



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 №260212

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

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

ДОПУСК СОТРУДНИКОВ К ОБОРОТУ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ 4

Т.А. Баранкина, И.В. Краснопеева,
Е.А. Козлова, О.Н. Якименко,
Н.Б. Баранкина

ИЗУЧЕНИЕ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПРИ ПОКУПКЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН 14

С.Н. Ивакина, Т.В. Шайхатарова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «МЕТРОКЕТОКОНАЗОЛЬ» 21

А.И. Замараева, Н.С. Бессонова,
Т.А. Кобелева, А.И. Сичко

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИБУТРАМИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ 28

А.М. Суханова, И.Б. Перова,
К.И. Эллер, Г.М. Родионова

ИЗУЧЕНИЕ ЭКДИСТЕРОИДОВ ТРАВЫ СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ (SERRATULA CORONATA L.) 34

А.И. Радимич, В.И. Шейченко,
О.Ю. Куляк, О.Л. Сайбель,
И.Н. Коротких

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ 43

Н.В. Колотова, А.В. Старкова

ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА РЕПЕШКА ВОЛОСИСТОГО НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА 49

Е.Н. Курманова, Л.Б. Стрелкова,
Е.В. Ферубко, О.П. Шейченко

ОБЗОРЫ

КОПРОЦЕССНЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ОСОБЕННОСТИ И СОВРЕМЕННЫЙ АССОРТИМЕНТ 55

К.В. Алексеев, Е.В. Блынская,
Д.В. Юдина, В.В. Буева, В.К. Алексеев,
В.В. Аджиенко, С.В. Тишков,
А.А. Иванов, С.В. Минаев

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦИИ 68

А.В. Анучина, М.А. Джавахян

CONTENTS

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

ADMISSION OF EMPLOYEES TO THE TURNOVER OF NARCOTIC DRUGS AND PSYCHOTROPIC SUBSTANCES 4

T.A. Barankina, I.V. Krasnopeevea,
E.A. Kozlova, O.N. Yakimenko ,
N.B. Barankina

STUDY OF CONSUMER PREFERENCES WHEN BUYING BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES IN PHARMACY ORGANIZATIONS OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN 14

S.N. Ivakina, T.V. Shaikhatarova

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF A NEW DRUG «METROKETOCONAZOLE» 21

A.I. Zamaraeva, N.S. Bessonova,
T.A. Kobeleva, A.I. Sichko

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHODOLOGY FOR DETERMINATION OF SIBUTRAMINE IN DRUGS 28

A.M. Sukhanova, I.B. Perova,
K.I. Eller, G.M. Rodionova

THE INVESTIGATION OF ECDISTEROIDS FROM SERRATULA CORONATA L. 34

A.I. Radimich, V.I. Sheychenko,
O.Yu. Kulyak, O.L. Saibel, I.N. Korotkich

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

INFLUENCE OF A SERIES OF 1,4-DICARBONIC ACID DERIVATIVES AT THE TIME OF BLOOD COLLECTION 43

N.V. Kolotova, A.V. Starkova

EVALUATION OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF PILOSE AGRIMONY EXTRACT ON TOXIC HEPATITIS MODEL 49

E.N. Kurmanova, L.B. Strelkova,
E.V. Ferubko, O.P. Sheichenko

REVIEWS

CO-PROCESSED EXCIPIENTS: STATE-OF-THE-ART REVIEW 55

K.V. Aleksyev, E.V. Blynskaya,
D.V. Yudina, V.V. Bueva, V.K. Aleksyev,
V.V. Adzhiyenko, S.V. Tishkov,
A.A. Ivanov, S.V. Minaev

MODERN TECHNOLOGIES IN PHARMACEUTICS 68

A.V. Anuchina, M.A. Djavakhyan

УДК 615.15

<https://www.doi.org/110.34907/JPQAI.2020.40.49.001>

ДОПУСК СОТРУДНИКОВ К ОБОРОТУ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ

Т.А. Баранкина, директор по страховой медицине и внебюджетной деятельности, ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, dmytry238@rambler.ru

И.В. Краснопеева, инспектор по фармацевтической деятельности, ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, krasnopreeva_iv@skc-fmba.ru

Е.А. Козлова, заместитель исполнительного директора по правовым вопросам, ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства, г. Красноярск, kozlova_ea@skc-fmba.ru

О.Н. Якименко, заместитель директора учебно-образовательного центра, ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, yakimenko_on@skc-fmba.ru

Н.Б. Баранкина, инспектор по фармацевтической деятельности, ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, barankina_nb@skc-fmba.ru

При организации работы по обороту наркотических средств и психотропных веществ (НС и ПВ) одним из условий осуществления деятельности является оформление допуска сотрудников к работе с НС и ПВ. Последние три года данная тема стала актуальной в части периодичности оформления одного из основных документов – Справки об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом. К сожалению, до настоящего времени срок действия данного документа не разъяснен регуляторными органами и не регламентирован законодательством. При проведении контрольно-надзорных мероприятий нет единого и четкого понимания установленных требований. В практической

деятельности медицинских и аптечных организаций при выполнении требований о ежегодном оформлении справки возникают дополнительные трудности финансового и организационного характера, что может привести к ограничению числа сотрудников, осуществляющих деятельность с НС и ПВ, и тем самым – к снижению доступности обезболивающей медицинской помощи населению.

Ключевые слова: наркотические средства, психотропные вещества, медицинский осмотр, медицинское освидетельствование

При организации работы по обороту наркотических и психотропных лекарственных

препаратов в медицинских и аптечных организациях одним из условий осуществления деятельности является оформление допуска сотрудников к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами.

Порядок оформления допуска сотрудников к работе с НС и ПВ находится в тесной взаимосвязи со ст. 10 ФЗ от 8.01.1998. № 3 «О наркотических средствах и психотропных веществах» [1], которая устанавливает особые требования к условиям осуществления деятельности, связанной с оборотом НС и ПВ и внесенных в Список I прекурсоров, и культивирования наркосодержащих растений. Абзацами четвертым и пятым пункта 3 данной статьи предусмотрено обязательное наличие у юридических лиц следующих документов:

- выданные медицинскими организациями государственной системы здравоохранения или муниципальной системы здравоохранения в порядке, установленном федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, по согласованию с федеральным органом исполнительной власти в сфере внутренних дел справки об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими трудовыми обязанностями должны иметь доступ к НС и ПВ, внесенным в Список I прекурсорам или культивируемым наркосодержащим растениям, заболеваний наркоманией, токсикоманией, хроническим алкоголизмом;
- заключения органов внутренних дел об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими служебными обязанностями должны иметь доступ к НС и ПВ, внесенным в Список I прекурсорам или культивируемым наркосодержащим растениям, непогашенной или неснятой судимости за преступление средней тяжести, тяжкое, особо тяжкое преступление или преступление, связанное

с незаконным оборотом НС и ПВ, их прекурсоров либо с незаконным культивированием наркосодержащих растений, в том числе за преступление, совершенное за пределами РФ.

Согласно требованиям п. 4 постановления правительства РФ от 06.08.1998 №892 «Об утверждении Правил допуска лиц к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами, а также к деятельности, связанной с оборотом прекурсоров наркотических средств и психотропных веществ» [2], наличие вышеуказанных справок и заключений является обязательным условием для оформления допуска сотрудников к работе с НС и ПВ: «Не допускаются к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами, а также к деятельности, связанной с оборотом прекурсоров, лица, не достигшие 18-летнего возраста, и лица, в отношении которых отсутствуют справки и заключения, предусмотренные соответственно абзацами четвертым и пятым пункта 3 статьи 10».

В соответствии с п. 6 вышеуказанного постановления, **для получения справок**, предусмотренных абз. 4 п. 3 ст. 10 ФЗ № 3-ФЗ, руководитель организации выдает лицу, оформляемому на работу с НС и ПВ, а также для осуществления деятельности, связанной с оборотом прекурсоров, направления в медицинские организации для прохождения в установленном порядке предварительного (периодического) **медицинского осмотра** (обследования) и обязательного психиатрического **освидетельствования**. Данный пункт, по мнению некоторых юристов, указывает на взаимосвязь прохождения медицинских осмотров и психиатрического освидетельствования для получения справки об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом [3].

Ранее (до 2017 года) форма справки и порядок ее получения были не установлены,

отсутствие заболеваний наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом подтверждалось только отсутствием сведений из наркологического и (или) психиатрического диспансера на сотрудников (что не состоит на учете), оформленных в произвольной форме соответствующими организациями, а также заключением врача-профпатолога о состоянии здоровья сотрудника (после прохождения предварительного или периодического осмотра), которые косвенно подтверждали отсутствие данных заболеваний. Срок действия таких справок не был установлен, достаточно было их оформить (получить) сотруднику один раз – при оформлении допуска к работе с НС и ПВ.

Однако с февраля 2017 года вступил в законную силу Приказ МЗ России от 22.12.2016 №988н «О Порядке выдачи справки об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими трудовыми обязанностями должны иметь доступ к НС и ПВ, внесенным в Список I и таблицу I Списка IV перечня НС и ПВ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, прекурсорам или культивируемым наркосодержащим растениям, заболеваний наркоманией, токсикоманией, хроническим алкоголизмом» [4], регламентирующий порядок получения такой справки, в котором не предусмотрена необходимость прохождения в установленном порядке предварительного (периодического) медицинского осмотра (обследования) и обязательного психиатрического освидетельствования.

Установленный порядок выдачи справки распространяется на всех сотрудников, деятельность которых связана с оборотом **наркотических средств и психотропных веществ, подлежащих контролю в РФ**, в том числе в медицинских и аптечных организациях, что непосредственно регламентировано абзацем 4 пункта 3 статьи 10 федерального закона «О наркотических средствах и психотропных веществах»,

при этом постановление правительства РФ от 06.08.1998 №892 напоминает, что «лица, в отношении которых отсутствуют справки», не допускаются к работе с НС и ПВ. Приказ Минздрава РФ от 22.12.2016 №988н, регламентирующий порядок получения справки об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией, хроническим алкоголизмом, находится в тесной взаимосвязи с законодательными актами, определяющими правила допуска к работе с НС и ПВ.

С учетом действующих нормативно-правовых актов, для оформления допуска на каждого сотрудника медицинской или аптечной организации, деятельность которого связана с обращением НС и ПВ, необходимо иметь следующие документы (см. табл.).

На основании полученных документов на каждого сотрудника отдел кадров подготавливает для руководителя организации приказ о допуске.

Необходимо отметить, что в соответствии с пунктами 7 и 9 постановления правительства РФ от 06.08.1998 №892 установлено, что срок действия допуска ограничивается сроком действия трудового договора. Также допуск лица к работе с НС и ПВ, к деятельности, связанной с оборотом прекурсоров, прекращается при выявлении обстоятельств, препятствующих выдаче соответствующих справок и заключений, предусмотренных абз. 4 и 5 п. 3 ст. 10.

Основными документами, необходимыми для оформления допуска, являются Заключение об отсутствии судимости и Справка об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом.

Особенностью Заключения об отсутствии судимости у сотрудника, деятельность которого связана с оборотом НС и ПВ (см. табл.), является то, что оно выдается на организацию, где сотрудник работает, и действует на период исполнения им обязанностей, связанных с обращением НС и ПВ.

**ПЕРЕЧЕНЬ ДОКУМЕНТОВ,
НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДОПУСКА К НС И ПВ**

Нормативно-правовой акт, регламентирующий наличие документа	Наименование документа	Срок действия документа
<p>1. Пункт 3 ст. 10 № 3-ФЗ от 08.01.1998 «О наркотических средствах и психотропных веществах»</p> <p>2. Пункты 4, 6 и 9 ПП РФ от 06.08.1998 №892 «Об утверждении Правил допуска...»</p> <p>3. Пункт 7 «Г» ПП РФ от 22.12.2011 №1085 «О лицензировании деятельности...» [5]</p> <p>4. Приказ МВД России от 17.07.2017 №470 «Об утверждении Административного регламента...» [6]</p>	<p>Заключение органов внутренних дел об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими служебными обязанностями должны иметь доступ к наркотическим средствам, психотропным веществам, внесенным в Список I прекурсоров или культивируемым наркосодержащим растениям, непогашенной или неснятой судимости за преступление средней тяжести, тяжкое, особо тяжкое преступление или преступление, связанное с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ, их прекурсоров либо с незаконным культивированием наркосодержащих растений, в том числе за преступление, совершенное за пределами Российской Федерации.</p>	<p>Не установлен</p> <p>Сотрудник может быть исключен из заключения по заявлению организации при:</p> <ul style="list-style-type: none"> • изменении трудовых обязанностей работника, • увольнении сотрудника; • наличии сведений о появлении судимости. Срок подачи заявления на исключение сотрудника из заключения не установлен.
<p>1. Пункт 3 ст. 10 федерального закона от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах»</p> <p>2. Пункты 4, 6 и 9 ПП РФ от 06.08.1998 №892 «Об утверждении Правил допуска...»</p> <p>3. Пункт 7 «В» ПП РФ от 22.12.2011 №1085 «О лицензировании деятельности...»</p> <p>4. Приказ Минздрава России от 22.12.2016 №988н «О Порядке выдачи справки об отсутствии у работников...»</p>	<p>Справки об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими трудовыми обязанностями должны иметь доступ к наркотическим средствам, психотропным веществам, внесенным в Список I прекурсоров или культивируемым наркосодержащим растениям, заболеваний наркоманией, токсикоманией, хроническим алкоголизмом.</p>	<p>Не регламентирован</p>

Нормативно-правовой акт, регламентирующий наличие документа	Наименование документа	Срок действия документа
<p>1. Пункт 6 ПП РФ от 06.08.1998 №892 «Об утверждении Правил допуска...»</p> <p>2. Приказ МЗСР от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» [7]</p>	<p>Заключение по результатам проведенного предварительного (периодического) медицинского осмотра (обследования) работников.</p>	<p>1 год</p>
<p>1. Пункт 6 ПП РФ от 06.08.1998 №892 «Об утверждении Правил допуска...»</p> <p>2. Статья 6 закона РФ от 02.07.1992 №3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» [8]</p> <p>3. ПП РФ от 28.04.1993 №377 «О реализации Закона РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»[9]</p> <p>4. ПП РФ от 23.09.2002 №695 «О прохождении обязательного психиатрического освидетельствования работниками, осуществляющими отдельные виды деятельности, в том числе деятельность, связанную с источниками повышенной опасности (с влиянием вредных веществ и неблагоприятных производственных факторов), а также работающими в условиях повышенной опасности» [10]</p>	<p>Решение врачебной комиссии (в письменной форме), проводившей психиатрическое освидетельствование.</p>	<p>5 лет</p>

Второй обязательный документ для оформления допуска – это Справка об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом (далее по тексту – Справка). Приказ МЗ РФ №988н выделил получение Справки об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом в проведение **отдельного медицинского обследования**, включающего в себя:

- осмотр врачом психиатром-наркологом;
- определение наличия психоактивных веществ в моче;
- качественное и количественное определение карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови методом капиллярного электрофореза;
- анализ сведений, содержащихся в медицинской документации работника (при наличии).

Данное обследование является более точным и показательным при выявлении заболеваний наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом, но при этом становится самостоятельной процедурой, независимой от проводимых предварительных (периодических) осмотров и психиатрических освидетельствований сотрудников, которые также предусмотрены постановлением правительства РФ №892 и обязательны для исполнения в организации.

К сожалению, нормативным документом **не указана периодичность** получения данной Справки. В иных документах, регламентирующих необходимость получения Справки (см. табл.), также нет данных о сроке ее действия.

Важным фактором, влияющим на оформление Справки об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом, является сложность ее получения [11] – необходимые исследования проводятся на специальном оборудовании, которое есть только в крупных клиниках, длительность

испытаний и высокая стоимость. Все это создает значительные трудности не только для медицинских и аптечных организаций, расположенных в сельской местности, но и для крупных многопрофильных медицинских организаций, где к работе с НС и ПВ допущены сотни сотрудников. При этом финансовые затраты на проведение данных исследований несет работодатель.

Следующие два документа – Заключение по результатам проведенного предварительного (периодического) медицинского осмотра (обследования) работников и Решение врачебной комиссии, проводившей психиатрическое освидетельствование – напрямую не влияют на допуск сотрудников к НС и ПВ. Согласно постановлению правительства РФ №892, оформление их необходимо только для «получения справок, предусмотренных п. 3 ст. 10», но при этом в Приказе МЗ РФ №988н они не требуются.

Некоторые специалисты ссылаются на наличие прямой зависимости Приказа МЗСР России от 12.04.2011 №302н и Приказа МЗ России от 22.12.2016 №988н [12]. Однако, с точки зрения организаторов здравоохранения, соподчиненности указанных документов при обращении НС и ПВ нет.

Рассмотрим порядок исполнения приказа МЗСР России от 12.04.2011 №302н применительно к обороту НС и ПВ. Заключение по результатам предварительного (периодического) медицинского осмотра оформляется в соответствии с Приказом №302н, согласно которому **использование НС и ПВ** в медицинской деятельности не является вредным и (или) опасным производственным фактором, также деятельность по обороту НС и ПВ не указана в перечне работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования) работников. Обязательное прохождение предварительного и ежегодного периодического осмотра

в приказе предусмотрено **только при производстве НС и ПВ** (п. 1.3.9.6 прил. № 1), а также для сотрудников медицинских и аптечных организаций в соответствии с пп. 17 и 24 прил. № 2, независимо от того, связана их деятельность с оборотом НС и ПВ или нет. При проведении медицинского осмотра данных категорий сотрудников лабораторные и функциональные исследования не предусматривают обязательное проведение анализов (ХТИ, СДТ), необходимых для получения Справки об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом, но при проведении ПМО (периодические медицинские осмотры) всегда обязательно участие врача-психиатра и врача-нарколога, которые в соответствии с пунктом 38 Приказа №302н обязаны **в случае выявления** лиц с подозрением на наличие медицинских противопоказаний (заболеваний наркоманией, токсикоманией, алкоголизмом) направить их «для освидетельствования во врачебной комиссии, уполномоченной на то органом здравоохранения».

Определения и виды «**медицинского освидетельствования**» и «**медицинского осмотра**» даны в ФЗ от 21.11.2011 №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [13]. В соответствии с п. 1 ст. 46 данного закона, «медицинский осмотр представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на выявление патологических состояний, заболеваний и факторов риска их развития». В соответствии с п. 1 ст. 65 этого закона, медицинское освидетельствование лица представляет собой совокупность методов медицинского осмотра и медицинских исследований, направленных на подтверждение такого состояния здоровья человека, которое влечет за собой наступление юридически значимых последствий.

Из данных определений можно сделать вывод о том, что только **освидетельствование**

пациента, проводимое в случае подозрения на наличие медицинских противопоказаний, предполагает углубленное изучение параметров здоровья (в том числе проведение исследований на наличие психоактивных веществ в моче и определение карбогидрат-дефицитного трансферрина в сыворотке крови) с получением Справки об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией, хроническим алкоголизмом.

Проведение психиатрического освидетельствования является самостоятельной процедурой, которая регламентирована законом РФ от 02.07.1992 №3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». При этом, согласно постановлению правительства РФ от 28.04.1993 №377, деятельность по обороту НС и ПВ включена в Перечень медицинских психиатрических противопоказаний для осуществления отдельных видов профессиональной деятельности и деятельности, связанной с источником повышенной опасности. Периодичность и сроки проведения психиатрического освидетельствования сотрудников регламентированы, процедура доступна во многих медицинских организациях, имеющих соответствующую лицензию, что не вызывает сложностей и разногласий при получении решения врачебной комиссии, проводившей психиатрическое освидетельствование.

ВЫВОДЫ

При обороте с НС и ПВ необходимо четкое разделение понятий «**медицинской осмотры**» и «**медицинское освидетельствование**», в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ. На основании сравнения можно сделать вывод о том, что ежегодное освидетельствование необходимо **проводить только в случае подозрения** на наличие медицинских противопоказаний,

что предполагает углубленное изучение параметров здоровья (в том числе проведение исследований на наличие психоактивных веществ в моче и определение карбогидрат-дефицитного трансферрина в сыворотке крови) с получением Справки об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией, хроническим алкоголизмом.

Необходимо отметить, что обсуждаемая Справка – это только составная часть материалов, оформляемых на лиц, деятельность которых связана с оборотом НС и ПВ.

Для получения рассматриваемой Справки руководитель организации выдает лицу, оформляемому на работу, направления в медицинские организации для прохождения в установленном порядке предварительного (периодического) медицинского осмотра (обследования) и обязательного психиатрического освидетельствования (проводится один раз в 5 лет) [14].

Таким образом, в результате **медицинского обследования** необходимо оценить не общее психическое здоровье кандидата, а установить, может ли он заниматься конкретной деятельностью – участие в обращении с НС и ПВ.

Работник обращается в медицинскую организацию и проходит медицинское обследование, включающее в себя:

- осмотр врачом психиатром-наркологом;
- определение наличия психоактивных веществ в моче;
- качественное и количественное определение карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови методом капиллярного электрофореза;
- анализ сведений, содержащихся в медицинской документации работника (при наличии).

При отсутствии у работника заболеваний наркоманией, токсикоманией и хроническим алкоголизмом выдается соответствующая Справка. Срок ее действия правовыми актами

не определен, есть только требование наличия такой Справки при приеме на работу.

Учитывая вышеизложенное, срок действия допуска лица к работе с наркотическими средствами, психотропными веществами, а также к деятельности, связанной с оборотом прекурсоров, ограничивается сроком действия трудового договора.

Есть мнение отдельных юристов, что в рамках проведения обязательных ежегодных периодических медицинских осмотров работников каждый раз необходимо получать новую Справку. Считаем, что к данному мнению необходимо подходить критично, поскольку, как было указано выше, Справка – лишь составная часть материалов на допуск к работе с НС и ПВ, а также к деятельности, связанной с оборотом прекурсоров. В соответствии с частью 2 ст. 213 Трудового кодекса РФ [15], работники – в том числе медицинских организаций – проходят периодические медицинские осмотры в целях охраны здоровья населения, предупреждения возникновения и распространения заболеваний, в связи с чем у работодателя, медицинского учреждения, отсутствуют правовые основания ежегодно направлять сотрудника на медицинское обследование для получения новой справки об отсутствии заболеваний наркоманией, токсикоманией, хроническим алкоголизмом.

В настоящее время Минздрав России активно работает над совершенствованием нормативно-правового регулирования оказания медицинской помощи. Вносимые изменения направлены на повышение доступности обезболивающей терапии и обеспечение необходимого контроля за оборотом НС и ПВ. Однако в практической работе медицинских и аптечных организаций иногда возникает различное понимание установленных требований, которое нуждается в дополнительных разъяснениях федеральных органов исполнительной власти.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральный закон от 08.01.1998 №3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».
2. Постановление правительства РФ от 06.08.1998 №892 «Об утверждении Правил допуска лиц к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами, а также к деятельности, связанной с оборотом прекурсоров наркотических средств и психотропных веществ».
3. Абрамов А.Ю. Регламентация допуска лиц к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами как лицензионное требование // Вестник Росздравнадзора. – 2014. – №2. – С. 47.
4. Приказ Минздрава России от 22.12.2016 №988н «О Порядке выдачи справки об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими трудовыми обязанностями должны иметь доступ к НС и ПВ, внесенным в Список I и таблицу I Списка IV перечня НС и ПВ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, прекурсорам или культивируемым наркосодержащим растениям, заболеваний наркоманией, токсикоманией, хроническим алкоголизмом».
5. Постановление правительства РФ от 22.12.2011 №1085 (ред. от 04.04.2020) «О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений» (вместе с «Положением о лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений»).
6. Приказ МВД России от 17.07.2017 №470 «Об утверждении Административного регламента Министерства внутренних дел Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче заключений об отсутствии у работников, которые в соответствии со своими служебными обязанностями должны иметь доступ к наркотическим средствам, психотропным веществам, внесенным в Список I прекурсорам или культивируемым наркосодержащим растениям, непогашенной или неснятой судимости за преступление средней тяжести, тяжкое, особо тяжкое преступление или преступление, связанное с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ, их прекурсоров либо с незаконным культивированием наркосодержащих растений...»
7. Приказ МЗСР от 12.04.2011 №302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда».
8. Закон РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» от 02.07.1992 №3185-1.
9. Постановление правительства РФ от 28.04.1993 №377 «О реализации Закона Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании».
10. Постановление правительства РФ от 23.09.2002 №695 «О прохождении обязательного психиатрического освидетельствования работниками, осуществляющими отдельные виды деятельности, в том числе деятельность, связанную

- с источниками повышенной опасности (с влиянием вредных веществ и неблагоприятных производственных факторов), а также работающими в условиях повышенной опасности».
11. Приказ Минздравсоцразвития России от 27 января 2006 г. №40 «Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ».
 12. Микаэлян М.Ф., Хачатрян М.М., Айро И.Н. Дискуссионные вопросы по обороту наркотических средств и психотропных веществ // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2018. – Т. 20, – №11, – С. 76–80.
 13. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
 14. «Информационные материалы по вопросам медицинского применения наркотических средств, психотропных веществ и других препаратов, подлежащих предметно-количественному учету»: для руководителей и административного персонала медицинских и аптечных организаций, медицинских и фармацевтических работников, дистрибьюторских организаций: В 2 ч. Часть 2. – М.: АБВ-пресс, – 2017. – С. 121–122.
 15. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 №197-ФЗ (ред. от 24.04.2020) [Эл. ресурс Consultant.ru>document/cons_doc_LAW_34683, доступ 15.06.2020].

ADMISSION OF EMPLOYEES TO THE TURNOVER OF NARCOTIC DRUGS AND PSYCHOTROPIC SUBSTANCES

T.A. Barankina^{1,2}, I.V. Krasnopeeva^{1,2}, E.A. Kozlova¹, O.N. Yakimenko^{1,2}, N.B. Barankina^{1,2}

¹ «Federal Siberian Research Clinical Centre», Krasnoyarsk, Russia

² «Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky», Krasnoyarsk, Russia

In the process of organization of work on the turnover of narcotic drugs and psychotropic substances (ND and PS), one of the conditions for the activities implementation is the clearance of employees for work with ND and PS. Over the past three years, this topic has become relevant in terms of the frequency of execution of one of the main documents – a certificate on the absence of drug addiction, substance abuse and chronic alcoholism. Unfortunately, to date, the validity of this document has not been clarified by regulatory authorities and is not regulated by law. When conducting control and supervision measures, there is no single and clear understanding of the established requirements. In the practical activities of medical and pharmacy organizations, when fulfilling the requirements for annual issuance of certificates, additional difficulties of a financial and organizational nature arise, which can lead to a limitation of the number of employees working with ND and PS, and thereby to a decrease in pain relief medications available for population.

Keywords: narcotic drugs, psychotropic substances, medical examination, medical clearance

УДК 614.27+615.12

<https://www.doi.org/210.34907/JPQAI.2020.25.17.002>

ИЗУЧЕНИЕ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПРИ ПОКУПКЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

С.Н. Ивакина, канд. фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, ivakinasn@mail.ru

Т.В. Шайхатарова, заочный аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Tanya.barkova.93@mail.ru

На основе данных социологического опроса 261 потребителя биологически активных добавок (БАД), в том числе и БАД собственной торговой марки (СТМ) аптечной сети «Вита», составлен портрет потребителя БАД в Республике Башкортостан. Выявлено, что 35,4% потребителей готовы потратить на покупку БАД не более 200 рублей в месяц, отдавая предпочтение БАД отечественного производства. Проведено оценивание потребителями применяемых ими БАД СТМ по эффективности и выраженности побочных эффектов. Потребителями выделены 14 наиболее эффективных БАД СТМ аптечной сети «Вита» (средневзвешенная оценка колеблется от 3,3 до 3,8 балла). У четырех БАД СТМ большинством респондентов, принимавших данные биологически активные добавки, наряду с эффективностью отмечено проявление побочных эффектов.

Ключевые слова: биологически активные добавки, собственная торговая марка, предпочтения потребителей

На современном фармацевтическом рынке среди розничных продаж достаточно емкую часть занимают биологически активные

добавки (БАД), пользуясь большой популярностью у населения. По данным Всероссийского центра изучения общественного мнения, большая часть российских жителей считает, что БАД являются дополнением к пище (60%), около 16% респондентов полагают, что БАД относятся к витаминам, и 5% опрошенных принимают БАД за лекарства [1,8]. Однако в условиях экономического кризиса наблюдается уменьшение реальных доходов, платежеспособности населения и объема коммерческого фармацевтического рынка. В результате этого в 2014 году отмечалось снижение продаж лекарственных препаратов и БАД в натуральных показателях на 5,8% и 7,2% по сравнению с 2013 годом [1,2,3]. Одним из направлений адаптации к изменениям условий внешней среды, получившим развитие в аптечном бизнесе, является продвижение БАД под собственной торговой маркой (СТМ) аптечной сети, отличающихся ценовой доступностью. Поэтому актуальным является изучение потребительского поведения при выборе и покупке БАД, в том числе БАД СТМ, что позволяет охарактеризовать тенденции, сложившиеся в Республике Башкортостан (РБ).

Цель исследования – изучение потребительских предпочтений при покупке БАД

в аптечных организациях Республики Башкортостан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения потребительских предпочтений в отношении БАД использовался метод социологического опроса в форме анкетирования, при котором изучается проблема путем разработки анкеты, содержащей определенный набор вопросов, и постановки его каждому из участников выбранной группы [5,6]. В социологическом опросе участвовал 261 респондент – покупатели БАД и БАД СТМ аптечной сети «Вита» на территории РБ, что отвечает условиям репрезентативности целевой выборки при вероятности $p=95\%$ [7]. Социологический опрос проводился с января по март 2017 года. Обработку данных анкет потребителей БАД проводили с применением пакета прикладных программ для ЭВМ (Microsoft Excel). Разработанная анкета включала в себя два раздела. В первом разделе приводились вопросы, необходимые для составления портрета потребителя БАД и выявления влияния различных факторов на предпочтения потребителей в отношении БАД путем проведения корреляционного анализа. Оценку достоверности полученных значений коэффициента корреляции (С) проводили путем сравнения

со стандартными значениями при соответствующем числе степеней свободы $p=95\%$ (по Л.С. Каминскому) [8].

Во втором разделе анкеты приводился перечень БАД СТМ аптечной сети для оценивания. Потребителям (покупателям) предлагалось выбрать и оценить БАД СТМ, которые они применяли для лечения и профилактики заболеваний. Всего было предложено 43 торговых наименования (ТН) БАД СТМ. Для оценки применяемых потребителями БАД СТМ по эффективности и наличию побочных эффектов предложена 4-балльная шкала, характеристика которой представлена в табл. 1.

Степень согласованности мнений потребителей оценивали путем расчета коэффициента вариации. Рассчитанные значения коэффициента вариации не превышали 25%, что свидетельствует о согласованности мнений опрашиваемых респондентов [8]. Для оценки эффективности и выраженности побочных эффектов БАД СТМ нами рассчитаны средневзвешенные оценки респондентов по каждому наименованию БАД СТМ, предложены интервалы (в баллах) и их характеристика (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Опрос показал, что среди потребителей БАД в аптечных организациях РБ 76%

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ШКАЛЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ БАД СТМ ПО РАЗЛИЧНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

Шкала оценок	Характеристики
4	Очень эффективная БАД СТМ (сразу почувствовалось улучшение при применении)
3	Эффективная БАД СТМ (эффект проявился через некоторое время)
2	Эффективная БАД СТМ, но имеются побочные эффекты (аллергия, тошнота, боли в желудке и т. д.)
1	Малоэффективная БАД СТМ (особой разницы не почувствовалось от применения данной БАД СТМ)

ИНТЕРВАЛЫ (В БАЛЛАХ) ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВЫРАЖЕННОСТИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ БАД СТМ

Значения интервалов (в баллах) *	Характеристика БАД СТМ
3,5–4,0	Очень эффективная БАД СТМ
2,5–3,0	Эффективная БАД СТМ с редко проявляющимися побочными эффектами
1,5–2,0	Эффективная БАД СТМ с часто проявляющимися побочными эффектами
Менее 1,5	Малоэффективная БАД СТМ

*Примечание: рассчитанные средневзвешенные оценки респондентов группировали по величине в следующих границах: от 3,7–3,99 округляется до 4,0; 3,3–3,69 – до 3,5; 2,8–3,29 – до 3,0; 2,3–2,79 – до 2,5; 1,8–2,29 – до 2,0; 1,3–1,69 – до 1,5; 0,8–1,29 – до 1,0

респондентов составили женщины. Распределение респондентов по возрасту и социальному статусу представлено в табл. 3.

Анализ респондентов по доходу на одного члена семьи показал, что у 42% респондентов доход составил до 10 тыс. рублей в месяц, у 33% – 10–15 тыс. рублей, у 25% – свыше 15 тыс. рублей. При этом 46,8% потребителей готовы потратить на БАД от 200 до 400 рублей в месяц, 35,4% – не более 200 рублей. 17,8% опрошенных готовы потратить свыше 600 рублей на покупку БАД. Опрос показал, что 67,7% респондентов приобретают БАД в аптечных организациях. Респонденты

считают, что БАД необходимо принимать как для профилактики заболеваний (41,7% опрошенных потребителей), так для профилактики и лечения (39,6%).

В результате опроса стало известно, что большинство потребителей БАД знают об их эффективности из собственного опыта (51%). Также 85,4% респондентов ответили, что регулярное применение БАД в сочетании с традиционными методами лечения способствует более быстрому выздоровлению и облегчает состояние больного. На рис. 1 представлено применение БАД в личном опыте респондентов, а именно: при заболеваниях

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РЕСПОНДЕНТОВ ПО ВОЗРАСТУ И СОЦИАЛЬНОМУ СТАТУСУ

№ п/п	Возрастные группы	Удельный вес, %	Социальный статус	Удельный вес, %
1	До 20 лет	5	Студент/учащийся	11
2	От 21 до 30 лет	19	Домохозяйка	8
3	От 31 до 40 лет	25	Рабочий	36
4	От 41 до 50 лет	29	Служащий	21
5	Старше 50 лет	22	Пенсионер	24

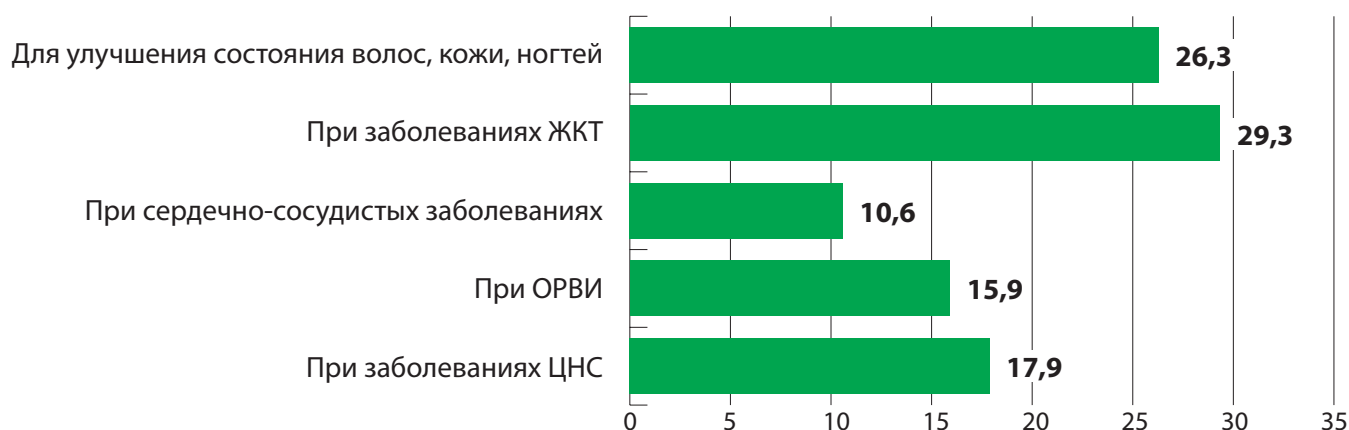


РИС. 1. Применение БАД в личном опыте потребителей, %

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) и других.

Опрос показал, что 31,2% потребителей отдают предпочтение бренду «Эвалар», 28,2% предпочитают импортные марки и 17,7% – БАД СТМ. Преобладающая часть респондентов (36%) узнала о них от родственников, друзей и близких, 28% – от фармацевтов и провизоров в аптеке. Большинство опрошенных респондентов – 45,8% – ответили, что не встречали проявления побочных эффектов после приема БАД, а 40,6% не могут связать их с приемом БАД.

Корреляционный анализ факторов, влияющих на выбор и покупку БАД, позволил выявить, что значительная связь ($C=0,68$) отмечается между такими факторами, как среднемесячный доход на одного члена семьи и расходы на БАД. Кроме того, было выявлено, что об эффективности БАД в профилактике и лечении заболеваний потребители знали из собственного опыта ($C=0,67$ и $0,65$ соответственно). Регулярное применение БАД, приобретенных в аптечной организации, способствует более быстрому выздоровлению и облегчает состояние, особенно при комплексном лечении заболеваний ЖКТ лекарственными препаратами и БАД, а также улучшает состояние и красоту волос, ногтей и кожи (значения коэффициента

корреляции варьируют от 0,51 до 0,62). Кроме того, потребители, предпочитающие БАД марки «Эвалар», узнали о них от родственников и друзей ($C=0,51$).

Исходя из полученных результатов, нами были сформированы два портрета потребителей с доходом до 10 000 руб. и более 10 000 руб. на одного человека, каждый из которых имеет свои характеристики.

Первый портрет – **женщина, с доходом до 10 000 рублей на одного человека**. Считает, что БАД необходимо применять для профилактики заболеваний, и знает из собственного опыта, что регулярное применение БАД способствует более быстрому выздоровлению. При выборе БАД ориентируется на отзывы знакомых, родственников и фармацевтических работников, приобретая БАД в аптечных организациях. На покупку БАД готова потратить в месяц не более 200 рублей. Применяет БАД СТМ и марки «Эвалар» для профилактики заболеваний ЦНС (Пустырник П, Элеутерококк ТМ, Глицин ВИС, Глицин MS, стоимость которых находится в пределах 100 руб.) в сочетании с другими традиционными методами лечения. После приема БАД побочных эффектов не отмечает.

Второй портрет – **женщина с доходом свыше 10 000 рублей на одного человека**. Считает, что БАД необходимы как для лечения, так и для профилактики заболеваний. При этом

БАД могут применяться как отдельно, так и в сочетании с другими методами лечения. Знает из собственного опыта, что регулярное применение БАД способствует более быстрому выздоровлению, в частности при лечении и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта и острых респираторных вирусных инфекций. Информацию о БАД получает от врачей. При выборе БАД ориентируется на информацию, полученную от врача, а также на отзывы знакомых, родственников и фармацевтических работников. Приобретает БАД

в аптечных организациях, как правило, стоимостью от 200 до 600 рублей. Побочные эффекты встречается, но не всегда их может связать с приемом БАД.

Результаты балльной оценки БАД СТМ, применяемых потребителями, по эффективности и выраженности побочных эффектов при лечении и профилактике различных заболеваний представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что очень эффективными являются 14 БАД СТМ, такие как Глицин MS, ВМК для детей от 7 до 14 лет, Боярышник

Таблица 4

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БАД СТМ СОГЛАСНО ИНТЕРВАЛАМ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВЫРАЖЕННОСТИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Значения интервалов (в баллах)	Характеристика эффективности БАД СТМ	Торговые наименования БАД СТМ (средневзвешенная оценка)
3,5–4,0	Очень эффективная	Цими-климин (3,8), Боярышник Премиум (3,7), Гепалюкс (3,4), Белый сорбент (3,3), Мумие Алтайское (3,3), Аевит (3,5), витаминно-минеральный комплекс (ВМК) д/детей 3–7 лет (3,4), ВМК д/детей 7–14 лет (3,8), Глицин ВИС (3,3), Глицин MS (3,8), Солисепт (3,4), Пустырник П (3,5), Элеутерококк ТМ (3,3), Бронхосбор (3,3), Сироп подорожника и мать-и-мачехи (3,7)
2,5–3,0	Эффективная с редко проявляющимися побочными эффектами	Овелюкс (2,7), Лактосорбикум (2,4), Фрутолакс (2,4), Ливесил/расторопша (2,9), Бенегаст Редугас (2,6), Гастробор (2,4), Расторопша экстра (3,1), Цими-климин (3,8), Глюкозамин-хондроитиновый комплекс (2,6), ГХК ультра (2,9), Суперум (2,5), Тутти-фрутти Омега-3 (2,6), Уник Омега (2,3), Черника форте с лютеином (2,9), Витамины группы В (2,6), Бьюти комплекс (3,2), Дрожжи пивные ТМ (2,4), ВМК для мужчин (2,9), Пустырник премиум (3,2), Леденцы ТМ Шалфей и эвкалипт (3,2), Леденцы ТМ Альпийский мед (3,2), Леденцы ТМ Шалфей и мед (3,2), Эхинацея экстра (2,6), Женьшень настоящего экстракт (2,5), Сироп эхинацеи с витаминами (2,9)
1,5–2,0	Эффективная с часто проявляющимися побочными эффектами	Сенна-Д (1,9), Артишок премиум (2,2), Фитокомплекс Лакс (1,5), Гинкобил (2,1)
Менее 1,5	Малоэффективная	–

премиум, Гепалюкс, Сироп подорожника с мать-и-мачехой, Аевит, Пустырник П и другие. Средневзвешенная оценка варьирует от 3,3 до 3,8 балла. К эффективным, с редко проявляющимися побочными эффектами потребителями отнесены 25 БАД СТМ. А у четырех БАД СТМ (Артишок премиум, Гингобил, Сенна-Д и Фитокомплекс Лакс) большинство респондентов указали наряду с эффективностью наличие побочных эффектов (отметили более 50% респондентов, принимавших данные БАД СТМ).

ВЫВОДЫ

1. Изучено потребительское поведение при выборе и покупке БАД в аптечных организациях РБ. На основе результатов социологического опроса сформированы два портрета потребителя в зависимости от дохода, отражающие сумму расходов на покупку БАД, применение в личном опыте, предпочтительные марки, а также другие факторы.

2. Изучено потребительское мнение относительно эффективности и выраженности побочных эффектов БАД СТМ аптечной сети «Вита» среди потребителей. Выявлено, что 14 БАД СТМ данной аптечной сети отмечены потребителями как очень эффективные (средняя оценка колеблется от 3,3 до 3,8 балла). 25 БАД СТМ отмечены потребителями как эффективные с редко проявляющимися побочными эффектами, однако у четырех БАД СТМ (Сенна-Д, Артишок премиум, Фитокомплекс Лакс, Гингобил) аптечной сети «Вита» побочные эффекты, по мнению потребителей, проявляются часто.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баркова Т.В., Ивакина С.Н. Сравнительный анализ российского рынка биологически

активных добавок // Вестник Башкирского государственного медицинского университета (сетевое издание), №4, 2016, с. 469–473.

2. Ивакина С.Н., Баркова Т.В., Нагимова Г.М., Лозовая Г.Ф. Выявление значимости затрат на лекарственные препараты в структуре потребительских расходов // Медицинский вестник Башкортостана. Том 11, № 5 (65), 2016-с.39–43
3. Ивакина С.Н., Зотова Л.А. Затратно-частотный анализ ассортимента антигистаминных лекарственных препаратов в аптечных организациях // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств, №2 (12), 2016, с. 14–19.
4. Ивакина С.Н., Нагимова Г.М., Бакиров Б.А. Оценка современного состояния российского фармацевтического рынка в условиях социально-экономического кризиса // Медицинский вестник Башкортостана, №4, 2016, с. 1–8.
5. Усманова Ф.К., Ашин М.С. Анкетирование как элемент проектно-исследовательской деятельности студентов // Фундаментальные исследования, 2014, №12, с. 1762–1765.
6. Ивакина С.Н., Нагимова Г.М., Бакиров Б.А., Мироненкова Ж.В. Потребительская оценка железосодержащих лекарственных препаратов в Республике Башкортостан // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств, №3 (21), 2018, с. 16–23.
7. Дремова Н.Б. Маркетинг в аптеке: шаг за шагом: практическое руководство. – М.: МЦФР, 2008. – 198 с.
8. Кириллов А.В. Статистика. Часть 1. Общая теория статистики: учебное пособие – Самара: Изд-во СГАУ, 2012. – 112 с.
9. Фармацевтический рынок России 2012/ электронный ресурс. http://www.dsm.ru/docs/analytics/godovoy_othet_cd_2012.pdf

STUDY OF CONSUMER PREFERENCES WHEN BUYING BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES IN PHARMACY ORGANIZATIONS OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

S.N. Ivakina, T.V. Shaikhatarova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Based on the opinion poll findings of 261 consumers of biologically active additives (BAAs), including BAAs of «Vita» pharmacy chain private label, BAA consumer profile in the Republic of Bashkortostan was created. It was found that 35.4% of consumers are ready to spend no more than 200 rubles per month on purchase of BAAs, preferring the domestically produced BAAs. The consumers evaluated BAAs of «Vita» pharmacy chain private label taken by them in terms of efficiency and intensity of side effects. The consumers chose 14 most efficient BAAs of «Vita» pharmacy chain private label (average weighted score varied from 3.3 to 3.8). The majority of respondents pointed to occurrence of side effects along with the efficiency with regard to four BAAs chain private label taken.

Keywords: biologically active additives, private label, consumer preferences

УДК 615.072

<https://www.doi.org/310.34907/JPQAI.2020.63.56.003>

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «МЕТРОКЕТОКОНАЗОЛЬ»

А.И. Замараева, аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, anyuta.zamaraeva@yandex.ru

Н.С. Бессонова, канд. биол. наук, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, bessonov21@mail.ru

Т.А. Кобелева, доктор фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, kobeleva57@yandex.ru, kobeleva@tyumsmu.ru

А.И. Сичко, доктор фарм. наук, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, sichko@tyumsmu.ru

Приведены результаты опытов по анализу метронидазола и кетоконазола в новом лекарственном препарате «Метрокетоконазол», изготовленного на титансодержащей основе (гель «Тизоль»). Представлены ультрафиолетовые спектры поглощения этанольных растворов ингредиентов мази. Установлено, что для количественного определения необходимо использовать длины волн 241 нм и 312 нм. Выбраны оптимальные условия и разработан способ анализа соединений в модельной смеси с относительной погрешностью $\pm 1,47-1,73\%$. Предложена методика количественного спектрофотометрического определения метронидазола и кетоконазола в исследуемой мягкой лекарственной форме с ошибкой, не превышающей пределов допустимых норм и отклонений.

Ключевые слова: кетоконазол, метронидазол, гель «Тизоль», количественный анализ, спектрофотометрия

В настоящее время увеличивается потребность в экстемпоральных мазях в связи с ростом номенклатуры готовых лекарственных средств и развитием заводской фармации [1,8]. Кроме

того, в практике появились новые мазевые малотоксичные основы, обладающие фармакологическими свойствами. К таким основам относится титансодержащий гель «Тизоль». Нами предложена мягкая лекарственная форма, состоящая из 0,1 г метронидазола, 0,1 г кетоконазола и 9,8 г геля «Тизоль», условно названная «Метрокетоконазол». Данный препарат может найти применение как перспективное химиотерапевтическое и противогрибковое средство [6,7]. За счет наличия геля «Тизоль» мазь будет обладать еще и противовоспалительным, местным анальгезирующим, антисептическим и противозудным действием [3,5]. Гель, имеющий отличную внутритканевую проводимость, будет доводить метронидазол и кетоконазол до очага поражения. Поэтому мазь «Метрокетоконазол» представляет интерес для врачей и пациентов. Внедрение новых препаратов в медицинскую практику обязательно должно сопровождаться разработкой способов анализа, позволяющих устанавливать качество их изготовления.

Целью исследования является разработка способа количественного определения метронидазола и кетоконазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали субстанции метронидазола (Китай, ФС-000349, 2012 г.), кетоконазола (Индия, ФС-000507, 2013 г.), которые по качеству соответствуют нормативной документации. В качестве мазевой основы применяли гель «Тизоль», выпускаемый ООО «Олимп» (ФСП 42-3157-06, г. Екатеринбург). Объект исследования – мягкая лекарственная форма «Метрокетоконазол», содержащая по 1,0% метронидазола и кетоконазола в геле «Тизоль». Экспериментальную работу осуществляли востребованным в фармацевтическом анализе методом спектрофотометрии [2,4] с помощью спектрофотометра отечественного производства СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», г. Санкт-Петербург) в кварцевых кюветах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали экспериментальные данные, этанольные растворы метронидазола и кетоконазола подчиняются основному закону поглощения, и их ультрафиолетовые спектры (рис. 1) перекрываются ($\lambda=215-320$ нм). Количественно определять каждый препарат затруднительно, поэтому нами использован известный метод К. Фирордта, применяемый для анализа двухкомпонентных смесей.

По данному методу составляется система уравнений при толщине рабочего слоя 1 см. Оптическая плотность в смеси двух исследуемых соединений записывается уравнениями:

$$A(\lambda_1) = \varepsilon_1(\lambda_1) \cdot C_1 + \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot C_2,$$

$$A(\lambda_2) = \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot C_1 + \varepsilon_2(\lambda_2) \cdot C_2,$$

где C_1 и C_2 – концентрации компонентов, моль/л; $\varepsilon_1(\lambda_1)$, $\varepsilon_1(\lambda_2)$, $\varepsilon_2(\lambda_1)$, $\varepsilon_2(\lambda_2)$ – молярные показатели поглощения при длинах волн λ_1 и λ_2 .

Из системы уравнений находили концентрацию каждого компонента в смеси по формулам:

$$C_1 = \frac{\varepsilon_2(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1) - \varepsilon_2(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2)}{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_1)},$$

$$C_2 = \frac{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1)}{\varepsilon_1(\lambda_1) \cdot \varepsilon_2(\lambda_2) - \varepsilon_1(\lambda_2) \cdot \varepsilon_2(\lambda_1)},$$

При разработке способа количественного спектрофотометрического анализа метронидазола и кетоконазола в мази осуществляли выбор оптимальных длин волн и расчет молярных показателей поглощения. Для этого строили кривую зависимости $\varepsilon(\text{кет}) - \varepsilon(\text{мет})$ от длины волны (рис. 2). Экстремум на кривой наблюдается при длине волны 243 нм, который находится вблизи максимального поглощения кетоконазола ($\lambda=241$ нм) в этанольном растворе. Кроме того, на кривой резко выражен минимум при длине волны 312 нм, который аналогичен второму максимуму поглощения метронидазола. Полученные результаты дают основание брать за оптимальные длины волн значения 241 нм и 312 нм.

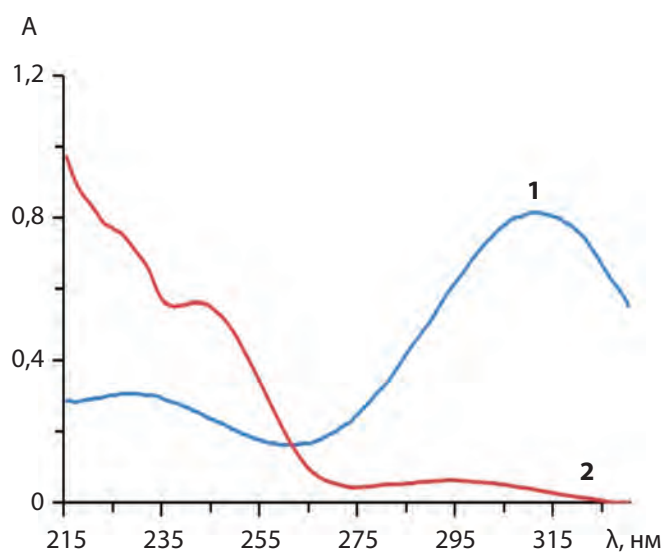


РИС. 1. Кривые зависимости поглощения метронидазола (1 – $C=1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л) и кетоконазола (2 – $C=3,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л) в этаноле от длины волны

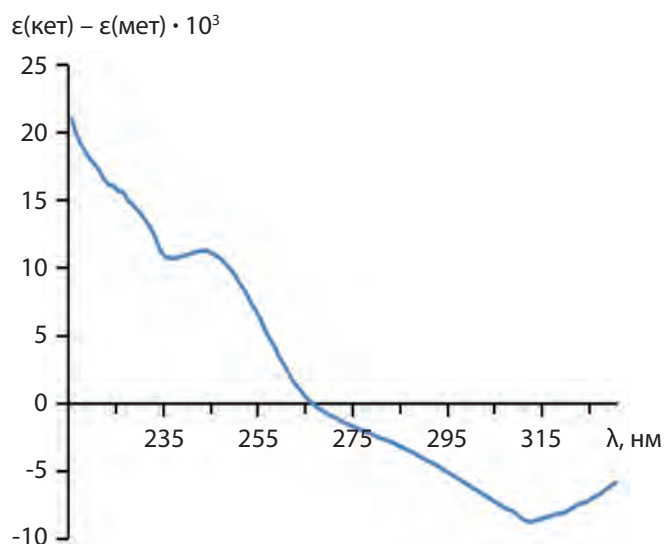


РИС. 2. Кривая зависимости $\epsilon(\text{кет}) - \epsilon(\text{мет})$ от λ , нм

В подтверждение приведенных данных строили кривую зависимости $\epsilon(\text{кет})/\epsilon(\text{мет})$ от длины волны, на которой имеется максимум при $\lambda=243$ нм (рис. 3). Поэтому за аналитические длины волн для спектрофотометрического анализа метронидазола и кетоконазола в смеси нами приняты $\lambda=241$ нм и $\lambda=312$ нм, соответствующие максимумам в спектрах поглощения лекарственных препаратов.

Количественное определение ингредиентов мягкой лекарственной формы спектрофотометрическим методом проводили при выбранных длинах волн. Для этого обозначили молярные концентрации кетоконазола через C_1 , молярные показатели поглощения – $\epsilon_1(241)$, $\epsilon_1(312)$, а метронидазола – C_2 , $\epsilon_2(241)$, $\epsilon_2(312)$. Систему уравнений К. Фирордта и расчет концентраций выразили в следующем виде:

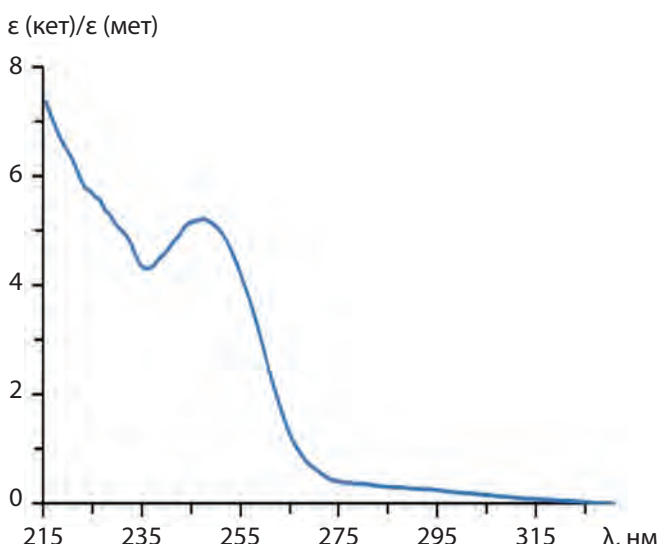


РИС. 3. Кривая зависимости $\epsilon(\text{кет})/\epsilon(\text{мет})$ от λ , нм

$$A(241) = \epsilon_1(241) \cdot C_1 + \epsilon_2(241) \cdot C_2,$$

$$A(312) = \epsilon_1(312) \cdot C_1 + \epsilon_2(312) \cdot C_2,$$

$$C = \frac{\epsilon_2(312) \cdot A(241) - \epsilon_2(241) \cdot A(312)}{\epsilon_1(241) \cdot \epsilon_2(312) - \epsilon_1(312) \cdot \epsilon_2(241)},$$

$$C = \frac{\epsilon_1(241) \cdot A(312) - \epsilon_1(312) \cdot A(241)}{\epsilon_1(241) \cdot \epsilon_2(312) - \epsilon_1(312) \cdot \epsilon_2(241)}.$$

Рассчитанные показатели поглощения лекарственных средств при аналитических длинах волн приведены в табл. 1.

Для разработки способа спектрофотометрического анализа компонентов в мази готовили модельную смесь, содержащую по 1,0% метронидазола и кетоконазола в этиловом спирте. Анализ проводили следующим способом: вносили 1 мл модельной смеси

Таблица 1

ДААННЫЕ РАСЧЕТА МОЛЯРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОГЛОЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственное средство	C, моль/л	A (241нм)	ε (241нм)	A (312нм)	ε (312нм)
Кетоконазол	$4,0 \cdot 10^{-5}$	0,563	14075	0,033	825
Метронидазол	$1,0 \cdot 10^{-4}$	0,259	2590	0,813	8130

в мерную колбу вместимостью 50 мл и этанолом доводили объем жидкости в колбе до метки. Далее к 2 мл полученной смеси добавляли этанол до общего объема 25 мл и измеряли оптические плотности при длинах волн 241 нм и 312 нм с помощью спектрофотометра в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см. Раствором сравнения являлся этанол. По приведенным выше формулам и полученным значениям оптических плотностей рассчитывали концентрацию кетоконазола (C_1), метронидазола (C_2) и находили массовую долю и массу лекарственных средств в модельной смеси:

$$m(\text{лек.сред}) = \frac{C(\text{лек.сред}) \cdot M(\text{лек.сред}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot V_3}{V \cdot V_1 \cdot 1000},$$

где $W(\text{лек.сред})$ – массовая доля лекарственного средства, %; $m(\text{лек.сред})$ – масса лекарственного средства, г; $C(\text{лек.сред})$ – концентрация лекарственного средства, моль/л; $M(\text{лек.сред})$ – молярная масса метронидазола (171,16 г/моль) и кетоконазола (521,43 г/моль); $V(\text{общ})$ – объем мерной колбы, 50 мл; V – объем

смеси, взятой на анализ, 1 мл; V_1, V_2 – фактор разбавления, 2 мл и 25 мл соответственно; V_3 – общий объем смеси, 10 мл; a (лек.сред) – навеска лекарственного средства, г.

Для достоверности опытных данных провели восемь параллельных определений, полученные результаты статистически обработали (табл. 2). Результаты исследований показали, что относительная погрешность анализа кетоконазола и метронидазола предлагаемым спектрофотометрическим способом составляет $\pm 1,47\%$ и $1,73\%$ соответственно.

Как показали опытные данные, этанольные растворы кетоконазола практически не поглощают свет при длине волны 312 нм при концентрациях меньших, чем $4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Это дает основание количественно определять метронидазол в присутствии кетоконазола, и анализ двухкомпонентной смеси упрощается. Поэтому предлагаемую выше систему уравнений выразили при $\epsilon_1(312) = 0$ в следующем виде:

$$A(241) = \epsilon_1(241) \cdot C_1 + \epsilon_2(241) \cdot C_2,$$

$$A(312) = \epsilon_2(312) \cdot C_2.$$

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В МОДЕЛЬНОЙ СМЕСИ

№ п/п	Найдено				Метрологические характеристики	
	Кетоконазол		Метронидазол			
	C, моль/л	W, %	C, моль/л	W, %		
1	$3,02 \cdot 10^{-5}$	98,42	$9,53 \cdot 10^{-5}$	101,95	Кетоконазол $\bar{w} = 100,54\%$ $S = 1,766$ $S_{\bar{w}} = 0,624$ $\epsilon_a = 1,48$ $A = \pm 1,47\%$ $\Delta = \bar{w} \pm \epsilon a =$ $= 100,54 \pm 1,48\%$	Метронидазол $\bar{w} = 100,26\%$ $S = 2,065$ $S_{\bar{w}} = 0,730$ $\epsilon_a = 1,73$ $A = \pm 1,73\%$ $\Delta = \bar{w} \pm \epsilon a =$ $= 100,26 \pm 1,73\%$
2	$3,13 \cdot 10^{-5}$	102,00	$9,19 \cdot 10^{-5}$	98,33		
3	$3,11 \cdot 10^{-5}$	101,35	$9,57 \cdot 10^{-5}$	102,41		
4	$3,02 \cdot 10^{-5}$	98,42	$9,19 \cdot 10^{-5}$	99,33		
5	$3,12 \cdot 10^{-5}$	101,68	$9,53 \cdot 10^{-5}$	101,95		
6	$3,13 \cdot 10^{-5}$	102,00	$9,19 \cdot 10^{-5}$	98,33		
7	$3,02 \cdot 10^{-5}$	98,42	$9,19 \cdot 10^{-5}$	98,33		
8	$3,13 \cdot 10^{-5}$	102,00	$9,57 \cdot 10^{-5}$	102,41		

Таблица 3

ДАННЫЕ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В МОДЕЛЬНОЙ СМЕСИ

A(241)	A(312)	Концентрация, моль/л		m ₁ (кет), г	m ₂ (мет), г
		C ₁ (кет)	C ₂ (мет)		
Метод Фирордта					
0,68	0,80	3,08 · 10 ⁻⁵	9,53 · 10 ⁻⁵	0,1004	0,1019
0,70	0,80	3,22 · 10 ⁻⁵	9,51 · 10 ⁻⁵	0,1049	0,1017
0,70	0,85	3,11 · 10 ⁻⁵	10,14 · 10 ⁻⁵	0,1014	0,1085
0,69	0,80	3,15 · 10 ⁻⁵	9,52 · 10 ⁻⁵	0,1027	0,1018
0,70	0,84	3,13 · 10 ⁻⁵	10,01 · 10 ⁻⁵	0,1020	0,1071
Упрощенный метод Фирордта					
0,70	0,82	3,12 · 10 ⁻⁵	10,09 · 10 ⁻⁵	0,1017	0,1079
0,68	0,80	3,02 · 10 ⁻⁵	9,84 · 10 ⁻⁵	0,0984	0,1053
0,72	0,82	3,26 · 10 ⁻⁵	10,09 · 10 ⁻⁵	0,1062	0,1079
0,70	0,80	3,16 · 10 ⁻⁵	9,84 · 10 ⁻⁵	0,1030	0,1092
0,71	0,83	3,17 · 10 ⁻⁵	10,21 · 10 ⁻⁵	0,1033	0,1053

Молярные концентрации лекарственных препаратов рассчитывали по формулам:

$$C_1 = \frac{A(241) - \epsilon_2(241) \cdot C_2}{\epsilon_1(241)},$$

$$C_2 = \frac{A(312)}{\epsilon_2(312)}.$$

Массы объектов исследования, найденные в модельной смеси, приведены в табл. 3. По результатам параллельных опытов установлено, что содержание кетоконазола (m₁), рассчитанное по методу Фирордта и упрощенной системе уравнений, находится в пределах 0,0984–0,1062 г, метронидазола (m₂) – 0,1017–0,1092 г, что соответствует допустимым отклонениям в массе отдельных доз, представленным в приказе МЗ РФ от 26.10.2015 №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями,

имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Описанный выше способ анализа нами предложено применять для количественного определения лекарственных средств в мази, изготовленной на основе геля «Тизоль». Методика: в стеклянный химический стаканчик помещают навеску мази около 0,1 г (точная масса), добавляют 25 мл 95%-го раствора этанола, смесь перемешивают и фильтруют через бумажный складчатый фильтр. После чего к 4 мл фильтрата прибавляют этанол до получения общего объема 10 мл и измеряют оптическую плотность раствора при длинах волн 241 нм и 312 нм по отношению к раствору сравнения (этанольная вытяжка геля «Тизоль», приготовленная аналогичным способом). По значениям оптических плотностей и молярных показателей поглощения (табл. 1) рассчитывают молярные концентрации лекарственных препаратов по приведенным выше формулам. Содержание метронидазола и кетоконазола в мягкой лекарственной форме находят по формуле:

**ДАННЫЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В МАЗИ**

Взято		Найдено				Допустимые нормы	
m(мази), г	m(тиз), г	C ₁ (кет), моль/л	C ₂ (мет), моль/л	m ₁ (кет), г	m ₂ (мет), г	г	%
Метод Фирордта							
0,1039	0,1033	3,11 · 10 ⁻⁵	10,14 · 10 ⁻⁵	0,0975	0,1044	0,085– 0,115	±15,0
0,1039	0,1033	3,18 · 10 ⁻⁵	9,76 · 10 ⁻⁵	0,997	0,1005		
0,1039	0,1033	3,32 · 10 ⁻⁵	19,75 · 10 ⁻⁵	0,1041	0,1004		
0,1039	0,1033	3,23 · 10 ⁻⁵	9,88 · 10 ⁻⁵	0,1013	0,1017		
Упрощенный метод Фирордта							
0,1042	0,1033	3,12 · 10 ⁻⁵	10,09 · 10 ⁻⁵	0,0976	0,1036	0,085– 0,115	±15,0
0,1042	0,1033	3,26 · 10 ⁻⁵	10,09 · 10 ⁻⁵	0,1020	0,1036		
0,1042	0,1033	3,09 · 10 ⁻⁵	10,21 · 10 ⁻⁵	0,0966	0,1048		
0,1042	0,1033	3,19 · 10 ⁻⁵	10,09 · 10 ⁻⁵	0,0998	0,1036		

$$m(\text{лек.сред}) = \frac{C(\text{лек.сред}) \cdot M(\text{лек.сред}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot P}{10^3 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_1}$$

где V(общ) – объем этанола, в котором растворена навеска мази, 25 мл; а (мази) – навеска лекарственной формы, г; V₁, V₂ – фактор разбавления, 4 мл и 10 мл соответственно; P – масса лекарственной формы, 10 г.

Ошибка анализа изучаемых лекарственных средств в мази (табл. 4) независимо от способа расчета находится в пределах допустимых норм в граммах и отклонений в процентах, предусмотренных нормативной документацией.

ВЫВОДЫ

В результате изучения оптических свойств этанольных растворов метронидазола и кетоконазола установлено, что их спектры поглощения перекрываются.

Определены оптимальные условия проведения анализа и выбраны аналитические длины волн 241 нм и 312 нм для количественного спектрофотометрического определения лекарственных средств в прописи с использованием приема К. Фирордта.

Проведены исследования по анализу модельной смеси и разработан способ, позволяющий количественно определять изучаемые соединения с относительной ошибкой ±1,47–1,73%.

Предложена методика спектрофотометрического анализа метронидазола и кетоконазола в мягкой лекарственной форме на титансодержащей основе с ошибкой, не превышающей нормативные отклонения.

Разработанный способ анализа метронидазола и кетоконазола в мягкой лекарственной форме «Метрокетоконазол» может быть рекомендован для включения в нормативную документацию по установлению качества изготовления мази.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аюпова Г.В. Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. – №11 (5). – С. 87–90.
2. Беликов В.Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов // Российский химический журнал. 2002. – №46 (4). – С. 52–56.
3. Дьячкова Л.В. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ // Вестник фармации. 2012. – №3. – С. 23–28.
4. Евстафьева Т.Г., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрии в анализе нового лекарственного препарата «Метатетразоль» // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. – №20 (12). – С. 55–59.
5. Евстафьева Т.Г., Бачева Н.Н., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Применение спектрофотометрического анализа для установления осмотической и транскутанной активности новых лекарственных форм «Метамиозоль» и «Фенилбутазоль» // Медицинская наука и образование Урала. 2018. – №19 (3). – С. 56–62.
6. Махотина М.В., Петров А.Ю. Сравнительный анализ технологий экстемпорального изготовления мазей на основе Тизоля // Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: материалы XIV международной научно-практической конференции. – North Charleston, USA, 2018. – 2. – Рр. 96–98.
7. Насыбулина Н.М. Создание лекарственных форм противовоспалительных и антимикотических средств на основе липосом для наружного применения // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2010. – №5 (1). – С. 370.
8. Сабиржан Р.Р., Егорова С.Н. Антечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2012. – №18/2 (10). – С. 31–35.

SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF A NEW DRUG «METROKETOCONAZOLE»

A.I. Zamaraeva, N.S. Bessonova, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

The results of experiments on the analysis of metronidazole and ketoconazole in a new drug «Metroketoconazole» made on a titanium-containing basis («Tizol» gel) are presented. Ultraviolet absorption spectra of ethanol solutions of ointment ingredients are presented. It is established that for quantitative determination it is necessary to use the wavelengths of 241 nm and 312 nm. Optimal conditions were selected and a method was developed for analyzing compounds in a model mixture with a relative error of ± 1.47 – 1.73% . A method for quantitative spectrophotometric determination of metronidazole and ketoconazole in the studied soft dosage form with an error not exceeding the limits of permissible norms and deviations is proposed.

Keywords: ketoconazole, metronidazole, «Tizol» gel, quantitative analysis, spectrophotometry

УДК 615.074

<https://www.doi.org/410.34907/JPQAI.2020.86.90.004>

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИБУТРАМИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

А.М. Суханова, ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России; лаборант-исследователь лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, annatsukhanova@gmail.com

И.Б. Перова, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва

К.И. Эллер, доктор хим. наук, зав. лабораторией метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва

Г.М. Родионова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва

Данная работа посвящена разработке и валидации методики определения сибутрамина в лекарственных препаратах для осуществления их контроля качества с целью дальнейшей разработки нормативной документации на территории Российской Федерации. Подобраны экстрагент, хроматографические условия разделения для оптимального определения сибутрамина в лекарственных препаратах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием ультрафиолетового детектора (УФ). Доказаны специфичность, линейность, правильность методики; относительная ошибка единичного определения не превышает 1,5% (0,70%), коэффициент вариации (RSD) меньше 1% (0,93%), проведена внутрилабораторная прецизионность, относительная ошибка которой = 0,16%. Определен предел обнаружения на уровне 0,004 мг/мл; предел количественного определения – 0,01 мг/мл.

Методика является правильной, систематическая ошибка отсутствует, следовательно, методика пригодна для дальнейшего использования и включения в нормативную документацию.

Ключевые слова: сибутрамин, лекарственные препараты, ВЭЖХ-УФ, валидация, контроль качества, нормативная документация

Разработка и валидация методик определения активных фармацевтических субстанций (АФС) в составе лекарственных препаратов является актуальной и необходимой для развития и поддержания фармацевтической системы качества.

В настоящее время ожирение – довольно распространенное заболевание среди населения. Число пациентов с ожирением в России в 2019 году по сравнению с 2018-м

увеличилось на 15,8% (зарегистрированные случаи в 2018 году – 446 663, в 2019-м – 517 357), что указывает на повышение заболеваемости с каждым годом [1].

Сибутрамин – высокоэффективный лекарственный препарат для лечения ожирения. В РФ проведены исследования с целью доказательства безопасности и фармакологической эффективности этого лекарственного средства. По результатам шестимесячной программы «Весна» 44% пациентов избавились от диагноза «ожирение», также установлено уменьшение уровня глюкозы, липопротеинов низкой плотности, холестерина и повышение уровня липопротеинов высокой плотности, отмечено уменьшение артериального давления [2,3]. В исследовании «ПримаВера» подтверждено положительное влияние сибутрамина на динамику изменения массы тела пациентов (51% участников избавились от диагноза «ожирение») и отсутствие серьезных побочных эффектов и рисков, связанных с приемом лекарственного препарата [4].

Сибутрамин является ингибитором обратного захвата норэпинефрина и серотонина. Фармакологический эффект осуществляется вследствие образования метаболитов (M1 – десметилсибутрамин и M2 – дидесметилсибутрамин), период полувыведения которых составляет 14 ч и 16 ч соответственно, сибутрамина – 1,1 ч [5,6].

Согласно ИЮПАК, сибутрамина гидрохлорида моногидрат – циклобутанметанамин, 1-(4-хлорфенил)-N, N-диметил-α-(2-метилпропил)-, гидрохлорид, моногидрат, (±)-; (±)-1-(п-хлорфенил)-α-изобутил-N, N-диметилциклобутанметиламина гидрохлорид моногидрат (рис. 1). Представляет собой малорастворимый в воде порошок от белого до кремового цвета [7].

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке РФ представлены следующие ЛП, содержащие сибутрамин: «Редуксин» (капсулы: 10; 15 мг сибутрамина гидрохлорида +

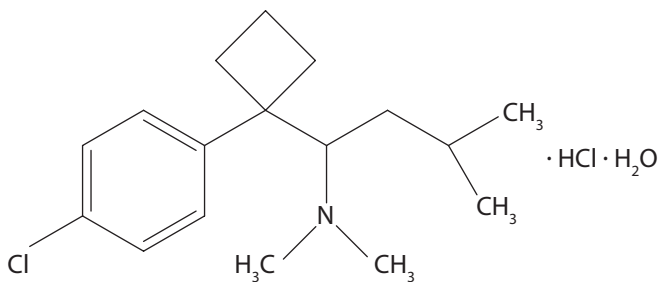


РИС. 1. Структурная формула сибутрамина

+ 158,5 мг; 153,5 мг целлюлозы микрокристаллической), «Редуксин Мет» (капсулы: 10; 15 мг сибутрамина гидрохлорида + 158,5 мг; 153,5 мг целлюлозы микрокристаллической; отдельно прилагаются таблетки метформина 850 мг), «Редуксин Форте» (таблетки: 10; 15 мг сибутрамина гидрохлорида + 850 мг метформина) (ООО «Промомед Рус», Россия); «Голдлайн» (капсулы: 10; 15 мг сибутрамина гидрохлорида), «Голдлайн Плюс» (капсулы: 10; 15 мг сибутрамина гидрохлорида + 158,5 мг; 153,5 мг целлюлозы микрокристаллической) (ООО «Изварино Фарма», Россия). Данные ЛС отпускаются строго по рецепту врача, так как сибутрамина гидрохлорид входит в Перечень сильнодействующих и ядовитых веществ и находится на предметно-количественном учете [8].

Следовательно, необходимой является разработка нормативной документации для проведения контроля качества АФС сибутрамина гидрохлорида на фоне компонентов ЛП.

Целью настоящего исследования является разработка и валидация методики определения сибутрамина в лекарственных препаратах методом ВЭЖХ-УФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились стандартный образец сибутрамина гидрохлорида (Tocris, Великобритания), целлюлоза микрокристаллическая (Sigma Aldrich, США), метформина гидрохлорид (Supelco, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимальный растворитель подбирали экспериментально [9,10]. В качестве экстрагента использовали метанол различной концентрации, изучали зависимость площади пика сибутрамина от концентрации растворителя, вследствие чего нами был выбран метанол безводный (J.T. Baker, Польша) в качестве растворителя.

Хроматографическое определение сибутрамина проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 (Agilent Technologies, США) с УФ-детектором. В качестве неподвижной фазы использовали хроматографическую колонку из нержавеющей стали C18 NUCLEOSIL (Macherry-Nagel, Германия) размерами 4,6 мм x 150 мм, частицы сорбента 5 мкм; температура термостата колонки – 40°C. Скорость потока – 1 мл/мин.

Были протестированы различные подвижные фазы для получения наилучших разделений в течение наиболее короткого времени с целью оптимизации аналитической процедуры. Опробованы подвижные фазы ацетонитрил-буфер (pH 3–7) при различных отношениях органических и водных компонентов (20–80%). Результаты, удовлетворяющие требованиям нормативной документации, были достигнуты при соотношении компонентов подвижной фазы смесью 0,05М формиатного буфера pH=4,0 (аммония формиат – Honeywell, Германия, муравьиная кислота – Sigma-Aldrich,

США) и ацетонитрила (PanReac AppliChem, Германия) в соотношении 40:60 (по объему).

Аналитическая длина волны была выбрана на основании полученного спектра метанола (рис. 2) – 225 нм.

Полноту извлечения сибутрамина определяли из лекарственной формы на модельных смесях субстанции сибутрамина и целлюлозы микрокристаллической в соотношении, соответствующем ЛП (10 мг (15 мг) + 158,5 мг).

Для приготовления 9 модельных смесей около 0,010 г субстанции сибутрамина гидрохлорида (точная навеска) и 0,159 г целлюлозы микрокристаллической помещали в мерные колбы объемом 10 мл, прибавляли 8 мл метанола, ставили в ультразвуковую ванну на 10 мин., объем доводили до метки, перемешивали, фильтровали через мембранный фильтр с размером 0,2 мкм (нейлон). Затем 1 мл полученного раствора помещали в колбу объемом 10 мл, добавляли 10 мл метанола, перемешивали.

Раствор стандартного образца (СО) сибутрамина гидрохлорида готовили аналогичным для модельных смесей способом (концентрация сибутрамина гидрохлорида – 0,10 мг/мл).

Методику количественного определения сибутрамина с помощью метода ВЭЖХ-УФ проводили согласно ОФС 1.1.0012.15 ГФ XIV «Валидация аналитической методики».

Специфичность определяли на основании полученных хроматограмм растворителя, стандартного образца, плацебо (целлюлоза

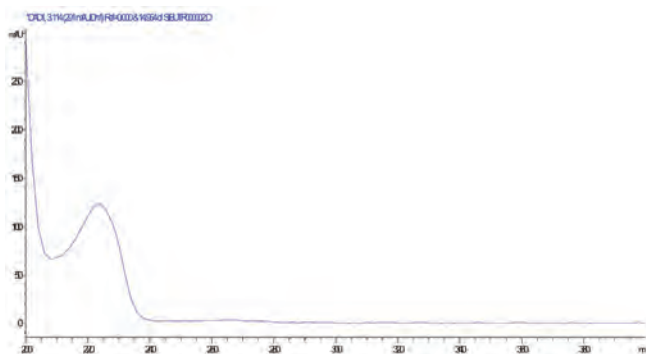


РИС. 2. Спектр сибутрамина

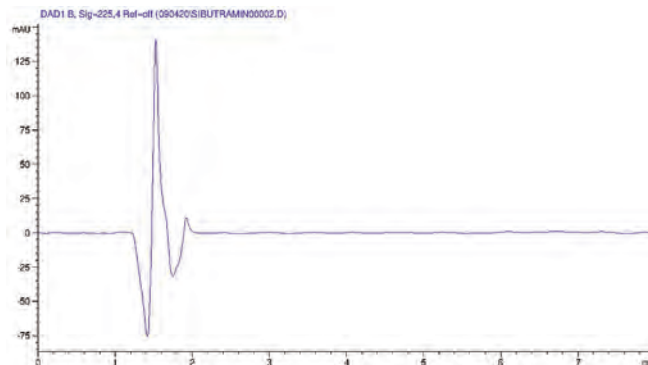


РИС. 3. Хроматограмма растворителя

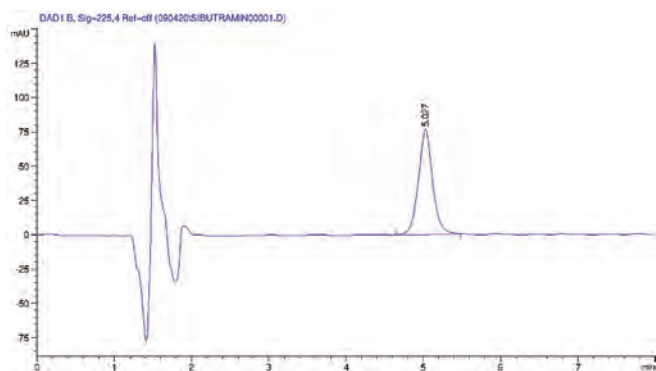


РИС. 4. Хроматограмма стандартного образца сибутрамина гидрохлорида

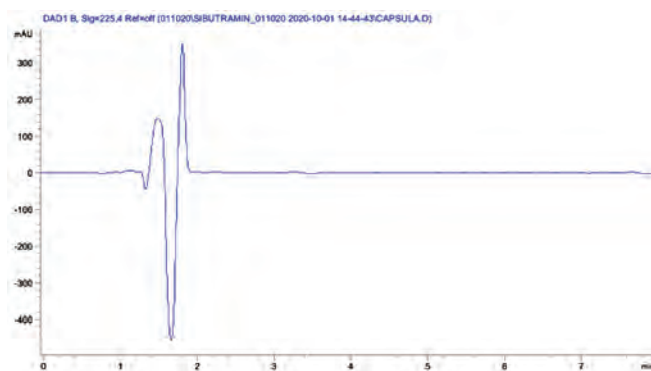


РИС. 5. Хроматограмма целлюлозы микрокристаллической

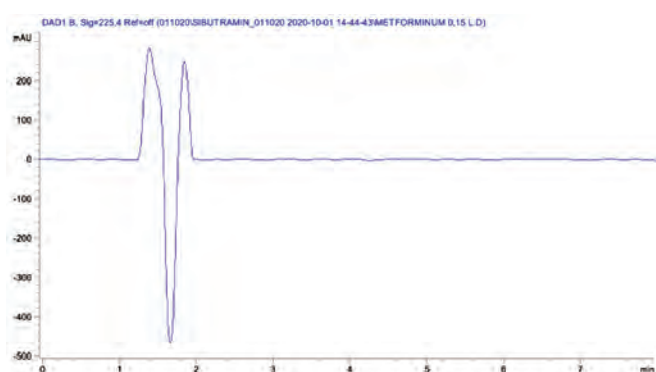


РИС. 6. Хроматограмма метформина гидрохлорида

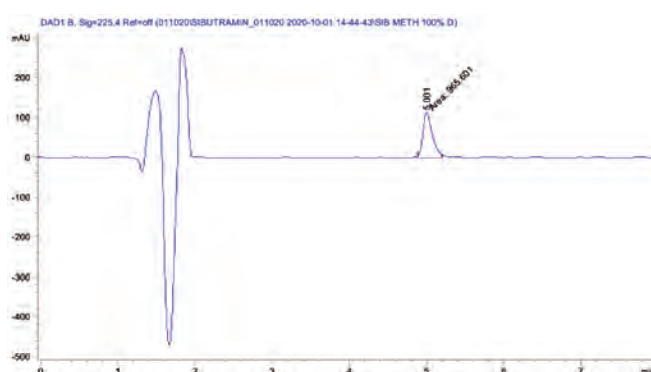


РИС. 7. Хроматограмма модельной смеси

микрокристаллическая, метформин), модельных смесей (рис. 3–7).

Время удерживания сибутрамина – 5 мин. Вспомогательные вещества не мешают определению АФС, методика удовлетворяет показателю специфичности аналитической методики.

Линейность была определена на 9 модельных смесях (содержание сибутрамина гидрохлорида от 80 до 120%) (рис. 8).

Значение коэффициента корреляции R^2 составляет 0,9992 (более 0,9950) при $y = 9672,9x - 18,066$ (x – концентрация (мг/мл), y – площадь пика).

Правильность методики доказана определением степени извлечения сибутрамина, введенного в модельные смеси.

Из табл. 1 следует, что извлечение сибутрамина из модельных смесей в условиях эксперимента проходит полностью, относи-

тельная ошибка единичного определения не превышает 1,5% (0,70%). Доверительный интервал $\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$ (100,22% \pm 0,70%) включает 100%, расчетное значение критерия Стьюдента $t_{\text{расч}}$ (2,14) меньше табличного $t_{\text{табл}}$ (2,36), следовательно, методика правильна, систематическая ошибка отсутствует.

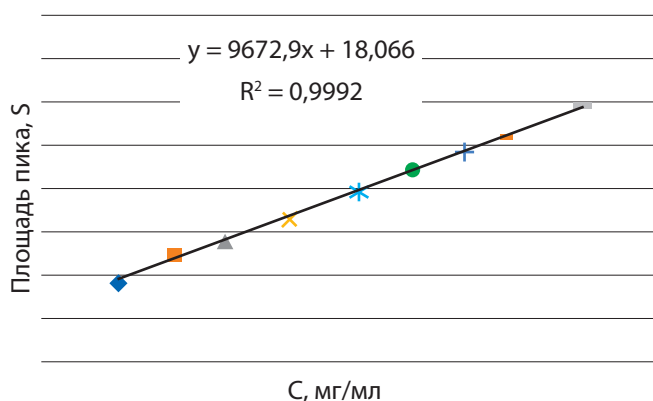


РИС. 8. График линейной зависимости площади пика (S) от концентрации (C) раствора сибутрамина

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИБУТРАМИНА В МОДЕЛЬНЫХ СМЕСЯХ

№	Взято, мг/мл (C ₁)	Найдено, мг/мл (C ₂)	Абсолютная ошибка, мг/мл (d = C ₂ - C ₁)	Относительная ошибка, % (Y = d × 100/C ₁)	Найдено, %	Метрологические характеристики (P = 95%, n = 9)
1	0,0800	0,0796	-0,0004	-0,50	99,50	n = 9 $\bar{X} = 100,22$ S = 0,93 $S\bar{X} = 0,31$ $\Delta\bar{X} = 0,70$ $\bar{\epsilon} = 0,70\%$ $t_{расч} = 2,14$ $t_{табл} = 2,36$ RSD = 0,93%
2	0,0847	0,0851	0,0004	0,47	100,47	
3	0,0900	0,0893	-0,0007	-0,78	99,22	
4	0,0949	0,0947	-0,0002	-0,21	99,79	
5	0,0999	0,1010	0,0011	1,10	101,10	
6	0,1052	0,1061	0,0009	0,86	100,86	
7	0,1101	0,1105	0,0004	0,36	100,36	
8	0,1151	0,1139	-0,0012	-1,04	98,96	
9	0,1200	0,1221	0,0021	1,75	101,75	

Для оценки *прецизионности (сходимости)* результатов был рассчитан коэффициент вариации (RSD), не превышающий 1% (0,93%).

При исследовании двух растворов, приготовленных аналогично модельным смесям (масса целлюлозы микрокристаллической – 0,159 г) разными химиками-аналитиками, определяли *внутрилабораторную прецизионность*. Навеска стандартного образца сибутрамина у первого химика составила 10,0 мг, у второго – 10,1 мг. Каждый раствор хроматографировали 5 раз по три повторности.

Среднее количество содержания сибутрамина для 10 измерений составляет 100,14%, стандартное отклонение – 0,16%, относительное стандартное отклонение RSD – 0,16%. Полученные результаты удовлетворяют критериям приемлемости по показателю «внутрилабораторная прецизионность» (значение RSD должно быть не более 3%) для 10 параллельных измерений.

Предел обнаружения сибутрамина с использованием данной валидируемой методики составляет 0,004 мг/мл, предел количественного определения – 0,01 мг/мл.

ВЫВОДЫ

Разработанная методика удовлетворяет требованиям ОФС 1.1.0012.15 ГФ XIV «Валидация аналитической методики» по показателям: «специфичность», «линейность», «правильность», «сходимость» и «внутрилабораторная прецизионность».

Методика пригодна для определения сибутрамина в лекарственных препаратах и может быть внесена в нормативную документацию на лекарственные формы (капсулы, таблетки), содержащие сибутрамин, для проведения контроля качества лекарственных средств на фармацевтическом рынке.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики (Росстат).* – Москва, 2019.
2. *Ершова Е.В., Кошмилова К.А., Галиева М.О. Сибутрамин: мифы и реальность //*

- Ожирение и метаболизм. – 2014. – №4. – С. 12–17.
3. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия // Проблемы женского здоровья. – 2008. – №3 (4). – С. 23–33.
 4. Мельниченко Г.А. Романцова Т.И., Журавлева М.В. Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера» // Итоги первого года проведения. – 2014. – №1. – С. 62–68.
 5. Регистр лекарственных средств России. URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 06.08.2020).
 6. Lean M.E. Sibutramine – a review of clinical efficacy // *Int.J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997. – Vol. 30. – №6. – P. 37–39.
 7. *The United States Pharmacopeia 36. The National Formulary 31. V. 1, 2.* 2013.
 8. Постановление правительства РФ от 29 декабря 2007 г. №964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями).
 9. Zhong Y., Sun C., Xiong J., Shi Y. Simultaneous determination of eight adulterants in weight management supplements and herbs by HPLC-DAD and LC-MS/MS // *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies.* – 2017. – №12. – P. 640–648.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHODOLOGY FOR DETERMINATION OF SIBUTRAMINE IN DRUGS

A.M. Sukhanova^{1,2}, I.B. Perova², K.I. Eller², G.M. Rodionova¹

¹ First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

This research is devoted to the development and validation of a method for the determination of sibutramine in drugs for their quality control in order to further develop regulatory documentation in the Russian Federation. Solvent and chromatographic separation conditions were selected for the optimal determination of sibutramine in drugs by high performance liquid chromatography (HPLC) using an ultraviolet detector (UV). The specificity, linearity, correctness of the method have been proved, the relative error of a single determination does not exceed 1.5% (0.70%), the calculated value of the Student's test t_{calc} (2.14) is less than the tabular t_{table} (2.36), the coefficient of variation (RSD) does not exceed 1% (0.93%), the intralaboratory precision was carried out, the relative error of which = 0.16%. The detection limit was determined at the level of 0.004 mg/ml; the limit of quantitative determination is 0.1 mg/ml. The methodology is correct, there is no systematic error, therefore, it is suitable for further inclusion in the regulatory documents.

Keywords: sibutramine, drugs, HPLC-UV, validation, quality control, regulatory documentation

УДК 615.074

<https://www.doi.org/510.34907/JPQAI.2020.60.39.005>

ИЗУЧЕНИЕ ЭКДИСТЕРОИДОВ ТРАВЫ СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ (*SERRATULA CORONATA* L.)

А.И. Радимич, старший научный сотрудник отдела фитохимии и стандартизации, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, vilarnii.radimich@mail.ru

В.И. Шейченко, канд. физ-мат. наук, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, vilarnii.sheychenko@mail.ru

О.Ю. Куляк, канд. фарм. наук, научный сотрудник лаборатории атомарно-молекулярной биорегуляции и селекции, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), ассистент кафедры фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва, Kulyak-Olesya@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

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

Серпуха венценосная – растение-продуцент экдистероидов, представляющее интерес для внедрения в фармацевтическую практику и разработки лекарственных средств адаптогенного действия. В результате хроматографического разделения из надземной части серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.), интродуцированной в Ботаническом саду ВИЛАР, было выделено пять основных экдистероидов, идентифицированных на основании данных ЯМР-спектроскопии. Подтверждено присутствие в серпухе венценосной четырех ранее идентифицированных соединений: 20-гидроксиэкдизона (1), аюгастерона С (2), α -экдизона (3) и таксистерона (4). Впервые выделено новое соединение – 20,22-пропиледен 20-гидроксиэкдизона (5).

Ключевые слова: серпуха венценосная, фитоэкдистероиды, 20-гидроксиэкдизон, аюгастерона С, α -экдизон, таксистерон, 20,22-пропиледен 20-гидроксиэкдизона, ЯМР-спектроскопия

Экдистероиды – тритерпеновые соединения, состоящие из четырех конденсированных колец и имеющие 27 или 28–29 атомов углерода. Они распространены как в животном, так и в растительном мире. Источником для их синтеза служит холестерин или другие – растительные – стеролы [1]. Известно более 510 экдистероидов, большинство из которых являются фитоэкдистероидами [2], выделенными из растений. Экдистероиды обладают широким спектром фармакологической

активности, проявляют анаболический эффект [3], который нашел применение не только в фармацевтической, но и в сельскохозяйственной промышленности [4], они снижают уровень холестерина, облегчают симптомы остеопороза, улучшают регенерацию кожи, проявляют гепатопротекторное, противовоспалительное, адаптогенное действие [5–9]. Самый распространенный фитоэкдизон – 20-гидроксиэкдизон (экдистерон, β-экдизон) [10,11], который представляет собой белый кристаллический порошок, плохо растворимый в воде [12].

На сегодняшний день в России выпускается два экдистероидсодержащих препарата: Экдистен® (содержащий 20-гидроксиэкдизон [13], получаемый из рапонтикума сафлоровидного) и жидкий экстракт корней левзеи [13]. Низкая токсичность и высокая биологическая активность являются основными показателями перспективности применения препаратов на основе фитоэкдистероидов. Так, LD50 для 20-гидроксиэкдизона при внутрибрюшинном и пероральном введении мышам составляет соответственно 6 г/кг [14] и 9 г/кг [15]. Ограничивающий фактор производства данных лекарственных препаратов – низкое содержание целевых веществ в лекарственном растительном сырье и небогатая сырьевая база. В качестве альтернативных объектов, содержащих экдистероиды, особый интерес представляет растение семейства Asteraceae – серпуха венценосная (*Serratula coronata* L., синонимы – *S. wolfii* Andrae, *S. manshurica* Kitag) [9]. Так, в траве этого растения общее содержание экдистероидов может превышать 2%, что делает его перспективным для использования в качестве источника получения данных соединений [16].

Различными исследователями в траве серпухи венценосной обнаружено более 50 фитоэкдистероидов [17] и большое разнообразие флавоноидов (3-метилкверцетин, 3-метилкверцетин-3'-О-β-D-глюкуроно-

пиранозид, 3-метилкверцетин-4'-О-β-D-глюкуронопиранозид, 3-метилкемпферол, апигенин, изокемпферид, кверцетин, кверцетин-3'-О-β-D-глюкуронопиранозид, кверцетин-4'-β-D-глюкозид, кемпферол, лютеолин, лютеолин-4'-β-D-глюкозид, рутин), фенолкарбоновые кислоты (кофейная, феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая), высшие жирные кислоты и их производные (линолевая, линоленовая, пальмитиновая и их метиловые эфиры), сесквитерпеноиды (кариофиллен, оксид кариофиллена, гермакрен D), циклитолы ((-)-инозит) [18–23].

Эффективные дозы основных фитоэкдистероидов, выделенных из серпухи венценосной, представлены в табл. 1. Содержание исследуемых веществ подвержено значительным колебаниям в различных частях растения, а также зависит от фазы его развития [24,25]. Кроме того, учеными показано, что серпуха венценосная, произрастающая в различных эколого-географических

Таблица 1

ЭФФЕКТИВНЫЕ ДОЗЫ ОСНОВНЫХ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ [26,27]

Название экдистероида	ED50	Ссылка
20-гидроксиэкдизон	7,5 · 10 ⁻⁹ М	[27]
экдизон	1,1 · 10 ⁻⁶ М	[27]
полиподин В	1,0 · 10 ⁻⁹ М	[27]
инокостерон	–	
аюгастерон С	6,2 · 10 ⁻⁸ М	[26]
22-О-ацетил 20-гидроксиэкдизон	–	
таксистерон	9,5 · 10 ⁻⁸ М	[26]
3-эпи-20-гидроксиэкдизон	1,6 · 10 ⁻⁷ М	[26]

условиях, имеет различный качественный и количественный состав экидистероидов, что, в свою очередь, свидетельствует о наличии в природе различных хемотаксономических рас данного растения [24].

В связи с этим **целью** данной работы явилось выделение и идентификация основных (доминирующих) фитоэкидистероидов травы серпухи венценосной, произрастающей на опытном поле Ботанического сада Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), для выявления различий в химическом составе данной популяции растения по сравнению с ранее описанными в литературе сведениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила высушенная надземная часть (трава) серпухи венценосной (2018 г.), интродуцированной в Ботаническом саду ВИЛАР (Москва). Сырье заготавливали на 3–5-м году вегетации в фазе начала цветения, длина побегов составляла 45–65 см, траву сушили в естественных условиях при температуре 28–34°C и относительной влажности 52–65% в течение 10 дней. Высушенное сырье измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито (Крафт, Россия) с отверстием 3 мм.

Экстракты получали путем трехкратной динамической мацерации сырья этиловым спиртом 70% (об.) при температуре (50±2) °C в течение 60 мин. Соотношение «сырье:экстрагент» составляло 1:10 (по массе). Полученные водно-спиртовые извлечения объединяли и упаривали в вакуум-роторном испарителе Heidolph Basis Hei-VAP ML (Германия) при температуре (50±2)°C до получения кубового остатка, который количественно переносили в делительную воронку для последовательного трехкратного экстрагирования

хлороформом и n-бутанолом в соотношении 1:1. Хлороформные и n-бутанольные извлечения объединяли и упаривали в роторном испарителе под вакуумом при температуре 50±2°C до полного удаления растворителей. Таким образом были получены целевые фракции: хлороформная (неполярная) и n-бутанольная (полярная).

Для получения индивидуальных соединений из хлороформной фракции использовали колоночную хроматографию, диаметр колонки 1,0 см, высота слоя сорбента 10 см, на силикагеле фирмы Woelm (Германия) с размером частиц 80 мкм. В качестве подвижной фазы использовали систему «циклогексан – изопропанол» от 95:5 до 50:50 (об.). Оценку содержания фитоэкидистероидов в каждой фракции анализировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-УФ 20×20 в системе «хлороформ – метанол – вода» 26:14:3. Целевые фракции объединяли и упаривали на вакуум-роторном испарителе и рехроматографировали в системе «хлороформ – метанол» от 98:2 до 80:20 (об.).

Для удаления сопутствующих фенольных соединений n-бутанольную фракцию хроматографировали на нейтральной окиси алюминия фирмы Woelm (Германия) – II степень активности (по Брокману). Диаметр колонки 7 см, высота слоя сорбента 30 см, элюент – «хлороформ – метанол» с увеличением градиента последнего с 2 до 50%. Элюаты с колонки анализировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-УФ 20×20 в системах «хлороформ – метанол» 90:10 и «хлороформ – метанол – вода» 26:14:3 (об.). Пластины просматривали в УФ-свете при 254 нм и проявляли 25% раствором фосфорно-молибденовой кислоты. Фракции, содержащие 20-гидроксиэкидизон и другие минорные экидистероиды, объединяли и упаривали на роторном испарителе под вакуумом досуха. Полученные фракции рехроматографировали на силикагеле фирмы Woelm (Германия) с размером частиц 80 мкм.

Таблица 2

ДАННЫЕ ¹³C-ЯМР-СПЕКТРОВ СОЕДИНЕНИЙ 1-4 (125 МНЗ)

Номер углеродного атома	1		2		3		4	
	CD ₃ OD	DMSO-D ₆	CD ₃ OD	DMSO-D ₆	CD ₃ OD	DMSO-D ₆	CD ₃ OD	DMSO-D ₆
1	37,41	36,61	37,39	36,57	37,35	36,61	40,19	40,76
2	68,73	66,76	68,71	66,70	68,69	66,74	69,22	66,87
3	68,54	66,58	68,51	66,54	68,49	66,56	68,85	66,65
4	32,84	31,51	32,86	31,48	32,84	31,51	33,57	31,97
5	51,80	50,07	51,78	50,02	53,35	51,44	53,06	51,04
6	206,44	202,66	206,51	202,64	206,41	202,57	206,93	203,07
7	122,15	120,44	122,01	120,31	121,99	120,33	123,01	120,82
8	167,96	165,21	167,59	164,79	168,06	165,32	165,99	163,30
9	35,13	33,19	35,30	33,26	35,07	33,11	43,23	41,21
10	39,28	37,61	39,25	37,57	39,23	37,61	39,38	38,15
11	21,52	20,07	21,60	20,08	21,58	20,10	69,79	67,34
12	32,53	30,84	32,06	30,27	32,38	30,61	44,08	42,45
13	48,58	46,85	48,12	46,41	48,11	46,29	*	46,74
14	85,25	82,99	85,09	82,66	85,49	83,27	85,16	82,81
15	31,79	30,29	32,06	30,53	31,59	30,11	32,13	30,29
16	21,52	20,25	27,00	25,63	21,98	20,63	21,81	20,79
17	50,51	48,69	48,82	47,03	51,77	50,06	50,45	48,38
18	18,05	17,10	16,19	15,22	18,12	17,14	19,16	17,97
19	24,42	23,83	24,45	23,81	24,47	23,83	24,90	24,05
20	77,92	75,71	43,43	41,74	75,95	73,17	78,05	75,38
21	21,07	20,94	13,32	12,84	26,47	26,45	21,26	20,21
22	78,44	76,22	75,26	72,33	45,87	44,91	78,24	75,49
23	27,36	26,09	25,38	24,07	20,08	18,72	30,77	29,09
24	42,41	41,36	42,25	41,19	45,47	44,49	37,94	36,10
25	71,29	68,71	71,40	68,74	71,38	68,78	29,50	27,44
26	28,98	28,98	29,15	29,05	29,35	29,22	23,69	22,94
27	29,69	29,91	29,57	29,87	29,11	29,56	23,03	22,21

* Сигнал под растворителем

Диаметр колонки 1,5 см, высота слоя сорбента 20 см, в качестве подвижной фазы использовали системы «хлороформ – метанол» от 98:2 до 70:30 (об.). Оценку содержания фитостероидов в каждой фракции анализировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-УФ 20×20 в системе «хлороформ – метанол – вода» 26:14:3 (об.). Целевые фракции, содержащие индивидуальные соединения, объединяли и упаривали на вакуум-роторном испарителе.

Для установления химической структуры выделенных веществ были сняты ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектры в CD₃OD и DMSO на ЯМР-спектрометре Gemini 200 (Varian, США).

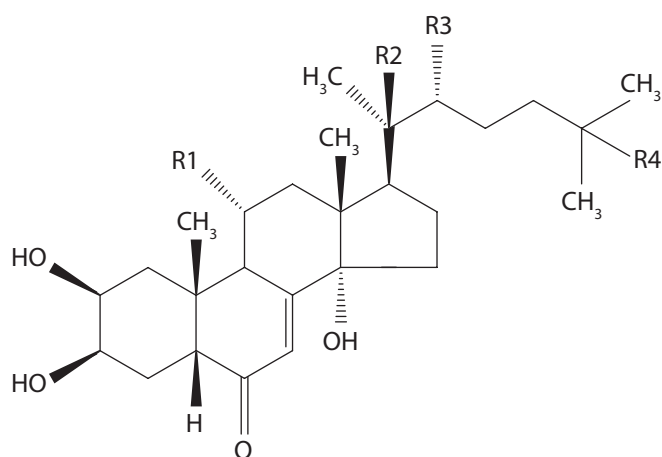
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования из травы серпухи венценосной выделено пять фитостероидов – четыре из полярной (n-бутанольной) фракции и одно из неполярной (хлороформной) фракции. С помощью

ЯМР-спектроскопии (табл. 2) было установлено, что выделенные фитостероиды являются 20-гидроксиэкдизоном (1), аюгстероном С (2), α-экдизоном (3) и таксистероном (4) (рис. 1), полученные ЯМР-спектры выделенных веществ соответствуют имеющимся литературным данным [28,29]. В табл. 2 и 3 наряду со значениями химических сдвигов в метаноле приведены значения химических сдвигов в диметилсульфоксиде (ДМСО). В ДМСО время релаксации атомов углерода существенно ниже, чем в других растворителях, из-за его большей вязкости, что позволяет существенно сократить время получения ¹³C-ЯМР-спектров. В большей степени это относится к четвертичным углеродам и углеродам карбонильной группы, время релаксации которых может превосходить 10 сек.

Из низкополярной (хлороформной) фракции травы серпухи венценосной был выделен новый, ранее не идентифицированный экдистероид (5) C₃₁H₅₀O₇ с молярной массой 534,74 Да.

В ¹³C-ЯМР-спектрах (CD₃OD, DMSO-D₆) вещества 5 проявляется 31 сигнал. Химические сдвиги 25 из них практически полностью совпадают с аналогичными сигналами в спектрах 20-гидроксиэкдизона (табл. 2 и 3). Полученные результаты свидетельствуют о том, что вещество 5 является производным 20-гидроксиэкдизона. Два сигнала в веществе 5 и 20-гидроксиэкдизоне, химический сдвиг которых существенно различаются, относятся к углеродам в положении 20 и 22. Сигнал, химический сдвиг которого в веществе 5 имеет значение 109,92 м.д. (CD₃OD), согласно литературным данным [20,31], проявляется в спектре ацетонидов 20-гидроксиэкдизона. Расчетный ¹³C-ЯМР-спектр для бут-2-диооксилиденового фрагмента CH₃C(O)₂CH₂CH₃ дает следующие значения: 23,3 (1), 110,5 (2), 32,2 (3) и 8,3 (4) м.д., которые близки к значениям атомов углерода в веществе 5. Следует отметить, что в ¹H-ЯМР-спектре



	R1	R2	R3	R4
1	H	OH	OH	OH
2	H	H	OH	OH
3	H	OH	H	OH
4	OH	OH	OH	H

РИСУНОК 1. Структурные формулы выделенных фитостероидов (1-4)

Таблица 3

**ДАННЫЕ ¹³C-ЯМР-СПЕКТРОВ
СОЕДИНЕНИЯ 5 (125 МНЗ)**

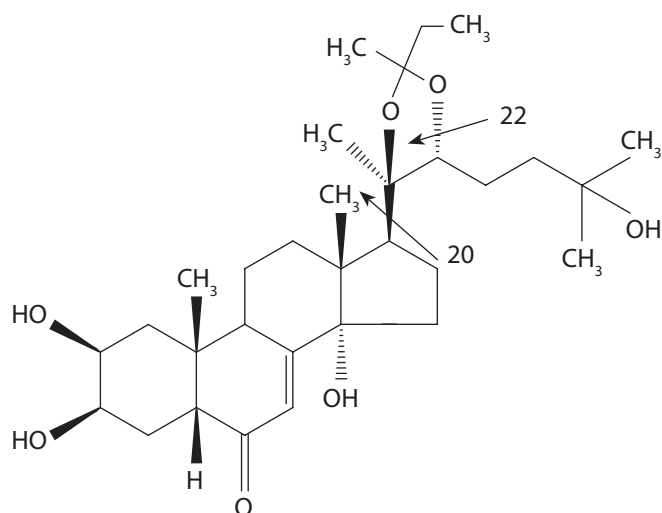


РИСУНОК 2. Структурная формула 20,22-(бут-2-илиден) 20-гидроксиэкдизона

вещества 5 четвертая метильная группа алифатической цепи дает сигнал в виде триплета при 0,86 м.д. (DMSO-D₆), что также подтверждает наличие бутилиденового фрагмента в исследуемом веществе.

При анализе полученных данных можно сделать предположение, что выделенный новый фитоэкдистероид соответствует 20,22-(бут-2-илиден) 20-гидроксиэкдизону (рис. 2).

Доминирующим по содержанию из выделенных экдистероидов является 20-гидроксиэкдизон (1) – 78%, другие экдистероиды составляют соответственно: аюгастерон С (2) – 11%, α-экдизон (3) – 6%, таксистерон (4) – 1,2% от общей суммы выделенных соединений по массе.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного фитохимического исследования травы серпухи венценосной, произрастающей на территории Ботанического сада Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), подтверждают уже имеющиеся литературные данные о качественном составе экдистероидов

Номер углеродного атома	5	
	CD ₃ OD	DMSO-D ₆
1	37,43	36,57
2	68,73	66,72
3	68,53	66,54
4	32,86	31,48
5	51,78	50,02
6	206,39	202,57
7	122,12	120,50
8	167,61	164,57
9	35,19	33,15
10	39,23	37,53
11	21,54	20,01
12	32,39	30,58
13	*	46,67
14	85,50	83,61
15	31,75	30,15
16	22,47	20,92
17	50,69	48,80
18	17,66	16,54
19	24,43	23,80
20	85,32	82,95
21	22,91	21,98
22	83,03	81,14
23	24,74	23,14
24	42,23	40,99
25	71,11	68,40
26	29,07	28,91
27	29,44	29,64
28 O-C-O	109,92	107,78
29 OCCH ₃	24,11	23,63
30 CCH ₂ CH ₃	36,12	34,50
31 CCH ₂ CH ₃	9,42	8,98

* Сигнал под растворителем

и доминирующей доли 20-гидроксиэкдизона среди этих соединений.

Наряду с этим впервые выделено и установлено химическое строение нового фитоэкдизона серпухи венценосной – 20,22-пропилден 20-гидроксиэкдизона.

Исследования выполнены в рамках реализации плана научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР по теме №0576–2019–0010 «Поиск активных фракций природных соединений, разработка способов их получения из растительного сырья, методик стандартизации и создание на их основе современных лекарственных форм».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tarkowská D., Strnad M. Plant ecdysteroids: plant sterols with intriguing distributions, biological effects and relations to plant hormones // *Planta*. – 2016. – 244 (3). – С. 545–555. doi:10.1007/s00425-016-2561-z
2. *The Ecdysone Handbook* [Electronic resource]. URL: <http://ecdybase.org>
3. Bathori M., Toth N., Hunyadi A., Marki A., Zador E. Phytoecdysteroids and anabolicandrogenic steroids: structure and effects on humans // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – 15. – Pp. 75–91.
4. Khaziev D., Galina C., Gadiev R., Valitov F., Gumarova G., Galyautdinov I. Phytoecdysteroids from *Serratula coronata* when growing ducklings // *Res. Vet. Sci.* – 2020. – 128. – Pp. 170–176. doi: 10.1016/j.rvsc.2019.11.012
5. Catalan K.D., Martinez A.M., Aragones M.D., Miguel B.G., Robles A., Godoy J.E. Alterations in rat lipid metabolism following ecdysterone treatment // *Comp. Biochem. Physiol. (B)*. – 1985. – 81. – Pp. 771–775.
6. Gao L., Cai G., Shi X. b-Ecdysterone induces osteogenic differentiation in mouse mesenchymal stem cells and relieves osteoporosis // *Biol. Pharm. Bull.* – 2008. – 31. – Pp. 2245–2249.
7. Tang Y.H., Yue Z.S., Li G.S. et al. Effect of β -ecdysterone on glucocorticoid-induced apoptosis and autophagy in osteoblasts // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – 17 (1). – Pp. 158–164. doi: 10.3892/mmr.2017.7840
8. Zhang X., Xu X., Xu T., Qin S. β -Ecdysterone suppresses interleukin-1 β -induced apoptosis and inflammation in rat chondrocytes via inhibition of NF- κ B signaling pathway // *Drug Dev. Res.* – 2014. – 75 (3). – Pp. 195–201. doi: 10.1002/ddr.21170
9. Punegov V.V., Sychov R.L., Zainullin V.G., Fedorov V.N., Punegova N.V. Extraction of ecdysterone-80 from *Serratula coronata* L. and assessment of its pharmacological action. Part I. Adaptogenic, gastroprotective, thermoprotective, and antihypoxic activity // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2008. – 42. – Pp. 446–451. doi: 10.1007/s11094-008-0159-x.
10. Dinan L. The Karlson Lecture. Phytoecdysteroids: What use are they? // *Arch. Insect. Biochem. Physiol.* – 2008. – 72. – Pp. 126–141. doi: 10.1002/arch.20334
11. Bathori M., Pongracz Z. Phytoecdysteroids – from isolation to their effects on humans // *Current Medicinal Chemistry*. – 2005. – 12. – Pp. 153–172.
12. Cahlíková L., Macáková K., Chlebek J., Host'áľková A., Kulhánková A., Opletal L. Ecdysterone and its activity on some degenerative diseases // *Nat. Prod. Commun.* – 2011. – 6 (5). – Pp. 707–718.
13. Реестр лекарственных средств (электронный ресурс) – <https://grls.rosminzdrav.ru/>
14. Dinan L., Lafont R. Effects and applications of arthropod steroid hormones (ecdysteroids) in mammals // *J. Endocrinol.* – 2006. – 191 (1). – Pp. 1–8. doi: 10.1677/joe.1.06900
15. Báthori M., Tóth N., Hunyadi A., Márki A., Zádor E. Phytoecdysteroids and anabolicandrogenic steroids-structure and effects on humans // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – 15 (1). – Pp. 75–91. doi: 10.2174/092986708783330674

16. Володин В.В. Фитоэкдистероиды // Под ред. В.В. Володина. – СПб.: Наука. – 2003. – 293 с.
17. Оленников Д.Н., Кащенко Н.И. Фитоэкдистероиды родов *Serratula* L. и *Klasea* Cass. (Asteraceae): хеморазнообразия, методы выделения и анализа // Химия растительного сырья. – 2017. – №4. – С. 123–135.
18. Báthori M., Zupkó I., Hunyadi A., Gácsné-Baitz E., Dinya Z., Forgó P. Monitoring the antioxidant activity of extracts originated from various *Serratula* species and isolation of flavonoids from *Serratula coronata* // *Fitoterapia*. – 2004. – 75 (2). – Pp. 162–167. doi: 10.1016/j.fitote.2003.12.009
19. Ангаскиева А.С., Андреева В.Ю., Калинкина Г.И., Сальникова Е.Н., Бородышена Е.А., Харина Т.Г. Исследование химического состава серпухи венценосной, культивируемой в Сибири // Химия растительного сырья. – 2003. – №4. – С. 47–50.
20. Флавоноиды растений гречихи посевной (*Fagopyrum sagittatum* Gilib.) и серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) (методы выделения, идентификация веществ, перспективы использования) / Мягчилов А.В. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Владивосток. – 2015. – С. 21.
21. Мягчилов А.В., Соколова Л.И., Горовой П.Г. Новые флавоноиды растения *Serratula coronata* L. // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Том 51 (2). – С. 23–27.
22. Мягчилов А.В., Соколова Л.И., Горовой П.Г. 3-метилкверцетин-4'-О-β-D-глюкуронопиранозид – новый флавоноид, выделенный из *Serratula coronata* L. // Химия растительного сырья. – 2016. – №4. – С. 77–81.
23. Ангаскиева А.С. Фармакогностическое исследование серпухи венценосной, культивируемой в Сибири / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. – Томск. – 2006. – С. 19.
24. Ханумиди Е.И., Коротких И.Н., Ильин М.М., Мешков А.И. Определение содержания экдистерона (20E) в надземной части серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2017. – №1 (15). – С. 11–16.
25. Báthori M., Kalász H., Csikkelné S.A., Máthé I. *Serratula* fajok 20-hidroxiiekdizon és szervesetlen elem tartalmának vizsgálata (Components of *Serratula* species; screening for ecdysteroid and inorganic constituents of some *Serratula* plants) // *Acta. Pharm. Hung.* – 1999. – 69 (2). – Pp. 72–76.
26. Galyautdinov I.V., Sadretdinova Z.R., Muslimov Z.S., Gareev V.F., Khalilov L.M., Odinokov V.N. New minor phytoecdysteroids from the juice of *Serratula coronata* L. (Asteraceae) // *Journal of Medicinal Plants Studies*. – 2016. – 4 (5). – Pp. 30–34.
27. Тимофеев Н.П. Достижения и проблемы в области изучения, использования и прогнозирования биологической активности экдистероидов (обзор) // Бутлеровские сообщения. – 2006. – №8 (2). – С. 7–34.
28. Odinokov V.N., Galyautdinov I.V., Nedopekin D.V., Khalilov L.M., Shashkov A.S., Kachala V.V., Dinan L., Lafont R. Phytoecdysteroids from the juice of *Serratula coronata* L. (Asteraceae) // *Insect. Biochemistry and Molecular Biology*. – 2002. – 32. – Pp. 161–165.
29. Odinokov V.N., Kumpun S., Galyautdinov I.V., Evrard-Todeschi N., Veskina N.A., Khalilov L.M. et al. Low polarity phytoecdysteroids from the juice of *Serratula coronata* L. (Asteraceae) // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2005. – 70. – Pp. 2038–2052.
30. Olennikov D.N. Makisterone C-20,22-Acetonide from *Rhaponticum uniflorum* // *Chem. Nat. Compd.* – 2018. – 54. – Pp. 930–933. <https://doi.org/10.1007/s10600-018-2515-8>
31. Pis J., Budesinsky M., Vokac K., Laudova V., Harmatha J. Ecdysteroids from the roots of *Leuzea carthamoides* // *Phytochemistry*. – 1994. – 37 (3). – Pp. 707–711.

THE INVESTIGATION OF ECDISTEROIDS FROM *SERRATULA CORONATA* L.

A.I. Radimich¹, V.I. Sheychenko¹, O.Yu. Kulyak^{1,2}, O.L. Saibel¹, I.N. Korotkich¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» (FGBNU VILAR), Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Ecdysteroids are triterpene compounds with four condensed rings having 27 or 28–29 carbon atoms. Ecdysteroids are widespread in the flora and fauna and have a wide spectrum of pharmacological activity. Low toxicity and high biological activity are the main indicators of the prospects for the use of drugs based on phytoecdysteroids. Serratula coronata L. – Asteraceae, containing a significant amount of ecdysteroids, is an object of particular interest. The purpose of this investigation was to isolate and identify the main (dominant) phytoecdysteroids of the herb of Serratula coronata, and to reveal differences in the chemical composition of this plant population in comparison with information previously described in the literature.

As a result of the study, five phytoecdysteroids were isolated from the herb of Serratula coronata – four from the polar (n-butanol) fraction and one from the non-polar (chloroform) fraction. Using NMR spectroscopy, it was found that the main isolated ecdysteroids are: 20-hydroxyecdysone (1) – 78±0.9% of the total amount of isolated compounds, ayugasterone C (2) – 11%, α-ecdysone (3) – 6% and taxisterone (4) – 1.2%. A new, previously unidentified ecdysteroid (5), 20,22-(but-2-ylidene) 20-hydroxyecdysone, was isolated from the low-polarity (chloroform) fraction.

The studies were carried out as part of the implementation of the research plan of the VILAR Federal State Budgetary Scientific Institution on the topic №0576-2019-0010 «Search for active fractions of natural compounds, development of methods for their production from plant materials, standardization methods and the creation of modern dosage forms based on them».

Keywords: Serratula coronata L., phytoecdysteroids, 20-hydroxyecdysone, ayugasterone C, α-ecdysone, taxisterone

УДК 547.398 + 547.583

<https://www.doi.org/610.34907/JPQAI.2020.20.33.006>

ВЛИЯНИЕ РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Н.В. Колотова, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии, ФГБУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ПГФА) Минздрава России, г. Пермь, nina.kolotowa2015@yandex.ru

А.В. Старкова, канд. мед. наук, доцент кафедры физиологии, ФГБУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ПГФА) Минздрава России, г. Пермь, allaperm@list.ru

Исследовано влияние шести монозамещенных амидов и восьми ацилгидразидов янтарной, малеиновой, цитраконовой и фталевой кислот на гемостаз на коагулометре АПГ4-02-П. опыты проводили на цитратной (3,8%) крови (9:1) кроликов. Для определения активности в кювету помещали 50 мкл крови и добавляли 50 мкл 0,2% раствора исследуемого соединения. В контроле вместо вещества добавляли 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия. В качестве препарата сравнения использовали 50 мкл гепарина в концентрации 1 ЕД/мл крови или 50 мкл раствора препарата «Этамзилат» в концентрации 0,2%. Степень влияния соединений на гемостаз определяли по изменению времени свертывания цитратной крови в контроле и опыте. Из 14 исследованных производных 1,4-дикарбонновых кислот 10 соединений оказали влияние на гемостаз. Пять соединений проявили антикоагулянтный эффект. Гемостатическое действие проявили пять соединений. Эффект двух соединений аналогичен действию препарата «Этамзилат».

Ключевые слова: амиды и гидразиды 1,4-дикарбонновых кислот, прямая антикоагулянтная и гемостатическая активность

Лекарственные средства, влияющие на гемостаз, применяют в различных областях

медицины. Антикоагулянты широко используют в хирургической и терапевтической практике для профилактики и лечения заболеваний, вызывающих тромбоз. Однако у имеющих в настоящее время прямых антикоагулянтов имеется целый ряд недостатков: реакции в местах инъекций, развитие тромбоцитопении, риск возникновения геморрагических осложнений, усиление тромбообразования после отмены препарата и высокая стоимость лекарственных препаратов [1,2].

Профилактика и остановка кровотечений имеют важнейшее значение в гематологии, хирургии, травматологии, онкологии и акушерстве, поскольку для прекращения серьезных кровотечений необходимо использование гемостатических средств. С этой целью применяют препараты, имеющие различные механизмы воздействия на свертываемость крови. Гемостатики, используемые в настоящее время, обладают рядом недостатков, которые ограничивают их применение [3–5].

Все это обуславливает актуальность поиска и изучения новых соединений, оказывающих влияние на гемостаз.

В литературе есть данные, что амиды и гидразиды 1,4-дикарбонновых кислот обладают гемостатической и антикоагулянтной активностями [6–13].

Целью нашего исследования является дальнейшее изучение влияния на гемостаз монозамещенных амидов и гидразидов янтарной, малеиновой, цитраконовой и фталевой кислот, полученных по известным методикам [12–14], а также выявление зависимости «биологическое действие – структура соединений».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

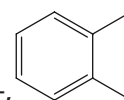
Объектами изучения биологической активности явились монозамещенные амиды и гидразиды янтарной, малеиновой и цитраконовой кислот. Общая формула исследованных соединений:



где

X-Y: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$,

R: ацил-NH-, ацил-CONHNH- (**ацил:** алифатические, ароматические и гетероциклические заместители, см. табл.).



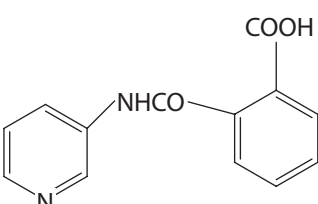
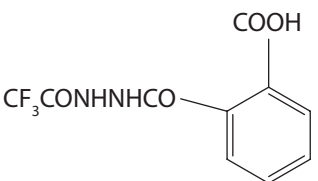



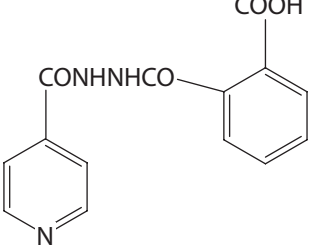
Изучение влияния соединений на гемостаз проводили на коагулометре АПГ4-02-П. Для исследования использовали цитратную (3,8%) кровь (9:1) кроликов. Для определения активности в кювету помещали 50 мкл крови и добавляли 50 мкл 0,2% раствора исследуемого соединения, для контроля вместо вещества добавляли 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия. В качестве препаратов

Таблица

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ НА ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

n/n	Формулы соединений	Кол-во кроликов, контроль	Время свертывания, сек. контроль	Кол-во кроликов, опыт	Время свертывания, сек. опыт	% изменения свертываемости	P
1.	$4-\text{CH}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{NHCOCH}_2-\text{H}_2\text{COOH}$	10	163,1±4,88	10	185,1±7,59	-13,3	<0,05
2.	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{NNHCOCH}_2-\text{CH}_2\text{COOH}$	10	127,9±4,93	10	103,2±5,84	+19,3	<0,02
3.	$4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHNHCOCH}_2-\text{H}_2\text{COOH}$	10	116,3±4,80	10	118,2±4,07	-1,6	>0,05
4.	$2-\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCOOH}$	10	95,3±7,14	10	101,1±4,64	-6,1	>0,05
5.		10	125,1±2,30	10	135,9±3,98	-8,6	<0,05
6.		10	121,5±4,07	10	91,9±2,98	+24,4	<0,02
7.		10	110,8±3,80	10	125,4±5,13	-13,2	<0,05

Окончание таблицы

n/n	Формулы соединений	Кол-во кроликов, контроль	Время свертывания, сек. контроль	Кол-во кроликов, опыт	Время свертывания, сек. опыт	% изменения свертываемости	P
8.	$2\text{-OH-C}_6\text{H}_5\text{CONHNHCOCH=C(CH}_3\text{)COOH}$	10	105,1±4,70	10	138,7±3,97	-31,9	<0,001
9.			145,1±3,08	10	119,1±3,29	+17,9	<0,001
10.		10	98,1±7,39	10	100,5±6,77	-2,4	>0,05
11.		10	115,4±5,14	10	99,6±5,48	+13,7	>0,05
12.		10	141,6±5,09	10	120,2±4,23	+15,1	<0,01
13.		10	92,7±3,05	10	72,6±3,80	+21,7	<0,01
14.		10	122,1±4,46	10	138,1±3,94	-13,6	<0,05
Эталоны	Этамзилат	10	144,1±7,83	10	121,0±7,20	+16,0	<0,05
	Гепарин	10	145,7±9,64	10	618,3±55,88	-324,4	<0,001

сравнения добавляли 50 мкл гепарина в концентрации 1 ЕД/мл крови или 50 мкл раствора препарата «Этамзилат» в концентрации 0,2%. Затем пробы инкубировали в течение 60 сек., добавляли 50 мкл 1% раствора хлорида кальция и приступали к измерению времени свертывания крови. Каждое соединение изучалось на крови 10 животных.

Результаты исследования влияния соединений на свертывание крови обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента с помощью программы статистической обработки StatBase [15] и приведены в таблице.

Оценка биологической активности в экспериментах на животных осуществлялась в соответствии с требованиями Фармакологического комитета, изложенных в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [16]. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 51000.3-96 «Общие требования к испытательным лабораториям») и приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP), с соблюдением международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 14 исследованных соединений пять производных 1,4-дикарбоновых кислот оказывают гемостатическое действие, два из них (соед. 6, 13) превышают активность препарата «Этамзилат», два соединения (2 и 9) действуют аналогично препарату сравнения. 3-Метил-2-пиридиламид цитраконовой кислоты (соед. 6) в 1,5 раза превышает активность препарата «Этамзилат», тогда как

такие же производные малеиновой и фталевой кислот обладают антикоагулянтным действием, а производное янтарной кислоты не оказывает влияния на гемостаз [8,10]. Перенос метильной группы из положения 3 (соед. 6) в положение 6 (соед. 7) приводит к смене влияния на свертывание крови с гемостатического на антикоагулянтное. 6-Метил-2-пиридиламид фталевой кислоты обладает антикоагулянтным действием, а такой же амид янтарной кислоты неактивен [8]. 4-Аминобензоилгидразид фталевой кислоты (соед. 13) в 1,35 раза превышает активность «Этамзилата», такое же производное малеиновой кислоты менее активно [8], а калиевые, натриевые и аммониевые соли фталевой и янтарной кислот не оказывают влияния на гемостаз [8, 10]. Пять соединений (1, 5, 7, 8, 14) проявили антикоагулянтный эффект, значительно уступающий действию гепарина. Наибольшей антикоагулянтной активностью обладает 2-гидроксibenзоилгидразид цитраконовой кислоты (соед. 8), хотя ранее для производных цитраконовой кислоты было обнаружено только гемостатическое действие [11]. Изоникотиноилгидразид фталевой кислоты (соед. 14) проявил незначительный антикоагулянтный эффект, такое же производное малеиновой кислоты неактивно, а изоникотиноилгидразид цитраконовой кислоты проявил гемостатическое действие, превышающее активность «Этамзилата» [8,10]. Феноксиацетилгидразид фталевой кислоты (соед. 11) не оказывает влияния на гемостаз, тогда как метоксиацетилгидразид этой кислоты обладает гемостатическим действием [10], то есть замена метоксильной группы на феноксигруппу приводит к потере активности.

ВЫВОДЫ

1. Монозамещенные амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот являются

перспективными соединениями, оказывающими влияние на гемостаз, и для них характерны антикоагулянтная и гемостатическая активности.

2. Среди исследованных субстанций обнаружены пять соединений с гемостатическим эффектом (два из них превышают действие «Этамзилата») и пять соединений с прямой антикоагулянтной активностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Blommel M.L., Blommel A.L. *Dabigatran etexilate: a novel oral direct thrombin inhibitor* // *Am.J. Health Syst. Pharm.* – 2011. – Vol. 68 (16). – Pp. 1506–1519.
2. Mak K.-H. // *European heart journal.* – 2011. – Vol. 32. – Pp. 20–22.
3. Бояринцев В.В., Назаров В.Б., Фрончек Э.В., Самойлов А.С., Юдин А.Б., Коваленко Р.А. Доклиническая оценка эффективности местных гемостатических препаратов (экспериментальное исследование) // *Медицина катастроф.* – 2010. – №3. – С. 23–25.
4. Pusateri A., McCarthy S., Gregory K. et al. *Effect of a Chitosan-Based Hemostatic Dressing on Blood Loss and Survival in a Model of Severe Venous Hemorrhage and Hepatic Injury in Swine* // *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care.* – 2003. – Vol. 54. – Pp. 177–182.
5. Alam Hasan B., Chen Z., Miller D. // *Ibid.* – 2004. – Vol. 56 (5). – Pp. 974–983.
6. D'Angelo J. // *Isr.J. Cyet.* – 1997. – Vol. 37. – Pp. 81–85.
7. Козьминных В.О., Сыропятов Б.Я. Замещенные амиды и гидразиды малеиновой кислоты // *Хим.-фарм. журнал.* – 1993. – Т. 27. – №2. – С. 43–47.
8. Сыропятов Б.Я., Колотова Н.В., Долженко А.В. Влияние на гемостаз производных янтарной и малеиновой кислот // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2012. – №5. – С. 31–36.
9. 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.
10. Сыропятов Б.Я., Колотова Н.В. Влияние на гемостаз производных фталевых кислот // «Инновации в науке», сборник трудов XVI Международной заочной научно-практической конференции, 28 января 2013 г., Москва. – 2013. – С. 139–147.
11. Сыропятов Б.Я., Колотова Н.В. Влияние производных цитраконовой кислоты на гемостаз // *Вопросы биологической, медицинской, и фармацевтической химии.* – 2015. – №6. – С. 54–56.
12. Колотова Н.В., Старкова А.В. Биологическая активность ряда ацилгидразидов 1,4-дикарбоновых кислот // *Вестник ВГУ.* – 2018. – №1. – С. 131–137.
13. Dolzhenko A.V. // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2002. – Vol. 36. – Pp. 174–176.
14. Dolzhenko A.V. // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2003. – Vol. 37. – Pp. 229–231.
15. Прозоровский В.В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2007. – Т. 7. – Вып. 3–4. – С. 2090–2120.
16. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Москва: ГрифиК, 2012, ч. 1. – 197 с.

INFLUENCE OF A SERIES OF 1,4-DICARBONIC ACID DERIVATIVES AT THE TIME OF BLOOD COLLECTION

N.V. Kolotova, A.V. Starkova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

The effect of six monosubstituted amides and eight acylhydrazides of succinic, maleic, citraconic and phthalic acids on hemostasis on the coagulometer APG4-02-P was studied. The experiments were performed on citrated (3.8%) blood (9:1) rabbits. To determine the activity, 50 µl of blood was placed in the cuvette and 50 µl of a 0.2% solution of the test compound was added. In the control, instead of the substance, 50 µl of isotonic sodium chloride solution was added. As the reference preparation, 50 µl of heparin was used at a concentration of 1 U/ml of blood or 50 µl of a solution of the preparation Etamsilat at a concentration of 0.2%. The degree of influence of the compounds on hemostasis was determined by the change in the clotting time of citrated blood in the control and experiment. Of the fourteen studied derivatives of 1,4-dicarboxylic acids, ten compounds had an effect on hemostasis. Five compounds exhibited anticoagulant effects. Five compounds exhibited a hemostatic effect. The effect of the two compounds is similar to that of Etamsilat.

Keywords: amides and hydrazides of 1,4-dicarboxylic acids, direct anticoagulant and hemostatic activity

УДК 616-092

<https://www.doi.org/710.34907/JPQAI.2020.49.88.007>

ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА РЕПЕШКА ВОЛОСИСТОГО НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Е.Н. Курманова, научный сотрудник отдела экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, kurmanova1968@yandex.ru

Л.Б. Стрелкова, канд. мед. наук ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

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

О.П. Шейченко, канд. хим. наук, ведущий научный сотрудник отдела фитохимии и стандартизации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Изучено влияние репешка волосистого (*Agrimonia pilosa* Ledeb.) травы экстракта сухого на состояние печени крыс в условиях экспериментального токсического гепатита. Фармакологические свойства экстракта изучали при его внутрижелудочном введении лабораторным животным в течение 3 суток. Экспериментальный гепатит у крыс вызывали однократным введением подкожно 50% масляного раствора тетрахлорметана через час после последнего введения исследуемого вещества и препарата-референта карсила. Из печени животных выделяли микросомальную фракцию, определяли содержание микросомального белка, а также показатели скорости монооксигеназных реакций, катализируемых цитохромом P_{450} – p -гидроксилирования анилина, N -деметилирования диметиланилина, отражающие активность детоксицирующей микросомальной системы печени. С учетом всех исследуемых показателей оценивали гепатопротекторные и детоксицирующие свойства экстракта по сравнению с препаратом сравнения карсилом. В результате

проведенных исследований было установлено, что при лечении токсического гепатита экстрактом репешка волосистого в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг нормализуется содержание микросомального белка, а содержание и скорость анилирования и деметилирования цитохрома P_{450} возрастает в микросомах печени по сравнению с контролем. Таким образом, экстракт репешка волосистого в изученных дозах оказывает гепатозащитное действие в отношении детоксицирующих ферментных систем цитохрома P_{450} печени крыс в условиях модели тетрахлорметанового гепатита.

Ключевые слова: репешка волосистого травы экстракт сухой, экспериментальный токсический гепатит, гепатопротекторная активность, антитоксический эффект

Значительная распространенность заболеваний печени, особая тяжесть их течения, гепатотоксическое действие ряда лекарственных препаратов, недостаточная номенклатура отечественных гепатотропных средств,

применяющихся в медицинской практике, обуславливают актуальность поиска новых лекарственных препаратов, обладающих гепатопротекторным действием [1].

В настоящее время идет поиск источников новых эффективных биологически активных веществ из растительного сырья для создания на их основе лекарственных средств с широким спектром действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью их длительного применения [2].

Перспективным объектом для разработки новых лекарственных препаратов с целью профилактики и лечения поражений печени является род *Agrimonia* семейства розоцветных (*Rosaceae*). Представителем этого рода является репешок волосистый (*Agrimonia pilosa* Ledeb.). Экстракты из надземной части растения оказывают противовоспалительное, антимикробное, тонизирующее, мочегонное, кровоостанавливающее при маточных и легочных кровотечениях, вяжущее, противоглистное, противоопухолевое действия, регулируют функцию печени и желчного пузыря [3]. Химический состав надземной части репешка волосистого (травы) включает флавоноиды (рутин, кверцетин, кемпферол, гиперозид, лютеолин, лютеолин-7-глюкозид), фенолкарбоновые кислоты (кофейная, хлорогеновая, эллаговая) [4].

Цель исследования: изучение влияния репешка волосистого травы экстракта сухого на состояние печени крыс в условиях экспериментального токсического гепатита для создания нового лекарственного растительного препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБНУ ВИЛАР получен репешка волосистого травы экстракт сухой. В отделе экспериментальной и клинической фармакологии проведено его фармакологическое изучение. Исследовано влияние экстракта на состояние

печени крыс в условиях экспериментального токсического гепатита. Использована модель токсического гепатита, вызванного введением однократно подкожно крысам тетрахлорметана [5]. Исследования выполнялись согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава России №199н от 01.04.2016, Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»), Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012 г.) и в соответствии с федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 28.11.2018) «Об обращении лекарственных средств». Исследования одобрены биоэтической комиссией (протокол от № 4 от 24.09.2018). При проведении эксперимента на модели тетрахлорметанового гепатита использованы белые нелинейные крысы-самцы массой тела 200–250 г в количестве 50 особей. Производитель животных – Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБТ» ФМБА России (Московская область). Животные содержались в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе.

Фармакологические свойства экстракта репешка волосистого изучали при его внутрижелудочном введении лабораторным крысам. Подопытные животные были разделены на 5 групп по 10 особей: первая группа – интактные животные; вторая – контрольные животные, у которых воспроизводилась модель токсического гепатита; третья, четвертая и пятая группы – опытные животные, которые дополнительно получали экстракт репешка волосистого в дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг и препарат сравнения карсил в дозе 100 мг/кг, суспендированные в 1% крахмальной взвеси. Экстракт и карсил предварительно вводили 1 раз в сутки в течение 3 суток опытным группам лабораторных животных, в это же время контрольные крысы получали эквивалентный объем 1% крахмальной взвеси. Экспериментальный гепатит у животных вызывали однократным

введением подкожно 50% масляного раствора тетрахлорметана в дозе 0,4 мл на 100 г массы животного через час после последнего введения исследуемого вещества и препарата-референта. Через 48 часов крысы подвергали эвтаназии в CO₂-камере и извлекали печень для дальнейшего исследования.

Из печени животных выделяли микросомальную фракцию с применением метода дифференциального центрифугирования [6]. В микросомальных фракциях печени экспериментальных групп животных определяли содержание микросомального белка [7], а также показатели скорости монооксигеназных реакций, катализируемых цитохромом P₄₅₀ – р-гидроксилирования анилина, N-деметилирования диметиланилина (ДМА), отражающие активность детоксицирующей микросомальной системы печени. С учетом всех исследуемых показателей оценивали гепатопротекторные и детоксицирующие свойства

экстракта репешка волосистого по сравнению с препаратом сравнения карсиллом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10,0 (США). Выборка симметричная. Значимость различий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия принимали значимыми при p≤0,05.

Работа проведена по теме: «Проведение доклинических исследований отдельных фракций, субстанций и лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья», шифр темы №0576-2019-0009.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения гепатопротекторных и детоксицирующих свойств экстракта

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА РЕПЕШКА НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРОСОМАЛЬНОГО БЕЛКА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Группы животных, n= 10	Содержание микросомального белка, мг белка / г печени, M±m	Опыт/ контроль, %	Содержание цитохрома P ₄₅₀ , нмоль цит. P ₄₅₀ / мг белка, M±m	Опыт/ контроль, %
Интактная	2,25±0,14	72	0,544±0,020	153
Контрольная (модель CCl ₄ гепатита)	3,11±0,11	100	0,355±0,018	100
Опытная 1 (экстракт репешка волосистого, 50 мг/кг)	2,10±0,13*	67	0,471±0,014*	133
Опытная 2 (экстракт репешка волосистого, 100 мг/кг)	2,08±0,09*	68	0,557±0,010	156
Опытная 3 (карсил, 100 мг/кг)	1,88±0,07*	60	0,784±0,022*	220

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

репешка волосистого в сравнении с референтным препаратом карсилом в экспериментах на животных с воспроизведенным CCl_4 гепатитом приведены в табл. 1 и 2.

В табл. 1 представлены результаты по влиянию экстракта репешка на содержание микросомального белка цитохрома P_{450} в суспензии микросом печени крыс при токсическом гепатите.

На основании полученных результатов было установлено, что при экспериментальном тетрахлорметановом остром гепатите в микросомах печени достоверно увеличилось содержание микросомального белка на 28%, но снизилось содержание цитохрома P_{450} на 53%. Не исключено, что на содержание белка в микросомах влияют компенсаторные механизмы токсического повреждения ткани

печени. Известно, что гепатит негативно воздействует на клетки печени вследствие образования продуктов перекисного окисления липидов, что оказывает влияние на содержание цитохрома P_{450} [1,2].

В результате проведенных исследований выявлено, что при лечении гепатита экстрактом репешка волосистого в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг нормализуется содержание микросомального белка, а содержание цитохрома P_{450} возрастает в микросомах печени на 33% и 56% соответственно по сравнению с контролем. При введении животным препарата карсила нормализуется содержание микросомального белка, а содержание цитохрома P_{450} увеличивается в 2,2 раза.

В табл.2 представлены результаты оценки влияния экстракта репешка волосистого

Таблица 2

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА РЕПЕШКА ВОЛОСИСТОГО НА АКТИВНОСТЬ ЦИТОХРОМА P450 В МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФРАКЦИЯХ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

Группы животных, n=10	Активность цитохрома P_{450} , $M \pm m$			
	Гидроксилирование анилина нмоль НАДФН / нмоль цит. P_{450} в минуту	Опыт/ контроль, %	Деметилирование ДМА, нмоль НАДФН / нмоль цит. P_{450} в минуту	Опыт/ контроль, %
Интактная	1,84±0,04	127	1,67±0,05	123
Контрольная (модель CCl_4 гепатита)	1,45±0,03	100	1,35±0,04	100
Опытная 1 (экстракт репешка волосистого, 50 мг/кг)	1,68±0,04*	116	1,90±0,04*	141
Опытная 2 (экстракт репешка волосистого, 100 мг/кг)	1,75±0,05*	121	2,00±0,06*	148
Опытная 3 (карсил, 100 мг/кг)	1,92±0,03*	132	2,33±0,06*	172

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

ВЫВОДЫ

и препарата сравнения карсила на гепатопротекторную и детоксицирующую функцию микросом печени. Активность детоксицирующей микросомальной системы печени оценивали по скорости ферментативных реакций, катализируемых цитохромом P_{450} , а именно, по реакции деметилирования с субстратом I типа – диметиланилином и по реакции р-гидроксилирования с субстратом II типа – анилином.

Как видно из представленных данных, в контроле в результате токсического влияния тетрахлорметана на печень снижалась специфическая ферментативная анилингидроксилазная и деметилазная активность цитохрома P_{450} .

Введение животным экстракта репешка волосистого в дозе 50 мг/мл и 100 мг/мл на фоне острого токсического гепатита показало гепатозащитную активность экстракта из травы репешка волосистого в отношении детоксицирующих ферментных систем цитохрома P_{450} печени крыс. Установлено, что при лечении гепатита экстрактом репешка волосистого в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг скорость анилирования возрастает на 16% и 21% соответственно, а скорость деметилирования возрастает на 41% и 48% соответственно. Это свидетельствует о ферментативной активности центров деметилирования цитохрома P_{450} и индуцирующем влиянии БАВ, содержащихся в экстракте репешка волосистого, на монооксигеназную систему печени. В данном эксперименте препарат сравнения карсил (100 мг/кг) показал гидроксилазную и деметилазную активность, превышающую активность экстракта репешка волосистого.

Таким образом, сухой экстракт репешка волосистого в изученных дозах оказывает гепатопротекторное действие в отношении детоксицирующих ферментных систем цитохрома P_{450} печени крыс в условиях модели тетрахлорметанового гепатита, менее выраженное, чем у препарата сравнения – карсила.

Экспериментально установлено, что сухой экстракт травы репешка волосистого в условиях моделирования тетрахлорметанового гепатита у крыс обладает гепатопротекторными и детоксицирующими свойствами в дозах 50 и 100 мг/кг; при этом отмечен дозозависимый эффект экстракта. Установлен активирующий эффект сухого экстракта репешка волосистого в дозе 100 мг/кг на ферменты микросомальной системы детоксикации печени крыс цитохрома P_{450} .

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / В.Т. Ивашкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, – 704 с.*
2. *Рейзис А.Р., Борзакова С.Н., Аксенова В.А. Лекарственно-индуцированные поражения печени – актуальная проблема современной медицины // Гастроэнтерология. 2010. – №3. – С. 49–54.*
3. *Ханина М.Г., Ханина М.А. Фармакогностическое исследование репейника волосистого // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции / Под ред. Е.Н. Вергейчика, Н.Н. Каревой. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2007, №62. – С. 119–122.*
4. *Дудко В.В., Дегиль Н.Ю., Сапрыкина Э.В., Краснов Е.А., Бабилов В.Ю. Гепатопротекторная активность экстракта травы репешка волосистого // Фармация. 2009, №3. – С. 41–43.*
5. *Полянских Л.С., Петросян М.А., Жесткова Н.В., Балашова Н.Н. Экспериментальные модели патологии печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017, №2. – С. 41.*
6. *Карузина И.И., Бачманова Г.И., Менгазетдинов Д.Э., Мясоедова К.Н., Жихарева В.О.,*

- Кузнецова Г.И., Арчаков А.И. Выделение и свойства цитохрома P450 из микросом печени кроликов // Биохимия. 1979, №6. – С. 1049–1057.
7. Авдеев В.Г. Методы определения концентрации белка // Вопросы медицинской химии. 1977, №4. – С. 562–571.

EVALUATION OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF PILOSE AGRIMONY EXTRACT ON TOXIC HEPATITIS MODEL

E.N. Kurmanova, L.B. Strelkova, E.V. Ferubko, O.P. Sheichenko

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

The effect of Pilose agrimony herb dry extract on the state of the rat liver in experimental toxic hepatitis was studied. The pharmacological properties of the extract were studied during its intragastric administration to laboratory animals for 3 days. Experimental hepatitis in rats was caused by a single subcutaneous injection of 50% oil solution of carbon tetrachloride an hour after the last administration of the test substance and the reference drug carsil. Microsomal fraction was isolated from the liver of animals, the content of microsomal protein was determined, as well as the rate of monooxygenase reactions catalyzed by cytochrome P₄₅₀ – p-hydroxylation of aniline, N-demethylation of dimethylaniline and the rate of conjugation reaction involving glutathione transferase, reflecting the activity of the detoxifying microsomal system of the liver. Taking into account all the studied parameters, the hepatoprotective and detoxifying properties of the extract were evaluated in comparison with the comparison drug carsil. As a result of the conducted research, it was found that the treatment of hepatitis with the extract of Pilose agrimony at doses of 50 mg/kg and 100 mg/kg normalizes the content of microsomal protein, and cytochrome P₄₅₀ content, anylation and demethylation rates in liver microsomes increased compared to control. Dry purified extract of Pilose agrimony in the studied doses has a hepatoprotective effect against detoxifying enzyme systems of cytochrome P₄₅₀ in the rat liver under the conditions of a model of carbon tetrachloride hepatitis.

Keywords: Pilose agrimony herb dry extract, experimental hepatitis, hepatoprotective effect, antitoxic effect

УДК 615.014

<https://www.doi.org/810.34907/JPQAI.2020.53.96.008>

КОПРОЦЕССНЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ОСОБЕННОСТИ И СОВРЕМЕННЫЙ АССОРТИМЕНТ

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

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

Д.В. Юдина, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, ipa_1093@mail.ru

В.В. Буева, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва.

В.К. Алексеев, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

В.В. Аджиенко, аспирант, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Тишков, младший научный сотрудник, 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

Статья освещает новое поколение вспомогательных веществ (ВВ) – многофункциональные копроцессные ВВ (КВВ), полученные методом совместной обработки. Приведены результаты поиска КВВ, представленных на современном фармацевтическом рынке, а также научных исследований, отражающих основные аспекты их применения.

Ключевые слова: копроцессные вспомогательные вещества, совместная обработка, прямое прессование, диспергируемые в ротовой полости таблетки, жевательные таблетки, твердые лекарственные формы

Современные тенденции в разработке твердых лекарственных форм (ЛФ) сводятся к выбору технологий, обеспечивающих постоянство качества лекарственного средства

(ЛС). Упрощение производственного процесса исключает необходимость валидации дополнительных стадий производства, таким образом устраняя риск их влияния на качество. Все более широкое применение находят копроцессные вспомогательные вещества (КВВ), представляющие собой смесь двух или более вспомогательных веществ (ВВ) разных функциональных классов, полученную методом совместной обработки, чаще всего – технологией распылительной сушки, при которой не происходит изменения химической структуры исходных компонентов и образования новых веществ [1,2]. Разработка и внедрение в применение КВВ позволит решить одновременно целый ряд задач, связанных как с обеспечением качества ЛС, так и с логистикой производственного процесса. Главными предпосылками к разработке КВВ являлись возрастающая

тенденция выбора разработчиками технологии прямого прессования (ПП) как наиболее дешевой и простой в исполнении и отсутствие «универсального» ВВ, которое обладало бы всеми необходимыми свойствами для получения ЛФ с требуемыми технологией ПП характеристиками. КВВ – это отдельное поколение ВВ, получаемых из уже широко применяемых в производстве ЛФ ВВ известными и отработанными технологиями, такими как распылительная сушка, гранулирование расплава, влажная грануляция, грануляция в псевдооживленном слое и др.

Кроме того, в связи с возрастающим интересом к возможностям, открывающимся с применением 2D- и 3D-технологий в разработке твердых ЛФ, КВВ могут стать вспомогательными веществами для таблеток, получаемых методом трехмерной печати [3].

КВВ НА ОСНОВЕ ЛАКТОЗЫ

Лактоза – самый распространенный разбавитель в твердых ЛФ из-за низкой себестоимости, доступности, физико-химической стабильности и хорошей растворимости. Лактоза существует в нескольких формах, которые отличаются физическими и технологическими характеристиками. Так, например, β -лактоза встречается только в безводной форме, тогда как α -лактоза может быть получена как в безводной форме, так и в виде моногидрата.

Кристаллический α -лактозы моногидрат (α -ЛМ) обладает плохой связывающей способностью по сравнению с лактозой, полученной распылительной сушкой, или β -лактозой, которым в связи с преобладанием аморфной фракции свойственна пластическая деформация. Кроме того, применение α -ЛМ в качестве разбавителя в технологии ПП ограничивается ее плохой сыпучестью и прессуемостью, что обуславливается недостаточной когезионной способностью частиц. Применение

технологии распылительной сушки способствовало улучшению технологических характеристик, в результате чего были получены *Tablettose*[®] и *Pharmatose*[®] DCL 15 (DFE Pharma, Германия). Однако способность к прессованию этих продуктов ограничена некоторым пределом, выше которого таблетка обладает недостаточной прочностью на раздавливание.

Низкая *разбавляющая емкость* (*dilution potential/capacity*) также является ограничением в использовании α -ЛМ в технологии ПП. Разбавляющая емкость – это способность разбавителя сохранять свойства прессуемости при смешивании с другим компонентом с плохой прессуемостью. Понятие разбавляющей емкости применяется в отношении разбавителей для ПП и оценивается увеличением значения параметра площади под кривой (AUC) зависимости прочности таблетки от давления прессования. Методика оценки разбавляющей емкости предложена *Minchom & Armstrong* (1987) и заключается в смешивании исследуемого наполнителя с постепенно увеличиваемым количеством второго компонента с плохой прессуемостью и последующим измерением площади под кривой AUC зависимости прочности таблетки от давления прессования. Кривая позволяет рассчитать индекс разбавляющей емкости (DCI – *dilution capacity index*) для дальнейшего использования в качестве величины сравнения двух наполнителей [4].

Решение проблемы плохой прессуемости нашли в сочетании α -ЛМ с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ), повидоном (ПВП) или крахмалом, однако это не оказывало значительного влияния на сыпучесть, что стало предпосылкой для создания КВВ, получаемых методом совместной обработки.

Ludipress[®] (BASF, Германия) представляет собой белые легкосыпучие гранулы лактозы (93%), покрытые пленкой из повидона (3,5%) (*Kollidon*[®] 30) и кросповидона (*Kollidon*[®] CL). Существует также *Ludipress*[®] LCE без дезинтегранта (табл. 3). *Ludipress*[®] не имеет запаха

и вкуса и применяется в разработке таблеток и желатиновых капсул. Технология получения такого продукта позволила также снизить гигроскопичность лактозы и обеспечить независимость прочности таблеток от скорости прессования.

Отмечено, что, несмотря на присутствие дезинтегранта, таблетки с Ludipress® распадаются дольше, чем таблетки на основе α -ЛМ, безводной β -лактозы, лактозы, полученной распылительной сушкой, или Tablettose®, что объясняется увеличением ПВП пропорционально увеличению Ludipress®. Ludipress® показывает себя более эффективным дезинтегрантом (4–8%) по сравнению с кроскармеллозой натрия и повидоном, обеспечивающим высокое высвобождение АФС (активной фармацевтической субстанции) II класса по Биофармацевтической классификационной системе – до 99% [5].

В ходе теста на распадаемость таблетки с Ludipress®, полученные при давлении прессования 100 МПа, демонстрировали минимальное значение времени распадаемости, которое не изменялось при повышении давления прессования, чего не наблюдалось в таблетках с Cellactose® (>20мин.). Отмечается, что использование Ludipress® в качестве разбавителя обеспечивает однородность массы дозирования при непрерывном таблетировании. Установлено, что прочность таблеток увеличивается пропорционального давлению прессования до 300 МПа и не зависит от их диаметра, толщины и формы [6, 7].

Cellactose® 80 (Meggler Pharma, Германия) за счет однородности фракционного состава имеет хорошую сыпучесть и была разработана для технологии ПП. Cellactose® обладает большей разбавляющей емкостью по сравнению с физической смесью аналогичного состава и меньшей гигроскопичностью за счет включения МКЦ. Пластичность частиц микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) помогает улучшить сцепление частиц и прессуемость лактозы моногидрата [8]. Подходит

для таблеток с высокой дозировкой и обладает хорошей адгезивной способностью, что важно при нанесении покрытий [9].

MicroceLac® 100 (Meggler Pharma, Германия) – КВВ, в котором встраивание МКЦ (25%) в α -ЛМ (75%) проведено технологией распылительной сушки. MicroceLac® 100 характеризуется меньшей склонностью к расслоению по сравнению с аналогичной физической смесью, а также позволяет значительно повысить прессуемость таблеточной смеси с АФС с неудовлетворительными технологическими характеристиками [10].

CombiLac® (Meggler Pharma, Германия) – еще один многофункциональный разбавитель на основе α -ЛМ (70%), МКЦ (20%) и нативного кукурузного крахмала (10%). Таблетки из CombiLac® показывают значительно большие значения прочности на раздавливание по сравнению с MicroceLac® 100. При прессовании CombiLac® и MicroceLac® 100 демонстрируют преимущественно упругую деформацию. Недостатком обоих КВВ является плохая микробиологическая стабильность, подтвержденная экспериментом *Eline Byl et al.* [11].

Starlac® (Meggler Pharma, Германия) представляет собой бифункциональное КВВ из α -ЛМ (85%) и кукурузного крахмала (15%). Прессуемость лактозы увеличивается за счет крахмальных волокон, обеспечивающих связующее и дезинтегрирующее действия при набухании в воде. Starlac® рекомендован для разработки таблеток с быстрым высвобождением АФС, так как отличительной особенностью ЛФ на основе Starlac® является независимость времени распадаемости от прочности таблеток и отсутствие влияния количества антифрикционного вещества на прессуемость. В сравнении с остальными вышеперечисленными КВВ компании Meggler Pharma меньше всего подходит для высокодозированных рецептур [12].

Сравнение пригодности копроцессных разбавителей производства компании Meggler Pharma для технологии ПП методом

диаграмм SeDeM позволяет сделать вывод о том, что Starlac® и MicroceLac® 100 значительно уступают в прессуемости Cellactose® 80. Однако за счет волокон МКЦ Cellactose® 80 более гигроскопична по сравнению со Starlac® и MicroceLac® 100 [13]. Starlac®, MicroceLac® 100 и Cellactose® 80 используют в качестве разбавителей в разработке таблеток из микрокапсул для перорального применения [14].

RetaLac® (Meggler Pharma, Германия) – копроцессный разбавитель на основе α-ЛМ (50%) и гипромеллозы типа К (вязкость 4000 мПа·с) (50%) для разработки ЛФ с модифицированным рН-независимым высвобождением АФС. КВВ получают технологией псевдооживленного слоя. За счет включения α-ЛМ улучшается смачиваемость гипромеллозы и ускоряется распадаемость таблетки.

Безводная лактоза обладает более высоким значением сыпучести и подходит для ПП, однако это значение ниже оптимального ввиду высокого содержания пылевой фракции. Кроме того, при высокой влажности воздуха происходит заметное увеличение массы таблетки. Было разработано КВВ **Pharmatose® DCL 40** (DFE Pharma, Германия), состоящее из безводной лактозы (95%) и безводного лактитола (5%). Среди всех композиционных разбавителей на основе лактозы Pharmatose® DCL 40 обладает лучшей связующей и разбавляющей способностью по сравнению с остальными КВВ и характеризуется низкой гигроскопичностью.

Среди моносахаров в качестве разбавителя выделяют также фруктозу и сахарозу. Главными ограничениями фруктозы как разбавителя являются плохая прессуемость и образование слишком прочных гранул при увлажнении водой. Улучшение технологических характеристик фруктозы нашли в получении **Advantose® FS 95** (SPI Pharma, Франция) совместной распылительной сушкой с крахмалом (5%). Кроме того, Advantose® FS 95 по вкусовым качествам превосходит сахарозу (слаще на 20%) и разрешено к применению у пациентов, больных

диабетом. Advantose® FS 95 используют в качестве разбавителя для таблеток из микрокапсул для перорального применения [14].

Di-Pac® (Domino Spec. Ingredients, США) – разбавитель для ПП на основе сахарозы 97% и декстрина 3%, имеющий высокую пористость, за счет которой обеспечивается равномерное распределение АФС в объеме. Пористые кокристаллы Di-Pac® получают при охлаждении перенасыщенного раствора при непрерывном перемешивании. Отличная растворимость позволяет применять Di-Pac® для ЛФ с ускоренным высвобождением. Преимуществом Di-Pac® называют также низкую гигроскопичность (до 1%).

КВВ НА ОСНОВЕ МКЦ

Из всех разбавителей, используемых в технологии твердых ЛФ, МКЦ обладает наибольшей разбавляющей емкостью. Недостатком МКЦ является снижение прессуемости при взаимодействии с водой. Потеря функциональных свойств ВВ в результате взаимодействия с водой в зарубежной научной литературе называется термином «quasihornification», что дословно переводится как «эффект квазиороговения», а копроцессинг позволяет снизить этот эффект. Примером улучшения прессуемости МКЦ может служить его копроцессинг с кремния диоксидом. Таким образом была разработана линейка разбавителей **Prosolv®** (JRS Pharma, Германия).

Линейка Prosoolv® представлена тремя типами КВВ: Prosoolv® SMCC 50, Prosoolv® SMCC 90 и Prosoolv® SMCC HD 90. Различия между последними двумя заключается в разной насыпной плотности и способности поддерживать однородность массы таблеток в процессе прессования. Введение диоксида кремния обеспечивает барьер для влаги, которая сорбируется частицами при значении влажности до 52%. При более высоких значениях влажности

(≥72%) абсорбированная влага снижает деформационную способность частиц и может привести к увеличению времени распадаемости таблетки. Есть данные о снижении абсорбции АФС производных аминов (такрина гидрохлорида) из водных растворов МКЦ. Недостатком Prosolv® SMCC HD 90 является высокая

чувствительность к антифрикционным веществам. Сравнительное исследование взаимного влияния Prosolv® 90 HD/Prosolv® 50 и АФС с плохой прессуемостью (такими как ибупрофен (50 мкм) и ацетаминофен) на прессуемость бинарной смеси показало, что соотношение размеров частиц АФС и разбавителя влияет

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ СВОЙСТВ РАЗНЫХ ТИПОВ AVICEL® (FMC HEALTH NUTRITION, США)

Торговое наименование	Состав	Особенности, выделяемые производителем	Свойства [16]
Avicel® CE-15	МКЦ (85%), гуаровая камедь (15%)	Разработка жевательных таблеток (подходящие органолептические свойства, кремообразная структура, отсутствие зернистости)	Частицы накапливают отрицательный заряд на поверхности, но при этом легче подвергаются опудриванию. По сравнению с остальными типами состав демонстрирует меньшее значение времени распадаемости и прочности на раздавливание таблеток и большую гигроскопичность. За счет гуаровой камеди обладает характерными органолептическими свойствами. Не рекомендуется применять в качестве разбавителя с рН-чувствительными АФС.
Avicel® HFE 102	Avicel PH 102, маннитол (10%)	Улучшенное свойство сыпучести за счет включения маннитола	Характеризуется лучшей сыпучестью из-за крупных симметричных сфероподобных частиц; умеренной гигроскопичностью, хуже подвергается опудриванию из-за постоянно меняющегося заряда на поверхности частиц. Таблетки имеют большее значение прочности на раздавливание и большее время распадаемости.
Avicel® DG	МКЦ (75%), кальция гидрофосфат (25%)	Рекомендуется для технологии компактирования. Возможность повторного прессования без потери свойств прессуемости	Наименьшее значение сыпучести за счет ассиметричных и мелких частиц со стабильным зарядом; обладает низкой гигроскопичностью. Проявляет сравнительно хорошую способность к опудриванию и прочность таблеток на раздавливание, при этом таблетки быстро распадаются. Подходит для технологии влажной грануляции в рецептурах с влагочувствительными АФС.

на сохранение функциональности второго при увеличении загрузки АФС (до 60%) [15].

FMC Health Nutrition (США) является производителем многофункционального разбавителя **Avicel®** на основе МКЦ, получаемого методом совместной распылительной сушки (табл. 1) [16].

КВВ НА ОСНОВЕ САХАРОВ И ПОЛИОЛОВ

Полиолы нашли широкое применение при разработке диспергируемых в ротовой полости (ODT) и жевательных таблеток в качестве разбавителей и сахарозаменителей, так как обладают подходящими органолептическими свойствами и быстро растворяются при взаимодействии со средой растворения [17]. Однако в качестве моноразбавителей они не обладают необходимыми для технологии ПП технологическими свойствами.

Так, процесс прессования сорбитола осложняется высокой гигроскопичностью, что является причиной плохой прессуемости и слеживаемости и отражается также на свойствах готовых таблеток (прочность на раздавливание, кинетика растворения, биодоступность АФС).

Compressol™ SM (SPI Pharma, Франция) – смесь маннитола и сорбитола для ПП, высокую прессуемость которой придает сорбитол, а снижение чувствительности к влаге практически в 300 раз обеспечивает маннитол. Поэтому **Compressol™ SM** рекомендуется в первую очередь для рецептур с влажочувствительными и плохо прессуемыми АФС. Таблетки с **Compressol™ SM** показывают хорошую распадаемость. SPI Pharma также выпускает полученное методом распылительной сушки КВВ для ODT таблеток **PharmaBurst® 500** на основе D-маннитола (85%), кремния диоксида (<10%), сорбитола (<10%) и кросповидона (5%).

Ludiflash (BASF, Германия) на 90% состоит из маннитола, 5% кросповидона (Kollidon

CL-SF) и 5% поливинилацетата (Kollicoat SR 30 D). КВВ характеризуется низкой чувствительностью к влаге и снижает вероятность расслаивания таблеточной смеси с АФС. **Ludiflash®** используют при разработке ODT таблеток [18,19], а также в качестве компонента, ускоряющего распадаемость таблеток с АФС, имеющими плохую растворимость в воде [20].

Parateck® ODT (Merck KGaA, Германия) представляет собой КВВ на основе высушенного совместной распылительной сушкой D-маннитола (95%) с кроскармеллозой натрия (5%) для разработки ODT таблеток. Маннитол находится в своей наиболее стабильной полиморфной модификации – β-кристаллической форме, имеющей температуру плавления 155–156°C [21,22].

Сравнение двух разбавителей на примере таблеток метформина показало, что при значении давления 5,0 и 7,5 кН и содержании **Parateck® ODT** в концентрации 40–50% в таблетке они расслаиваются в отличие от таблеток на основе **Ludiflash®** [23].

F-MELT® (Fuji Chemical Industry Co., Ltd, Япония) – копроцессный разбавитель, состоящий из маннитола, ксилитола, МКЦ, дезинтегранта кросповидона и одного из неорганических веществ – магния алюмосиликата (**Neusilin®**) или дикальция фосфата (**Fujicalin®**). Выделяют три типа F-MELT: M, C и F1 в зависимости от функциональных особенностей (табл. 3) [24]. Исследование *Karolina Dziemidowicz et al.* показало, что наибольшее предпочтение по вкусовым ощущениям пациенты отдают таблеткам с разбавителем F-MELT® типа C, хотя значительной разницы между типами C и M не установлено [25].

SmartEx™ (Shin-Etsu Chemical, Япония) – трехкомпонентное КВВ на основе маннитола, гипромеллозы с низкой степенью замещения в качестве дезинтегранта и поливинилового спирта в качестве связующего. Разработано два типа **SmartEx™**, различающихся размерами частиц (табл. 2) [26].

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА SMARTEX™ (SHIN-ETSU CHEMICAL, ЯПОНИЯ)

Тип	Интервал разброса размера частиц, мкм	Средний размер частицы, мкм	Рекомендации
QD-50	45–75	51,6	Для сокращения времени распадаемости
QD-100	85–125	85,3	Для увеличения прессуемости

Исследование *Karolina Dziemidowicz et al.*, целью которого было выявить копроцессный разбавитель для ODT таблеток с лучшим органолептическим профилем, определило SmartEx™ QD-100 как наиболее предпочтительный среди пациентов в следующей последовательности: SmartEx™ QD-100 > F-MELT C > F-MELT M > MicroceLac > Ludiflash [25].

КВВ **Xylitab®** (Danisco A/S, Дания) – ксилитол (98%), обработанный с натрия карбоксиметилцеллюлозой (2%), может использоваться в технологии ПП при разработке таблетированных ЛФ для различного применения, особенно жевательных таблеток за счет охлаждающего эффекта [26].

КВВ С ИНТЕГРИРОВАННЫМИ СМАЗЫВАЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Особый интерес представляет изучение влияния такого смазывающего вещества, как магния стеарат, на технологические параметры таблеток и высвобождение АФС из таблетки [27], а также его токсикологических свойств (например, раздражающего воздействия на эпителий желудочно-кишечного тракта) [28,29]. Перед производителями возникает актуальная задача по поиску альтернатив смазывающих веществ, не уступающих по функциональности классическим производным стеариновой кислоты.

Линейка наполнителей **LubriTose™** (Kerry Ingredients & Flavours, США) была разработана

для упрощения производственного процесса за счет введения смазывающего вещества в один из наиболее часто применяемых наполнителей: лактозу безводную (96%), МКЦ (98%) или маннитол (96%). В качестве лубриканта используется глицерилмоностеарат (2% – LubriTose™ MCC; LubriTose™ AM – 4%). Так, сравнительные исследования копроцессного разбавителя LubriTose™ MCC и смеси из Vuvapur® 12 глицерилмоностеарата показали меньшее значение энергии силы трения и максимальную пластическую деформацию копроцессного разбавителя, что указывает на устранение эффекта сверхперемешивания [30,31]. Однако имеются сведения о том, что LubriTose™ MCC уступает по времени распадаемости таблеток ибупрофена в сравнении с магния стеаратом, при этом таблетки на основе КВВ LubriTose™ MCC и физической смеси МКЦ с глицерилмоностеаратом не показали существенного различия во времени распадаемости [32].

ДРУГИЕ КВВ

Ассортимент КВВ для технологии ПП постоянно расширяется, и фармацевтические компании-производители предлагают новые многофункциональные платформы и системы доставки.

Advantol™ 300 (SPI Pharma, США) – система доставки Soft-Melt – готовая порошковая смесь для ПП, полученная методом совместной обработки, имеет подходящие органолептические

СВОДНАЯ ТАБЛИЦА КВВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

Торговое наименование	Производитель	Состав	
		Хрупкий компонент	Пластичный компонент
На основе сахаров			
Ludipress®	BASF, Германия	Лактоза 93,5%	Повидон (Kollidon 30) 3,5%, кросповидон (Kollidon CL) 3%
Ludipress® LCE		Лактоза 96,5%	Повидон (Kollidon 30) 3,5%
Cellactose® 80	Meggle Pharma, Германия	α-Лактоза 75%	МКЦ 25%
Microcelac® 100	Meggle Pharma, Германия	Лактоза 75%	МКЦ 25%
CombiLac®	Meggle Pharma, Германия	α-Лактоза 70%	МКЦ 20%, нативный кукурузный крахмал 10%
Starlac®	Meggle Pharma, Германия	α-Лактоза 85%	Кукурузный крахмал 15%
RetaLac®	Meggle Pharma, Германия	α-ЛМ 50%	Гипромеллоза тип К (50%)
Pharmatose® DCL 40	DFE Pharma, Германия	Лактоза безводная 95%	Лактитол безводный 5%
Disintequik ODT	Kerry Ingredients & Flavours, США	Лактоза	Дезинтегрант (?)
Disintequik MCC 25	Kerry Ingredients & Flavours, США	α-ЛМ	МКЦ
Di-Pac®	Domino Spec. Ingredients, США	Сахароза 97% Декстрин 3%	–
Advantose® FS 95	SPI Pharma, Франция	Фруктоза 90%	Крахмал 5%
На основе МКЦ			
Prosolv® SMCC 50/90/HD 90	JRS Pharma, Германия	Кремния диоксид 2%,	МКЦ 98%
Prosolv® ODT		Кремния диоксид, фруктоза	МКЦ, маннитол, кросповидон
Prosolv® EastTab		Кремния диоксид	МКЦ, натрия крахмала гликолят, натрия стеарил фумарат

Окончание таблицы 3

Торговое наименование	Производитель	Состав	
		Хрупкий компонент	Пластичный компонент
Avicel CE-15	FMC Corporation, США	–	МКЦ 85%, гуаровая камедь 15%
Avicel® HFE 102		–	Avicel PH 102 90%, маннитол 10%
Avicel® DG		Кальция гидрофосфат 25%	МКЦ 75%
На основе полиолов			
Compressol™ SM	SPI Pharma, Франция	–	Маннитол, сорбитол
Ludiflash®	BASF, Германия	–	Маннитол 90% Поливинилацетат 5% Кросповидон 5%
Parteck® ODT	Merck KGaA, Германия	–	Маннитол 95% Натрия кроскармеллоза 5%
F-MELT® тип С	Fuji Chemical Industry Co., Ltd, Япония	Fujicalin® 2–9%	D-маннитол 55–70% Ксилитол 2–9% МКЦ 10–25% Кросповидон 5–13%
F-MELT® тип М		Neusilin® 2–9%	
F-MELT® тип F1		Fujicalin®	Воскообразный рисовый крахмал МКЦ
SmartEx™ QD-50/100	Shin-Etsu Chemical, Япония	–	Маннитол Гипромеллоза с низкой степенью замещения
PharmaBurst™500	SPI Pharma, Франция	Кремния диоксид <10%	Маннитол 85% Сорбитол <10% Кросповидон 5%
Xylitab® 100/200	Danisco A/S, Дания	–	Ксилитол 98% Натрия карбоксиметилцел- люлоза 2%
С интегрированными смазывающими веществами			
LubriTose™ MCC	Kerry Ingredients & Flavours, США	ЛМ 98%	Глицерилмоностеарат 2%
LubriTose™ AM			Глицерилмоностеарат 4%

свойства и быстро распадается при контакте с водной средой. Подходит для разработки жевательных таблеток для фармацевтического и нутрицевтического применения. Advantol™ 300 – сравнительно новый продукт на фармацевтическом рынке, состав и технология производителем не раскрываются.

Pharmasperse® 416 (SPI Pharma, США) – платформа для порошков, диспергируемых в ротовой полости (ODP – англ. orally dispersed powder), является альтернативой таблеткам и выпускается в виде саше или стик-пакетов. Pharmasperse® 416 имеет освежающий вкус с охлаждающим эффектом, что позволяет использовать его для маскировки вкуса АФС. Разбавитель обладает низкой гигроскопичностью и равномерным фракционным составом, за счет чего имеет отличную характеристику сыпучести.

Новые КВВ компании Kerry Ingredients & Flavours (США) **Disintequik™ ODT** и **Disintequik™ MCC 25** на основе ЛМ и дезинтегранта разработаны для применения в качестве разбавителей в ODT таблетках.

РЕГУЛЯТОРНЫЙ СТАТУС КВВ В USP/NF

КВВ также подлежат процессу регистрации. Основным параметром, по которому проверяют качество и безопасность КВВ, является подтверждение отсутствия химического взаимодействия между компонентами КВВ. В таком случае композиционный разбавитель не требует проведения дополнительных токсикологических исследований и может быть признан безопасным и разрешенным к фармацевтическому применению – GRAS (generally recognized as safe). Для присвоения статуса GRAS необходимым условием также является наличие статуса GRAS у всех составляющих КВВ компонентов.

Для каждого нового КВВ требуется разработка монографии; поскольку технология

их получения подразумевает физическое взаимодействие, аналитические методы оценки качества исходных компонентов не совсем подходят для контроля качества копроцессного разбавителя. Для подтверждения факта того, что ВВ является композиционным, необходим минимум один аналитический качественный эксперимент, результаты которого отличают его от физической смеси аналогичного качественного и количественного состава.

Классификатор функциональных назначений ВВ Евразийского экономического союза не содержит упоминаний о КВВ. В декабре 2015 года в Европейскую фармакопею (Ph. Eur.) 27.4 включен проект статьи «Co-processed Excipients», в которой отмечается, что составные компоненты КВВ должны соответствовать требованиям монографий к каждому конкретному веществу. В 2016 году был подан на рассмотрение для включения в USP обновленный проект руководства по контролю качества ВВ (USP Guideline for Submitting Requests for Revision to USP-NF, Submission Guideline for Excipients), в котором отмечены ключевые параметры, по которым ВВ можно отнести к копроцессным, а также требования к ним. Руководство принципиально отличает КВВ от физической смеси и акцентирует внимание на необходимости проведения аналитических испытаний, направленных на подтверждение отсутствия образования ковалентных связей при их производстве и в процессе хранения.

ИПЕС, Международный совет производителей, распределителей и потребителей активных фармацевтических ингредиентов (эксципиентов) Америки и Европы совместно разработали и опубликовали первое издание Руководства по копроцессным наполнителям – Co-Processed Excipient Guide (2017). Руководство позволяет производителям и потребителям КВВ прийти к взаимопониманию в решении вопросов, касающихся обеспечения последних информацией о безопасности КВВ для предоставления данных в регуляторные

органы при регистрации ЛС, включенных в состав КВВ. Каждое КВВ сопровождается мастер-файлом, удовлетворяющим требованиям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейского агентства лекарственных средств (EMA), поэтому, как правило, трудностей в процессе регистрации ЛС, содержащего КВВ, не возникает.

В качестве аналитических методов для определения КВВ Руководством предлагается принимать во внимание методы, рекомендуемые IPEC Excipient Qualification Guide (2008) и монографией USP «Monograph Submission Guidelines for Excipients», в т. ч. проведение испытаний по таким показателям, как «Потеря в массе при высушивании», «Остаточные органические растворители», «Элементные примеси» (ICH Q3D), форма и распределение частиц по размеру. При выборе или разработке метода определения КВВ следует выбирать такие, которые позволяют обнаружить именно ковалентные связи, поэтому рациональнее всего рекомендовать несколько различных аналитических методов для обеспечения точности результатов.

ВЫВОДЫ

Инженерия новых многофункциональных КВВ – перспективное направление в сфере разработки твердых ЛФ в связи с востребованностью технологии ПП. Неоспоримые преимущества применения КВВ, такие как упрощение технологической схемы производства, сокращение стадий, на которых необходимы контроль качества и валидация, а также времени самого производственного цикла, позволяют КВВ прочно занять свою нишу на фармацевтическом рынке.

Очевидное ограничение применения КВВ – фиксированная пропорция компонентов в составе КВВ, что может значительно сократить

количество АФС и их дозировок, подходящих для включения в фармацевтическую композицию на основе КВВ. Также следует отметить, что необходимо разрабатывать более конкретные принципы методологии и уточнять требования к ним для подтверждения неизменности структуры КВВ в составе ЛС и при хранении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mayur A. Deorel et al. Novel co-process excipients used to improve tableting performance // *EJBPS*, 2017; 4 (3): 114–121. DOI: 10.1517/17425240802708978
2. Liew Kai Bin, Anand Gaurav, Uttam Kumar Mandal. A review on co-processed excipients: current and future trend of excipient technology // *Int.J. Pharm. Sci.* 2018; 11 (1): 1–9. DOI: <http://doi.org/10.22159/ijpps.2019v11i1.29265>
3. Блынская Е.В. Технологии трехмерной печати для производства лекарственных форм / Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2018. – №3 (24). – С. 10–19.
4. Olowosulu et al. Dilution potential and filler-binder functionality of starch-based co-processed excipients (starac) in the formulation of metronidazole tablets // *Nig. Journ. Pharm. Sci.*, September 2014. Vol. 13 (2): 44–53.
5. Suresh Kumar R., Sai Ratan S., Nethravathi P. Development and Characterization of Oral Disintegrating Tablet Containing Nanosuspension of Lurasidone Hydrochloride Antipsychotic Drug // *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2017; 11 (2): 102–111. DOI: <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i02.1153>
6. Тихонова Н.В. Дисперсионный анализ в подборе вспомогательных веществ для таблеток «Дилепт» / Тихонова Н.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В. // *Фармация.* – 2011. – №8. – С. 11–14.
7. Карбушева Е.Ю. Выбор вспомогательных веществ при разработке таблеток

- тропоксина / Е.Ю. Карбушева, Е.В. Блын-ская, К.В. Алексеев // Фармация. – 2012. – №3. – С. 38–40.
8. Arida Adi I., Al-Tabakha M.M. Cellactose® a Co-processed Excipient: A Comparison 60. Study // *Pharm. Dev. Technol.* 2008. – Vol. 13, – P. 165–175. DOI: 10.1080/10837450701831294
 9. Meggle Pharma Technical brochure: Cellactose® 80 <http://www.meggle-pharma.com/en/viewDocuments/upload/89/cellactose80.pdf> (2014).
 10. Sebastian Escotet-Espinoza M. et al. Using a material property library to find surrogate materials for pharmaceutical process development // *Powder Technology*, 2018. – Vol. 339. – P. 659–676. DOI: 10.1016/j.powtec.2018.08.042
 11. Eline Byl et al. Elastic recovery of filler-binders to safeguard viability of *Lactobacillus rhamnosus* GG during direct compression // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, February 2019. – Vol. 135. – P. 36–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.12.005>
 12. Meggle Pharma Technical brochure: StarLac® <http://www.meggle-pharma.com/en/viewDocuments/upload/91/starlac.pdf> (2014).
 13. Jacques C. Scholtz et al. The SeDeM Expert Diagram System: Its performance and predictability in direct compressible formulations containing novel excipients and different types of active ingredients // *Powder Technology*, May 2017. – Vol. 312. – P. 222–236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.02.019>
 14. Tongkai Chen et al. Tablets of multi-unit pellet system for controlled drug delivery // *Journal of Controlled Release*, September 2017. – Vol. 262. – P. 222–231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.07.043>
 15. Liang Chen et al. Surface engineered excipients: III. Facilitating direct compaction tableting of binary blends containing fine cohesive poorly-compactable APIs // *International Journal of Pharmaceutics*, 25 February 2019. – Vol. 557. – P. 354–365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.055>
 16. Pavlína Vodálková et al. Evaluation and Comparison of Three Types of Spray Dried Co-processed Excipient Avicel® for Direct Compression // *BioMed Research International*. – Vol. 2018. – 15 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2739428>
 17. Shaikh Siraj Nawaj*, Shaikh Heena Kausar, G.J. Khan, Tajammul Khan. Insight in to use of co-process excipients in oral disintegrating tablets – A review // *IAJPS*. 2017, 4 (08): 2622–2626. DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.858669>
 18. Sipos E. et al. Application of SeDeM expert systems in preformulation studies of pediatric ibuprofen ODT tablets // *Acta Pharm.* 2017, – Vol. 67. – P. 237–246. DOI: <https://doi.org/10.1515/acph-2017-0017>
 19. Patrick Hooper, Jason Lasher, Kenneth S. Alexander, Gabriella Baki. A new modified wetting test and an alternative disintegration test for orally disintegrating tablets // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 20 February 2016. – Vol. 120. – P. 391–396. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.12.046>
 20. Deepali B. Rajpure et al. Assessment of Ludiflash as a Superdisintegrant in Formulation and Evaluation of Fast Disintegrating Tablet of Febuxostat // *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2017. – Vol. 6 (4): 1576–1585. DOI: <https://doi.org/10.20959/wjpr20174-8277>
 21. Aleksandra Amelian et al. Preparation and Characterization of Orally Disintegrating Loratadine Tablets Manufactured with Co-processed Mixtures // *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*, 2016; 73 (2): 453–460.
 22. Tugba Gulsun et al. Development and evaluation of terbutaline sulfate orally disintegrating tablets by direct compression and freeze drying methods // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – Vol. 46, August 2018. – P. 251–258. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.05.014>
 23. Gustavo Freire Petrovick, Peter Kleinebudde, Jörg Breitzkreutz. Orodispersible tablets

- containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: Influence of process parameters on tablet properties // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – Vol. 122, January 2018. – P. 137–145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.10.018>
24. Witold Brniak, Renata Jachowicz, Przemyslaw Pelka. The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs) // *Saudi Pharmaceutical Journal*. September 2015; 23 (4). – P. 437–443.
25. Karolina Dziemidowicz et al. Co-processed Excipients for Dispersible Tablets. Part 2: Patient Acceptability // *APPS Pharm. Sci. Tech.*, 2018. 19 (6); 2646–2657. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1104-2>
26. Yoshiko Takeuchi et al. Characterization of mannitol granules and powder: A comparative study using two flowability testers // *International Journal of Pharmaceutics*. 5 February 2018; 536 (2). – P. 506–507.
27. Shipar et al. Affect of Granule Sizes, Types and Concentrations of Lubricants and Compression Forces on Tablet Properties // *IJPSR*, 2014. – Vol. 5 (11): 4893–4901. DOI: 10.13040/IJP-SR.0975–8232.5 (11).4893–01.
28. Cheryl A. Hobbs, Kazuhiko Saigo, Mihoko Koyanagi, Shim-mo Hayashi. Magnesium stearate, a widely-used food additive, exhibits a lack of in vitro and in vivo genotoxic potential // *Toxicology Reports*. – Vol. 4, 2017. – P. 554–559. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.10.003>
29. Lizbeth Martínez-Acevedo et al. Evaluation of the lubricating effect of magnesium stearate and glyceryl behenate solid lipid nanoparticles in a direct compression process // *International Journal of Pharmaceutics*. – Vol. 545. – Issues 1–2, 10 July 2018. – P. 170–175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.002>
30. Mužíková J1, Muchová S. A study of a co-processed dry binder composed of microcrystalline cellulose and glycerol monostearate // *Ceska Slov. Farm*. 2012 Oct; 61 (5): 229–233.
31. Xiaochi Xua, Chaitanya Krishna Prasad Vallabh, Stephen W. Hoag, Vivek S. Dave, Cetin Cetinkaya. Early detection of capping risk in pharmaceutical compacts // *International Journal of Pharmaceutics*. – Vol. 553. – Issues 1–2, 20 December 2018. – P. 338–348.
32. Claudia Al-Karawi et al. Novel aspects on the direct compaction of ibuprofen with special focus on sticking // *Powder Technology*. – Vol. 317, 15 July 2017. – P. 370–380.

CO-PROCESSED EXCIPIENTS: STATE-OF-THE-ART REVIEW

**K.V. Aleksyev^{1,2}, E.V. Blynskaya², D.V. Yudina², V.V. Bueva², V.K. Aleksyev²,
V.V. Adzhiyenko², S.V. Tishkov², A.A. Ivanov², S.V. Minaev²**

¹ Medical Institute REAVIZ, Moscow, Russia

² «V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology», Moscow, Russia

The article highlights functional-related characteristics and the current state of co-processed excipients for tablets manufacturing by direct compression.

Keywords: co-processed excipients, direct compression, orally disintegrated tablets, chewing tablets, solid dosage forms

УДК 615.1

<https://www.doi.org/910.34907/JPQAI.2020.88.43.009>

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦИИ

А.В. Анучина, канд. фарм. наук, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, davydova.anna91@gmail.com

М.А. Джавахян, доктор фарм. наук, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, akorovatarina13@mail.ru

Современные технологии активно внедряются в различные сферы жизни человека, в том числе в фармацевтическую отрасль. Сегодня в процессе разработки и производства лекарственных средств исследуются и применяются все новые и новые подходы, такие как компьютерное моделирование, создание современных систем доставки лекарственных средств к органам и тканям, трехмерная печать лекарственных препаратов, использование сверхкритических флюидов на различных этапах производства и др. Они позволяют усовершенствовать конечный продукт, адаптировать его под клинические особенности и потребности пациентов, а также оптимизировать процессы производства.

Ключевые слова: современные технологии, фармация, трехмерная печать

Трехмерная печать (Three-dimensional printing, 3DP) представляет собой форму аддитивного (путем послойного наращивания сырья) производства, в котором структура создается путем осаждения или связывания материалов в последовательных слоях для создания 3D-объекта.

Технологии 3D-печати применяются в различных отраслях промышленности уже несколько десятков лет. Сегодня на 3D-принтере

печатаются суставы, имплантаты для черепно-мозговой и челюстно-лицевой хирургии. Принтеры печатают здания, инструменты, продукты питания, детали, используемые в авиастроении и машиностроении. Известно, что ежегодные темпы роста мирового рынка аддитивных технологий составляют 15% и к 2025 году прогнозируют четырехкратное увеличение объема рынка: с 5 до 20 млрд долларов в год [1].

В медицине применение данных технологий началось с производства анатомических моделей, используемых для диагностики и планирования различных операций. Затем их стали использовать в стоматологии для изготовления индивидуальных коронок, мостов и др. В дальнейшем также стали печатать индивидуальные протезы, ортопедические имплантаты, различные клеточные ткани, персонализированные слуховые аппараты и лекарственные препараты [2].

Трехмерная печать как революционный способ производства лекарственных средств является потенциальным инструментом для персонализированной медицины и позволяет учесть возраст, вес, коморбидность, фармакокинетические характеристики. Подобный подход особенно важен для детей и пожилых пациентов. Адаптация дозы в соответствии с фармакокинетическими характеристиками, возрастом является ключевым

способом, позволяющим достичь желаемого терапевтического эффекта и улучшить баланс между эффективностью и безопасностью. Кроме того, изменение цвета, запаха, даже конфигурации дозированных лекарственных форм способно значительно увеличить приверженность к лечению и у детей, и у пожилых пациентов. Стоит отметить, что на текущий момент подбор дозы по большей части основан на эмпирических методах, в связи с чем вероятность возникновения побочных эффектов значительно возрастает. При этом появление побочных эффектов даже стало частью терапевтического процесса [3].

Но не только для детей и пожилых людей важно адаптировать препараты под индивидуальные особенности – пациентам, вынужденным принимать одновременно 5 препаратов в день, также необходим персональный подход. Упрощение терапии, основанное на приеме фиксированной комбинации в одной таблетке, улучшает приверженность пациентов к назначенному лечению. Методом трехмерной печати возможно создать фиксированные комбинации сложного состава с оптимальным профилем высвобождения [3,4].

При производстве препаратов методом 3D-печати упрощаются и легко вводятся изменения на стадии разработки дизайна – возможно модифицировать продукт, выпустив серию под индивидуальные нужды потребителя. Также важным преимуществом технологии 3D-печати является возможность производства сложных с точки зрения высвобождения дозированных лекарственных форм. Например, возможно обеспечить точную локацию активного компонента (одного или нескольких) и вспомогательных веществ в препарате с целью модифицированного высвобождения для получения нескольких «участков» с различным составом, скоростью высвобождения и механизмом действия [5,6].

Существуют различные разновидности 3D-печати, однако в фармацевтической

технологии наиболее применимы только некоторые подходы. Например, печать на основе струйных систем: осаждение на твердой основе (DOS – drop on solid), капельное осаждение (DOD – drop on drop). Также используют селективное лазерное плавление (SLL – selective laser sintering or melting), технологию осаждения полужидкого материала (FDM – fused deposition modeling), микровпрыскивание под давлением (PAM – pressure-assisted microsyringe), стереолитографию (табл. 1) [6,7].

Необходимо отметить, что методы, представленные в табл. 1, включают такие технологические процессы, как склеивание, затвердевание, расплавление, которые протекают при определенных температурах и могут быть значительно выше режимов гранулирования, микрокапсулирования и таблетирования, используемых в классической технологии производства лекарств. Поэтому возникает вопрос о введении дополнительных требований к субстанции и определению критических точек в технологическом процессе.

Особое внимание стоит уделить тому, что первым ЛС, произведенным в коммерческих целях с помощью 3D-печати, стал противоэпилептический препарат Spritam (компания Aprelia Pharmaceuticals), содержащий леветирацетам в качестве активной субстанции. Препарат был одобрен FDA в 2015 году. При производстве «Спритама» использовался DOS-метод, который позволил добиться пористой структуры таблетки, способной в считанные секунды раствориться в полости рта. Важен тот факт, что доза леветирацетама в таблетке составляла 1000 мг и возникали технологические проблемы с производством ородисперсной формы препарата традиционным способом, так как таблетка имела большие размеры, в том числе за счет значительного количества вспомогательных веществ, и не растворялась должным образом в полости рта [3,6,8].

МЕТОДЫ ТРЕХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Используемый материал	Название метода	Процессы
Печать с использованием порошков	DOS	Склеивание частиц порошка жидкостью: головка принтера выталкивает капли на твердый материал.
	SLL	Затвердевание расплавленного порошка после воздействия на него лазерного луча
Печать с использованием жидкости	DOD	Затвердевание капель: головка принтера выталкивает капли друг на друга
	Стереолитография	Затвердевание светочувствительной жидкости. Происходит перенос геометрического рисунка на светочувствительный жидкий полимер на подложке с использованием УФ-света
Печать с использованием процесса экструзии	FDM	Затвердевание расплавленного материала. Расплавленная термопластичная полимерная нить экструдирована двумя роликами через высокотемпературную форсунку, а затем затвердевает на сборочной платформе
	PAM	Экструзия вязкого полужидкого материала из шприца-экструдера для создания желаемой трехмерной формы, затвердевание

После того как первый препарат был «напечатан», исследования в данной области стали вести еще более активно. Сегодня существует большое количество разработок по печати различных препаратов (табл. 2).

На сегодняшний день большое количество исследований по производству лекарственных средств с помощью 3D-печати базируется на изучении и разработке таких препаратов на основе полимеров. Отдельно изучаются полимеры, наиболее подходящие для тех или иных методов 3D-печати лекарственных препаратов. Так, в технологии трехмерного моделирования применяется поливиниловый спирт (термолабильный синтетический полимер с высокой растворимостью в воде, низкой растворимостью в этаноле и нерастворимый во многих

органических растворителях), полилактид, поликапролактон и др. [3]. Однако существуют исследования, где также изучается «печать» лекарственных форм на основе липидов, например, представляющих собой самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств [10].

Одним из современных технологических приемов, применяемых в фармацевтической промышленности, также является использование сверхкритической жидкости на различных стадиях производства. Сверхкритическим растворителем называют такое состояние вещества, при котором его температура и давление превышают критические параметры. В критической точке жидкая и газовая фазы становятся неразличимы. К сверхкритическим растворителям относятся: диоксид углерода,

Таблица 2

НЕКОТОРЫЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ПОЛУЧЕННЫХ НА 3D-ПРИНТЕРЕ

Тип 3D-печати	Лекарственная форма	Активная субстанция/ вспомогательный полимер	Автор
Стереолитография	Гидрогель	Ибупрофен, рибофлавин, ПЭГ, диакрилат	Martinez et al.
FDM	Таблетки	Фелодипин, ПЭГ, Твин 80, эудрагит ЕРО	Alhijaj et al.
УФ струйная печать	Таблетки	Ропинерол, ПЭГДА	Clark et al.
РАМ в комбинации с УФ-сшивкой	Таблетки	Преднизолон, полидиметилси- локсан	Hollander et al.
FDM	Таблетки	Галоперидол	Solanki et al.
FDM и экструзия горячего расплава	Таблетки	Домперидон, гидроксипропил- целлюлоза	Chai et al.
FDM	Таблетки	Гидрохлоротиазид	Sadia et al.
FDM и экструзия горячего расплава	Суппозитории	Индометацин, кополимеры этиленвинилацетата	Genina et al.
FDM	Таблетки	Нитрофурантоин, полилактид, ГПМЦ	Boetker et al.

* ПЭГ – полиэтиленгликоль, ПЭГДА – полиэтиленгликольдиакрилат, ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза

н-пентан, этанол, вода и др. [11]. С помощью сверхкритических флюидов в фармацевтической промышленности получают нано- и микрочастицы – носители лекарственных субстанций и системы для пролонгированного высвобождения лекарств [12].

Сверхкритические флюиды также активно используются для микронизации субстанций. Одним из методов микронизации при производстве фармпрепаратов является RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions): раствор вещества в сверхкритическом флюиде расплывается через насадку. При снижении давления растворитель переходит в газообразное состояние, а растворенное вещество осаждается

в виде мелкодисперсного порошка. Использование сверхкритических флюидов предоставляет возможности для создания водорастворимых, жирорастворимых веществ, а также полимеров. С помощью изменения температуры, давления и конфигурации диспергирующей насадки можно получить порошки с заданным размером частиц [13]. Кроме того, технология сверхкритической жидкости представляет собой альтернативный подход для повышения растворимости нерастворимых в воде веществ [11].

Наряду с этим в последние годы внимание научного сообщества направлено на использование биodeградируемых растворителей.

К ним можно отнести глубокие эвтектические растворители (DES), представляющие собой смесь твердых соединений, таких как хлорид холина и сахар, температура плавления которой значительно ниже, чем отдельных компонентов [14]. Они характеризуются образованием сильных водородных связей и из-за чрезвычайно низкого давления паров широко используются в химии полимеров и синтетической органической химии, а также для извлечения биологически активных веществ [15,16].

Так, например, при использовании смеси «мочевина – холина хлорид» и «холина хлорид – малоновая кислота» растворимость плохо растворимых молекул, таких как бензойная кислота, гризеофульфин, даназол и итраконазол, в DES в 5–22000 раз выше, чем в воде [17].

Также стоит отметить компьютерное моделирование как один из современных методов, который активно используется в различных отраслях. Компьютерное моделирование (англ. computational simulation) – это построение с помощью компьютеров и компьютерных устройств символьных и физических моделей объектов, изучаемых в науке, создаваемых в технике, медицине, искусстве и др. областях деятельности людей [18].

В настоящее время компьютерное моделирование используется для прогнозирования физиологической активности, совместимости ЛВ и вспомогательных веществ, установления зависимости между структурой и свойствами веществ. Важными достоинствами компьютерного моделирования, обуславливающими рациональность его использования учеными, являются возможность его многократного повторения необходимое количество раз, возможность смоделировать такие параметры эксперимента, которые нельзя создать в лабораторных условиях, возможность исследования быстротекущих процессов, безопасность виртуального исследования, исключая нанесение вреда человеку и окружающей

среде, значительная экономия и экономическая выгода по сравнению с экспериментами *in vivo* и *in vitro*. Кроме того, с помощью метода математического моделирования ученые проводят изучение функционирования в нормальных и патологических состояниях различных органов человека. Так, в 2016 году исследователи из Йоркского университета впервые создали трехмерную модель сердечной ткани, которая способна пульсировать подобно настоящему сердцу. Ученые смогли включить в эту виртуальную модель три вида тканей. Данную трехмерную модель можно использовать для предсказания токсического влияния исследуемых лекарственных препаратов на сердце или же для изучения проблем, возникающих при трансплантации сердечных тканей [19,20].

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день в мировой практике новые технологии активно внедряются в фармацевтическую промышленность, ускоряя и совершенствуя процесс производства и конечный продукт, а также внедряя принципы персонализированной медицины, что в будущем может сделать производство препаратов более доступным и адаптированным к конкретному пациенту. В этой связи, анализируя тему возможностей внедрения 3D-принтеров в бытовое использование, гуманитарные науки сталкиваются с вопросом «Можно ли доверять потребителям средство производства неограниченного круга вещей?». Производство и распространение фармацевтических препаратов, в особенности наркотических и сильнодействующих, без сомнения, должны подчиняться строгому контролю, а значит, внедрение новых технологий, таких как трехмерная печать, в будущем должно быть тщательно проработано и регламентировано [1].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Летунова О.В., Ермиенко Н.А., Ермиенко И.Ю., Шерстюков В.Г. Аддитивные технологии и их влияние на рынок персонализированных товаров // Сборник статей международной научно-практической конференции «Экономика, управление, право: актуальные вопросы и векторы развития». – Петрозаводск, 2019. – С. 109–113.
2. Яковлева Д.В., Верхотурова Е.В. Технологии 3D-печати в производстве фармацевтических препаратов // Сборник научных трудов под общей редакцией Е.Г. Приваловой «Инновационные технологии в фармации». – Иркутск, 2019. – С. 401–404.
3. Konta A.A., García-Piña M., Serrano D.R. Personalised 3D-Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? // *Bioengineering*. – 2017. – №4. – Vol. 79.
4. Nishimura R., Kato H., Kisanuki K., Oh A., Onishi Y., Guelfucci F., Shimasaki Y. Comparison of persistence and adherence between fixed-dose combinations and two-pill combinations in Japanese patients with type 2 diabetes // *Current Medical Research and Opinion*. – 2019. – №5. – Vol. 35.
5. Hsiao W.K., Lorber B., Reitsamer H., Khinast J. 3D-printing of oral drugs: a new reality or hype? // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2018. – №1 (15). – P. 1–4.
6. Jamróz W., Szafraniec J., Kurek M., Jachowicz R. 3D-Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges // *Pharm. Res.* – 2018. – №9. – Vol. 35. – P. 176.
7. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В. Технологии трехмерной печати для производства лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №3 (24). – С. 10–19.
8. Norman J., Madurawe R.D., Moore C.M. V., Khan A., Khairuzzaman A.K. M. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2017. – V. 108. – P. 39–50.
9. Diogo J H. 3D-Printing of Pharmaceutical Drug Delivery Systems // *Arc.Org. Inorg. Chem. Sci.* – 2018. – №2. – Vol. 1.
10. Vithani K., Goyanes A., Jannin V. et al. A Proof of Concept for 3D-Printing of Solid Lipid-Based Formulations of Poorly Water-Soluble Drugs to Control Formulation Dispersion Kinetics // *Pharm. Res.* – 2019. – №7. – Vol. 36. – P. 102.
11. Kaur T., Sharma P., Kumar S. Supercritical fluid technology: an innovative approach used to enhance solubility of water insoluble drugs // *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. – 2017. – №7 (5). – P. 22–26.
12. Богородский С.Э., Кротова Л.И., Минаева С.А., Мишаков Г.В., Попов В.К., Басок Ю.Б., Севастьянова В.И. Сверхкритическая флюидная микронизация и инкапсуляция ибупрофена в микрочастицы алифатических полиэфиров // Перспективные материалы. – 2013. – №1. – С. 23–32.
13. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В., Поляков В.С. Развитие технологий, основанных на использовании сверхкритических флюидов // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2006. – №1. – Т. 1. – С. 27–51.
14. Abbott A.P. et al. Deep Eutectic Solvents Formed between Choline Chloride and Carboxylic Acids: Versatile Alternatives to Ionic Liquids // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. №29. – V.126. – P. 9142–9147.
15. Dai Y. et al. Ionic Liquids and Deep Eutectic Solvents in Natural Products Research: Mixtures of Solids as Extraction Solvents // *Journal of Natural Products*. – 2013. – №11. – Vol. 76. – P. 2162–2173.
16. Tang B., Zhang H., Row K.H. Application of deep eutectic solvents in the extraction and separation of target compounds from various samples // *Journal of Separation*

- Science*. – 2015. – №6. – Vol. 38. – P. 1053–1064.
17. Morrison H.G., Sun C.C., Neervannan S. *Characterization of thermal behavior of deep eutectic solvents and their potential as drug solubilization vehicles // International Journal of Pharmaceutics*. – 2009. – №1. – Vol. 378. – P. 136–139.
18. URL: https://bigenc.ru/technology_and_technique/text/4010577 (дата обращения 03.06.2020).
19. Лосенкова С.О., Погребняк А.В., Морозов Ю.А., Степанова Э.Ф. Компьютерное моделирование как один из современных методов прогнозирования в фармацевтической технологии // *Фармация и фармакология*. – 2014. – №6 (7). – С. 105–113.
20. Чиряпкин А.С., Глушко А.А. Математическое моделирование в области медицины и фармации // *Ростовский научный журнал*. – 2019. – №3. – С. 343–351.
-
-

MODERN TECHNOLOGIES IN PHARMACEUTICS

A.V. Anuchina¹, M.A. Djavakhyan²

¹ Faculty of Medicine Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² «All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants» (FGBNU VILAR), Moscow, Russia

Modern technologies are being introduced into different spheres of human activity. There is the review of new approaches to creation of drugs. Advantages of introduction of additive technologies and the role of additive technologies for personalized medicine and for creation of dosage forms with active ingredients optimal release. Besides there are the sphere of supercritical fluid application during drugs manufacture and the place of computer modeling description in this article.

Keywords: modern technologies, pharmacy, three-dimension printing

ИМБРУВИКА

ОПЫТ НА БЛАГО ПАЦИЕНТА

имбрувика
(ибрутиниб) капсулы

Более 195 000 пациентов получили терапию препаратом **Имбрувика** по всему миру⁴

ХЛЛ

Наблюдение до 8 лет у пациентов с ХЛЛ¹

Медиана ОВ составила 92 мес. у пациентов с Р/Р ХЛЛ и не была достигнута у ранее не леченных пациентов при наблюдении до 8 лет в исследованиях PCYC-1102/1103 (медиана наблюдения 87 мес.)¹

МВ

Наблюдение до 5 лет у пациентов с МВ²

Пятилетняя ОВ составила 87%. Медиана времени на терапии составила 47 мес.²

МКЛ

Наблюдение до 7,5 лет у пациентов с МКЛ после первого рецидива³

Медиана ОВ составила 61,6 мес. (36,0-НО) у пациентов с 1 предшествующей линией терапии в обобщенном анализе (продленное наблюдение 41 мес.)³

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 Вальденстрёма; 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); тяжёлые нарушения функции почек; тяжёлые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлда - Пью); пациенты на диализе; совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, с карбамазепином, рифампином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)); совместное применение с варфарином, другими антагонистами витамина К, рыбьим жиром и препаратами витамина Е. С осторожностью. Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов (кроме варфарина и других антагонистов витамина К, совместный приём с которыми должен быть исключен) или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов. Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью в случае совместного применения с мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Применение при беременности и лактации. Препарат Имбрувика не следует использовать во

время беременности. Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой. Запрещается открывать, разламывать или разминать капсулы. Препарат Имбрувика не допускается запивать грейфрутовым 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 Вальденстрёма (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. Побочное действие. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами являются: диарея, нейтропения, кровотечение (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. Перездозировка. Специфичный антидот для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принимающих 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 неё. 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 лёгочных симптомов, характерных для ИЗЛ. В случае перистроения симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риск терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниям по коррекции его дозы. Фибрилляция и трепетание предсердий, а также случаи межжелудочковых 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, имеющих большую опухолевую нагрузку до начала терапии. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и предпринять соответствующие меры предосторожности. У пациентов, получающих терапию препаратом Имбрувика, отмечались немelanомные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения немelanомных злокачественных новообразований кожи. Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами. У пациентов, принимающих препарат Имбрувика, отмечались усталость, головокружение и астения. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С в защищённом от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Рецептурный статус. По рецепту.

Список литературы: 1. Byrd J.C., et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase 1b/2 PCYC-1102 Study. Clin Cancer Res 2020 Mar 24 [Online ahead of print]. Treon S., 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. 2. 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. 3. 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 (OCCC), Orlando, FL, USA. #1538. 4. Janssen Data on File. Ibrutinib - global number of cumulative patients treated with Ibrutinib since launch. April 2020.

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

Для получения информации о способе применения Имбрувики, 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. 000 - 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, Печушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

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

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

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

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

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



*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.

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 ¹

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

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией ³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

 **Generium**
Pharmaceutical

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

www.diaskintest.ru

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

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

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



ГЛУРАЗИМ®
ИМИГЛЮЦЕРАЗА

**НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ.
ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.**

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

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



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

АО «ГЕНЕРИУМ». 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru



Generium
Pharmaceutical

- ⊖ Новый механизм действия
- ⊖ Высокая бактерицидная активность
- ⊖ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊖ Сокращение длительности лечения
- ⊖ Сокращение периодов бактериовыделения*



ЛП-002281-221013



 **Sirturo™**

**The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013*



Generium

123112, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94



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

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

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

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

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

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

COVID-19:

СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ



«Изотерм SARS-CoV-2 РНК-скрин»*

- выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2 в назальных и/или назофарингеальных мазках
- точность диагностики более 96%
- определение РНК и проведение анализа образцов в течение 40 минут

РУ № РЗН 2020/9957 от 02.04.2020

Наборы реагентов «Антигма»**

- определение иммуноглобулинов трех классов (IgA, IgM, IgG) к коронавирусу SARS-CoV-2
- в основе – метод иммуноферментного анализа (ИФА) с применением двух антигенов коронавируса – S1-белку и нуклеокапсиду (COVNC-S)



Комплекс для суммарного выявления трех классов антител IgA, IgM и IgG

- Скрининг и оценка степени распространения COVID-19

РУ № РЗН 2020/10718 от 04.06.2020



Определение антител класса А (IgA)

- Выявление антител «быстрого» реагирования при COVID-19

РУ № РЗН 2020/10722 от 04.06.2020



Количественное выявление антител класса G (IgG)

- Оценка формирования иммунного ответа к коронавирусу SARS-CoV-2

РУ № РЗН 2020/10592 от 29.05.2020

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



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

* Инструкция по применению на медицинское изделие для диагностики in vitro «Набор реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 методом петлевой изотермальной амплификации «Изотерм SARS-CoV-2 РНК-скрин».
** Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Антигма-Скрин», набор реагентов для иммуноферментного выявления суммарных антител к вирусу SARS-CoV-2, ТУ 21.20.23-072-26329720-2020; Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Антигма-А», набор реагентов для иммуноферментного выявления антител класса А (IgA) к вирусу SARS-CoV-2, ТУ 21.20.23-071-26329720-2020; Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Антигма-Г», набор реагентов для иммуноферментного выявления антител класса G (IgG) к вирусу SARS-CoV-2, ТУ 21.20.23-070-26329720-2020.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >