова**, канд. фарм. наук, доцент кафедры химии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), г. Москва

**Н.В. Бирюкова**, канд. фарм. наук, директор Ресурсного центра «Медицинский Сеченовский прединверсарий» ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), г. Москва

**Д.А. Доброхотов**, канд. фарм. наук, доцент кафедры химии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет))

---

В данной работе авторами было проведено качественное и количественное определение ряда известных групп биологически активных веществ, таких как эфирные масла, полифенолы и антоцианы. Качественный анализ проводился характерными качественными реакциями и методом тонкослойной хроматографии. Количественная оценка исследуемых групп проводилась известными фармакопейными методами (эфирные масла, антоцианы) и методом Фолина – Чокальтеу, широко применяемым в пищевой промышленности (полифенолы). Максимальный выход веществ характерен для свежего сырья базилика

перечного, в котором содержание эфирного масла составило 0,82%, полифенольных соединений – 6,42%, антоцианов – 0,560%.

**Ключевые слова:** базилик, эфирное масло, полифенольные вещества, антоцианы, антибактериальная активность, ТСХ, спектрофотометрия, показатели качества

*Ocimum basilicum L.* (Lamiaceae) – растение с многовековой историей использования в качестве пищевого и лекарственного растительного сырья. Описание растения встречается в трудах Гиппократ, Галена и Dioscorida.

В древнейшей санскритской медицинской книге Индии «Яджур-веде», написанной до нашей эры, содержатся рекомендации по применению базилика, цветки которого рекомендуются в качестве мочегонного и успокаивающего средства, плоды – при гонорее, корни – для лечения кишечных расстройств [1]. Великий врач и мыслитель Востока Авиценна в «Каноне врачебной науки» отдельно описывает различные виды базилика – волокнистый, волосистый, горный, камфорный, огородный. Очень популярен базилик в народной медицине Балкан, травники со времен Османской империи рекомендовали сок свежих листьев базилика использовать при гнойном воспалении среднего уха, а наружно – при незаживающих ранах [2].

Свыше 800 лет назад Низами Гянджеви, известный азербайджанский ученый и публицист, в своих произведениях обобщил народные сведения о действии лекарственных растений Кавказа, среди которых важное место занимает базилик, применявшийся как мочегонное, противовоспалительное и противолихорадочное средство [3].

В течение многих лет базилик входил в Российскую Государственную фармакопею, является фармакопейным сырьем во Франции, входит в *Pharmacopée Française*. В настоящее время в России базилик возделывается как пряно-масличное сырье и применяется в пищевой и косметической промышленности. Вместе с тем сырье и эфирное масло базилика широко исследуются учеными, прежде всего в качестве антибактериального средства. Так, было выявлено наличие высокой антибактериальной активности эфирного масла *Ocimum basilicum* в отношении штамма *S. Aureus*. В этом исследовании было также доказано наличие эффекта синергизма при совместном использовании антибиотиков и эфирного масла базилика [4,5].

В исследованиях ученых из Южной Индии выявлена противоопухолевая активность эфирного масла из *Ocimum basilicum* Linn. Метилтиазол-тетразолиевый анализ был

использован для скрининга цитотоксичности *in vitro* против линии клеток рака шейки матки человека (HeLa), линии клеток эпителиальной карциномы гортани человека (HEp-2) и эмбриональных фибробластов мыши NIH 3T3. В результате исследования было доказано, что базиликовое масло обладает мощной цитотоксичностью [6].

Интересным направлением научных исследований является изучение компонентного состава эфирного масла базилика, проводимое учеными разных стран с образцами базилика, интродуцированными в их местности, в ходе которого выявлено наличие существенных различий в компонентном составе базилика, выращенного в разных широтах [7,8].

Следует отметить и значительную химическую вариативность хемотипов базилика, среди которых наибольшее распространение получают линалоольные, эвгенольные сорта [9].

Также в последние годы интерес исследователей привлекает изучение веществ полифенольной природы и антоциановых гликозидов, наличие которых обуславливает противовоспалительную и капилляроукрепляющую активность этанольных экстрактов травы базилика [10].

Несмотря на наличие значительного количества научных публикаций, характеризующих как химический состав различных групп биологически активных веществ (БАВ) травы базилика, так и особенности фармакологического действия данного сырья, актуальным представляется проведение исследований, направленных на выбор критериев качества травы базилика свежей и высушенной с последующим включением в разрабатываемую нормативную документацию, поскольку на сегодняшний день стандартизация травы базилика осуществляется по требованиям ГОСТ Р 56562-2015 «Базилик свежий – зелень. Технические условия», включающего определение таких показателей качества, как внешний вид сырья, цвет, запах, вкус, массовая доля

растений с дефектами, массовая доля сорных растений, наличие сельскохозяйственных вредителей, наличие минеральных примесей, что не позволяет оценить содержание биологически активных веществ и регулировать доброкачественность сырья.

**Цель** исследования – обоснование методов идентификации основных групп БАВ травы базилика, проведение количественного определения и оценка влияния сушки на содержание в траве базилика эфирного масла, полифенольных веществ и антоцианов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовалась трава базилика свежая, реализуемая в продовольственных магазинах Москвы, удовлетворяющая требованиям ГОСТ 56562–2015 «Базилик свежий – зелень», трава базилика свежая сорта «Перечный», возделываемого в горшечной культуре, а также высушенное сырье базилика, реализуемого как пряность компаниями KAMIS, «Домашняя кухня», «MAGIC TREE – Волшебное дерево» (фасовка – 10 г).

Наличие в сырье эфирного масла определяли методом перегонки с водяным паром в соответствии с ОФС.1.5.3.0010.15 «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Качественный анализ веществ антоциановой природы осуществляли методом ТСХ в системе растворителей «н-бутанол – кислота уксусная ледяная – вода» (4:1:2) с детекцией в видимой области спектра по методике, описанной ранее для идентификации антоциановых пигментов [11].

Количественное определение в траве базилика полифенольных веществ проводили методом Фолина – Чокальтеу, широко применяемым для оценки качества пищевого сырья [12].

Количественную оценку антоциановых соединений осуществляли методом спектрофотометрии [11,13], широко используемым для анализа лекарственного растительного сырья. Около 1 г (точная навеска) измельченной травы базилика переносили в колбу коническую, снабженную шлифом емкостью 100 мл, приливали 50 мл спирта этилового 70%, содержащего 1% кислоты хлористоводородной, после чего колбу присоединяли к обратному холодильнику и выдерживали на кипящей водяной бане в течение получаса. По окончании времени экстракции колбу с извлечением охлаждали до комнатной температуры, добавляли недостающий экстрагент и осуществляли фильтрацию, используя бумажный фильтр. 1 мл отфильтрованного извлечения помещали в мерную колбу емкостью 25 мл и доводили до метки 1% раствором кислоты соляной в спирте этиловом 70%. Оптическую плотность измеряли при длине волны 538 нм, используя в качестве раствора сравнения спирт этиловый 70%, содержащий 1% HCl. Содержание суммы антоцианов в траве базилика в процентах (X) в пересчете на цианидин-3-О-гликозид рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A \times 25 \times 50}{m \times 1 \times 100},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора, m – масса сырья, г, 100 – удельный показатель поглощения цианидин-3-О-гликозида при 538 нм в 70% этиловом спирте, содержащем 1% хлористоводородной кислоты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование лабораторной экспресс-методики позволило выявить содержание эфирного масла во всех исследуемых образцах. Комплекс традиционных качественных реакций подтвердил наличие дубильных веществ. При проведении качественной

реакции с ацетатом свинца (II) при наличии сформированного аморфного осадка раствор над осадком приобретал выраженное розовое окрашивание, что свидетельствует о наличии антоцианов, идентификация которых осуществлялась методом ТСХ. На хроматограммах полученных из листьев базилика извлечений обнаруживаются пятна розового цвета с значениями  $R_f - 0,51$ ,  $R_f - 0,46$ ,  $R_f - 0,36$  (доминирующее пятно),  $R_f - 0,31$  и  $R_f - 0,21$ . Сравнением с  $R_f$  стандарта идентифицирован цианидин-3-О-глюкозид ( $R_f-0-36$ ) (стандартный образец цианидин-3-О-глюкозида компании Xian Le Sen Bio-Technology Co).

Результаты количественного определения эфирного масла, суммарного содержания веществ полифенольной природы и антоцианов представлены в таблице.

Учитывая полученные результаты, нами выявлено, что максимальное содержание всех групп БАВ характерно для свежего сырья травы базилика, причем горшечная

культура базилика сорта «Перечный» показывает наибольшее содержание по всем исследуемым группам, что может быть объяснено тем, что сырье для анализа срезалось непосредственно перед проведением эксперимента, тогда как свежее сырье базилика, реализуемое в продовольственных магазинах, срезалось за сутки и ранее. Сырье базилика, реализуемое как пряность, высушивалось в режиме, указанном на упаковке, что предполагает необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение влияния режима сушки на выход биологически активных веществ. Наибольшие потери при высушивании базилика наблюдаются среди класса антоцианов.

Как известно, антоцианы – представители класса полифенольных вторичных метаболитов-флавоноидов, имеющих широкое распространение в растительном мире. В условиях современного анализа *in vitro* и *in vivo* выявлены ценные фармакологические свойства,

Таблица 1

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ГРУПП БАВ В ТРАВЕ БАЗИЛИКА

Исследуемый образец	Содержание эфирного масла, %	Содержание суммы полифенолов, %	Содержание суммы антоцианов, %
Трава базилика свежая, реализуемая в продовольственных магазинах Москвы «Домашняя кухня»	0,72	6,04	0,480
Трава базилика свежая сорта «Перечный», возделываемого в горшечной культуре	0,82	6,42	0,560
Высушенное сырье базилика, реализуемого как пряность компанией KAMIS	0,43	4,25	0,039
Высушенное сырье базилика, реализуемого как пряность компанией «Домашняя кухня»	0,39	3,89	0,064
Высушенное сырье базилика, реализуемого как пряность компанией «MAGIC TREE – Волшебное дерево»	0,47	4,76	0,053

характерные для антоцианов. В научной литературе неоднократно указывается на защитную функцию антоцианов при развитии окислительного стресса, гипогликемической и гиполипидемической активности, противовоспалительном действии, способности к угнетению перекисного окисления липидов, снижении проницаемости и хрупкости капилляров.

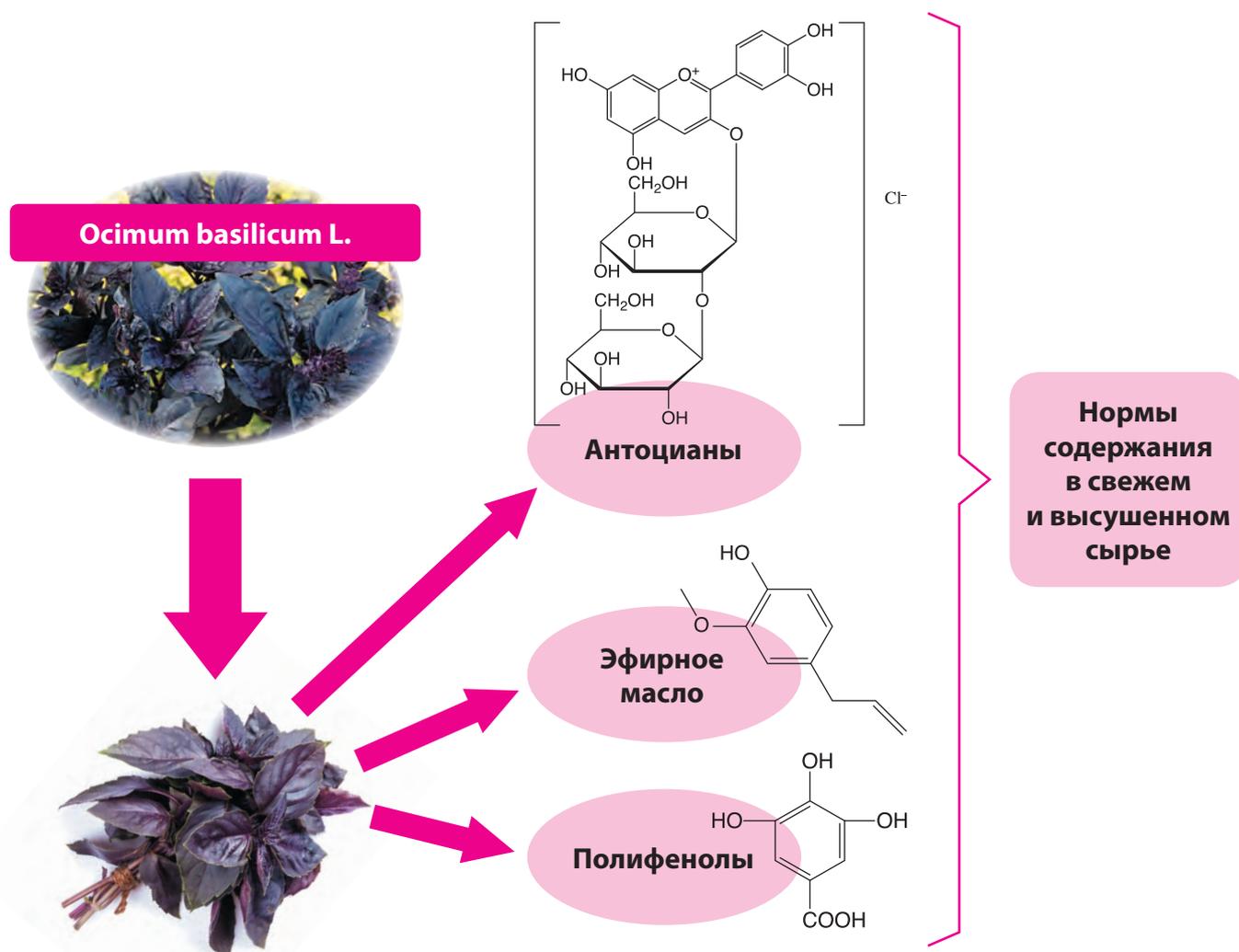
Необходимость применения в качестве источника антоцианов свежего сырья базилика обусловлена тем, что в процессе сушки листьев базилика осуществляются процессы гидролиза и полимеризации антоциановых пигментов, результатом чего является накопление полимерных антоциановых структур,

характеризующихся низкой биодоступностью и не обладающих присущими антоцианам фармакологическими эффектами.

Таким образом, проведено количественное определение содержания в сырье базилика эфирного масла, полифенольных соединений, антоцианов, на основании которого планируется разработка норм содержания данных БАВ, согласно рис. 1.

## ВЫВОДЫ

В ходе эксперимента авторами проведено определение содержания в свежей и высушенной траве базилика эфирного масла,



**РИС. 1.** Выбор групп БАВ для разработки норм содержания в свежем и высушенном сырье *Ocimum basilicum L.* с целью включения в разрабатываемую нормативную документацию

полифенольных соединений и антоцианов. Идентификация указанных групп БАВ осуществлялась посредством качественных реакций и ТСХ, для количественного определения эфирного масла использовалась фармакопейная методика перегонки с водяным паром, определение полифенольной фракции осуществлялось методом Фолина – Чокальтеу, широко применяемым в пищевой промышленности, антоцианы определяли спектрофотометрически. Максимальный выход веществ характерен для свежего сырья базилика сорта «Перечный», в котором содержание эфирного масла составило 0,82%, полифенольных соединений – 6,42%, антоцианов – 0,560%.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chopra R.N., Nayar S.L. *Glossary of Indian medicinal plants.* – New Delhi, 1956, p. 165–166.
2. Стайков В., Илиева С. *Етерично маслени и медицински култури.* – София, 1961, с. 27.
3. Эфендиев И.К. *История медицины в Азербайджане.* – Баку, 1964, с. 44.
4. Javanmardi J., Khalighi A., Kashi A. et al. 2002. *Chemical characterization of basil (Ocimum basilicum L.) found in local accessions and used in traditional medicines in Iran // J. Agric. Food Chem., 50: 5878–5883.*
5. Bassole´ I.H. N., Lamien-Meda A., Bayala B. et al. 2010. *Composition and antimicrobial activities of Lippia multiflora moldenke, mentha x piperita l. and Ocimum basilicum L. essential oils and their major monoterpene alcohols alone and in combination // Molecules 15: 7825–7839.*
6. Poonkodi Kathirve, Subban Ravi. *Chemical composition of the essential oil from basil (Ocimum basilicum Linn.) and its in vitro cytotoxicity against HeLa and HEP-2 human cancer cell lines and NIH 3T3 mouse embryonic fibroblasts // Journal Natural Product Research. Volume 26, 2012. – Issue 12. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.545357>*
7. Коваленко Н.А., Суниченко Г.Н., Сачивко Т.В., Босак В.Н. *Исследование компонентного состава эфирного масла Ocimum basilicum L. из растительного сырья Республики Беларусь. Труды БГТУ. 2014. №4, Химия, технология органических веществ и биотехнология, с. 194–196.*
8. Христова Ю.П. *Исследование компонентного состава эфирных масел представителей рода Ocimum basilicum L. в условиях Южного берега Крыма. Сборник научных трудов Государственного Никитского ботанического сада. 2011, с. 34–37.*
9. Joāo Vito B. Freitas, Elenilson G. Alves Filhob, Lorena Mara A. Silva, Guilherme J. Zocolo, Edy S. de Brito, Nilce V. Gramosa. *Chemometric analysis of NMR and GC datasets for chemotype characterization of essential oils from different species of Ocimum // Talanta. Volume 180, 1 April 2018, p. 329–336.*
10. Писарев Д.И., Севрук И.А., Малютина А.Ю., Крикун Е.Н., Новикова М.Ю. / *Исследование состава антоцианов травы Ocimum basilicum L. в рамках научного направления «Фармацевтический ремейк». Научные результаты биомедицинских исследований. Серия «Медицина и фармация». 2016, т. 2, №2, с. 101–105.*
11. Куркин В.А., Рязанова Т.К. *Новые подходы в области стандартизации сырья и препаратов черники обыкновенной // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, том 13, №1 (8), 2011, с. 2010–2014.*
12. Нестерова Н.В., Самылина И.А. *Изучение качественного состава и показателей качества листьев яблони лесной и домашней [Текст] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – №5. – Т. 18. – С. 251–258.*
13. Перова И.Б. *Исследование содержания и специфического профиля антоцианов лекарственного растительного сырья. Автореферат дисс. ... канд. фарм. наук. – Москва. – 2015, – 24 с.*

## ASSESSMENT OF THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN FRESH AND DRIED RAW MATERIALS OF CAMPHOR BASIL (*OCIMUM BASILICUM* L.)

**N. V. Nesterova, K.I. Kravchuk, V.Yu. Ermakova, N.V. Biryukova, D.A. Dobrokhotov**

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University), Moscow, Russia*

*In this article the authors conducted a qualitative and quantitative determination of a number of known groups of biologically active substances, such as essential oils, polyphenols and anthocyanins. Qualitative analysis was performed using characteristic qualitative reactions and thin-layer chromatography. Quantitative evaluation of the groups studied was carried out using well-known Pharmacopoeia methods (essential oils, anthocyanins) and the Follin – Chicalteu method, which is widely used in the food industry (polyphenols). The maximum yield of substances is typical for fresh raw materials of Pepper Basil, in which the content of essential oil was 0.82%, polyphenolic compounds – 6.42%, anthocyanins – 0.560%.*

**Keywords:** Basil, essential oil, polyphenolic substances, anthocyanins, antibacterial activity, TLC, spectrophotometry, quality indicators

# ВОЗЬМИТЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

## под свой контроль<sup>1-3</sup>

Долгосрочная выживаемость для пациентов с В-клеточными заболеваниями крови:<sup>4-7</sup>



Более **170 000** пациентов получили терапию препаратом **Имбрувика** по всему миру<sup>8</sup>

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. *Ann 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 персистирования симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниями по коррекции его дозы. Фибрилляция и трепетание предсердий, а также случаи желудочковых тахикардий (некоторые из них являлись фатальными) отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика, в особенности у пациентов с острыми инфекциями, с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, с артериальной гипертензией и с сердечными аритмиями в анамнезе. В случае продолжающейся сердечной аритмии необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы. При рассмотрении возможности назначения ибрутиниба пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QTc необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов. Риск возникновения синдрома лизиса опухоли присутствует у пациентов, имевших 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



**Generium**  
Pharmaceutical

**Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной  
жизни**



# Октофактор

Мороктоког альфа

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

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

Вспомогательные вещества, мг:

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

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

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

#### Характеристика препарата:

Активное вещество препарата – рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII продуцируется модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка СНО 2Н5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

#### Показания к применению:

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 12 лет и старше.  
Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

#### Противопоказания:

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

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

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



**Generium**  
Pharmaceutical



*Рекомбинантные  
технологии  
для полноценной жизни*

# Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер: ЛП-002662.

Торговое наименование: Иннонафактор. МНН: фактор свертывания крови IX (нонаког альфа). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD09.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

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

Вспомогательные Вещества, мг:

гистидин (Eur. Ph.)	3,88	7,76	15,52
сахароза (Eur. Ph.)	25,00	50,00	100,00
глицин (Eur. Ph.)	48,80	97,60	195,20
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,85	11,70	23,40
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56

250 МЕ эквивалентны 1 мг rFIX.

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

#### Показания к применению

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

#### Противопоказания к применению

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

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

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

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



**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

# Я живу!



## ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

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



**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®.** Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

\*Отчет о клиническом исследовании III фазы, N° ECU-PNH-III, 2018. – 285 с.

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

 **Generium**  
Pharmaceutical

 Диаскинтест®

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Высокая точность диагностики  
туберкулезной инфекции <sup>1</sup>

Входит в обязательные стандарты  
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет <sup>2</sup>

Препарат не вызывает ложноположительных  
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией <sup>3</sup>

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](http://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.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

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

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

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

### ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

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

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

В редакцию статья направляется по электронной почте на адрес: [journal@humanhealth.ru](mailto:journal@humanhealth.ru)

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



**ГЛУРАЗИМ®**  
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.  
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

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

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Глуразим®. Регистрационный номер:** ЛП-005297-170119. **Фармакодинамика.** Действующее вещество препарата Глуразим® – имиглюцераза является модифицированной формой  $\beta$ -глюкоцеребозидазы, полученной рекомбинантным путем. Имиглюцераза замещает недостаток фермента, гидролизует гликозилцерамид, таким образом, купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Лечение имиглюцеразой приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует 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  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) возможны: головокружение, головная боль, парестезия, тахикардия, цианоз, приливы, гипотензия, рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея, артралгия, боли в спине, чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости; редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) возможно развитие анафилактических реакций. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Волжский, 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 >