



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. Несмотря на сложный период, связанный с распространением коронавирусной инфекции, нам удалось сохранить высокий уровень публикационной активности и отбора качественных материалов для включения в периодическое издание. Мы входим в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отражены в РИНЦ, а также поэтапно продвигаемся к индексированию в известных международных базах данных. Начиная с 2019 года выпускается англоязычная версия журнала для выхода в международное научное пространство. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркарян

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

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661
от 10 апреля 2013 года

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

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

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

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

Корректор:

Дидевич Алексей Владимирович

Верстка:

Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22

8 (926) 917 61 71

E-mail: journal@humanhealth.ru

www.humanhealth.ru

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

Издательство

РООИ «Здоровье человека»

E-mail: izdat@humanhealth.ru

Полиграфическое сопровождение:

типография

«Московский печатный двор»

Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,

www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.

Заказ №2021-12

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

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ		УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ	
ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕГО МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ СИНАНТРОПНОЙ ФЛОРЫ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ	4	РОЛЬ УПОЛНОМОЧЕННОГО ЛИЦА ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ В ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ	39
Н.А. Дьякова		Е.Ю. Курганова, А.В. Солонина	
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МОКСИФЛОКСАЦИНА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «МОКСИФЛОКСАЗОЛЬ»	13	ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
А.И. Замараева, Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, Н.С. Бессонова, Е.М. Шаповалова		ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ	44
СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В ТРАВЕ PORTULACA OLERACEA L.	21	Е.В. Глушко, С.Г. Марданлы, Т.А. Королева	
Р.А. Насер, О.Г. Потанина, А.В. Никулин		ОБЗОР	
ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ		ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СБОРА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА	51
ОСОБЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ	32	М.А. Джавахян, Н.Р. Пavec, О.К. Павельева	
А.В. Фотеева, М.П. Чугунова, Н.А. Прозорова, П.Н. Вшивков			

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

INVESTIGATION OF GENERAL MINERAL COMPLEX OF MEDICINAL VEGETAL RAW MATERIALS OF SYNANTHROPIC FLORA OF VORONEZH REGION

4

N.A. Dyakova

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF MOXIFLOXACIN IN THE DRUG "MOXIFLOXAZOL"

13

A.I. Zamaraeva, T.A. Kobeleva,

A.I. Sichko, N.S. Bessonova,

E.M. Shapovalova

CONTENT OF ORGANIC ACIDS IN HERB PORTULACA OLERACEA L.

21

R.A. Nasser, O.G. Potanina,

A.V. Nikulin

FORMULATION OF MEDICINES

THE ASPECTS OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE TABLETS BASED ON DRY EXTRACTS

32

A.V. Foteeva, M.P. Chugunova,

N.A. Prozorova, P.N. Vshivkov

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

THE ROLE OF A QUALIFIED PERSON RESPONSIBLE FOR PHARMACOVIGILANCE IN ORGANIZING THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM OF THE REGISTRATION CERTIFICATE HOLDER

39

E.Yu. Kurganova, A.V. Soloninina

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

RESEARCH OF COMPARATIVE PHARMACOKINETICS AND BIOEQUIVALENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID PREPARATIONS

44

E.V. Glushko, S.G. Mardarly,

T.A. Koroleva

REVIEW

THEORETICAL JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS FOR THE CREATION OF A COLLECTION INTENDED FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

51

M.A. Javakhyan, N.R. Pavets,

O.K. Pavelieva

УДК 615.322:574.2

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.45.57.002>

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕГО МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ СИНАНТРОПНОЙ ФЛОРЫ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.А. Дьякова, канд. биол. наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Ninochka_V89@mail.ru

На основе десяти растительных объектов изучено содержание общего минерального комплекса лекарственного растительного сырья агро- и урбоценозов Воронежской области. Исследование проводилось на примере лекарственного растительного сырья, собранного в регламентированные нормативной документацией сроки. Наиболее частое превышение норм по числовому показателю «зола общая» отмечено для образцов травы пустырника пятилопастного и цветков пижмы обыкновенной (в 16 из 51 образца, что можно объяснить опушенностью данных видов сырья, хорошо сорбирующих на себе взвешенные в воздухе загрязняющие вещества, а также достаточно высокими требованиями соответствующих ФС к данным видам сырья. В 15 образцах листьев подорожника большого из 51 исследованного также оказалось превышено общее содержание минеральных веществ, что обуславливается большой по площади, расположенной основной частью в горизонтальной плоскости листовой пластинкой растения, а также приземистым его произрастанием, что создает хорошие условия для осаждения пылевых частиц на поверхности сырья. Анализ средних значений содержания общей золы позволяет выстроить из анализируемых видов лекарственного растительного сырья ряд уменьшения содержания общего минерального комплекса, который

выглядит следующим образом: листья подорожника большого > листья крапивы двудомной > трава горца птичьего > трава тысячелистника обыкновенного > трава полыни горькой > трава пустырника пятилопастного > цветки пижмы обыкновенной > цветки липы сердцевидной > корни лопуха обыкновенного > корни одуванчика лекарственного.

Ключевые слова: зола общая, Воронежская область, *Polygonum aviculare* L., *Artemisia absinthium* L., *Achillea millefolium* L., *Leonurus quinquelobatus* Gilib., *Plantago major* L., *Urtica dioica* L., *Tilia cordata* Mill., *Tanacetum vulgare* L., *Taraxacum officinale* F.H.Wigg, *Arctium lappa* L.

Фитопрепараты на отечественном фармацевтическом рынке всегда пользовались значительным спросом, что объясняется их хорошим терапевтическим эффектом и относительной безвредностью. Так, согласно данным Регистра лекарственных средств России на июль 2021 года, насчитывается более 2,1 тысячи лекарственных фитопрепаратов, а число биологически активных добавок на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) превышает 7,9 тысячи [1]. При этом большая доля заготовок ЛРС приходится на европейскую часть Российской Федерации, характеризующуюся значительной плотностью населения, высокой активностью хозяйственной деятельности,

динамичным развитием транспортных магистралей [2, 3]. В связи с этим увеличивается угроза сбора ЛРС в экологически неблагоприятных районах и возрастает актуальность выявления влияния антропогенного загрязнения на химический состав растений [2].

В настоящее время на каждого жителя России приходится около 200 кг взвешенных пылевых частиц. Согласно данным Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды на 01.01.2019, Воронеж относится к четырем городам России, в которых среднегодовые концентрации взвешенных веществ в воздухе превышают ПДК более чем в два раза, причем город находится в этом негативном рейтинге на первом месте (превышение ПДК взвешенных веществ в 3,1 раза). При этом, согласно данным Гидрометцентра, в особенно засушливые лето и осень ПДК по пыли в г. Воронеже бывает превышена в 3,3 раза [4].

В фармакопейном анализе судить об общем минеральном комплексе ЛРС позволяет показатель «зола общая» – остаток неорганических веществ, который получается в результате сжигания лекарственных веществ или ЛРС и последующего прокаливании до постоянной массы. Определение основано на том, что некоторые анализируемые объекты не содержат элементов, способных давать зольный остаток. Другие объекты сгорают, оставляя минеральный остаток, имеющий более или менее определенное значение. Содержание общей золы позволяет судить о минеральном остатке, связанном с наличием неорганических веществ в растительном объекте, а также с содержанием в нем примесей, попавших в сырье извне. Отклонения в величине зольного остатка по сравнению с естественной зольностью указывают на загрязненность анализируемого объекта минерализующимися примесями, в частности пылевыми частицами [5,6].

Цель исследования – изучение содержания общего минерального комплекса ЛРС агро- и урбоценозов Воронежской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали траву пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), траву горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), траву полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), траву тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), листья подорожника большого (*Plantago major* L.), цветки липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.), цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), корни одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg), корни лопуха обыкновенного (*Arctium lappa* L.) При выборе объектов исследования руководствовались несколькими условиями: представлены разные виды ЛРС, включающего в себя разные органы или группы органов растений (листья, цветки, трава), от разных форм производящих растений – травянистые и древесные формы растительности. Кроме того, выбранные объекты являются представителями как естественных растительных сообществ, так и синантропной растительности, заготавливаются преимущественно от дикорастущего сырья в средней полосе России, в том числе в Воронежской области.

Выбор исследуемых районов обусловлен характером специфического антропогенного воздействия на них (рис. 1, табл. 1): теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) (рис. 1: 27); атомная электростанция (АЭС) (рис. 1: 8); химические промышленные предприятия (рис. 1: 23, 24, 28); международный аэропорт (рис. 1: 30); улица г. Воронежа (рис. 1: 31); высоковольтные линии электропередачи (ВЛЭ) (рис. 1: 9); Воронежское водохранилище (рис. 1: 29); малые города – Борисоглебск (рис. 1: 25), Калач (рис. 1: 26); зона месторождения никелевых руд (рис. 1: 4); зоны радиоактивного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС (рис. 1: 5–7); районы активного растениеводства с применением химикатов (рис. 1: 10–22);

контроль (для сравнения) – заповедные территории (рис. 1: 1–3). Также проводили отбор проб вдоль дорог разной степени загруженности: лесная зона (рис. 1: 32–35) – трасса М-4, лесостепная зона (рис. 1: 36–39) – трасса А-144, степная зона (рис. 1: 40–43) – трасса М-4, проселочная автомобильная дорога (рис. 1: 44–47) и железная дорога (рис. 1: 48–51). Порядок отбора образцов от транспортных магистралей был определен с шагом в сто метров (0, 100, 200, 300 м).

Определение содержания в испытуемых образцах ЛРС общей золы, характеризующей содержание минеральных веществ, собственных сырья, и посторонних минеральных

примесей, проводили в соответствии с ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая» [6]. Сравнение проводили с числовыми показателями, приведенными в частных фармакопейных статьях на данные виды сырья [7]. Каждое определение проводили трехкратно. Данные, полученные в ходе исследований, статистически обрабатывали в Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные средние значения результатов определения содержания общей золы в изучаемых образцах ЛРС приведены в табл. 1.



РИС. 1. Карта отбора образцов (цифры расшифрованы в тексте)

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ ОБЩЕЙ ЗОЛЫ, %

№ п/п	Район сбора	Вид лекарственного растительного сырья									
		Трава горца птичьего	Трава полыни горькой	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Цветки липы сердцевидной	Цветки пижмы обыкновенной	Корни одуванчика лекарственного	Корни лопуха обыкновенного
1.	Воронежский био-сферный заповедник	7,72	8,42	9,34	8,01	11,23	12,73	5,92	6,27	4,74	6,86
2.	Хоперский заповедник (Новохоперский р-н)	6,19	6,90	8,67	7,34	13,85	14,09	6,05	5,07	4,90	7,22
3.	Хоперский заповедник (Борисоглебский р-н)	9,42	7,99	7,44	6,06	12,09	11,85	4,82	7,30	3,88	5,30
4.	с. Елань-Колено	8,60	9,05	10,40	8,90	10,11	16,73	3,22	5,33	5,10	6,17
5.	с. Нижнедевицк	9,25	8,03	8,55	6,55	9,85	17,05	5,08	6,86	6,12	7,88
6.	г. Острогожск	7,32	8,44	9,42	10,08	14,88	19,00	6,93	7,45	4,90	7,15
7.	г. Семилуки	9,90	10,28	10,97	9,65	13,05	18,41	7,30	8,22	5,31	4,99
8.	г. Нововоронеж	10,74	11,09	8,08	8,07	16,72	15,38	6,59	8,00	4,89	6,12
9.	ВЛЭ	12,61	13,50	8,12	14,55	17,21	20,67	9,03	10,44	5,09	5,52
10.	Лискинский р-н	7,94	6,59	6,55	7,54	9,55	12,09	8,35	6,19	5,12	6,78
11.	Ольховатский р-н	10,73	7,02	7,09	6,49	14,52	14,44	7,43	7,02	4,90	5,55
12.	Подгоренский р-н	11,68	7,88	6,02	8,05	17,43	17,02	6,08	8,21	5,33	6,19
13.	Петропавловский р-н	9,21	8,90	6,90	8,39	14,08	16,71	5,21	6,23	6,17	6,97
14.	Грибановский р-н	10,00	9,39	8,16	7,62	10,12	12,34	8,53	3,78	3,90	5,76
15.	Хохольский р-н	7,55	7,21	5,41	7,37	15,62	10,06	4,94	4,90	4,76	7,09
16.	Новохоперский р-н	11,07	10,05	7,08	9,05	16,02	8,32	3,86	7,29	5,95	8,09
17.	Репьевский р-н	6,82	7,03	5,32	8,88	9,00	9,07	7,34	6,55	6,41	7,22
18.	Воробьевский р-н	8,74	7,53	7,22	5,66	12,85	12,89	6,66	5,90	5,08	6,77
19.	Панинский р-н	9,05	8,90	6,07	7,79	10,64	13,06	5,39	6,29	5,37	7,39
20.	Верхнехавский р-н	6,86	8,05	9,07	8,40	13,99	15,28	4,28	5,89	5,62	6,84
21.	г. Эртиль	10,43	9,32	10,21	10,42	17,32	13,75	4,23	7,77	6,82	7,03
22.	Россошанский р-н	7,60	7,96	8,09	7,56	12,48	9,45	5,28	7,95	4,08	8,67
23.	вблизи ОАО «Минудобрения»	12,33	11,67	14,19	11,05	19,81	17,82	8,94	8,32	6,02	7,09
24.	вблизи ООО «Бормаш»	11,02	12,05	13,05	14,09	23,62	18,90	11,53	9,90	5,76	7,22
25.	г. Борисоглебск	15,74	14,17	14,11	10,98	28,26	23,94	12,40	7,40	3,87	8,95

№ п/п	Район сбора	Вид лекарственного растительного сырья									
		Трава горца птичьего	Трава полыни горькой	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Цветки липы сердцевидной	Цветки пижмы обыкновенной	Корни одуванчика лекарственного	Корни лопуха обыкновенного
26.	г. Калач	17,40	15,90	13,79	12,66	22,91	20,65	9,42	8,29	4,10	6,43
27.	вблизи ТЭЦ «ВОГРЭС»	15,97	14,86	14,21	13,09	25,05	19,53	13,72	9,55	7,27	7,55
28.	вблизи ООО «Сибур»	12,56	11,09	15,76	13,36	28,04	25,97	12,07	10,55	5,08	7,78
29.	вдоль Воронежского вдхр.	9,96	7,45	9,02	7,73	17,93	15,51	6,12	7,33	6,25	7,37
30.	аэропорт им. Петра I	11,88	9,04	10,44	11,26	19,42	18,57	8,03	8,20	6,11	7,99
31.	улица г. Воронеж (ул. Димитрова)	19,74	18,09	18,77	19,04	31,74	29,15	15,94	16,03	8,53	9,88
32.	вдоль трассы М-4 (Рамонский р-н)	21,94	19,55	19,99	18,90	29,52	30,41	15,09	18,12	9,01	10,04
33.	100 м от трассы М-4 (Рамонский р-н)	17,42	16,32	17,08	15,53	25,71	23,91	12,07	10,67	5,55	8,27
34.	200 м от трассы М-4 (Рамонский р-н)	11,80	10,07	13,11	11,08	18,64	15,06	7,90	8,43	4,89	6,12
35.	300 м от трассы М-4 (Рамонский р-н)	10,78	10,29	11,98	9,06	17,93	16,38	6,08	6,22	3,98	6,08
36.	вдоль трассы А-144	16,06	17,46	18,90	17,51	30,06	26,41	12,85	15,35	8,31	9,51
37.	100 м от трассы А-144	15,33	15,40	16,52	15,30	27,42	23,06	12,09	12,22	5,78	7,22
38.	200 м от трассы А-144	13,84	14,80	15,08	11,22	20,65	17,41	9,69	11,08	6,17	7,08
39.	300 м от трассы А-144	12,55	11,06	10,12	9,60	17,32	13,09	7,53	7,45	4,21	6,41
40.	вдоль трассы М-4 (Павловский р-н)	18,94	17,46	18,89	19,05	28,51	32,62	14,98	14,87	7,77	7,90
41.	100 м от трассы М-4 (Павловский р-н)	16,45	15,21	16,33	17,43	26,12	28,06	11,08	13,88	6,33	7,33
42.	200 м от трассы М-4 (Павловский р-н)	16,73	13,75	13,16	13,75	23,33	23,95	9,34	13,07	6,04	7,97
43.	300 м от трассы М-4 (Павловский р-н)	12,60	11,87	12,87	12,66	19,38	18,04	6,38	12,08	5,28	7,90
44.	вдоль нескоростной дороги	13,65	12,33	14,21	13,88	19,08	19,05	9,04	10,55	4,39	8,89
45.	100 м от нескоростной дороги	10,53	10,89	12,04	10,62	19,57	15,98	8,34	8,90	5,99	6,80

Окончание таблицы 1

№ п/п	Район сбора	Вид лекарственного растительного сырья									
		Трава горца птичьего	Трава полыни горькой	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Цветки липы сердцевидной	Цветки пижмы обыкновенной	Корни одуванчика лекарственного	Корни лопуха обыкновенного
46.	200 м от нескоростной дороги	9,05	9,06	12,14	8,09	17,31	16,62	7,09	6,00	4,65	7,31
47.	300 м нескоростной дороги	7,41	8,21	11,08	8,50	14,02	10,09	7,66	6,27	3,90	6,91
48.	вдоль железной дороги	15,62	14,22	16,78	14,74	24,63	20,43	12,87	11,98	6,59	7,90
49.	100 м от железной дороги	12,04	11,75	12,09	10,89	15,98	13,84	7,90	8,35	4,29	7,23
50.	200 м от железной дороги	11,49	9,56	11,20	8,44	13,80	11,08	6,94	5,08	5,22	6,47
51.	300 м от железной дороги	10,07	8,11	8,23	8,68	14,66	9,05	4,12	5,66	4,90	6,17
Среднее		11,77	11,00	11,36	10,80	18,29	17,35	8,23	8,64	5,50	7,20
Числовой показатель по ФС, не более		13	13	15	12	20	20	10	9	8	11

Все образцы ЛРС, заготовленные на контрольных территориях и в условиях агробиоценозов, соответствуют требованиям фармакопейных статей на изучаемые виды ЛРС по показателю «зола общая» [7].

В ряде образцов сырья, собранных в урбаноценозах Воронежской области, отмечено превышение числовых показателей золы общей, приведенных в ФС. Так, общее содержание минеральных веществ оказалось превышено в траве полыни горькой, траве пустырника пятилопастного, листьях крапивы двудомной, цветках пижмы обыкновенной, заготовленных под линиями электропередачи высокого напряжения, характеризующимися возникновением коронных разрядов, сопровождающихся ионизацией воздуха в электрическом

поле с высокой напряженностью и движением частиц газа и содержащихся в нем примесей от коронирующего электрода к силовой нейтрали, то есть от высоковольтных линий электропередачи к земле, что способствует осаждению пылевых частиц и других взвешенных в воздухе загрязнителей на растения. Превышение числового показателя по общей золе отмечено в траве пустырника пятилопастного, листьях подорожника большого, цветках липы сердцевидной и цветках пижмы обыкновенной, заготовленных вблизи промышленного предприятия ООО «Бормаш», а также в траве пустырника пятилопастного, траве тысячелистника обыкновенного, листьях крапивы двудомной, листьях подорожника большого, цветках липы сердцевидной и цветках пижмы

обыкновенной, собранных вблизи ОАО «Воронежсинтезкаучук».

Общее содержание минеральных веществ не соответствует требованиям НД в траве горца птичьего, траве полыни горькой, листьях подорожника большого, листьях крапивы двудомной, цветках липы сердцевидной, произраставших в г. Борисоглебск, а также в траве горца птичьего, траве полыни горькой, траве пустырника пятилопастного, листьях крапивы двудомной, листьях подорожника большого, заготовленных в г. Калач. В образцах, собранных вблизи ТЭЦ-1 «ВОГРЭС», выявлено превышение общей золы в траве горца птичьего, траве полыни горькой, траве пустырника пятилопастного, листьях подорожника большого, цветках липы сердцевидной и цветках пижмы обыкновенной.

Во всех образцах ЛРС, кроме корней лопуха обыкновенного, заготовленных на улице г. Воронеж, вдоль автомагистралей М-4 «Дон» в Рамонском районе и А-144 в Аннинском районе, выявлено превышение допустимых норм по показателю «зола общая». Все изучаемые образцы трав, листьев и цветков, произраставшие вдоль железнодорожных путей, вдоль и на удалении 100 м от автотрассы М-4 «Дон» в Павловском районе, на удалении 100 м от автомагистралей М-4 «Дон» в Рамонском районе и А-144 в Аннинском районе, также оказались недоброкачественными по данному числовому показателю. На удалении 200 м от автомобильной трассы А-144 были заготовлены не соответствующие требованиям ФС трава горца птичьего, трава полыни горькой, трава тысячелистника обыкновенного, листья подорожника большого, цветки пижмы обыкновенной; на удалении 200 м от трассы М-4 «Дон» в Павловском районе – трава горца птичьего, трава полыни горькой, трава пустырника пятилопастного, листья подорожника большого, листья крапивы двудомной, цветки пижмы обыкновенной; на удалении 300 м от трассы М-4 в Павловском районе – трава

пустырника пятилопастного и цветки пижмы обыкновенной.

Таким образом, наиболее благополучными по показателю «зола общая» могут быть признаны корни лопуха обыкновенного – все заготовленные образцы данного вида ЛРС соответствуют требованиям ФС, – а также корни одуванчика лекарственного, у которого были признаны недоброкачественными три образца. Полученные результаты можно объяснить отсутствием аэрозольного загрязнения корней растений взвешенными в воздухе частицами от автомобильного транспорта и выбросов промышленных предприятий.

Наиболее частое превышение норм по числовому показателю «зола общая» отмечено для образцов травы пустырника пятилопастного и цветков пижмы обыкновенной (в 16 из 51 образцов), что можно объяснить опушенностью данных видов сырья, хорошо сорбирующих на себе взвешенные в воздухе загрязняющие вещества, а также достаточно высокими требованиями соответствующих ФС к данным видам ЛРС. В 15 образцах листьев подорожника большого из 51 исследованного также оказалось превышено общее содержание минеральных веществ, что обуславливается большой по площади, расположенной основной частью в горизонтальной плоскости листовой пластинкой растения, а также приземистым его произрастанием, что создает хорошие условия для осаждения пылевых частиц на поверхности ЛРС.

ВЫВОДЫ

Определено содержание общей золы как показателя содержания общего минерального комплекса и индикатора загрязнения ЛРС пылевыми частицами у десяти объектов, собранных в регламентированные нормативной документацией сроки заготовки в различных агро- и урбоценозах Воронеж-

ской области. Анализ средних значений содержания общей золы позволяет выстроить из анализируемых видов ЛРС ряд уменьшения содержания общего минерального комплекса, который выглядит следующим образом: листья подорожника большого > листья крапивы двудомной > трава горца птичьего > трава тысячелистника обыкновенного > трава полыни горькой > трава пустырника пятилопастного > цветки пижмы обыкновенной > цветки липы сердцевидной > корни лопуха обыкновенного > корни одуванчика лекарственного.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дьякова Н.А. Эколого-гигиеническая оценка состояния почв антропогенных экосистем Воронежской области / Н.А. Дьякова, А.И. Сливкин, С.П. Гапонов // Известия Калининградского государственного технического университета. – 2020. – №59. – С. 61–72.
2. Дьякова Н.А. Накопление тяжелых металлов и мышьяка травой полыни горькой / Дьякова Н.А. // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия «Химия. Биология. Экология». – 2020. – Т. 20, вып. 4. – С. 445–453. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-4-445-453>
3. Дьякова Н.А. Особенности накопления биологически активных веществ в корнях лопуха обыкновенного синантропной флоры Воронежской области / Дьякова Н.А. // Традиционная медицина. – 2021. – № 2 (65). – С. 47–52.
4. Дьякова Н.А. Выявление допустимых зон заготовки лекарственного растительного сырья вблизи транспортных магистралей / Н.А. Дьякова, А.И. Сливкин, Е.Е. Чупандина, С.П. Гапонов // Химия растительного сырья. – 2020. – № 4. – С. 5–13. DOI: [10.14258/jcprm.2020047609](https://doi.org/10.14258/jcprm.2020047609)
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 2. – М.: ФЭМБ, 2018. – 2303–2323 с.
6. Куркин В.А. Фармакогнозия / В.А. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 46–50 с.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. – 6251–6389 с.

INVESTIGATION OF GENERAL MINERAL COMPLEX OF MEDICINAL VEGETAL RAW MATERIALS OF SYNANTHROPIC FLORA OF VORONEZH REGION

N.A. Dyakova

Voronezh State University, Voronezh, Russia

On the basis of 10 plant objects used the content of the general mineral complex of medicinal plant raw materials of agro- and urbocenoses of the Voronezh region. The study was carried out on the examples of medicinal plant raw materials, which were collected according to regulatory documents. The most frequent excess of standards for the numerical indicator «ash total» was noted for samples of five-lobed dumpling grass and common pyjma flowers (in 16 of 51 samples), which can be explained by the pubescence of these raw materials that well sorbs pollutants suspended in the air, as well as the rather high requirements of the relevant LP for these raw materials. In 15 samples of the plantain leaves of the large 51 studied, the total content of minerals was also exceeded, which is due to the large area located by the main part in the

horizontal plane of the leaf plate of the plant, as well as its squat growth, which creates good conditions for the deposition of dust particles on the surface of the raw materials. Analysis of average values of total ash content makes it possible to build a series of decreases of total mineral complex content from analysed types of medicinal vegetal raw materials, which is as follows: leaves of large plantain > nettle leaves of dioecious > knotgrass herb (Polygonum aviculare L.) > common yarrow herb > grass of bitter wormwood > grass of five-lobed motherwort > flowers of common pimple > flowers of heart-shaped linden > roots of common bladder > roots of medicinal dandelion.

Keywords: ash total, Voronezh region, *Polygonum aviculare* L., *Artemisia absinthium* L., *Achillea millefolium* L., *Leonurus quinquelobatus* Gilib., *Plantago major* L., *Urtica dioica* L., *Tilia cordata* Mill., *Tanacetum vulgare* L., *Taraxacum officinale* F.H.Wigg, *Arctium lappa* L.

УДК 615.072

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.51.17.003>

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МОКСИФЛОКСАЦИНА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «МОКСИФЛОКСАЗОЛЬ»

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

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

Е.М. Шаповалова, доктор биол. наук, доцент, профессор кафедры химии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, shapovalova@tyumsmu.ru

В настоящей работе изучены спектры поглощения моксифлоксацина в этаноле и установлено, что количественный анализ лекарственного препарата рационально проводить при $\lambda_{\text{max}} = 296$ нм. Приведены экспериментальные данные по количественному анализу моксифлоксацина в лекарственном препарате «Моксифлоксазоль». Относительная погрешность анализа не превышает $\pm 1,82\%$. Чувствительность определения моксифлоксацина равна $0,213$ мкг/мл. Разработанная методика была валидирована по следующим валидационным характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность. Способом уравнивания градуировочного графика рассчитано содержание моксифлоксацина в мази, которое находится в пределах $0,0482$ – $0,0544$ г и соответствует нормам допустимых отклонений.

Ключевые слова: моксифлоксацин, гель «Тизоль», количественный анализ, УФ-спектрофотометрия, валидация

Моксифлоксацин является химиотерапевтическим средством группы фторхинолонов с широким спектром бактерицидного действия. Благодаря способности подавлять микроорганизмы, устойчивые к другим антибиотикам, повышается актуальность расширения номенклатуры лекарственных форм, включающих его [8,9]. Субстанция моксифлоксацина гидрохлорида представлена кристаллическим порошком от светло-желтого до желтого цвета, характеризуется умеренной растворимостью в воде, малой растворимостью или очень малой растворимостью в спирте 96%. В настоящее время Европейской фармакопеей для количественного определения субстанции моксифлоксацина гидрохлорида и его лекарственных форм рекомендуется использовать метод высокоэффективной жидкостной хроматографии [10]. Данный метод также регламентирован проектом фармакопейной статьи «ФС Моксифлоксацина гидрохлорид», рассмотренном

на Совете МЗ РФ по Государственной фармакопее. Кроме того, в ряде исследований описывается возможность применения метода УФ-спектрофотометрии для количественного анализа моксифлоксацина [2,6]. Нами предлагается мазь с условным названием «Моксифлоксазоль», содержащая 0,05 г моксифлоксацина и гель «Тизоль» до 10,0 г. Лекарственный препарат может быть востребован в терапии ряда дерматологических, стоматологических и офтальмологических заболеваний, вызванных патогенной микрофлорой. Современная малотоксичная основа «Тизоль» будет способствовать повышенной проводимости препарата к очагу поражения, а также обеспечивать противовоспалительное, антисептическое, противозудное и анальгетическое действия [5]. При разработке новых лекарственных препаратов важное значение имеет испытание «Количественное определение», позволяющее оценивать качество готового препарата [3,4].

Цель данной работы – разработка и валидация методики количественного анализа моксифлоксацина в лекарственном препарате «Моксифлоксазоль».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали субстанцию моксифлоксацина гидрохлорид («Неулэнд Лабораториз Лимитед», Индия, ФС 000-715-081118, 2018 г.), титансодержащий гель «Тизоль» (ООО «Олимп», Екатеринбург, Россия, ФСП 3157-06), растворы моксифлоксацина на 95% этиловом спирте (ЗАО «РФК», Россия, ФС.2.1.0105.18), кислоты хлористоводородной 0,01 моль/л (ОАО «Башкирская содовая компания», Россия), мазь под условным наименованием «Моксифлоксазоль», содержащую 0,5% препарата в геле «Тизоль». Исследование проводили с помощью спектрофотометра СФ-2000 (ЗАО «ОКБ СПЕКТР», г. Санкт-Петербург, Россия).

Количественное определение моксифлоксацина проводили простым в выполнении УФ-спектрофотометрическим методом, который используется в анализе лекарственного препарата в таблетках и не уступает по точности хроматографии. Массовую долю в процентах и массу моксифлоксацина в граммах рассчитывали с использованием градуировочного графика.

При построении градуировочного графика готовили 0,02% стандартный раствор (стандартный образец) лекарственного препарата в этиловом спирте. Затем вариативное количество миллилитров (от 0,2 мл до 1,2 мл) исследуемого раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл и этанолом доводили объем жидкости в колбе до метки. Оптические плотности полученных растворов измеряли с помощью спектрофотометра при длине волны 296 нм. На основании опытных данных строили градуировочную прямую в координатах А – С, мкг/мл (рис. 2). Для получения объективных результатов анализа провели восемь параллельных опытов, используя 0,6 мл исходного раствора. Содержание моксифлоксацина в процентах рассчитывали по формуле (1):

$$W = \frac{C(\text{мокс}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_1 \cdot 100}{10^6 \cdot a(\text{мокс}) \cdot V_2}, \quad (1)$$

где С (мокс) – концентрация моксифлоксацина, рассчитанная по уравнению градуировочного графика, мкг/мл; V (общ) – объем этилового спирта, содержащего массу моксифлоксацина, 100 мл; V₁, V₂ – фактор разбавления, 0,6 мл и 25 мл; а (мокс) – навеска моксифлоксацина, 0,02 г.

Модельную смесь готовили с учетом растворимости моксифлоксацина в этиловом спирте (моксифлоксацина 0,05 г, этанола 200 мл). Методика исследования: 4 мл этанольного раствора вносят в мерную колбу и этанолом доводят объем жидкости в колбе до 25 мл. Далее к 3 мл полученного раствора прибавляют этанол до общего объема 25 мл. Оптическую

плотность раствора измеряют по отношению к этанолу при длине волны 296 нм. Массу моксифлоксацина в модельном растворе находят по формуле (2):

$$m(\text{мокс}) = \frac{C(\text{мокс}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot V_3}{10^6 \cdot V \cdot V_1}, \quad (2)$$

где $m(\text{мокс})$ – масса моксифлоксацина, г; $V(\text{общ})$ – объем модельного раствора, 200 мл; V – объем модельного раствора, взятый на анализ, 4 мл; V_1, V_2, V_3 – кратность разбавления, 3 мл, 25 мл, 25 мл соответственно.

Количественный анализ моксифлоксацина в мази «Моксифлоксазоль» проводили следующим образом: к навеске мази (около 0,10 г) прибавляли 4 мл 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты и этанол до общего объема 30 мл. Смесь перемешивали и фильтровали через складчатый фильтр, отбрасывая первую порцию фильтрата. Затем к 3 мл полученного раствора прибавляли 7 мл этанола и фотометрировали смесь при длине волны 296 нм. Раствором сравнения служила этанольная вытяжка из 0,10 г геля «Тизоль», полученная аналогично исследованию моксифлоксацина. Концентрацию лекарственного препарата в пробе (мкг/мл) находили по уравнению градуировочного графика, а массовую долю в процентах и массу его в мази рассчитывали по формулам (3, 4):

$$m(\text{мокс}) = \frac{C(\text{мокс}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot P}{10^6 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_1}, \quad (3)$$

$$W = \frac{C(\text{мокс}) \cdot V(\text{общ}) \cdot 100 \cdot V_2}{10^6 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_1}, \quad (4)$$

где a (мази) – навеска мази, взятая на анализ, г; P – масса лекарственной формы, 10,0 г; V_1, V_2 – фактор разбавления, 3 мл и 10 мл соответственно; $V(\text{общ})$ – объем этилового спирта, содержащий навеску мази, 30 мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный спектральный анализ показал, что для количественного спектрофотометрического определения моксифлоксацина в мази «Моксифлоксазоль» рационально использовать полосы поглощения в пределах длин волн 280–310 нм с максимальным поглощением $\lambda = 296$ нм (рис. 1).

Как показали опытные данные, на этанольных спектрах поглощения моксифлоксацина совместно с гелем «Тизоль» наблюдаются аналогичные максимумы и минимумы, как и в случае отсутствия основы (рис. 1, кривые 2, 3). Также совпадают экстремальные точки на спектре поглощения этанольной вытяжки моксифлоксацина из мази (кривая 4).

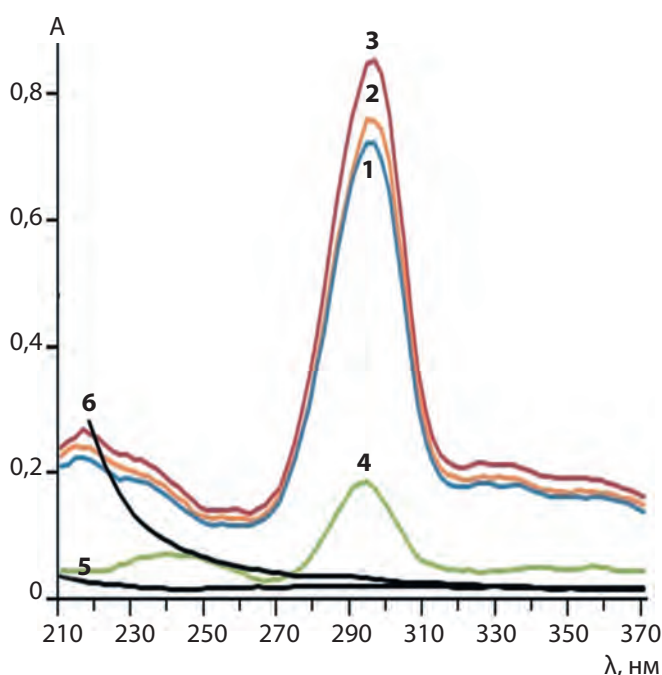


РИС. 1. Зависимость светопоглощения этанольных растворов моксифлоксацина и растворов-«плацебо» от длины волны: 1 – концентрация моксифлоксацина $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2 – концентрация моксифлоксацина $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; геля «Тизоль» $5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 – концентрация моксифлоксацина $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; геля «Тизоль» $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л; 4 – этанольная вытяжка моксифлоксацина из мази ($C = 4,3 \cdot 10^{-6}$ моль/л); 5 – этанольная вытяжка геля «Тизоль» $4 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 6 – этанол 95%

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА МОКСИФЛОКСАЦИНА

x_i , мкг/мл	y_i	$x_i y_i$	x_i^2	y_i^2	b	C , мкг/мл
1,6	0,15	0,24	2,56	0,023	0,0938	0,213
3,2	0,30	0,96	10,24	0,090		
4,8	0,45	2,16	23,04	0,203		
6,4	0,60	3,84	40,96	0,360		
8,0	0,75	6,00	64,00	0,563		
9,6	0,90	8,64	92,16	0,810		
33,6	3,15	21,84	232,96	2,049		

Валидацию методики проводили согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания, ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

Специфичность

Для определения специфичности с помощью спектрофотометра последовательно снимали спектры: растворов-«плацебо» (этанольная вытяжка геля «Тизоль» и этанол 95%); стандартного раствора моксифлоксацина соответственно методике количественного анализа. Полученные спектры не содержали пики, характерные для стандартного раствора моксифлоксацина (рис. 1, кривые 5 и 6).

Линейность

С целью установления линейности методики экспериментально измеряли оптические плотности растворов моксифлоксацина в пределах от 1,6 мкг/мл до 9,6 мкг/мл. Проводили не менее пяти параллельных опытов,

на основании которых рассчитывали показатели регрессионного анализа (табл. 1). Оценивали статистическую незначимость свободного члена линейной зависимости. Линейность считали оптимальной при значениях коэффициента корреляции $|r| \geq 0,99$ (табл. 2).

Установили, что чувствительность анализа моксифлоксацина составляет 0,245 мкг/мл, величина коэффициента корреляции удовлетворяет условию $|r| \geq 0,99$. Значение свободного члена линейной зависимости меньше его доверительного интервала, что дает основание перейти к уравнению прямой, проходящей через начало координат (табл. 2).

В соответствии с полученными данными (табл. 1) строили градуировочный график. Между концентрацией моксифлоксацина и оптической плотностью прослеживается прямая зависимость (рис. 2). Это свидетельствует о возможности анализировать моксифлоксацин методом УФ-спектрофотометрии в мази.

Таблица 2

УРАВНЕНИЕ РЕГРЕССИИ МОКСИФЛОКСАЦИНА В МЕТОДЕ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Уравнение регрессии	Коэффициент корреляции	$ a \leq t(P; f) \cdot S_a$ при $P = 95\%$	Уравнение прямой
$y = 0,0938x - 0,00028$	0,9981	$0,00028 < 0,043$	$y = 0,0938x$

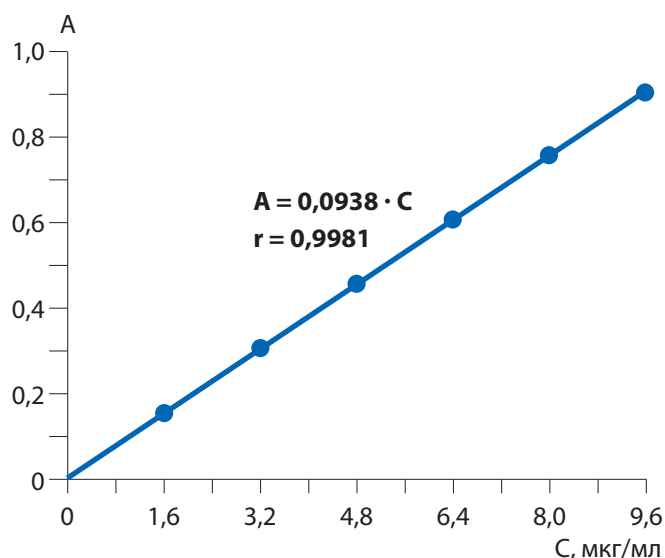


РИС. 2. Градуировочный график при анализе моксифлоксацина

Правильность и прецизионность

Повторяемость (сходимость) валидируемой методики оценивали, используя модельные смеси моксифлоксацина, в одинаковых

лабораторных условиях в короткий промежуток времени по результатам восьми параллельных опытов. Внутрилабораторную прецизионность определяли в разные дни с участием двух исследователей (аналитиков). Полученные данные статистически обработали (табл. 3).

Полученные величины стандартного отклонения (прецизионность) и относительной погрешности (правильность) не выходят за пределы $100 \pm 2,0\%$.

Аналитическая область

Интервал между верхним и нижним значением концентрации моксифлоксацина, в пределах которого доказаны приемлемые правильность, прецизионность и линейность методики, составляет от 1,6 мкг/мл до 9,6 мкг/мл.

В ходе исследования апробировали методику количественного анализа моксифлоксацина

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПРАВИЛЬНОСТИ И ПРЕЦИЗИОННОСТИ МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МОКСИФЛОКСАЦИНА

Первый день			Второй день			Метрологические характеристики
A	Найдено		A	Найдено		
	C, мкг/мл	$x_i (W), \%$		C, мкг/мл	$x_i (W), \%$	
0,460	4,90	102,08	0,445	4,74	98,75	Первый день $x = 100,05\%$ $S = 2,182$ $Sx = 0,772$ $\epsilon_a = 1,82$ $A = \pm 1,82\%$ $\Delta = 100,05 \pm 1,82\%$ Второй день $x = 100,08\%$ $S = 1,984$ $Sx = 0,702$ $\epsilon_a = 1,66$ $A = \pm 1,66\%$ $\Delta = 100,08 \pm 1,66\%$
0,445	4,74	98,75	0,460	4,90	102,08	
0,450	4,80	100,0	0,440	4,69	97,71	
0,440	4,69	97,71	0,460	4,90	102,08	
0,445	4,74	98,75	0,440	4,69	97,71	
0,440	4,69	97,71	0,445	4,74	98,75	
0,465	4,96	103,33	0,460	4,90	102,08	
0,460	4,90	102,08	0,455	4,85	100,97	

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА МОКСИФЛОКСАЦИНА В МОДЕЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ СПОСОБОМ УРАВНЕНИЯ ГРАДУИРОВОЧНОГО ГРАФИКА ($A = 0,0938 \cdot C$)

№ п/п	Оптическая плотность	Масса, мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы	
			%	г	%	г
1	0,440	4,69	0,49	0,0489	±20,0	0,040–0,060
2	0,450	4,80	0,50	0,0500		
3	0,435	4,64	0,48	0,0483		
4	0,460	4,90	0,51	0,0510		
5	0,445	4,74	0,49	0,0494		
6	0,455	4,85	0,51	0,0505		

в модельной лекарственной форме. Экспериментальные данные приведены в табл. 4.

Масса моксифлоксацина в модельном растворе находится от 0,0483 г до 0,0510 г при допустимых пределах 0,040–0,060 г [7].

Количественный анализ моксифлоксацина в мази «Моксифлоксазоль» проводили в этанольной вытяжке, полученной из точной навески. опыты показали, что в органическую фазу переходит около 22% препарата из-за его малой

Таблица 5

ДАННЫЕ ПО ВЫБОРУ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ АНАЛИЗА МОКСИФЛОКСАЦИНА ($A = 0,0938 \cdot C$)

№ п/п	Взято				Оптическая плотность	Найдено W, %
	m (мази), г	m (тизоля), г	Объем 0,01 моль/л HCl, мл	Объем этанола, мл		
1	0,1033	0,1041	0,0	30,0	0,11	22,60
					0,12	24,76
2	0,1023	0,1041	1,0	29,0	0,32	66,60
					0,33	68,80
3	0,1047	0,1041	2,0	28,0	0,42	85,60
					0,44	89,60
4	0,1056	0,1041	3,0	27,0	0,46	92,80
					0,46	92,80
5	0,1030	0,1041	4,0	26,0	0,48	99,40
					0,50	103,60
6	0,1017	0,1041	5,0	25,0	0,62	129,80
					0,60	125,80

Таблица 6

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МОКСИФЛОКСАЦИНА В МАЗИ СПОСОБОМ УРАВНЕНИЯ ГРАДУИРОВОЧНОГО ГРАФИКА ($A = 0,0938 \cdot C$)

Взято, г		Результаты опытов				Нормы отклонений	
мази	тизоля	A	C, мкг/мл	m, г	W, %	г	%
0,1038	0,1015	0,53	5,65	0,0544	0,54	0,040–0,060	±20,0
0,1038	0,1015	0,52	5,54	0,0534	0,53		
0,1038	0,1015	0,48	5,12	0,0493	0,49		
0,1038	0,1015	0,50	5,33	0,0513	0,51		
0,1038	0,1015	0,47	5,01	0,0482	0,48		
0,1038	0,1015	0,49	5,22	0,0503	0,50		

растворимости в этаноле, при этом массовая доля (%) увеличивается в присутствии кислоты. Для определения оптимальных условий количественного анализа приготовили модельную мазь с точным содержанием моксифлоксацина и основы. Исследования проводили в присутствии различных объемов 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты, введенных в этанол. Результаты опытов приведены в табл. 5.

Установлено, что при введении в исследуемый раствор 4 мл 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты в водно-этанольную среду из геля «Тизоль» переходит около 100% моксифлоксацина. Данные условия анализа нами приняты за оптимальные.

Согласно проведенным исследованиям разработали методику количественного анализа моксифлоксацина в мази «Моксифлоксазоль». Содержание моксифлоксацина в мази находится в пределах 0,0482–0,0544 г (табл. 6).

ВЫВОДЫ

В результате изучения этанольных спектров поглощения моксифлоксацина установлены оптимальные условия проведения количественного анализа препарата в мягкой лекарственной форме.

На основании экспериментальных данных предложена методика количественного анализа моксифлоксацина в модельной смеси с относительной ошибкой ± 1,82%.

Проведена валидация разработанной методики количественного анализа моксифлоксацина в мази на основе геля «Тизоль» по следующим валидационным характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность. Изученные валидационные характеристики соответствуют критериям приемлемости.

Предлагаемую методику количественного анализа моксифлоксацина в мази «Моксифлоксазоль» рационально использовать для включения в нормативную документацию для оценки качества готового препарата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов Ю.Н., Шорманов В.К., Нестерова А.В., Коваленко Е.А. Разработка и валидация методики определения 2-диметиламино-1,3-бис (фенилсульфонилтио) пропана в ткани гнилостно измененной печени // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – №1. – С. 121–127.

2. Дорофеев В.Л., Титов И.В., Арзамасцев А.П. Использование метода УФ-спектрофотометрии для количественного определения лекарственных средств группы фторхинолонов // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. – №2. – С. 205–209.
3. Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественный анализ и стабильность новой лекарственной формы «Метронидазол» // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19. – №2. – С. 155–162.
4. Замараева А.И., Бессонова Н.С., Кобелева Т.А., Сичко А.И. Количественный спектрофотометрический анализ лекарственного препарата «Метрокетоконазол» // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – №4(30). – С. 21–27.
5. Махотина М.В., Сысуев Б.Б., Петров А.Ю., Емельянова И.В. Исследование реологических характеристик оригинальной основы Тизоль-гель и лекарственных композиций на его основе по мануальным прописям // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3(16). – С. 44–47.
6. Меньшикова Л.А., Львова А.А., Шохин И.Е., Болдина Ю.Е., Комаров Т.Н., Медведев Ю.В. Валидация методики количественного определения моксифлоксацина для теста «Растворение» методом УФ-спектрофотометрии // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №2 (15). – С. 94–97.
7. Приказ 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».
8. Сидоренко С.В. Фторхинолоны: свойства и клиническое применение // Трудный пациент. – 2011. – №5. – С. 21–27.
9. Синопальников А.И. Моксифлоксацин: фокус на профиль безопасности // Медицинский совет. – 2013. – №11. – С. 82–87.
10. European Pharmacopoeia, Strasbourg. – 2019. – 10th Ed. – P. 3306–3308.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF MOXIFLOXACIN IN THE DRUG “MOXIFLOXAZOL”

A.I. Zamaraeva, T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, N.S. Bessonova, E.M. Shapovalova

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

In this work, the absorption spectra of moxifloxacin in ethanol were studied and it was found that the quantitative analysis of the drug is rational to carry out at $\lambda_{max} = 296$ nm. Experimental data on the quantitative analysis of moxifloxacin in the drug “Moxifloxazole” are presented. The relative error of the analysis does not exceed $\pm 1.82\%$. The sensitivity of the determination of moxifloxacin is 0.213 mcg/ml. The developed method was validated according to the following validation characteristics: specificity, linearity, correctness, precision. The content of moxifloxacin in the ointment, which is in the range of 0.0482-0.0544 g and corresponds to the norms of permissible deviations, is calculated by the method of the equation of the calibration graph.

Keywords: moxifloxacin, Tizol gel, quantitative analysis, UV spectrophotometry, validation

УДК: 615.074

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.94.10.004>

СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В ТРАВЕ *PORTULACA OLERACEA* L.

Р.А. Насер, аспирант, провизор-аналитик ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов РУДН», г. Москва

О.Г. Потанина, доктор фарм. наук, профессор факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва

А.В. Никулин, канд. хим. наук, зав. лабораторией физико-химических методов исследования лекарственных средств ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов РУДН», г. Москва

Лекарственные травы являются востребованными лекарственными средствами, поскольку доступны, дешевы, проявляют эффективность и в большинстве случаев малотоксичны. Человек использует их с древних времен для получения лекарств, продуктов питания, инсектицидов и др. Одно из таких растений – *Portulaca oleracea* L. – хорошо известно в народной медицине и широко используется в пищу. Свободные органические кислоты являются одной из важных биологически активных групп в составе данного растения, которые известны своими многочисленными лечебными свойствами.

Цель настоящей работы – исследование содержания суммы свободных органических кислот в траве портулака огородного с использованием фармакопейной методики определения суммы органических кислот в свежих плодах калины, для чего необходимо провести качественное подтверждение содержания свободных органических кислот; подбор условий и разработку методики определения суммы свободных органических кислот; валидационную оценку разработанной методики в соответствии с фармакопейными требованиями.

В работе проводится качественное и количественное определение суммы органических

кислот в водных извлечениях из травы *Portulaca oleracea* L. с использованием метода титрования и ТСХ; оценены основные метрологические характеристики.

Предложены методики качественного и количественного определения суммы органических кислот в траве *Portulaca oleracea* L. Установлено содержание суммы органических кислот в исследуемом виде лекарственного растительного сырья. Относительная ошибка определения суммы органических кислот не превышает 5%. Содержание суммы органических кислот в траве *Portulaca oleracea* L. составляет не менее 2%.

Подобраны условия и разработаны методики качественного (с помощью ТСХ) и количественного (методом титрометрии) определения суммы органических кислот в траве *Portulaca oleracea* L. Разработанные методики определения суммы органических кислот в траве *Portulaca oleracea* L. могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию на данный вид сырья. Статистические характеристики, полученные при определении повторяемости, соответствуют установленным критериям приемлемости аналитической методики определения суммы свободных органических кислот,

что позволяет сделать вывод о ее валидности.

Ключевые слова: стандартизация, титрование, трава *Portulaca oleracea* L., органические кислоты, ТСХ

Портулак огородный – травянистое однолетнее растение, является евроазиатским видом. Встречается в Восточной и Западной Индии, Китае, Японии, на острове Вознесения, а также на Британских островах [1]. На территории России произрастает в европейской части, на Кавказе, Дальнем Востоке [2].

С древних времен трава *Portulaca oleracea* L. использовалась в пищу в сыром виде в салатах. Все растение съедобно. Считается ценным салатно-шпинатным овощем в большей части Европы и Азии, во многих частях США, в развивающихся странах. С течением времени было выведено несколько различных сортов портулака. Отмечалось, что кормление листьями *Portulaca oleracea* L. домашних животных и птиц полезно для их иммунной системы и в качестве профилактики диареи [3]. Широкое применение в пищу данного растения может служить подтверждением безопасности его использования. Возможность культивирования обеспечит достаточную сырьевую базу.

Portulaca oleracea L. используется в народной медицине во многих странах мира как жаропонижающее, антисептическое, глистогонное средство и включено в ГФ КНР [4, 5]. Обладает широким спектром фармакологической активности, включая антибактериальную, противоязвенную, противовоспалительную, антиоксидантную, ранозаживляющую [6–10]. Российскими учеными оценивается как высоковитаминное растение [11].

Portulaca oleracea L. содержит 3,5% липидов в пересчете на сухую массу, из которых 25% составляют свободные жирные кислоты. *Portulaca oleracea* L. является одним из самых богатых источников полиненасыщенных

жирных кислот омега-3 при уровне 4 мг/г сырой массы [12–14]. При изучении атеросклероза было сделано предложение использовать *Portulaca oleracea* L. в качестве альтернативы рыбьему жиру в отношении жирных кислот омега-3 [15]. Портулак оказывает антиатеросклеротическое действие, повышает свертываемость крови и снижает артериальное давление [16]. По другим данным, портулак содержит питательные вещества в высоких процентах рекомендуемого диетического потребления: альфа-линоленовую кислоту, бета-каротин, токоферол, магний и калий [17–18].

Фенольные компоненты, а именно скополетин, бергаптен, изопимпинеллин, лонхокарпиновая кислота, лончокарпенин, робустин и генистеин, обладающие антимикробной активностью, были выделены из *Portulaca oleracea* [19].

Каротиноиды присутствуют в количестве 89 мг/г. Бета-каротин содержится в значительных количествах, но теряется до 43% из-за неправильных методов обработки [20–21]. Уровень а-токоферола в листьях *Portulaca oleracea* L. в семь раз выше, чем в шпинате (1,71 мг на 100 г) [22]. Филлохонин, или витамин K1, присутствует в количестве 381 мг на 100 г и довольно устойчив к приготовлению пищи [23].

Полисахаридный комплекс в форме прозрачной и вязкой слизи, имеющий физико-химические свойства, подходящие для промышленного использования в качестве пищевых наполнителей и загустителей, был извлечен из листьев *Portulaca oleracea* L. Предварительно установлено, что это нейтральный арабиногалактан и полидисперсный пектиноподобный полисахарид [24]. Нами установлено значительное содержание суммы восстанавливающих сахаров (не менее 9%) в траве портулака огородного [25].

Также в составе отмечают яблочную и лимонную кислоты, кумарины, флавоноиды, алкалоиды, сапонины [26–27]. *Portulaca oleracea* L.

содержит 3-хинолинкарбоновую кислоту, п-кумаровую кислоту, феруловую кислоту, катехол, кофейную кислоту и щавелевую кислоту [28–30]. Содержание суммы флавоноидов в надземной части *Portulaca oleracea* L. составляет не менее 0,3% [31]. Рутин был найден основным флавоноидом листьев, а содержание мирицетина было самым высоким в цветках и стеблях [32]. Оба этих флавоноида являются мощными антиоксидантами и, как было установлено, обладают антимуtagenными свойствами в лабораторных исследованиях [33].

В ЦКП (НОЦ) РУДН подтверждена противовоспалительная активность *Portulaca oleracea* L. на модели «острый формалиновый отек лапы» у крыс в сравнении с карпрофеном. Более подробно химический состав, фармакологические свойства и применение травы портулака огородного нами были представлены ранее [34].

Таким образом, портулак является потенциально ценным лекарственным растительным сырьем с достаточной сырьевой базой, его исследованием активно занимаются за рубежом по разным направлениям, что связано с разнообразием его химического состава и проявлением целого спектра активностей. Однако данное растение не является фармакопейным, стандартизация сырья отсутствует. Последнее значительно затрудняет получение лекарственных препаратов на основе данного лекарственного растительного сырья. В связи с этим было интересно провести исследование химического состава травы портулака огородного с целью его дальнейшей стандартизации и внедрения в медицинскую практику в Российской Федерации и Сирии. Ранее нами были проведены исследования по изучению восстанавливающих сахаров и флавоноидов, обеспечивающих противовоспалительное, антиоксидантное и отхаркивающее свойства исследуемого сырья [25,31].

Органические кислоты являются фармакологически активными веществами (ли-

монная, никотиновая, аскорбиновая). Они задерживают рост бактерий, проявляют противовоспалительные свойства, оказывают положительное влияние на работу желудочно-кишечного тракта и другие системы организма [11,37]. Поскольку данные литературы свидетельствуют о том, что трава портулака огородного содержит значительное количество органических кислот, их изучение в траве данного вида растения было также интересным.

Для определения содержания органических кислот используют объемные, ферментативные, колориметрические, спектрофотометрические, микрофлуориметрические, полярографические, хроматографические методы. Одним из классических методов, включенных в ГФ, является титрование [35].

Цель настоящей работы – исследование содержания суммы свободных органических кислот в траве портулака огородного с использованием фармакопейной методики определения суммы органических кислот в свежих плодах калины [36].

Для реализации поставленной цели необходимо провести качественное подтверждение содержания свободных органических кислот; подбор условий и разработку методики определения суммы свободных органических кислот; валидационную оценку разработанной методики в соответствии с фармакопейными требованиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили образцы травы *Portulaca oleracea* L., заготовленные в разных районах Воронежской области в период с июля по сентябрь и в Сирии (провинция Латакия).

В качестве экстрагента для выделения кислот из растительного материала использовали воду [8].

В работе [9] был установлен титр 0,0067 – количество яблочной кислоты, соответствующее 1 мл раствора натра едкого (0,1 моль/л), в граммах.

Следующие стандартные образцы (СО) использовались в процессе исследований методом ТСХ:

- лимонная кислота, субстанция – порошок, содержание лимонной кислоты 99%, Sigma-Aldrich, США, серия 77-92-9, годен до 19.02.2022;
- щавелевая кислота, субстанция – порошок, содержание щавелевой кислоты 99%, ХЧ, «Химмед», Россия, серия 392/10, годен до 02.03.2021.

Методика проведения качественного анализа

ТСХ-анализ применяли для доказательства присутствия свободных органических кислот. При проведении анализа использовали водное извлечение из травы *Portulaca oleracea* L. Извлечения готовили по следующей методике: 5 г измельченного сырья до размера частиц, проходящих через сито с отверстиями 1 мм, помещали в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл экстрагента (вода). Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане в течение 60 мин., периодически встряхивая для смывания частиц сырья со стенок. Затем извлечение охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через вату и складчатый бумажный фильтр. В анализе использовали пластинки «Сорбфил ПТСХ АФ-УФ», на которые наносили по 5 мкл каждого извлечения, и водные 0,1% растворы СО лимонной кислоты и СО щавелевой кислоты. Хроматографирование проводили восходящим способом в системе растворителей «этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода» (100:11:11:25). Время насыщения камеры: 30–40 мин. После хроматографирования пластинку вынимали из камеры, сушили на воздухе в течение

5 мин., детекцию производили при длине волны 365 нм. В качестве «свидетелей» использовали растворы СО лимонной кислоты и СО щавелевой кислоты.

Методика проведения количественного анализа

Определение содержания суммы свободных органических кислот в *Portulaca oleracea* L. проводили с использованием фармакопейной методики определения суммы органических кислот в свежих плодах калины [34].

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм. Затем 2,5 г измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 250 мл, заливают 200 мл воды и выдерживают в течение 2 ч на кипящей водяной бане, охлаждают и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл. После охлаждения до комнатной температуры фильтруют через бумажный фильтр «красная лента», доводят объем извлечения водой до метки и перемешивают. Отбирают 10 мл извлечения, помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40–50 мл свежeproкипяченной воды, 0,2 мл 1% спиртового раствора фенолфталеина, 0,4 мл 0,1% раствора метиленового синего и титруют раствором натра едкого (0,1 моль/л) до появления в пене лилово-красной окраски.

Содержание свободных органических кислот в пересчете на яблочную кислоту в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{v \cdot 0,0067 \cdot 250 \cdot 100}{m \cdot 10 \cdot (100 - W)} \cdot 100 = \frac{v \cdot 1675}{m \cdot (100 - W)},$$

где 0,0067 – количество яблочной кислоты, соответствующее 1 мл раствора натра едкого (0,1 моль/л), в граммах; *v* – объем раствора натра едкого (0,1 моль/л), пошедшего на титрование, в миллилитрах; *m* – масса сырья

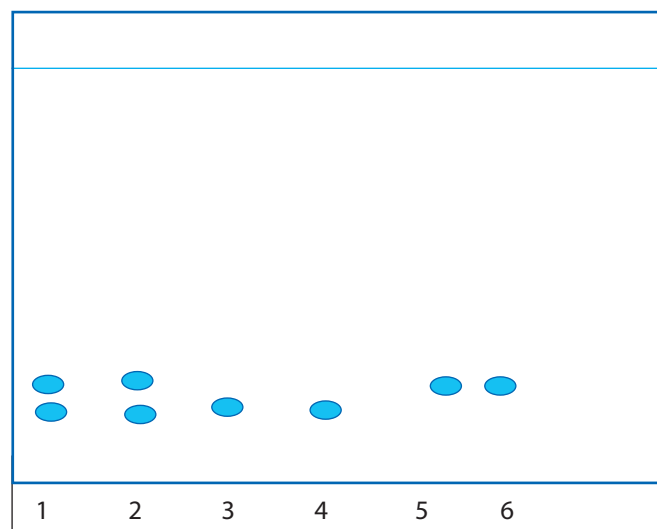
в граммах; W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

Статистический анализ

Для определения повторяемости рассчитывали коэффициент вариации по результатам количественного определения суммы свободных органических кислот ($n=6$) в испытуемом растворе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного ТСХ-анализа было установлено (рис. 1) содержание свободных органических кислот, соответствующих стандартным образцам: СО лимонной кислоты ($R_f=0,24\pm 0,03$); СО щавелевой кислоты ($R_f=0,21\pm 0,02$).



Условия хроматографирования:

Неподвижная фаза: пластинка «Сорбфил ПТСХ АФ-УФ»

Подвижная фаза: этилацетат – уксусная кислота – муравьиная кислота – вода (100:11:11:25)

Стандартные образцы: растворы СО щавелевой, лимонной кислот

1–2 водное извлечение

3–4 СО лимонной кислоты, $R_f=0,24\pm 0,03$

5–6 СО щавелевой кислоты, $R_f=0,21\pm 0,02$

РИС. 1. Схема хроматограммы определения органических кислот

Для разработки методики количественного определения суммы органических кислот в настоящей работе было изучено влияние степени измельчения сырья, соотношения «сырье: экстрагент», кратности экстракции на выход свободных органических кислот. Результаты представлены в табл. 1.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что наибольшая полнота извлечения суммы свободных органических кислот может быть достигнута однократной экстракцией водой очищенной за 120 мин. при степени измельчения сырья 2 мм и соотношении «сырье: экстрагент» 1:80.

В результате проведенных исследований разработана методика количественного определения суммы органических кислот травы *Portulaca oleracea* L.

Валидация методики проведена в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» по параметрам: специфичность, линейность, правильность, повторяемость, прецизионность, стабильность растворов. Данное исследование проведено в рамках требований верификации по показателям: специфичность и повторяемость, поскольку использована фармакопейная методика [11]. Метрологические характеристики методики представлены в табл. 2.

Ошибка количественного определения содержания органических кислот в ($n=5$) не превышает 5,0%.

С использованием разработанной методики было проведено содержание суммы свободных органических кислот в образцах портулака огородного, собранного в Сирии и Воронежской области. Результаты представлены в табл. 3.

Таким образом, было установлено, что трава портулака огородного содержит не менее 2% суммы свободных органических кислот. При этом наибольшее содержание исследуемых веществ наблюдается в образцах, собранных в Воронежской области в 2017, 2018

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ПОЛНОТУ ИЗВЛЕЧЕНИЯ СУММЫ СВОБОДНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ ИЗ ТРАВЫ *PORTULACA OLERACEA* L. (N=3, P=0,95)

Неизменяемый параметр	Варьируемый параметр	Содержание суммы свободных органических кислот, %
Степень измельчения, мм		
	7	3,2±0,1
	5	3,1±0,1
	3	3,1±0,1
	2	3,3±0,1
	1	2,7±0,1
Соотношение массы сырья к объему экстрагента		
Степень измельчения 2 мм	1:10	0,9±0,2
	1:20	2,1±0,1
	1:40	2,4±0,1
	1:80	2,8±0,1
	1:100	2,6±0,1
Время экстракции (мин.)		
Соотношение «сырье: экстрагент» 1:80, степень измельчения 2 мм	30	2,9±0,1
	60	3,1±0,2
	90	3,2±0,1
	120	3,5±0,1
	180	3,4±0,1
Кратность экстракции		
Соотношение «сырье: экстрагент» 1:80, степень измельчения 2 мм Время экстракции 120 мин.	1	2,7±0,1
	2	2,6±0,1
	3	2,6±0,2

Таблица 2

МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ СВОБОДНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В ТРАВЕ *PORTULACA OLERACEA* L.

n	f	P	t (P,f)	X _{ср} , %	S ²	S	ΔX	E, %
5	4	0,95	2,78	2,97	0,01	0,1	0,13	3,23

Таблица 3

СОДЕРЖАНИЕ СУММЫ СВОБОДНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В ТРАВЕ *PORTULACA OLERACEA* L., СОБРАННОГО В СИРИИ И ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Место сбора <i>Portulaca oleracea</i> L. / год сбора	Содержание суммы свободных органических кислот
Воронежская область, 2017 г.	2,2±0,2
Воронежская область, 2018 г.	2,9±0,2
Воронежская область, 2019 г.	2,3±0,1
Сирия, Латакия, 2019 г.	2,5±0,3

и 2019 годах, наименьшее – в образцах, собранных в Сирии в 2019 г.

Найденное количество органических кислот сопоставимо с количеством, установленным в лекарственном растительном сырье,

содержащем органические кислоты в качестве основных действующих веществ (плоды клюквы (2–5%), плоды малины (до 2%), плоды калины свежие (не менее 6%), плоды шиповника (не менее 2,6%), рябины обыкновенной плоды (не менее 3,2%) [11,36].

Специфичность

Окраска испытуемого раствора соответствовала окраске стандартного раствора, который указан в методике стандартного образца после титрования раствором натрия едкого (0,1 моль/л) при достижении конечной точки титрования. Окраска раствора плацебо свидетельствовала об отсутствии влияния плацебо на результаты определения количественного содержания органических кислот в точке титрования, соответствующей изменению окраски после добавления одной капли раствора натрия едкого (0,1 моль/л).

Повторяемость

Результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4

ОЦЕНКА ПОВТОРЯЕМОСТИ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ СВОБОДНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ

Наименование	1	2	3	4	5	6
Объем анализируемого образца, мл	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
V, мл	0,30	0,35	0,35	0,30	0,35	0,35
Содержание, мг/мл	0,216	0,252	0,252	0,216	0,252	0,252
V ₀ , мл	0					
Хср, мг/мл	0,240					
Стандартное отклонение, S	0,01					
Стандартное отклонение среднего результата, S ₀	0,007					
Коэффициент вариации, S ₀ , %	7,75					
Доверительный интервал (P=0,95), мкг/мл	0,02 (от 0,22 до 0,26)					

ВЫВОДЫ

1. Подобраны условия и разработаны методики качественного (методом ТСХ) и количественного определения (методом титрометрии) суммарного содержания органических кислот в траве *Portulaca oleracea* L.

2. Содержание суммы органических кислот в траве *Portulaca oleracea* L. составляет не менее 2%. Относительная ошибка определения суммы органических кислот в траве *Portulaca oleracea* L. не превышает 5%.

3. Проведена верификация разработанной методики количественного определения суммы органических кислот по показателям специфичность и повторяемость. Статистические характеристики, полученные при определении повторяемости, соответствуют установленным критериям приемлемости аналитической методики определения суммы свободных органических кислот, что позволяет сделать вывод о ее валидности.

4. Разработанные методики качественного и количественного определения суммы органических кислот в траве *Portulaca oleracea* L. могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию на данный вид лекарственного растительного сырья.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ahmad M., Alireza G., Mahboobeh V. Hypocholesterolemic effects of purslane extracts on serum lipids in rabbits fed with high cholesterol levels // *International Journal of Pharmacology*. – 2007; 3: pp. 285–289. DOI: 10.3923/ijp.2007.285.289.
2. Иллюстрированный определитель растений Средней России / И.А. Губанов, К.В. Киселева, В.С. Новиков, В.Н. Тихомиров. – М.: Товарищество. Науч. изд. КМК: Ин-т технол. исслед., 2004. – Т. 3. – 519 с.
3. Okafor Izuchukwu Azuka, Ayalokunrin Mary B. and Orachu Lovina Abu. A review on *Portulaca oleracea* (Purslane) plant – Its nature and biomedical benefits // *International Journal of Biomedical Research*. – 2014; 5(2), pp. 75–80. DOI:10.7439/ijbr.v5i2.462.
4. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China, v. I, 2005.* / Chinese Pharmacopoeia Commission – 2005.
5. Lee A.S., Kim J.S., Lee Y.J., Kang D.G., Lee H.S. AntiTNF-activity of *Portulaca oleracea* in vascular endothelial cells // *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 13, №5, pp. 5628–5644, 2012. DOI: 10.3390/ijms13055628.
6. Soliman et al. Assessment of herbal drugs for promising anti-Candida activity // *BMC Complementary and Alternative Medicine*, pp. 17:257. 2017. DOI 10.1186/s12906-017-1760-x.
7. Karimi G., Hosseinzadeh H., Eftehad N. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effects of *Portulaca oleracea* L. extracts in mice // *Phytotherapy Research*, vol. 18, №6, pp. 484–487, 2004. DOI: 10.1002/ptr.1463.
8. K. Chan, M. W. Islam, M. Kamil et al. The analgesic and anti-inflammatory effects of *Portulaca oleracea* L. subsp. *Sativa* (Haw.) Celak // *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 73, №3, pp. 445–451, 2000. DOI: 10.1016/S0378-8741(00)00318-4.
9. Chen B., Zhou H., Zhao W., Zhou W., Yuan Q., and Yang G. Effects of aqueous extract of *Portulaca oleracea* L. on oxidative stress and liver, spleen leptin, PAR and FAS mRNA expression in high-fat diet induced mice // *Molecular Biology Reports*, vol. 39, №8, pp. 7981–7988, 2012. DOI: 10.1007/s11033-012-1644-6.
10. Rashed A.N., Afifi F.U., and Disi A.M. Simple evaluation of the wound healing activity of a crude extract of *Portulaca oleracea* L. (growing in Jordan) in *Mus musculus* JVI-1 // *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 88, №2–3, pp. 131–136, 2003. DOI:10.1016/S0378-8741(03)00194-6.
11. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения:

- учебное пособие / Под ред. Г.П. Яковлева. – СПб: СпецЛит, 2013. – 847 с.
12. Omara T., Mebrhatu T., Prior D., Ezekwe M. Omega-three fatty acids in purslane (*Portulaca oleracea*) tissues // *JAOCS*. Vol. 68, №3. 1991, pp. 198–199.
 13. Koch H. Purslane. Omega-3 fatty acids in an old medicinal plant // *Dtsch. Apoth. Ztg.* – 1988. – P. 47.
 14. Simopoulos A. Terrestrial sources of omega-3 fatty acids: Purslane // *N. Engl. J. Med.* 1986, pp. 315: 833. DOI: 10.1056/NEJM 198609253151313.
 15. Waleed A.K., Hu Chun-Mei., Nadeem K., Amjad I., Shan-Wu L., Farooq S. Bioengineered Plants Can Be a Useful Source of Omega-3 Fatty Acids // *BioMed Research International*. Vol. 2017, pp. 9. ID 7348919.
 16. Hunter J. n-3 Fatty acids from vegetable oils // *Am. J. Clin. Nutr.* 1990 May; 51 (5): 809–814. DOI: 10.1093/ajcn/51.5.809.
 17. Caballero-Salazar S., Riveron-Negrete L., Ordaz-Tellez M., Abdullaev F., Espinosa-Aguirre J. Evaluation Of The Antimutagenic Activity Of Different Vegetable Extracts Using an In Vitro Screening Test // *West. Pharmacol. Soc.* 45. 2002, pp. 101–103.
 18. Amirul Alam M., Abdul Shukor J., Rafii M., Azizah Abdul H., Farzad A., Hasan M., Mohd Asraf Mohd Z., Kamal Uddin M. Evaluation of Antioxidant Compounds, Antioxidant Activities, and Mineral Composition of 13 Collected Purslane (*Portulaca oleracea* L.) Accessions // *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. 2014, pp. 10. ID 296063.
 19. Awad N. Lipid content and antimicrobial activity of phenolic constituents of cultivated *Portulaca oleracea* L. // *Bull.Fac. Pharm.* 1994, pp. 1.
 20. Rahman M., Wahed M., M. Akbar Ali M. b-Carotene losses during different methods of cooking green leafy vegetables in Bangladesh / Rahman M. // *J. Food Comp. Anal.* Vol. 3, Issue 1. 1990, pp. 47–53. DOI: 10.1016/0889-1575(90)90008-A.
 21. Жизнь растений. Изд. «Просвещение». 1974–1981. Т. 1–6. СССР – 1974. [*Plant life. Education. 1974–1981/*. Vol. 1–6. USSR – 1974. (in Russ.)].
 22. Simopoulos A., Norman H., Gillaspay J., Duke J. Common purslane: a source of omega-3 – fatty acids and antioxidants. Published online: 02 Sep 2013, pp. 374–382. DOI: 10.1080/07315724.1992.10718240.
 23. Langenberg J., Tjaden U., De Vogel E., Langerak D. Determination of phylloquinone (vitamin K1) in raw and processed vegetables using reversed phase HPLC with electrofluorimetric detection // *Acta Aliment.* 1986, pp. 3.
 24. Wenzel G., Fontana G., Correa J. The viscous mucilage from the weed *Portulaca oleracea* / L.G. Wenzel // *Appl. Biotechnol. Biotechnol.* 24.1990, pp. 341–353.
 25. Нассер Р.А., Никулин А.В., Ямщикова С.И., Потанина О.Г. Содержание восстанавливающих сахаров в лекарственном растительном сырье *Portulaca oleracea* L. Материалы 7-й научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения». Сб. науч. трудов, – М.: ВИЛАР, 2019, с. 247–253.
 26. Leung A., Foster Steven. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in food, drugs and cosmetics*. 2nd. Edition. John Wiley. 1996, pp. 649. ISBN-13: 978-0471508267.
 27. Рощина В.В. Биомедиаторы в растениях. Ацетилхолин и биогенные амины. – Пущино: Пущинский НЦ АН СССР. 1991. – 193 с.
 28. Yan-Xi Zhou, Hai-Liang Xin, Khalid Rahman, Su-Juan Wang, Cheng Peng and Hong Zhang. *Portulaca oleracea* L.: A Review of Phytochemistry and Pharmacological Effects // *BioMed Research International*. Vol. 2015, pp. 11. ID 925631.
 29. Vafa B.R., Farideh A., Hasan R., Vahid R.A. A Pharmacological Review on *Portulaca oleracea* L.: Focusing on Anti-Inflammatory, Anti-Oxidant, Immuno-Modulatory and Antitumor Activities // *Journal of Pharmacopuncture*. 22[1].

- 2019, pp. 007–015. DOI: <https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.001>.
30. Mou-Tuan Huang, Robert C. Smart, Ching-Quo Wong and Allan H. Conney. *Inhibitory Effect of Curcumin, Chlorogenic Acid, Caffeic Acid, and Ferulic Acid on Tumor Promotion in Mouse Skin by 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate* // *Cancer Research*. 48. 1988, pp. 5941–5946.
31. Нассер Р.А., Никулин А.В., Потанина О.Г. Содержание флавоноидов в лекарственном растительном сырье *Portulaca oleracea* L. / Сборник трудов международной научной конференции молодых ученых «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения», ФГБНУ ВИЛАР. 2020 г. С. 245–249. DOI: 10.52101/9785870190921_2021_8_245.
32. Sirithon S., Maitree S. *Microchemical Components and Antioxidant Activity of Different Morphological Parts of Thai Wild Purslane (Portulaca oleracea)* // *Weed Science*, 58(3). 2010, pp. 182–188. <https://doi.org/10.1614/WS-D-09-00073.1>.
33. *Port Portulaca L. purslane [Электронный ресурс]* / NRCS. – 2003. – Режим доступа: <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=PORTU>.
34. Нассер Р.А., Потанина О.Г. Фармакогно-стические характеристики портулака огородного (*Portulaca oleracea* L.) (обзор литературы) / II Международная научная конференция «Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства» по направлению «Метаболомика и качество жизни», ФГБНУ ВИЛАР. – 2019. – С. 197–194.
35. Romero Rodriguez M.A., Vazquez Oderiz M.L., Lopez Hernandez J., and Simal Lozano J. *Determination of Vitamin C and Organic Acids in Various Fruits by HPLC* // *Journal of Chromatographic Science* 30(11): 433–7. DOI: 10.1093/chromsci/30.11.433.
36. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV, том 4. Министерство здравоохранения России, 2018; с. 6124–6128.
37. Логвинова Е.Е. Исследование групп биологически активных веществ плодов рябины черноплодной различных сортов / Дисс. ... канд. фарм. наук. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2016. – 162 с.

CONTENT OF ORGANIC ACIDS IN HERB PORTULACA OLERACEA L.

R.A. Nasser¹, O.G. Potanina², A.V. Nikulin¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Medicinal herbs is one of the most important treasures that are not fully exploited by human. They are available, cheap and rich in useful substances. Human has used it since ancient times for medication, food, insecticide, etc. One of these herbs is Portulaca oleracea L. it is a rich in useful substances, whether in terms of food or as medicine, and one of these substances are free organic acids which is known for its many benefits.

The aim of this work is to study the content of free organic acids in the herb of Portulaca oleracea L. using a pharmacopoeial method for determining the amount of organic acids in rose hips. Qualitative confirmation of the content of free organic acids; selection of conditions and development of methods for determining the amount of free organic acids; validation assessment of the developed method in accordance with pharmacopoeial requirements.

It determined the content of organic acids sum in aqueous extracts from medicinal plant raw materials (herb of Portulaca oleracea L.) in the work using the titration method and TLC. The main metrological characteristics are estimated.

The relative error in determining the amount of organic acids in the herb Portulaca oleracea L. does not exceed 5%. The total organic acid content in the herb Portulaca oleracea L. is at least 2%. Repeatability is set for interval values and values within the interval: repeatability (100%).

A method was developed for determining the total content of organic acids in the herb Portulaca oleracea L. by titrometry; the developed method for determining the amount of organic acids in the herb Portulaca oleracea L. can be recommended for inclusion in the regulatory documentation for this type of medicinal plant material. The statistical characteristics obtained in determining repeatability correspond to the established acceptance criteria for the analytical method for determining the amount of free organic acids, which allows us to conclude about its validity.

Keywords: standardization, titration, Portulaca oleracea L. herb, free organic acids, TLC

УДК 615.014.4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.62.85.005>

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ

А.В. Фотеева, генеральный директор ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, a.foteeva@parmaclinical.ru

М.П. Чугунова, ведущий инженер-технолог технологической лаборатории ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, m.chugunova@parmaclinical.ru

Н.А. Прозорова, зам. генерального директора по фарм. разработке и регистрации ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, n.prozorova@parmaclinical.ru

П.Н. Вшивков, инженер-технолог технологической лаборатории ООО «Парма Клиникал», г. Пермь, p.vshivkov@parmaclinical.ru

Определение критических параметров технологического процесса является одним из важных аспектов фармацевтической разработки лекарственных препаратов стабильно высокого качества.

Цель данной работы – выявление факторов, потенциально способных оказать влияние на качество и стабильность таблетированного лекарственного препарата, содержащего сухой экстракт алтея, – «Мукалтин, таблетки 50 мг».

Для определения параметров, являющихся критическими при производстве таблеток мукалтина, было проведено изучение влияния ряда факторов на стабильность препарата в процессе хранения: влажность исходных компонентов; остаточная влажность готовой таблетки; физико-химические свойства вспомогательного компонента (изомерия винной кислоты); материал первичной упаковки.

В ходе проведенного исследования установлено, что из изученных факторов к критическим параметрам процесса производства таблеток мукалтина относятся: влажность полупродуктов и готового продукта и материал упаковки.

Ключевые слова: сухой экстракт, таблетки, мукалтин, стабильность, хранение

Фитопрепараты, в том числе таблетированные препараты на основе растительных экстрактов, широко распространены в фармацевтической промышленности и используются на протяжении длительного времени благодаря их высокой эффективности, доступности, удобству применения и низкой токсичности [1,8].

Помимо явных фармакологических преимуществ, данная лекарственная форма имеет определенные технологические особенности. Сухие экстракты в большинстве своем обладают высокой гигроскопичностью, вследствие чего фармацевтическая разработка таблетированной лекарственной формы на их основе требует особого подхода [5,7,9].

Одним из важных аспектов фармацевтической разработки лекарственных препаратов стабильно высокого качества является определение критических параметров технологического процесса [10].

Целью данной работы является выявление факторов, потенциально способных оказать влияние на качество и стабильность таблетированного лекарственного препарата, содержащего сухой экстракт алтея, – «Мукалтин, таблетки 50 мг» (далее по тексту – таблетки мукалтина) [2,6].

Для того чтобы максимально точно определить фактор или факторы, являющиеся критическими, то есть оказывающими наиболее выраженное влияние на стабильность лекарственного препарата «Мукалтин, таблетки 50 мг», и для того, чтобы разграничить их (так как в данном процессе может участвовать совокупность факторов), были выдвинуты следующие предположения:

1. Влияние остаточной влажности таблетки. Если предположить, что упаковка максимально изолирует таблетки от воздействия внешней влаги, возможно, остаточной влажности таблеток может быть достаточно для возникновения и протекания реакции газообразования [4,5].

2. Влияние материала упаковки. Проницаемость материала упаковки вполне может спровоцировать реакцию газообразования в таблетке, учитывая, что большинство компонентов являются гигроскопичными веществами [11].

3. Влияние физико-химических свойств вспомогательных веществ (изомеризация винной кислоты). В состав таблеток мукалтина в качестве вспомогательного вещества входит винная кислота. У нее существуют изомеры, которые имеют различные свойства [5,6].

Опираясь на вышеизложенные предположения, было изучено влияние следующих факторов на стабильность таблеток мукалтина в процессе хранения:

- влажность исходных компонентов;
- остаточная влажность готовой таблетки;
- физико-химические свойства вспомогательного компонента (изомерия винной кислоты);
- материал упаковки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изготовления таблеток мукалтина были использованы следующие компоненты [2,6]:

- алтея экстракт сухой, производство «Хармс», Россия;
- винная кислота D-изомер, производство Rono Chem Co. Ltd, Китай;
- винная кислота D-L-изомер, производство КОНО, Китай;
- натрия гидрокарбонат, производство АО «Башкирская содовая компания», Россия;
- кальция стеарат, производство ООО «Хим-ресурс», Россия.

В качестве препарата сравнения были взяты таблетки мукалтина, произведенные ОАО «Обновление», Россия.

Материал упаковки:

- поливинилхлорид (ПВХ) толщиной 200 мкм;
- поливинилиденхлорид (ПВДХ) толщиной 200 мкм.

Для определения качественных параметров были использованы следующие методы [3].

Описание внешнего вида таблеток в упаковке в процессе хранения (метод балльной оценки):

а) *внешний вид таблеток* оценивался по интенсивности изменения цвета – потемнения – в сравнении с таблеткой, хранившейся при постоянной влажности $10 \pm 5\%$ и температуре 30°C (обозначение по балльной шкале 0), и таблеткой, находившейся при постоянной влажности $75 \pm 5\%$ и температуре 30°C (обозначение по балльной шкале 3);

б) *внешний вид первичной упаковки* оценивался по наличию или отсутствию вздутия ячейки (где по балльной шкале 0 – отсутствие вздутия, а 4 – состояние, при котором легкое сжатие ячейки упаковки вызывает ее разрыв) [4].

Сумма баллов характеризует общую оценку внешнего вида образца (оценка внешнего вида таблеток и оценка внешнего вида первичной упаковки) в различных условиях хранения:

- потеря в массе при высушивании;

Таблица 1

ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ КОМПОНЕНТОВ ТАБЛЕТКИ МУКАЛТИНА

Название компонента	Температура сушки	Потеря в массе при высушивании, %
Винная кислота D	100°C	0,77
Винная кислота D измельченная		0,78
Винная кислота (D,L)		0,56
Натрия гидрокарбонат		1,22
Аллея экстракт сухой		2,05
Кальция стеарат		1,06

Примечание: климатические условия в помещении лаборатории: $t=22,7^{\circ}\text{C}$, влажность=20,6%

- измерение массы таблеток во время хранения;
- прочность таблеток на раздавливание.
Оборудование:
- климатическая камера BINDER KBF1020 при режиме работы 30°C и влажности $75\pm 5\%$;
- термостат суховоздушный ТС-80М-2 при режиме работы 40°C ;

- тестер определения прочности таблеток Erweka THB 125;
- весы ОКБ «Веста» BM2202;
- анализатор влажности весовой «Госметр» АВГ-60.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Непосредственно перед изготовлением таблеток и во время технологического процесса была определена потеря в массе при высушивании как компонентов по отдельности (табл. 1), так и таблеточной смеси (табл. 2) [10].

Далее для проведения опыта было изготовлено и упаковано 8 видов экспериментальных образцов таблеток мукалтина, различающихся физико-химическими свойствами входящего в состав вспомогательного вещества (винной кислоты), технологией изготовления (со стадией сушки и без нее) и материалом первичной упаковки. Препарат сравнения был перепакан в ПВХ блистер. Более подробная характеристика образцов представлена в табл. 3.

Все таблетки после упаковки имели следующие параметры:

- масса таблетки – $0,300\pm 0,005$ г;
- прочность таблетки на излом – 110 ± 10 Н;

Таблица 2

ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ ТАБЛЕТОЧНОЙ СМЕСИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ПРОИЗВОДСТВА

Изомер винной кислоты	Потеря в массе при высушивании, %				Примечание
	Таблеточная смесь	Таблеточная смесь после увлажнения	Таблетки после таблетирования	Таблетки после сушки	
Рацемат (D,L)	1,60	2,08	1,75	0,94	Часть таблеток отобрали до сушки и упаковали отдельно
D-изомер	1,47	2,08	1,59	0,80	

- высота таблетки – $3,82 \pm 0,1$ мм;
- потеря в массе при высушивании не прошедших стадию сушки таблеток – $1,75 \pm 0,1\%$;
- потеря в массе при высушивании прошедших стадию сушки таблеток – $0,94 \pm 0,1\%$.

Таблетки были заложены на хранение при 4 разных условиях [7]:

1) при 25°C и влажности $40 \pm 5\%$ («при комнатной температуре»);

2) при 40°C и влажности $40 \pm 5\%$ («в термостате»);

3) при 30°C и влажности $75 \pm 5\%$ («в климатической камере, имитирующей зону 4В»);

4) в двойном плотном ПЭГ пакете при 25°C и влажности $40 \pm 5\%$.

Каждую неделю визуально оценивался внешний вид, каждый месяц часть блистеров отбиралась для проведения испытаний.

Результаты наблюдений (спустя 3 месяца) отражены в табл. 4 и 5.

После 3 месяцев испытаний все образцы, находящиеся в климатической камере,

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ОБРАЗЦОВ ТАБЛЕТОК МУКАЛТИНА

Номер образца	Изомер винной кислоты	Наличие стадии сушки	Материал первичной упаковки
1	Препарат сравнения		ПВХ
2	Рацемическая смесь	–	ПВХ
3	Рацемическая смесь	–	ПВДХ
4	D-изомер	–	ПВДХ
5	D-изомер	–	ПВХ
6	Рацемическая смесь	+	ПВХ
7	Рацемическая смесь	+	ПВДХ
8	D-изомер	+	ПВДХ
9	D-изомер	+	ПВХ

Таблица 4

ОЦЕНКА ВНЕШНЕГО ВИДА ТАБЛЕТОК МУКАЛТИНА

Номер образца	Внешний вид								Сумма показателей
	Изменение цвета				Вздутие				
	кк*	терм*	комн*	пакет	кк	терм	комн	пакет	
1	3	1	2	2	4	4	3	2	21
2	3	2	2	3	4	4	2	3	23
3	3	2	2	2	4	4	2	3	22
4	3	1	2	2	4	4	3	4	23
5	3	1	2	3	4	3	3	3	22
6	3	0	1	3	4	2	3	4	20
7	3	0	0	1	4	2	0	2	12
8	3	0	0	1	4	2	0	2	12
9	3	0	1	2	4	3	3	4	20

Примечание: кк* – климатическая камера; терм* – термостат; комн* – комнатная температура

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТАБЛЕТОК ПОСЛЕ 3 МЕСЯЦЕВ ИСПЫТАНИЙ

Номер образца	Внешний вид таблеток, суммарная оценка	Средняя масса таблетки, г	Прочность на излом Н	Потеря в массе при высушивании, %
1	21	0,254	33	3,93
2	23	0,236	28	3,80
3	22	0,242	30	3,11
4	23	0,217	26	7,01
5	22	0,254	31	3,93
6	20	0,233	28	7,15
7	12	0,280	35	2,27
8	12	0,291	38	2,04
9	20	0,262	33	3,74

изменили внешний вид: ячейки упаковки вздулись, таблетки сильно потемнели. Также уменьшилась средняя масса образцов вследствие реакции газообразования (потеря в массе составила около 20%). Ни один из исследуемых образцов не проявил стабильности в условиях климатической камеры.

В двойном полиэтиленовом пакете и термостате образцы сохранились лучше, чем в климатической камере, но также имели неудовлетворительный внешний вид (упаковка вздулась).

При хранении при комнатной температуре наилучшую стабильность показали образцы таблеток № 7 и № 8. Внешний вид данных образцов не изменился. Таблетки, произведенные ОАО «Обновление», перепакованные в ПВХ блистер, во всех условиях хранения потемнели и вздулись, в то время как в оригинальной упаковке изменения внешнего вида не произошло.

Проведенные исследования позволяют сделать ряд заключений.

Остаточная влажность готовой таблетки играет важную роль в обеспечении стабильности таблеток мукалтина. Таблетки мукалтина, прошедшие стадию сушки, демонстрируют более высокую стабильность.

Прочность таблеток на излом после хранения в климатической камере уменьшилась в 3 раза, при хранении при комнатной температуре прочность практически не изменилась, а при 40°C – увеличилась в 1,5 раза.

Удовлетворительными барьерными параметрами, по данным опыта, обладает ПВДХ упаковка. Только в данной упаковке таблетки сохранились в течение 3 месяцев. Оригинальная упаковка таблеток ОАО «Обновление» оказалась более тонкой по сравнению с используемой в данном опыте (150 мкм против 200 мкм). Вероятно, данная толщина позволяет упаковке оставаться проницаемой для продуктов реакции газообразования, следовательно, образующийся углекислый газ может выходить через поры материала, не повреждая блистер, тем самым сохраняя товарный вид лекарственного препарата.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что из изученных факторов к критическим параметрам процесса производства таблеток мукалтина относятся следующие:

1. Влажность полупродуктов и готового продукта. Для достижения наилучшей стабильности препарата в заявленных условиях рекомендуется включить в производственный процесс стадию сушки готовых таблеток.

2. Материал упаковки. Первичная ячейковая упаковка из ПВДХ обеспечивает лучшую стабильность препарата.

3. Условия хранения. Таблетки мукалтина наилучшим образом хранятся при температуре до 25°C и относительной влажности 40±5%.

Факторы, не оказывающие выраженного влияния на качество и стабильность таблеток мукалтина и не относящиеся к критическим параметрам:

- влажность исходных компонентов;
- изомерия винной кислоты.

Данное исследование показывает, что различные производственные факторы могут оказывать выраженное влияние на стабильность таблеток, содержащих сухие экстракты. Несоблюдение данных требований может повлечь за собой брак всей партии. Поэтому при разработке препаратов данной группы необходимо тщательно подходить к определению критических параметров и строго контролировать их в течение всего технологического процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Валь Е. Препараты из растительного сырья: отраслевая проблема / Е. Валь / Ремедиум, 2001. – С. 20–40.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / URL:

<https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 07.09.2020).

3. Государственная фармакопея XIV издания [Электронный ресурс] / URL: <https://pharmасороеia.ru/> (дата обращения: 07.09.2020).
4. Гумеров Р.Х. Шипучие таблетки в ассортименте ЛС / Р.Х. Гумеров, Т.Н. Галиуллина, С.Н. Егорова / Новая аптека, 2002. – С. 53–55.
5. Качалина Т.В. Разработка технологии получения твердых лекарственных форм, содержащих растительные экстракты // Дисс. ... канд. фарм. наук. – Москва. – 2005. – С. 154.
6. Растворимая шипучая композиция с растительным экстрактом // Патент России №99124707/14, 18.11.1999 / Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г.
7. Редченкова В.М., Хишова О.М. Анализ требований некоторых фармакопей, предъявляемых к экстрактам / Хим.-фарм. журнал, том 40, №1, 2006. – С. 37–40.
8. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганопольский В.П. и др. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – №2. – С. 56–63.
9. Сорокин В.В. Экстрагирование растительного сырья системами ограниченно смешиваемых растворителей в технологии сухих экстрактов на примере зверобоя продырявленного и клевера лугового // Дисс. ... канд. фарм. наук. – Санкт-Петербург. – 2009. – С. 230.
10. Фармацевтическая разработка (ICH Q8). Перевод: PharmAdvisor, версия перевода от 11.05.2020. URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3614/>.
11. Чистякова Т.Б., Полосин А.Н., Программный комплекс и математические модели для проектирования фармацевтических блистерных упаковок с заданными барьерными характеристиками / Т.Б. Чистякова, А.Н. Полосин / СПГТУ, 2013 г.

THE ASPECTS OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE TABLETS BASED ON DRY EXTRACTS

A.V. Foteeva, M.P. Chugunova, N.A. Prozorova, P.N. Vshivkov

Parma Clinical LLC, Perm, Russia

The determination of critical process parameters is one of the most important development studies of the drug products which quality is consistently high. The purpose of this work is to identify the factors that can potentially affect the quality and stability of the drug product «Mucaltin, tablets 50 mg», containing althea dry extract.

To determine the critical parameters of the manufacturing process of mucaltin tablets there were carried out some stability studies. We've studied the influence of different factors on the stability of this drug product during its storage. They are the humidity of the starting materials, the residual humidity of the finished product, physical and chemical properties of the excipient (isomerism of tartaric acid) and primary packaging material.

During these studies it was revealed that such factors as the humidity of the intermediates and of the finished product and also the packaging material should be included to the critical process parameters.

Keywords: Mucaltin, dry extract, tablets, stability, storage

УДК 614.2

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.25.24.006>

РОЛЬ УПОЛНОМОЧЕННОГО ЛИЦА ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ В ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Е.Ю. Курганова, аспирант 3-го года обучения, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (ФГБОУ ВО ПГФ Минздрава России), уполномоченное лицо по фармаконадзору АО «Медисорб», г. Пермь, e.kurganova@medisorb.ru

А.В. Солонина, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (ФГБОУ ВО ПГФА), г. Пермь, soloninina@mail.ru

Система фармаконадзора, организуемая держателем регистрационного удостоверения для контроля безопасности производимых лекарственных средств (ЛС), является необходимой функцией системы здравоохранения и направлена на выявление потенциальных угроз безопасности, связанных с применением ЛС. Регулирующие органы Российской Федерации в сфере здравоохранения уделяют особое внимание контролю безопасности и эффективности использования ЛС не только на этапах их государственной регистрации, производства, но и на всех этапах обращения в гражданском обороте. Ключевую роль в организации системы фармаконадзора в фармацевтической компании – ДРУ играет уполномоченное лицо по фармаконадзору.

Ключевые слова: фармацевтическая компания, уполномоченное лицо по фармаконадзору, безопасность лекарственных средств, фармаконадзор

Масштаб проблемы безопасности применения лекарственных средств (ЛС), выпускаемых на фармацевтический рынок в Российской Федерации, определяет разработку

и актуализацию законодательства в области фармаконадзора, регулирующего вовлечение всех субъектов обращения в работу системы фармаконадзора [1,3]. В соответствии с международными нормами, ответственность за безопасность выпускаемых лекарственных средств несет держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) [4,7]. Важность изучения вопроса безопасности лекарственных средств определяет необходимость изучения причин и механизмов возникновения нежелательных реакций на всех этапах обращения ЛС.

Согласно правилам надлежащей практики фармаконадзора (GVP), ДРУ отведена особая роль как основному участнику мониторинга нежелательных реакций лекарственных средств, который обязан осуществлять контроль безопасности посредством мониторинга информации, проведения оценки соотношения пользы и риска выпускаемых ЛС, проведения обучения сотрудников фармацевтической компании, обеспечения эффективной взаимосвязи с медицинскими организациями, аптечными организациями, потребителями, регуляторными органами [4]. Обеспечение безопасности должно осуществляться на всех этапах жизненного цикла ЛС [3]. Также для ДРУ является

обязательным организация мероприятий предрегистрационного мониторинга безопасности на всех этапах клинических исследований ЛС [1,3].

Целью нашего исследования явилось определение ключевых задач, способов организации и ведения системы фармаконадзора ДРУ в рамках исполнения должностных обязанностей УЛФ в процессе осуществления фармаконадзора в фармацевтической компании. Для обеспечения своевременного контроля осуществления деятельности по фармаконадзору, согласно GVP, ДРУ должен назначить и иметь в своем распоряжении квалифицированное уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К критериям назначения УЛФ в фармацевтической компании – ДРУ относятся:

- навыки управления системами фармаконадзора;
- навыки проведения экспертизы / доступ к проведению экспертизы в таких областях, как медицина, фармацевтические науки, эпидемиология и биостатистика [4,7].

Ответственность за подготовку и переподготовку УЛФ в области своей системы фармаконадзора возложена на руководство ДРУ [4]. Обучение УЛФ и его результаты документируются надлежащим образом. УЛФ имеет полномочия по управлению и внесению изменений в систему фармаконадзора, планы управления рисками, подготовку регулирующих действий в ответ на чрезвычайные ситуации по изменению профиля безопасности ЛС [7]. Направления работы УЛФ обширны и определяются должностной инструкцией [4].

Исходя из требований нормативных актов [4,6,7] и опыта работы УЛФ ДРУ, в качестве ключевых задач УЛФ нами определены (см. рис.):

1) обзор профилей безопасности лекарственных препаратов и чрезвычайных ситуаций по изменению профилей безопасности ЛС;

2) организация работы с информацией по безопасности и эффективности в отношении ЛС, на которые распространяется система фармаконадзора ДРУ, ведение учета, отчетности по нежелательным явлениям;

3) выявление новых данных по безопасности и эффективности, касающихся применения ЛС на предрегистрационном и пострегистрационном этапе;

4) разработка и актуализация стандартных операционных процедур системы фармаконадзора ДРУ;

5) работа с мастер-файлом системы фармаконадзора, его разработка и актуализация;

6) сбор и систематизация исчерпывающей информации о мерах минимизации рисков;

7) повышение квалификации и непрерывное профессиональное развитие по вопросам совершенствования системы фармаконадзора ДРУ и обеспечения безопасности ЛС;

8) проведение обучения сотрудников ДРУ по вопросам безопасности ЛС, сбора спонтанных сообщений и их передачу УЛФ; документирование результатов обучения;

9) функционирование в качестве контактного лица для уполномоченных органов с обеспечением 24-часового доступа.

Для решения обозначенных ключевых задач УЛФ должно перманентно осуществлять взаимодействие:

1) с сотрудниками фармацевтической компании, участвующими в получении спонтанных сообщений по вопросам безопасности и эффективности ЛС;

2) с регуляторными органами по вопросам безопасности ЛС, обеспечивая своевременную подготовку и предоставление отчетности, планов управления рисками, предоставление полных и своевременных ответов на запросы.

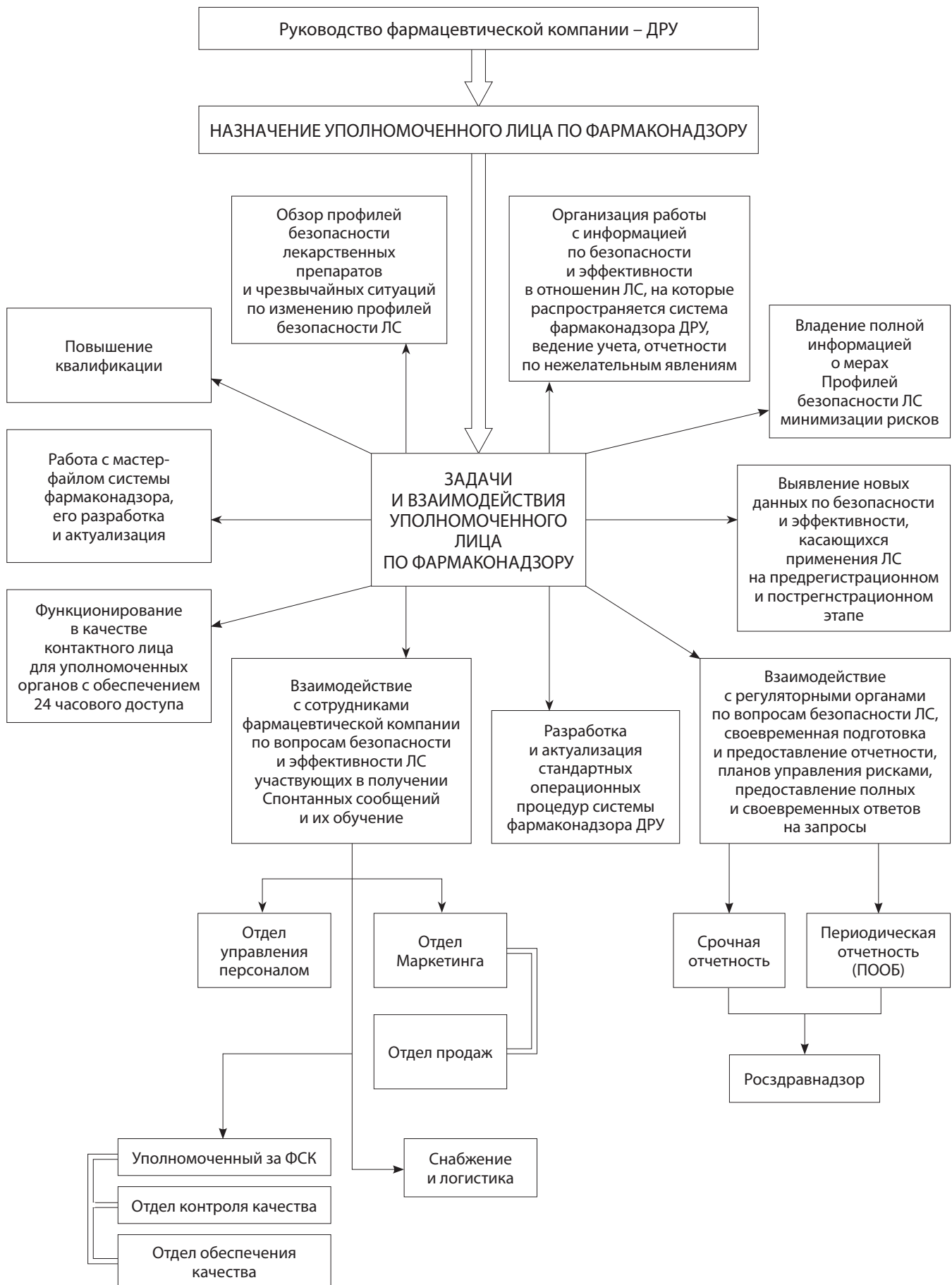


РИС. Основные задачи и пути взаимодействия УЛФ в фармацевтической компании – ДРУ

Качественное и своевременное выполнение поставленных задач позволяет УЛФ избегать ошибок в работе системы фармаконадзора ДРУ. УЛФ должно располагать информацией о валидационном статусе базы данных нежелательных реакций на ЛС, включая все выявленные в ходе валидации недочеты и принятые корректирующие действия [4].

Кроме того, УЛФ на ежедневной основе взаимодействует с различными подразделениями (отделами) фармацевтической компании: продаж, маркетинга, управления персоналом, контроля и обеспечения качества, снабжения и логистики для координации проведения мониторинга и оценки спонтанных сообщений о нежелательных реакциях.

Сотрудники отделов, тесно взаимодействующих с системой фармаконадзора и участвующих в мониторинге спонтанных сообщений, проходят вводное обучение на рабочем месте, а затем не реже одного раза в год обновляют свои знания основ надлежащей практики по разработанному внутреннему плану и программе обучения. На рабочих местах сотрудников фармацевтической компании всегда имеется протокол передачи данных по безопасности, эффективности или качеству согласно внутренней форме. Руководитель или специалист, получивший спонтанное сообщение, заполняет внутреннюю форму протокола передачи данных по безопасности, эффективности или качеству и в срок один календарный день передает УЛФ посредством электронной почты либо в бумажном формате. Затем сотрудники отдела фармаконадзора и медицинской информации проводят согласно внутренним процедурам оценку, анализ и регистрацию сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях. Система фармаконадзора ДРУ разработана таким образом, чтобы была обеспечена надлежащая оценка качества собранных сообщений о нежелательных реакциях в отношении подлинности, разборчивости, точности, последовательности

и возможности выполнения проверки максимальной полноты данных для их клинической оценки [4].

УЛФ может делегировать обученным лицам с соответствующей квалификацией выполнение специфических заданий под своим наблюдением, например, осуществление деятельности в качестве экспертов по безопасности определенных ЛС, при условии, что УЛФ будет осуществлять контроль функционирования всей системы и профилей безопасности ЛС [4,7].

ВЫВОДЫ

Задачи УЛФ связаны с высокой ответственностью, поэтому для их успешного выполнения уполномоченное лицо по фармаконадзору должно обладать обширными знаниями в области медицины и фармации, аналитическими способностями, навыком ведения документации и обработки большого количества данных.

Для всех ЛС имеется определенный баланс между пользой, которую они приносят, и потенциальным риском, который они могут причинить. Эффективность работы системы фармаконадзора напрямую зависит от уровня ответственности и профессионализма УЛФ. Потенциальные риски от применения ЛС могут быть сведены к минимуму благодаря УЛФ, которое в фармацевтической компании – держателе регистрационного удостоверения выполняет функции, с одной стороны, эксперта по безопасности, а с другой – координатора корректной работы системы фармаконадзора на предрегистрационном и пострегистрационном этапах мониторинга безопасности ЛС. Приоритетом работы УЛФ является своевременное и четкое выполнение поставленных задач, сохранение безопасности ЛС при приеме потребителями, а также совершенствование качества выпускаемой продукции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоусов Б.Ю., Колбин А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А. Специалист по фармакологической безопасности в фармацевтической компании // *Качественная клиническая практика*. – 2010. – №1. – С. 81–86.
2. Гильдеева Г.Н., Глаголев С.В., Юрков В.И. Проблемы контроля лекарственной безопасности в РФ: роль специалистов по фармаконадзору // *Вестник Росздравнадзора*. – 2016. – №5. – С. 114–118.
3. Крашенинников А.Е., Матвеев А.В., Егорова Е.А. Уполномоченное лицо по фармаконадзору в системе менеджмента качества лекарственных препаратов // *Ремедиум*. – 2017. – №11. – С. 53–55.
4. Решение №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016.
5. Руководство по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях – производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений (05.10.2009).
6. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
7. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, 2012.*

THE ROLE OF A QUALIFIED PERSON RESPONSIBLE FOR PHARMACOVIGILANCE IN ORGANIZING THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM OF THE REGISTRATION CERTIFICATE HOLDER

E.Yu. Kurganova, A.V. Solonina

Perm State Pharmaceutical Academy Health Ministry of Russia, Perm, Russia

The pharmacovigilance system organized by the holder of the registration certificate to control the safety of manufactured drugs is a necessary function of the healthcare system and is aimed at identifying potential safety threats associated with the use of drugs. The regulatory bodies of the Russian Federation in the field of healthcare pay special attention to monitoring the safety and efficiency of drug use not only at the stages of their state registration and production, but also at all stages of their civil circulation. A key role in organizing a pharmacovigilance system in a pharmaceutical company is played by a Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance.

Keywords: pharmaceutical company, Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance, drug safety, Pharmacovigilance

УДК 615.038

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.66.67.007>

ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Е. В. Глушко, специалист по регистрации НПО ГЛС, ЗАО «ЭКОлаб», г. Электрогорск, ekolab-glushko@mail.ru

С. Г. Марданлы, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры эпидемиологии, профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин, ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет» (ГГТУ), г. Орехово-Зуево, ekolab-president@mail.ru

Т. А. Королева, начальник НПО ГЛС, ЗАО «ЭКОлаб», г. Электрогорск, ekolab-koroleva.t@mail.ru

Одним из наиболее распространенных заболеваний человечества является желчно-каменная болезнь (ЖКБ). В настоящее время существует только одно вещество с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза – урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Область ее терапевтического применения весьма обширна и включает разные заболевания печени и желчевыводящих путей. Чтобы подтвердить эффективность и безопасность регистрируемого ЗАО «ЭКОлаб» препарата «Урсолаб», основным действующим веществом которого является урсодезоксихолевая кислота, было проведено исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности данного препарата и препарата «Урсофальк» («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия) у 28 здоровых добровольцев.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота (УДХК), биоэквивалентность, фармакокинетика, «Урсолаб», заболевания печени, желчного пузыря

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, более 2 млрд человек во всем мире страдают заболеваниями

печени. В странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн случаев обращений за медицинской помощью, связанных с патологией печени. Одним из наиболее распространенных заболеваний человечества является желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся определенной клинической картиной: нарушением обмена холестерина и (или) билирубина с образованием желчных камней в желчном пузыре (ЖП) и (или) желчных протоках [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 10% населения мира страдают ЖКБ и за каждое десятилетие число больных увеличивается примерно в 2 раза [2–5]. В то же время в развитых странах число больных ЖКБ составляет 10–40% от взрослого населения. В России число больных ЖКБ составляет 5–20% [2,6]. Холецистэктомия, к сожалению, и по сей день остается «золотым стандартом» лечения ЖКБ [3,7,8].

В настоящее время существует только одно вещество с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза – урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [9,10], соответственно, ее использование для растворения

холестериновых камней сегодня является альтернативой холецистэктомии [11,12].

Урсодезоксихолевая кислота представляет собой третичную желчную кислоту, образуемую в гепатоцитах и кишечнике. В отличие от своих предшественников – первичных и вторичных желчных кислот – она гидрофильна и поэтому нетоксична. Область ее терапевтического применения весьма обширна и включает разные заболевания печени и желчевыводящих путей: хронический активный гепатит с холестатическим синдромом, острый гепатит, токсические поражения печени различного генеза, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, дискинезию желчевыводящих путей и др.

В норме в желчи человека содержание УДХК составляет не более 5% от общего пула желчных кислот; холевой – 26–39%, дезоксихолевой – 16–33%, литохолевой – 0,5–5%. При назначении в дозе 13–15 мг/кг в сутки (внутри) содержание УДХК в желчи приближается к 50%, что делает ее основной среди желчных кислот, а содержание токсичных желчных кислот (холевой, дезоксихолевой, литохолевой и др.) снижается. Отсутствие токсичности УДХК объясняют ее более высокой полярностью и, соответственно, гидрофильностью [13,14].

Установлено, что цитопротективный эффект УДХК на холангиоциты и гепатоциты обусловлен предотвращением выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз (запрограммированную смерть клетки). УДХК, встраиваясь в мембрану гепатоцита, улучшает текучесть фосфолипидного бислоя, стабилизируя структуру клеток и защищая их от повреждений.

Помимо этого, УДХК обладает иммуномодулирующим эффектом, снижая продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, гамма-интерферона и др.), уровень

входящих в состав иммунных комплексов IgM и аутоантител, экспрессию антигенов гистосовместимости на гепатоцитах (HLA I и II классов), что, в свою очередь, предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, нормализует соотношение CD4/CD8 иммунокомпетентных клеток и способствует угнетению иммунопатологических реакций. Стимулируя при холестазах экзоцитоз в гепатоцитах путем активации Са⁺⁺-зависимой альфа-протеинкиназы, УДХК уменьшает концентрацию токсичных для печеночной клетки желчных кислот (холевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.).

УДХК ингибирует всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике, индуцирует холерез, богатый бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и стимулирует выведение токсичных желчных кислот через кишечник. Замещая неполярные желчные кислоты, УДХК формирует нетоксичные смешанные мицеллы (жидкие кристаллы с молекулами холестерина). Снижая синтез холестерина в печени, секрецию его в желчь, а также всасывание в кишечнике, УДХК уменьшает литогенность желчи, снижает холато-холестериновый индекс, способствует растворению холестериновых камней (макролитов) и предупреждает образование новых кристаллов (микрولитов). УДХК хорошо всасывается в тонкой кишке и практически полностью связывается с белками сыворотки крови. В печени УДХК быстро и активно конъюгируется с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, что определяет низкий уровень ее в плазме. В конъюгированной форме УДХК выделяется в желчь, где ее концентрация и определяет эффективность препарата [15].

Основным действующим веществом лекарственного препарата «Урсолаб», которому посвящено данное исследование, является урсодезоксихолевая кислота. «Урсолаб» – воспроизведенный лекарственный препарат. Эквивалентность воспроизведенного препарата

референтному обычно доказывают в рамках исследования биоэквивалентности, в котором демонстрируется, что оба лекарственных средства имеют одинаковую скорость и степень абсорбции [16]. Такие исследования призваны подтвердить, что воспроизведенные лекарственные средства обладают той же эффективностью и безопасностью, что и референтный препарат. В настоящей работе исследование биоэквивалентности проводилось для лекарственного препарата «Урсолаб» (производство ЗАО «ЭКОлаб») относительно лекарственного препарата «Урсофальк» («Др. Фальк Фарма ГмБХ», Германия).

Цель настоящего исследования – оценка фармакокинетических параметров биоэквивалентности исследуемого препарата «Урсолаб», суспензия для приема внутрь 250 мг / 5 мл (ЗАО «ЭКОлаб», Россия), и препарата «Урсофальк», суспензия для приема внутрь 250 мг / 5 мл («Др. Фальк Фарма ГмБХ», Германия), у здоровых добровольцев после однократного приема натощак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было спланировано как рандомизированное, открытое, сравнительное, перекрестное, двухпериодное исследование биоэквивалентности у здоровых добровольцев при приеме натощак.

В исследовании определялась концентрация урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови добровольцев после однократного приема натощак дозы в 250 мг (1 мерный стаканчик по 5 мл) каждого из препаратов. Исходя из данных о концентрации урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови, рассчитывались фармакокинетические параметры.

Добровольцы, после подписания письменной формы информированного согласия, обследовались в клиническом центре ООО «Клиника «Бессалар».

Включенные в исследование добровольцы были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. План исследования представлен в табл. 1.

Исследование состояло из скрининга, двух периодов исследования и периода «отмывки». Длительность скрининга – до 10 дней. Длительность каждого периода 4 дня, период «отмывки» – 14 дней. Общая продолжительность исследования для одного добровольца составила не более 28 дней.

В исследование планировалось включение не более 32 здоровых добровольцев. В итоге в исследование был включен 31 здоровый доброволец, из которых прошли все процедуры скрининга, были рандомизированы и завершили исследование в соответствии с протоколом 28 добровольцев.

Исследуемые лекарственные препараты получили 28 добровольцев, из них 21 мужчина и 7 женщин. Средний возраст добровольцев составил $30,82 \pm 6,42$ лет ($M \pm SD$). Средний рост добровольцев равен $175,29 \pm 6,33$ см. Средний вес добровольцев – $72,05 \pm 10,13$ кг.

Отбор крови для определения концентрации урсодезоксихолевой кислоты из кубитального катетера или путем прямой венепункции проводился в периодах приема исследуемых препаратов по графику: до приема препарата будет отобрана проба – 12,0 ч и проба 0 (за 15 мин. до приема препарата), далее через 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 12,0, 24,0, 48,0 и 72,0 ч.

Поскольку урсодезоксихолевая кислота является эндогенным соединением, протоколом предусмотрен забор двух образцов крови за 12 ч и непосредственно перед приемом препарата для оценки эндогенной концентрации.

В настоящем исследовании продолжительность наблюдения за концентрацией действующего вещества составила 72 ч, поскольку такой временной отрезок перекрывает 4 T_{1/2} урсодезоксихолевой кислоты из плазмы

Таблица 1

ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

Этапы исследования/процедуры	Скрининг	Периоды исследования			Финальная оценка
		I	«отмывка»	II	
Длительность периода (дни)	до 10	4	14	4	
Информированное согласие	X				
Критерии включения	X				
Критерии невключения	X	X		X	
Демографические и антропометрические данные	X				
Медицинский анамнез	X				
Физикальный осмотр	X	X		X	X
Лабораторное обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи)	X			X	X
Серология (анализ крови на ВИЧ, сифилис, маркеры гепатитов В и С)	X				
Анализ мочи на беременность	X	X		X	
Тест на наличие алкоголя в выдыхаемом воздухе	X	X		X	
Анализ мочи на психотропные и наркотические вещества, психоактивные лекарственные препараты	X	X		X	
Госпитализация		X		X	
АД, ЧСС, температура тела	X	X		X	X
ЭКГ	X			X	X
Рандомизация		X			
Прием исследуемого лекарственного препарата или лекарственного препарата сравнения		X		X	
Отбор проб крови для ФК		X		X	
Регистрация НЯ/СНЯ		X	X	X	X

крови, величина параметра T1/2 составила около 13–14 ч.

Аналитические процедуры проводились в специализированной аналитической лаборатории.

Аналитическому исследованию подлежали все пробы плазмы крови. Для определения концентрации урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови был разработан и валидирован биоаналитический метод с применением

ВЭЖХ-МС/МС системы Agilent 1260 Infinity с масс-селективным детектором G6125B.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Урсодезоксихолевая кислота всасывалась в кровь со значением T_{max} – 1,5 [1,0; 2,125] часа (Me [Q25; Q75]) для тестируемого препарата «Урсолаб», суспензия для приема внутрь 250 мг / 5 мл (ЗАО «ЭКОлаб», Россия), и 2,0 [1,0; 3,5] для референтного препарата «Урсофальк», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл («Др. Фальк Фарма ГмБХ», Германия). Средняя ($Mean$) максимальная концентрация исследуемых лекарственных препаратов (C_{max}) составила $4184,59 \pm 1974,53$ нг/мл ($Mean \pm SD$) для тестируемого препарата и $4025,77 \pm 1768,49$ нг/мл для референтного лекарственного препарата. Средняя AUC_{0-t} для тестируемого лекарственного препарата составила $16070,7 \pm 7220,96$ ч·нг/мл и $14155,2 \pm 4273,44$ ч·нг/мл

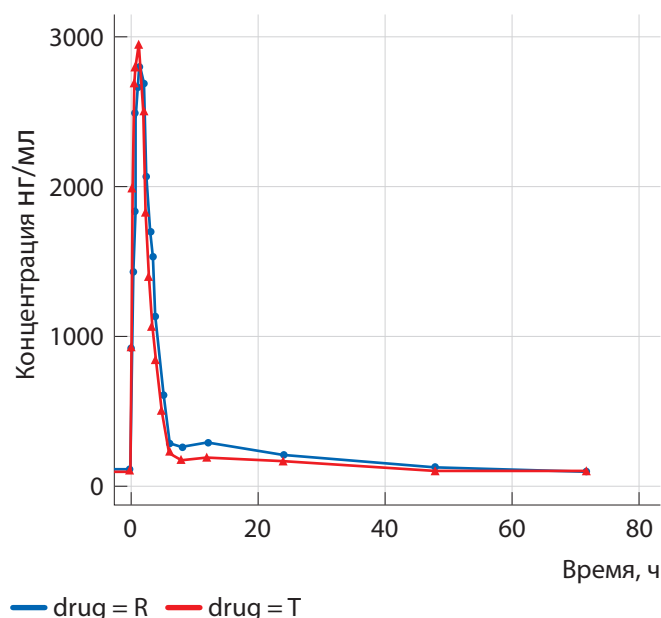


РИС. 1. Усредненные фармакокинетические профили: R – «Урсофальк», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл («Др. Фальк Фарма ГмБХ», Германия); T – «Урсолаб», суспензия для приема внутрь 250 мг / 5 мл (ЗАО «ЭКОлаб», Россия)

для референтного лекарственного препарата. Усредненные фармакокинетические профили изучаемых лекарственных препаратов представлены на рис. 1.

Параметры безопасности включали физикальное и системное обследование, измерения основных показателей жизнедеятельности, клинические лабораторные анализы и контроль нежелательных явлений.

При осмотре после исследования в конце клинической части ни один из участников не высказал каких-либо жалоб и все они были физически здоровы. Основные показатели жизнедеятельности всех участников в процессе исследования явно не менялись. Оценка жизненно важных функций организма (АД, ЧСС) проводилась до приема исследуемого лекарственного препарата или лекарственного препарата сравнения за 12 ч и через 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 12,0, 24,0, 48,0 и 72,0 ч после приема исследуемого лекарственного препарата или лекарственного препарата сравнения. Термометрия проводилась вечером при поступлении добровольца в стационар в начале I периода исследования.

Во время регистрации основных показателей жизнедеятельности каждого участника спрашивали о его самочувствии.

В ходе всего исследования не было отмечено клинически значимых изменений в измеряемых показателях, таких как артериальное давление, частота сердечных сокращений и температура тела.

Биоэквивалентность сравниваемых препаратов была оценена с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов для отношений геометрических средних для AUC_{0-t} (correct) и C_{max} (correct), где AUC_{0-t} (correct) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время», а C_{max} (correct) – величина максимальной концентрации урсодезоксихолевой кислоты в плазме крови с поправкой на эндогенную концентрацию урсодезоксихолевой кислоты.

90%-ный доверительный интервал для отношений геометрических средних для параметра C_{max} составил 88,49–119,37 (LSM T Geo / R Geo = 102,78), для параметра AUC_{0-t} 81,35–106,96 (LSM T Geo / R Geo = 93,28). Указанные доверительные интервалы входят в границы 80,00–125,00%. Согласно протоколу, препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для AUC_{0-t} и C_{max} находятся в пределах 80,00–125,00%. В соответствии с этим тестируемый лекарственный препарат «Урсолаб», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл (ЗАО «ЭКОлаб», Россия), признается биоэквивалентным референтному лекарственному препарату «Урсофальк», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия).

ВЫВОДЫ

В рамках регистрации препарата «Урсолаб» было проведено исследование его биоэквивалентности относительно референтного препарата «Урсофальк» при однократном приеме здоровыми добровольцами натощак. На основании полученных данных можно утверждать, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых исследуемого и референтного препаратов имеют совпадающие формы. Доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений оцениваемых показателей исследуемого и референтного препаратов полностью соответствуют установленным пределам.

Таким образом, выполненное исследование позволяет констатировать биоэквивалентность препарата «Урсолаб», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл (ЗАО «ЭКОлаб», Россия), относительно препарата «Урсофальк», суспензия для приема внутрь, 250 мг / 5 мл («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Селезнева Э.Я., Быстровская Е.В., Орлова Ю.Н. и др. Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни // *Русский медицинский журнал*. – 2015. – №13. – С. 730–737.
2. Ивашкин В.Т. *Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей*. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
3. Ильченко А.А. *Желчнокаменная болезнь*. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
4. Симаненков В.И., Саблин О.А., Лутаенко Е.А., Ильчишина Т.А. *Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты (препарата «Урдокса») при дискинезиях желчевыводящих путей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2010. – №2–3. – С. 23–26.
5. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. *Методические рекомендации по применению урсодезоксихолевой кислоты («Урдокса») у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. Доступно по: <http://medznate.ru/docs/index-35443.html>*.
6. Дранкина О.М. *Заболевания билиарного тракта: новые методы профилактики и лечения // Эффективная фармакотерапия*. – 2011. – №9. – С. 44–49.
7. Петухов В.А. *Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения*. – М.: Веди, 2003. – 128 с.
8. Скворцова Т.Э. *Литолитическая терапия препаратом «Урсофальк» у больных с желчнокаменной болезнью и его влияние на состояние гепатобилиарной системы и микробиоценоз кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2009. – №4. – С. 11–13.
9. Минушкин О.Н. *Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологии // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. – 2008. – №2. – С. 18–24.
10. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. *Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных*

- с билиарным сладжем // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. – №3. – С. 10–12.
11. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2011. – №21. – P. 523–544.
 12. Portincasa P., Ciaula A.D., Bonfrate L., Wang D.Q. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2012. – №3. – P. 7–20.
 13. Bouscarel B., Nussbaum R., Dubner H., Fromm H. The role of sodium in the uptake of ursodeoxycholic acid in isolated hamster hepatocytes // *Hepatology*. – 1995. – №21(1). – P. 145–154.
 14. Day D., Meyer D., Johnson S., Weisbrode S., Thudium D., Rhodes D. Evaluation of total serum bile acids concentration and bile acid profiles in healthy cats after oral administration of ursodeoxycholic acid // *Am.J. Vet. Res.* – 1994. – №55(10). – P. 1474–8.
 15. Raicht R., Cohen B., Sarwal A., TakahasIn M. Ursodeoxycholic acid. Effects on sterol metabolism in rats // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1978. – №531(1). – P. 1–8.
 16. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Ушкалова А.В. Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2016. – №8(3). – С. 82–87.

RESEARCH OF COMPARATIVE PHARMACOKINETICS AND BIOEQUIVALENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID PREPARATIONS

E.V. Glushko¹, S.G. Mardanly², T.A. Koroleva¹

¹ CJSC "EKOLab", Elektrogorsk, Russia

² State Humanitarian and Technological University, Orekhovo-Zuevo, Russia

One of the most common diseases of mankind is cholelithiasis (GSD). Currently, there is only one existing proven on various links of biliary lithogenesis - ursodeoxycholic acid (UDCA). Its therapeutic area is extensive and includes various diseases of the liver and biliary tract. To confirm the efficacy and safety of the drug Ursolab, registered by CJSC EKOLab, the main active ingredient of which is ursodeoxycholic acid, a study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of this drug and the drug Ursofalk (Dr. Falk Pharma GmbH, Germany) was carried out in 28 healthy volunteers.

Keywords: ursodeoxycholic acid (UDCA), bioequivalence, pharmacokinetics, Ursolab, liver and gall bladder diseases

УДК 615.322,542.943

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.71.31.001>

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СБОРА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

М.А. Джавахян, доктор фарм. наук, доцент, главный научный сотрудник экспериментально – технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, ORCID 0000-0003-2673-6203.

Н.Р. Павец, аспирант ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, ORCID 0000-0003-4953-8859.

О.К. Павельева, мл. научный сотрудник экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, ORCID 0000-0002-2397-8920.

В статье освещены вопросы, связанные с состоянием заболеваемости населения сахарным диабетом. Представлена концептуальная модель поддержания гомеостаза глюкозы в процессе приема пищи и после него, предложенная Мухамеджановым Э.К. Дана характеристика растений и механизм действия биологически активных веществ (БАВ), способствующих комплексному воздействию на патологический процесс при лечении сахарного диабета 2-го типа. Среди них: корни и корневища девясила, сем. астровые (*Inula helenium* L., сем. Asteraceae), богатые инулином, который может быть использован в качестве пребиотика для модуляции микробиоты кишечника, что потенциально влияет на гомеостаз глюкозы и липидный профиль; листья брусники обыкновенной, сем. вересковые (*Vaccinium vitis-idaea* L., сем. Ericaceae), содержащие в себе дубильные вещества и арбутин, который в индивидуальном виде является в настоящее время перспективным веществом для борьбы с диабетической нефропатией; плоды шиповника собачьего, сем. розовые (*Rosa canina* L., сем. Rosaceae), обладающие большим набором биологически активных веществ (исследования показали, что плоды

шиповника противодействуют ожирению и диабету); трава пустырника сердечного, сем. яснотковые (*Leonurus cardiaca* L., сем. Lamiaceae), которая богата флавоноидами – рутином, апигенином и др. Рутин снижает всасывание углеводов из тонкого кишечника, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками, защищает островок Лангерганса от дегенерации, увеличивает поглощение глюкозы тканями и подавляет глюконеогенез в печени.

Показана целесообразность использования растительной композиции из корней и корневищ девясила высокого, листьев брусники, плодов шиповника и травы пустырника, которые являются источниками инулина и инулицина, арбутина, витамина С и органических кислот, рутина и апигенина.

Ключевые слова: сахарный диабет, механизм действия, растительное сырье, сбор гипогликемический

Хроническое заболевание, при котором поджелудочная железа вырабатывает недостаточно инсулина или сам организм не в состоянии его использовать, называют диабетом.

В первом случае это сахарный диабет 1-го типа (СД1) и в качестве лечения проводится регулярный ввод инсулина в организм пациента. Во втором случае – 2-го типа (СД2).

Диабетом 2-го типа страдает значительно больше людей, чем первого. Его часто называют «болезнью цивилизации», потому что заболеваемость им с каждым годом растет [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество заболевших возросло с 108 миллионов в 1980 г. до 422 миллионов в 2014-м, а преждевременная смертность в период с 2000-го по 2016 г. возросла на 5%.

Впервые термин «нечувствительность к инсулину» был введен в 1939 году Химсвортом и Керром для определения отсутствия ответа организма на введение инсулина у больных сахарным диабетом. Диабет 2-го типа характеризуется нарушением толерантности к глюкозе, которое вызвано нечувствительностью клеток и тканей организма к инсулину [2]. Инсулинорезистентность может приводить к целому ряду патологических процессов, все вместе это известно как «синдром инсулинорезистентности». В него входят следующие нарушения: ожирение, повышение уровня триглицеридов, артериальная гипертензия, нарушение гликемии натощак, увеличение уровня тромбических и антифибринолитических факторов, нарушение толерантности к глюкозе. Все это в конечном итоге может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям [3].

Один из наиболее популярных путей борьбы с СД2 заключается в снижении гликемии. Гомеостаз глюкозы может поддерживаться за счет авторегуляции ферментов, отвечающих за расщепление глюкозы, но такая регуляция имеет ограниченные возможности. В случае когда ферменты не справляются с поставленной задачей, включаются комплексные механизмы поддержания гомеостаза глюкозы. Концептуальная модель поддержания гомеостаза глюкозы в процессе приема пищи и после него предложена ученым Мухамеджановым Э.К. (рис. 1) [4].

Глюкоза является источником энергии для мозга и клеток крови. Белки выступают в качестве координатора углеводного и жирового обменов при использовании экзогенных и эндогенных пищевых потоков. Избыточные экзогенные пищевые потоки переходят в жиры. Катаболизм глюкозы расходует энергию АТФ на синтез белка. То есть при снижении углеводов в рационе понижается количество энергии, которое выделяется на синтез белка. Если же пища, наоборот, относительно бедна белком и излишне богата углеводами, то снижается синтез белка из-за недостаточного субстратного обеспечения, вследствие чего меньше АТФ выделяется на биосинтез белка и образование АТФ в системе в принципе снижается.

Торможение усвоения глюкозы ведет к накоплению ее в крови, что, в свою очередь, вынуждает поджелудочную железу секретировать больше инсулина, вследствие чего ускоряется сброс углеродного скелета глюкозы в жиры – развивается гиперлипидемия.

В Российской Федерации тактику ведения пациента с сахарным диабетом определили в Консенсусе совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии [5]. В идеальном случае программа лечения долж-



РИС. 1. Модель гомеостаза глюкозы

на включать в себя воздействие в нескольких направлениях, оказывать гипогликемическое, гиполипидемическое действия, предотвращать прогрессирование сосудистых осложнений и т. д. Дело в том, что препараты, оказывающие только сахароснижающее действие, не способны предотвратить развитие осложнений и нормализовать обмен веществ у больных сахарным диабетом. Исходя из этого, можно сделать вывод о необходимости вывода на рынок безопасных и эффективных комплексных препаратов для лечения заболеваний СД 2-го типа.

Среди многочисленных активных субстанций, влияющих на снижение толерантности к глюкозе, необходимо отметить субстанции растительного происхождения, обладающие широким спектром действия и комплексным действием на организм. Помимо этого, они имеют ряд очевидных преимуществ перед синтетическими молекулами: обладают малой токсичностью, что позволяет применять их длительное время без выраженных побочных эффектов, оказывают мягкое действие, сочетаются с лекарственными веществами, усиливая их терапевтический эффект [6].

Модель гомеостаза глюкозы, представленная на рис. 1. демонстрирует влияние экзогенных и эндогенных факторов, некоторыми из которых возможно управлять, включая в фармакотерапию группы веществ, способствующих нормализации процессов усвоения глюкозы и транспорта в клетки, выведения ее из организма и снижения синтеза инсулина из проинсулина.

Так, например, Калмыковым С.А. при разработке сбора для лечения сахарного диабета предложен алгоритм выбора лекарственного растительного сырья для сбора, включающий [6]:

- вещества, способствующие активации гексокиназы, которая необходима для фосфорилирования глюкозы, или вещества, способствующие превращению глюкозы в маннозу и фруктозу, для усвоения которых

не требуется инсулин (например, вещества группы гуанидоизоамиленна);

- вещества, содержащие хром, обеспечивающий транспорт глюкозы в клетки. Он оказывает гиполипидемическое действие, препятствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний;
- вещества, обладающие антиоксидантной активностью. Они защищают β -клетки посредством нейтрализации активных форм кислорода, которые вызывают нарушение в структуре их ДНК, что в итоге приводит к снижению синтеза проинсулина;
- вещества, обладающие мочегонным действием, за счет которого обеспечивается вывод из организма излишков глюкозы, и вещества, улучшающие работу звеньев иммунной системы.

Перспективными объектами, обладающими вышеперечисленными свойствами, а также имеющими обширную отечественную сырьевую базу, являются следующие растения: пустырник сердечный, сем. яснотковые (*Leonurus cardiaca* L., сем. Lamiaceae), брусника обыкновенная, сем. вересковые (*Vaccinium vitis-idaea* L., сем. Ericaceae), девясил высокий, сем. астровые (*Inulae helenium* L., сем. Asteraceae), шиповник собачий, сем. розовые (*Rosae canina* L., сем. Rosaceae).

Корни и корневища девясила высокого богаты инулином (до 44%), инулицином (рис. 2), а также полисахаридами, например псевдоинулином, кроме того, в экстрактах обнаружены сапонины, смолы, камеди [7].

Инулин является ферментируемым неперевариваемым углеводом, и его влияние на липидный профиль и уровень глюкозы давно изучается [8]. Инулин имеет длинную цепь из полимерных остатков ($n=10-60$), что позволяет ему оставаться в организме человека и оказывать на него положительное влияние более длительное время, пока он не дойдет до толстой кишки [9]. В последние годы появляется все больше доказательств

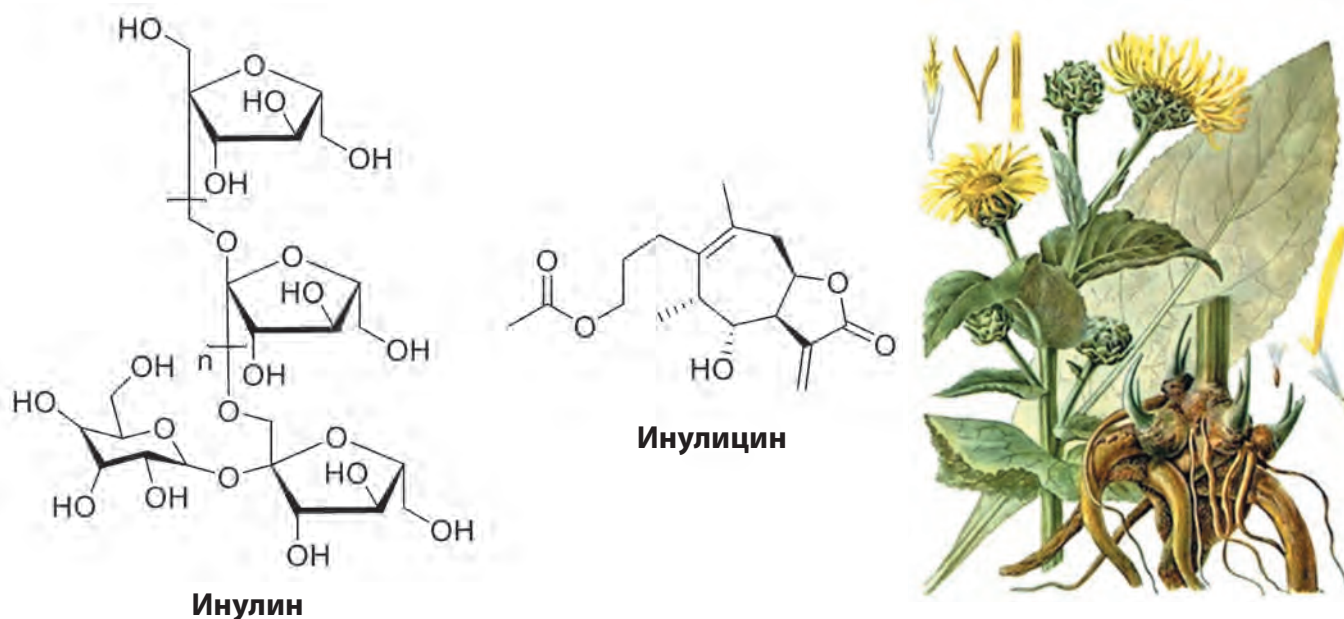


РИС. 2. Структурные формулы инулина и инулицина и строение девясила высокого

того, что микробиота кишечника играет решающую роль в развитии воспалений и метаболических нарушений, таких как ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа [10,11]. Инулин может быть использован в качестве пребиотика для модуляции микробиоты кишечника, что потенциально влияет на гомеостаз глюкозы и липидный профиль за счет баланса гормонов сытости, регуляции липидного синтеза и снижение инсулинорезистентности [12]. В исследованиях ученых Дехгана П. и Бейлота М., направленных на изучение влияния инулина на состояние людей с ожирением или СД2, наблюдалось значительное снижение общего холестерина в плазме в течение 6–8 недель лечения инулином по сравнению с контрольной группой [13,14]. Кроме того, анализ подгрупп по типам фруктозанов инулинового типа показал, что потребление только инулина без дополнительных добавок других полисахаридов улучшило липидный профиль и снизило общий холестерин. Механизм действия инулиноподобных фруктозанов на метаболизм глюкозы и липидов остается неясным. Был предложен ряд механизмов, касающихся влияния инулина на снижение уровня холестерина. Один из них рассматривался в качестве

возможного пути снижения абсорбции холестерина через эпителиальные клетки кишечника [15]. Инулин – это растворимое и вязкое соединение, которое увеличивает толщину неперемешиваемого слоя тонкой кишки, таким образом ингибируя абсорбцию холестерина [16]. Инулин не связывается с желчной кислотой в верхнем пищеварительном тракте, тем не менее он может помочь желчной кислоте взаимодействовать с бактериями или нерастворимыми соединениями, такими как фосфат кальция, за счет снижения рН слепой кишки [17]. В результате повышенной экскреции желчных кислот с калом увеличивается использование холестерина для восстановления желчной кислоты в печени, что, в свою очередь, снижает концентрацию холестерина в ней.

Другой потенциальный механизм действия заключается в том, что изменения в составе микробиоты кишечника после поступления короткоцепочечных инулиноподобных фруктозанов приводят к улучшению метаболизма глюкозы и липидов и снижают уровень липополисахаридов в плазме, как показано на примере мышей [18]. В толстой кишке инулин расщепляется микробиотой кишечника на короткие остатки жирных кислот, такие как ацетат, пропионат

и бутират [19]. Как правило, пропионат и бутират метаболизируются в толстой кишке и печени, что в основном влияет на местные функции кишечника и печени. Они также вызывают глюконеогенез и симпатическую активность в кишечнике, что улучшает гомеостаз глюкозы. Кроме того, циркулирующий ацетат может поглощаться мозгом и впоследствии регулировать чувство насыщения посредством центрального гомеостатического механизма [20,21]. А бутират подавляет синтез холестерина в печени за счет подавления в ней липогенных генов и обеспечивает энергией эпителиальные клетки толстой кишки человека [22,23].

Корни и корневища девясила могут служить источником инулина как в составе сбора, так и в результате экстракции.

Листья брусники обыкновенной содержат дубильные вещества и арбутин (рис. 3) – гликозид фенольного типа [24].

Арбутин в индивидуальном виде является в настоящее время перспективным веществом для борьбы с диабетической нефропатией. Диабетическая нефропатия – осложнение у больных сахарным диабетом, которое в 80% случаев приводит к почечной недостаточности [25,26]. В последнее время в терапии диабетической нефропатии делается упор на контроль сахара в крови, регулирование

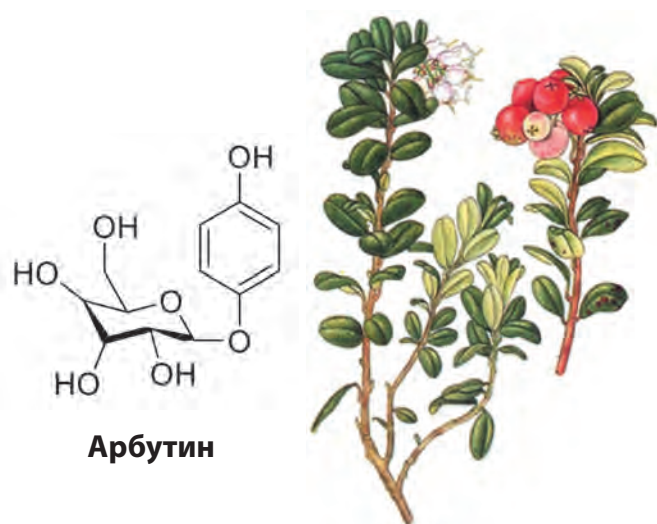


РИС. 3. Структурная формула арбутина и строение брусники обыкновенной

липидов крови, соблюдение диеты [27]. Соблюдение рекомендаций врача позволяет замедлить развитие болезни, но в долгосрочной перспективе она все равно приводит к неприятным последствиям. Одним из таких последствий является трубчатый некроз – смерть трубчатых эпителиальных клеток, образующих почечные канальцы. Повреждение канальцев протекает особенно активно в среде с высоким содержанием глюкозы [28]. Было показано, что арбутин ингибирует индуцированный повышенным содержанием глюкозы апоптоз трубчатых эпителиальных клеток.

Помимо этого, Юрица К. с коллегами исследовали роль арбутина в лимфоцитах периферической крови человека и обнаружили, что арбутин может ингибировать пролиферацию лимфоцитов [29]. В исследованиях Zhang В. подтверждено бактерицидное [30], противовоспалительное [31] и антигликационное действие арбутина *in vitro*.

В работе Фарзанеги с соавторами приведены данные по изучению влияния арбутина на защиту сердечной ткани у экспериментальных животных с индуцированным диабетом окислительным стрессом [32]. Антиоксидантная активность арбутина может снизить риск возникновения СД2 за счет улучшения защиты от окислительного стресса [33,34].

Плоды шиповника собачьего обладают большим набором биологически активных веществ. Он известен самым большим содержанием витамина С по сравнению с другими растениями и является источником органических кислот. Помимо этого, в его составе можно найти каротиноиды, витамины Р, В1, К, Е, полифенольные вещества, флавоноиды, катехины, антоцианы, дубильные вещества и хлорофиллы. Процентное содержание тех или иных веществ зависит от почвы, сезона и даже от высоты произрастания кустарника над уровнем моря. Плоды шиповника содержат витамин С, лимонную кислоту, яблочную кислоту (рис. 4) [35,36].

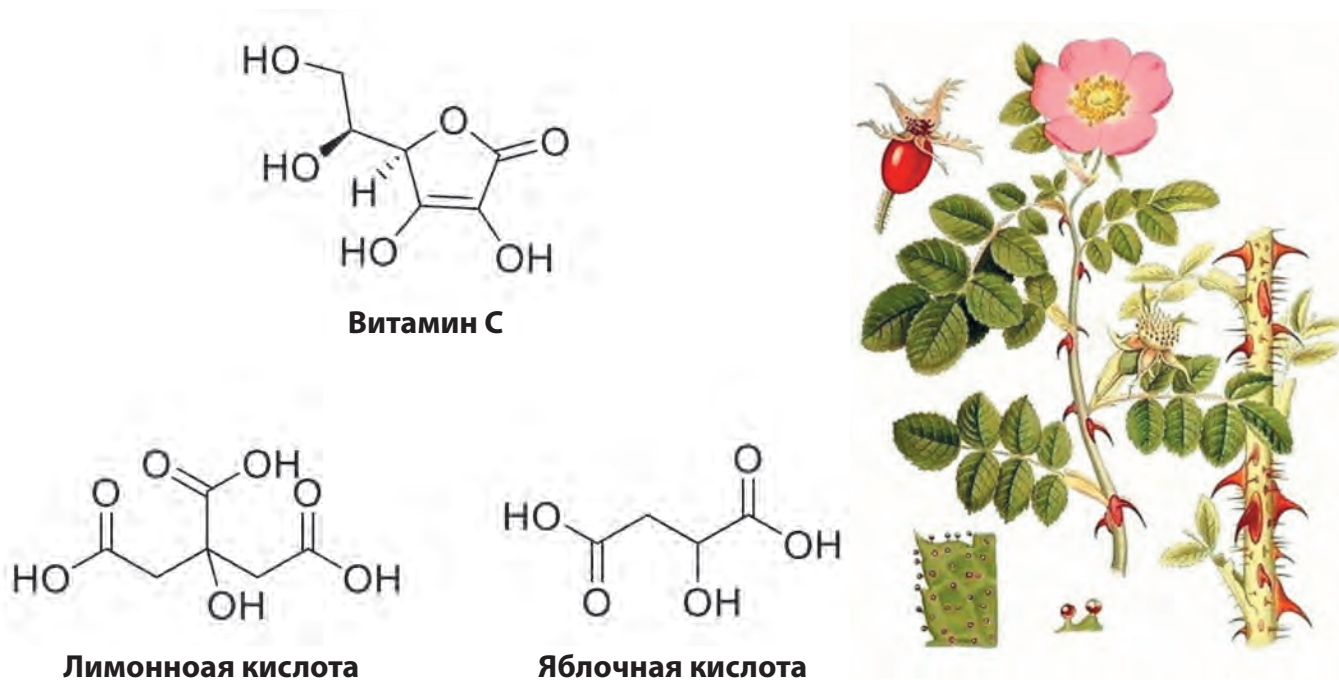


РИС. 4. Структурные формулы витамина С, лимонной кислоты, яблочной кислоты и строение шиповника

В течение последнего десятилетия противовоспалительные свойства шиповника были документально подтверждены в нескольких исследованиях, и его успешно использовали для облегчения симптомов у пациентов, страдающих остеоартритом, ревматоидным артритом и болями в пояснице [37–41]. Два независимых исследования, проведенные на двух разных линиях мышей, показали, что плоды шиповника противодействуют ожирению и диабету. В одном из них [42] мышам вводили ацетоновый экстракт плодов и семян шиповника, что способствовало предотвращению набора массы у мышей, не соблюдающих диету. В другом использовали линию мышей, имитирующих ожирение и инсулинорезистентность человека. В ходе исследования им вводили порошок из плодов шиповника, что позволило остановить набор массы и снизить инсулинорезистентность [43]. Механизм снижения уровня холестерина в плазме установить не удалось, наблюдалось снижение уровня холестерина и в плазме, и в печени, хотя зафиксировано, что влияния на биосинтез холестерина нет. Впоследствии эта же группа ученых провела исследование на людях с це-

люю изучить метаболические эффекты приема шиповника [44]. В результате ежедневного употребления плодов шиповника наблюдалось значительное снижение уровня холестерина, но в отличие от крыс не наблюдалось влияния на массу тела, толерантность к глюкозе и маркеры воспаления.

Трава пустырника сердечного богата флавоноидами: рутином, апигенином (рис. 5) и другими [45].

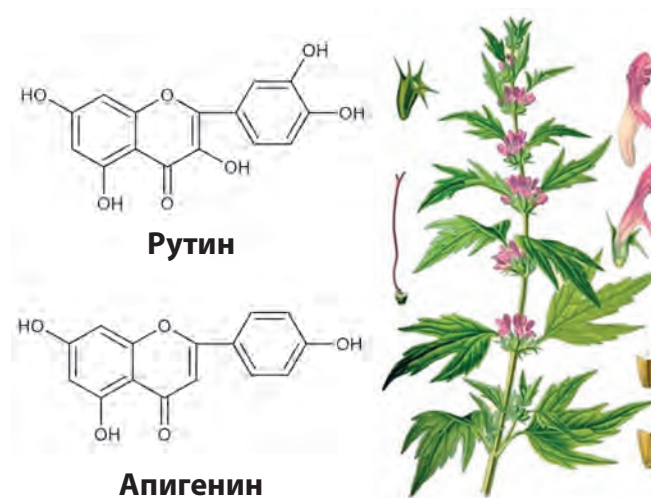


РИС. 5. Структурные формулы рутина, апигенина и строение травы пустырника

Данные указывают на то, что переносчики глюкозы играют ключевую роль в абсорбции сахара, что делает их привлекательными мишенями для открытия противодиабетических средств [46,47]. Глюкоза является гидрофильным соединением и не может проходить через липидный барьер путем пассивной диффузии, поэтому для ее транспорта в цитозоль требуются специфические белки-носители. Тонкий кишечник и почки экспрессируют несколько изоформ переносчиков глюкозы, таких как GLUT1, GLUT2, GLUT5 и Na⁺-зависимый переносчик глюкозы 1 (SGLT1). Следовательно, новые стратегии профилактики и лечения сахарного диабета и ожирения могут быть достигнуты за счет снижения всасывания глюкозы путем ингибирования этих переносчиков глюкозы в кишечнике или за счет стимулирования почечной гликозурии.

Было проведено исследование, посвященное изучению влияния флавоноидов на транспорт глюкозы посредством SGLT1 человека [48]. Различные подклассы флавоноидов (флавоны, изофлавоны, флавонолы, флаваноны) были исследованы путем измерения транспорта глюкозы в ооцитах, экспрессирующих SGLT1 человека. В результате апигенин показал хорошую активность.

Диабетическая кардиомиопатия – самостоятельная ишемическая болезнь сердца, развивающаяся у диабетиков, характеризуется изменениями структуры и функции миокарда. Было показано [49], что рутин защищает и улучшает дисфункцию миокарда, предотвращая окислительный стресс, апоптоз и воспаление в сердцах диабетических крыс. Рутин может защитить печень при диабете, облегчая воспаление, стеатоз, фиброз, он способствует передаче сигнала по сигнальному пути инсулина в печени и пролиферации гепатоцитов [50].

Рутин снижает всасывание углеводов из тонкого кишечника, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками, защищает островки Лангерганса от дегенерации, увеличивает

поглощение глюкозы тканями и подавляет глюконеогенез в печени [51].

Рутин снижает всасывание глюкозы из тонкого кишечника за счет ингибирования α -глюкозидазы и α -амилазы, участвующих в переваривании углеводов. Подавление всасывания глюкозы в кишечнике предотвращает резкое повышение уровня глюкозы в крови после приема пищи. Снижение уровня глюкозы в крови также может быть достигнуто за счет стимуляции секреции инсулина бета-клетками и увеличения поглощения глюкозы тканями. В изолированных островках поджелудочной железы крыс рутин значительно увеличивает секрецию инсулина. В бета-клетках крыс рутин увеличивал индуцированную глюкозой секрецию инсулина и сохранял чувствительность к глюкозе в условиях высокого уровня глюкозы. Рутин также показал роль миметика инсулина в камбаловидной мышце крыс и мышцах диафрагмы. Он стимулировал транспорт глюкозы в мышцы за счет активации синтеза и транслокации переносчика GLUT-4. Рутин также увеличивает экспрессию PPAR γ , что улучшает инсулинорезистентность и поглощение глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани.

Гистопатологические исследования *in vitro* на крысах с диабетом показали, что рутин улучшает гистоархитектуру островков Лангерганса. Обработка крыс с СТЗ-индуцированным диабетом 50 мг/кг и 100 мг/кг рутина предотвращала уменьшение поджелудочной железы в размере и сокращение количества островков. Также было показано, что рутин подавляет глюколипотоксичность в бета-клетках поджелудочной железы крыс посредством активации субстрата-2 рецептора инсулина и передачи сигналов AMP-активируемой протеинкиназы.

ВЫВОДЫ

В результате анализа данных литературы показана целесообразность комплексного

использования пустырника сердечного, сем. яснотковые (*Leonurus cardiaca* L., сем. Lamiaceae), брусники обыкновенной, сем. вересковые (*Vaccinium Vitis-idaea* L., сем. Ericaceae), девясила высокого, сем. астровые (*Inula helenium* L., сем. Asteraceae), шиповника собачьего, сем. розовые (*Rosa canina* L., сем. Rosaceae) – как богатых источников биологически активных веществ, которые являются активными участниками биохимических процессов, направленных на противодействие механизму патологического процесса при заболевании сахарным диабетом 2-го типа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Feudtner C. *Diabetes: the sweet irony of modern technology* // *Bulletin of the World Health Organization*. 2011; 89(2): 90–91. DOI: 10.2471/BLT.11.040211.
2. Himsworth H.P., Kerr R.B. *Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus* // *Clinical Science*. 1939; 4: 119–152.
3. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R. A., Heine R.J., Henry R.R., Pratley R., et al. *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care* // *Diabetes care*. 2007; 30(3): 753–759. DOI: 10.2337/dc07-9920.
4. Мухамеджанов Э.К. *Сахарный диабет 2-го типа: новые стороны патогенеза заболевания* // *Сахарный диабет*. 2013; 4: 49–51.
5. Аметов А.С. *Современные подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа и его осложнений* // *Проблемы эндокринологии*. 2012; 58(3): 61–64.
6. Калмыков С., Калмыкова Ю. *Характеристика лекарственных растений, применяемых в фитотерапии сахарного диабета 2-го типа* // *Слобжанский научно-спортивный вестник*. 2016(3): 53–58.
7. Afemei M.G. E., Boz I., Toma C., Zamfirache M.M. *Aspectes regarding the qualitative and quantitative phytochemical analysis of the inula helenium L. species* // *Vegetal Biology*. 2012; 58(1): 29–34.
8. Liu F., Prabhakar M., Ju J., Long H., Zhou H.W. *Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 71(1): 9–20. DOI: 10.1038/ejcn.2016.156.
9. Liu T.-W., Cephas K.D., Holscher H.D., Kerr K.R., Mangian H.F., Tappenden K.A., et al. *Nondigestible Fructans Alter Gastrointestinal Barrier Function, Gene Expression, Histomorphology, and the Microbiota Profiles of Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice* // *The Journal of Nutrition*. 2016; 146(5): 949–956. DOI: 10.3945/jn.115.227504.
10. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I., Bergström G., Behre C.J., Fagerberg B., et al. *Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control* // *Nature*. 2013; 498(7452): 99–103. DOI: 10.1038/nature12198.
11. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., et al. *Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice*. 2008; 57(6):1470–1481. DOI: 10.2337/db07–1403.
12. Roberfroid M., Gibson G.R., Hoyles L., McCartney A. L., Rastall R., Rowland I., et al. *Prebiotic effects: metabolic and health benefits* // *The British journal of nutrition*. 2010; 104 Suppl. 2: 1–63. DOI: 10.1017/S0007114510003363.
13. Dehghan P., Gargari B.P., Jafar-Abadi M.A., Aliasgharzadeh A. *Inulin controls inflammation and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized-controlled clinical trial* // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2014; 65(1): 117–123. DOI: 10.3109/09637486.2013.836738.
14. Beylot M. *Effects of inulin-type fructans on lipid metabolism in man and in animal models* // *British Journal of Nutrition*. 2005; 93(S1): 163–168. DOI: 10.1079/bjn20041339.
15. Ooi L.G., Liong M.T. *Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo*

- and *in vitro* findings. *International journal of molecular sciences*. 2010; 11(6): 2499–2522. DOI: 10.3390/ijms11062499.
16. Dikeman C.L., Murphy M.R., Fahey G.C., Jr. Dietary Fibers Affect Viscosity of Solutions and Simulated Human Gastric and Small Intestinal Digesta // *The Journal of Nutrition*. 2006; 136(4): 913–919. DOI: 10.1093/jn/136.4.913.
 17. Levrat M.-A., Rémésy C., Demigné C. High Propionic Acid Fermentations and Mineral Accumulation in the Cecum of Rats Adapted to Different Levels of Inulin // *The Journal of Nutrition*. 1991; 121(11): 1730–1737. DOI: 10.1093/jn/121.11.1730.
 18. Delzenne N.M., Daubioul C., Neyrinck A., Lasa M., Taper H.S. Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in animals: review of biochemical events and future prospects // *Br.J. Nutr.* 2002; 87 Suppl. 2: 255–259. DOI: 10.1079/BJNBJN/2002545.
 19. Wolever T.M., Brighenti F., Royall D., Jenkins A.L., Jenkins D.J. Effect of rectal infusion of short chain fatty acids in human subjects // *Am.J. Gastroenterol.* 1989; 84(9): 1027–1033.
 20. Kimura I., Inoue D., Maeda T., Hara T., Ichimura A., Miyauchi S., et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). 2011; 108(19): 8030–8035. DOI: 10.1073/pnas.1016088108.
 21. Gérard C., Vidal H. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control // *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10(29).
 22. Rossi M., Corradini C., Amaretti A., Nicolini M., Pompei A., Zanoni S., et al. Fermentation of fructooligosaccharides and inulin by bifidobacteria: a comparative study of pure and fecal cultures // *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71(10): 6150–6158. DOI: 10.1128/AEM.71.10.6150-6158.2005.
 23. Trautwein E.A., Rieckhoff Dr., Erbersdobler H.F. Dietary Inulin Lowers Plasma Cholesterol and Triacylglycerol and Alters Biliary Bile Acid Profile in Hamsters // *The Journal of Nutrition*. 1998; 128(11): 1937–1943.
 24. Сафронова И.В., Гайдуль К.В., Козлов В.А. Особенности химического состава брусники обыкновенной и перспективы ее применения в медицине и здоровом питании // *Инновации и продовольственная безопасность*. 2015; 4: 63–73.
 25. Ma Z.-J., Sun P., Guo G., Zhang R., Chen L.-M. Association of the HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Alleles in Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy in the Han Ethnicity of China // *Journal of Diabetes Research*. 2013; 2013: 452537. DOI: 10.1155/2013/452537.
 26. Senthilkumar G. P., Anithalekshmi M. S., Yasir M., Parameswaran S., Packirisamy Rm., Bobby Z. Role of omentin 1 and IL-6 in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018; 12(1): 23–26. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.08.005.
 27. Lv M., Chen Z., Hu G., Li Q. Therapeutic strategies of diabetic nephropathy: recent progress and future perspectives // *Drug Discov. Today*. 2015; 20(3): 332–346. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.10.007.
 28. Lv L., Zhang J., Tian F., Li X., Li D., Yu X. Arbutin protects HK-2 cells against high glucose-induced apoptosis and autophagy by up-regulating microRNA-27a // *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019; 47(1): 2940–2947. DOI: 10.1080/21691401.2019.1640231.
 29. Jurica K., Brčić Karačonji I., Mikolić A., Milojković-Opsenica D., Benković V, Kopjar N. In vitro safety assessment of the strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) water leaf extract and arbutin in human peripheral blood lymphocytes // *Cytotechnology*. 2018; 70(4): 1261–1278. DOI: 10.1007/s10616-018-0218-4.
 30. Jurica K., Gobin I., Kremer D., Čepo D.V., Grubešić R.J., Karačonji I.B., et al. Arbutin and its metabolite hydroquinone as the main factors in the antimicrobial effect of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) leaves // *Journal of*

- Herbal Medicine*. 2017; 8: 17–23. DOI: 10.1016/j.hermed.2017.03.006.
31. Zhang B., Zeng M., Li B., Wang Y., Kan Y., Wang S., et al. Inhibition of oxidative stress and autophagy by arbutin in lipopolysaccharide-induced myocardial injury. 2019; 15(63): 507–513. DOI: 10.4103/pm.pm_552_18.
 32. Farzanegi P., Habibian M., Anvari S.M. Effect of swimming training and arbutin supplement on cardiac antioxidant enzymes and oxidative stress in diabetic rats // *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2015; 17(3): 39–44.
 33. Bang S.-H., Han S.-J., Kim D.-H.. Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2008; 7(3): 189–193. DOI: 10.1111/j.1473–2165.2008.00387.x.
 34. Guo X.-f., Yang B., Tang J., Jiang J.-J., Li D. Apple and pear consumption and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Food & Function*. 2017; 8(3): 927–934. DOI: 10.1039/c6fo01378c.
 35. Mihaylova D., Vrancheva R., Petkova N., Ognyanov M., Desseva I., Ivanov I., et al. Carotenoids, tocopherols, organic acids, carbohydrate and mineral content in different medicinal plant extracts // *J. Zeitschrift für Naturforschung C*. 2018; 73(11–12): 439–448. DOI: 10.1515/znc-2018–0057.
 36. Kostik V.B. B. Bioactive compounds of *Rosa canina* L. biotypes from spontaneous flora of Republic of Macedonia. 2nd International Conference on Natural Products Utilization and safety. 2015: 25.
 37. Kharazmi A., Winther K. Rose hip inhibits chemotaxis and chemiluminescence of human peripheral blood neutrophils in vitro and reduces certain inflammatory parameters in vivo // *InflammoPharmacology*. 1999; 7(4): 377–386. DOI: 10.1007/s10787-999-0031-y.
 38. Winther K., Apel K., Thamsborg G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2005; 34(4): 302–308. DOI: 10.1080/03009740510018624.
 39. Winther K., Rein E., Kharazmi A. The anti-inflammatory properties of rose-hip // *InflammoPharmacology*. 1999; 7(1): 63–68. DOI: 10.1007/s10787-999-0026–8.
 40. Jäger A.K., Eldeen I.M. S., van Staden J. COX-1 and -2 activity of rose hip // *Phytotherapy Research*. 2007; 21(12): 1251–1252. DOI: 10.1002/ptr.2236.
 41. Willich S.N., Rossnagel K., Roll S., Wagner A., Mune O., Erlendson J., et al. Rose hip herbal remedy in patients with rheumatoid arthritis – a randomised controlled trial // *Phytomedicine*. 2010; 17(2): 87–93. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.09.003.
 42. Ninomiya K., Matsuda H., Kubo M., Morikawa T., Nishida N., Yoshikawa M. Potent anti-obese principle from *Rosa canina*: Structural requirements and mode of action of trans-tiliroside // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007; 17(11): 3059–3064. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.03.051.
 43. Andersson U., Henriksson E., Ström K., Alenfall J., Göransson O., Holm C. Rose hip exerts antidiabetic effects via a mechanism involving down-regulation of the hepatic lipogenic program // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010; 300(1): 111–121. DOI: 10.1152/ajpendo.00268.2010.
 44. Andersson U., Berger K., Högberg A., Landin-Olsson M., Holm C. Effects of rose hip intake on risk markers of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a randomized, double-blind, cross-over investigation in obese persons // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 66(5): 585–590. DOI: 10.1038/ejcn.2011.203.
 45. Wojtyniak K., Szymański M., Matławska I. *Leonurus cardiaca* L. (Motherwort): A Review of its Phytochemistry and Pharmacology. 2013; 27(8): 1115–1120. DOI: 10.1002/ptr.4850.
 46. Kellett G., Brot-Laroche E. Apical GLUT2: A Major Pathway of Intestinal Sugar Absorption //

- Diabetes*. 2005; 54: 3056–3062. DOI: 10.2337/diabetes.54.10.3056.
47. Sato S., Takeo J., Aoyama C., Kawahara H. Na⁺-Glucose cotransporter (SGLT) inhibitory flavonoids from the roots of *Sophora flavescens* // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007; 15(10): 3445–3449. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.03.011.
48. Kottra G., Daniel H. Flavonoid Glycosides Are Not Transported by the Human Na⁺/Glucose Transporter When Expressed in *Xenopus laevis* Oocytes, but Effectively Inhibit Electrogenic Glucose Uptake // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007; 322(2): 829–835. DOI: 10.1124/jpet.107.124040.
49. Wang Y.B., Ge Z.M., Kang W.Q., Lian Z.X., Yao J., Zhou C.Y. Rutin alleviates diabetic cardiomyopathy in a rat model of type 2 diabetes // *Exp. Ther. Med*. 2015; 9(2): 451–455. DOI: 10.3892/etm.2014.2090.
50. Liang W., Zhang D., Kang J., Meng X., Yang J., Yang L., et al. Protective effects of rutin on liver injury in type 2 diabetic db/db mice // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 107: 721–728. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.046.
51. Ghorbani A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 96: 305–312. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.001.

THEORETICAL JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS FOR THE CREATION OF A COLLECTION INTENDED FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

M.A. Javakhyan, N.R. Pavets, O.K. Pavelieva

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

*The article highlights the issues related to the state of morbidity of the population with diabetes mellitus. A conceptual model of maintaining glucose homeostasis during and after meals, proposed by Mukhamedzhanov E.K., is presented. The characteristics of plants and the mechanism of action of biologically active substances (BAS) that contribute to a complex effect on the pathological process in the treatment of type 2 diabetes mellitus are given. Among them: roots and rhizomes of elecampane (*Inula helenium* L., family Asteraceae), rich in inulin, which can be used as a prebiotic to modulate the gut microbiota, potentially affecting glucose homeostasis and lipid profile; leaves of common lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L., family Ericaceae) they contain tannins and arbutin, which in its individual form is currently a promising substance for the fight against diabetic nephropathy; dog rose fruits (*Rosa canina* L., family Rosaceae) have a large set of biologically active substances, studies have shown that rosehip fruits counteract obesity and diabetes; motherwort herb (*Leonurus cardiaca* L., family Lamiaceae) it is rich in flavonoids – rutin, apigenin and others. Rutin reduces the absorption of carbohydrates from the small intestine, stimulates the secretion of insulin by beta cells, protects the islet of Langerhans from degeneration, increases the absorption of glucose by tissues and suppresses gluconeogenesis in the liver.*

The expediency of using a plant composition from the roots and rhizomes of high-grade elecampane, lingonberry leaves, rosehip fruits and motherwort grass, which are sources of inulin and inulicin, arbutin, vitamin C and organic acids, rutin and apigenin, is shown.

Keywords: diabetes mellitus, mechanism of action, vegetable raw materials, hypoglycemic collection



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

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

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

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

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

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



Generium
Pharmaceutical

*Рекомбинантные
технологии
для полноценной
жизни*



Октофактор

Мороктоког альфа

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

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

Вспомогательные вещества, мг:

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

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

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

Характеристика препарата:

Активное вещество препарата – рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII продуцируется модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка CHO 2H5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

Показания к применению:

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

Противопоказания:

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

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

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



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер: ЛП-002662.

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

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

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

Вспомогательные Вещества, мг:

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

250 МЕ эквивалентны 1 мг rFIX.

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

Показания к применению

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

Противопоказания к применению

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

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

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



ГЛУАЗИМ®
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

 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.

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



ЛП-002281-221013



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

 **Sirturo™**



Generium

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

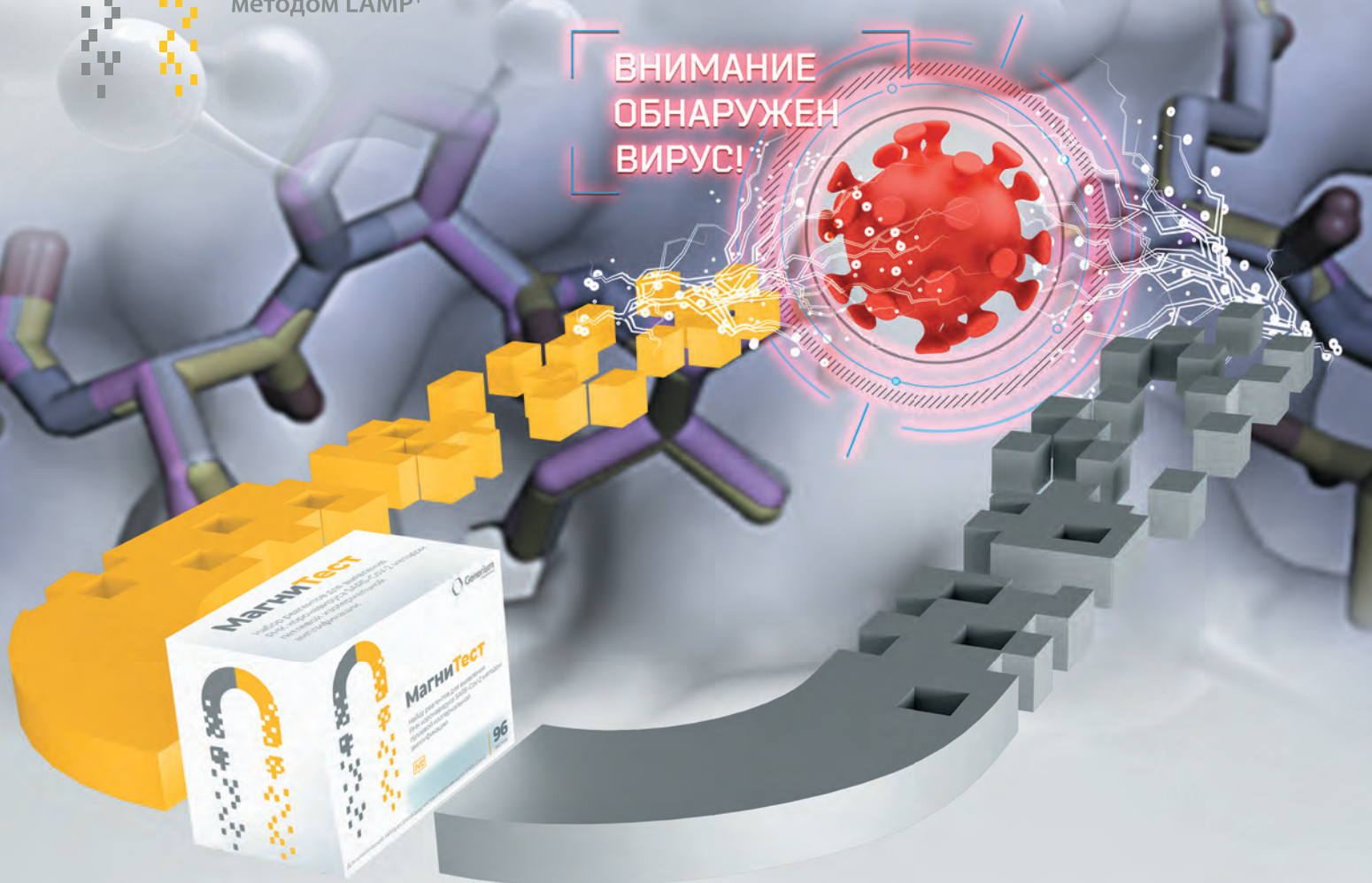




МагниТест

Набор реагентов для качественного выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом LAMP¹

ВНИМАНИЕ
ОБНАРУЖЕН
ВИРУС!



МЕТОД LAMP

Проведение реакции при постоянной температуре 60-65°C, совмещение с обратной транскрипцией благодаря использованию фермента Bst-полимеразы

Способствуют сокращению времени анализа²

МАГНИТНЫЕ ЧАСТИЦЫ

Лизирование вируса и осаждение РНК на магнитных частицах³

Может способствовать снижению количества ложноотрицательных результатов³

1. LAMP - Loop mediated isothermal amplification (англ.) - петлевая изотермическая амплификация. 2. Augustine, R.; Hasan, A.; Das, S.; Ahmed, R.; Mori, Y.; Notomi, T.; Kevadiya, B.D.; Thakor, A.S. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP): A Rapid, Sensitive, Specific, and Cost-Effective Point-of-Care Test for Coronaviruses in the Context of COVID-19 Pandemic. *Biology* 2020, 9, 182. <https://doi.org/10.3390/biology9080182> (Августин, Р.; Хасан, А.; Дас, С.; Ахмед, Р.; Мори, Ю.; Нотомити, Т.; Кевадия, Б.Д.; Такор А. Петлевая изотермическая амплификация (LAMP): быстрый, чувствительный, специфический и экономичный тест для выявления коронавируса в контексте пандемии COVID-19. *Биология* 2020, 9, 182.) 3. Инструкция по применению медицинского изделия для диагностики in vitro «Набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом петлевой изотермической амплификации «МагниТест» по ТУ 21.20.23-096-26329720-2020 4. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, Hase T. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jun 15;28(12):E63. doi: 10.1093/nar/28.12.e63. PMID: 10871386; PMCID: PMC102748. (Нотомити Т, Окаяма Х, Масубучи Х, Йонекава Т, Ватанабе К, Амино Н, Хэйз Т. Петлевая изотермическая амплификация ДНК. *Нуклеик Эйсид Ресерч.* 2000 15 июня; 28 (12): E63.)

Информация предназначена для медицинских специалистов. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по применению.

АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, п. Вольгинский, ул. Заводская, строение 273.

РУ №РЗН 2021/14279 от 12 мая 2021 года



КАК ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РС? УВИДЕТЬ ПЕРЕМЕНЫ РАНЬШЕ



Средний возраст пациентов
с признаками перехода в ВПРС составил 38 лет^{3*}

**НАЧНИТЕ ДИАЛОГ О ПРОГРЕССИИ.
ВЫЯВИТЕ РАНЬШЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ
И КОГНИТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ,
ЧТОБЫ ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ^{1,2,4}**

References: 1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. 2. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2016;263(6):1053-1065. 3. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: insights from a 10-year observational study. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158978. doi:10.1371/journal.pone.0158978. 4. Gross HJ, Watson C. Characteristics, burden of illness, and physical functioning of patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a cross-sectional US survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1349-1357.

* Из наблюдательного исследования с участием 793 пациентов с РС, из которых 593 получали ПИТРС

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
РС – рассеянный склероз
ВПРС – вторично прогрессирующий рассеянный склероз
PPC – ремиттирующе-рецидивирующий рассеянный склероз

РЕКЛАМА

Представленное изображение
не является реальной фотографией пациента

 NOVARTIS

000 «Новартис Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр., д. 70.
Тел. (495) 967-12-70, факс: (495) 967-12-68, www.novartis.ru

184374/NS/ALL/03.21/0

Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических
выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

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

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

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

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

ПРИШЛО ВРЕМЯ ПРЕПАРАТА

КАЙЕНДРА
(сипонимод)

КАЙЕНДРА® – ПЕРВЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРИ ВПРС¹

Значительно снижен риск прогрессирования инвалидизации:
данные российской субпопуляции международного
многоцентрового исследования EXPAND²

↓ **на 54%**
В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕС.²



Снижение риска
когнитивных
ухудшений
на **25%**³

↓ **на 67%**
В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕС.²



Снижение атрофии
серого вещества
головного мозга**
на **63%**³



Снижение
общего объема
T2 очагов на МРТ
на **79%**³



Подтвержденный
профиль
безопасности⁴

+4,3
ГОДА

Без инвалидного
кресла у пациентов
с ВПРС⁵



ВПРС - вторично-прогрессирующий рассеянный склероз **В популяции анализа по протоколу соответствующие значения составили 0,01 относительно -0,60 (снижение на 100%, p<0,0001) и -0,39 относительно -1,04

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ препарата КАЙЕНДРА (МНН: Сипонимод), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,25 мг, 2 мг. **Примечание.** Перед применением внимательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Кайендра. Показаниям применению. Показан для лечения взрослых пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. Способ применения и дозы. Перед началом терапии необходимо определить генотип CYP2C9. Препарат Кайендра противопоказан у пациентов с генотипом CYP2C9*3. Лечение начинают с фазы титрации продолжительностью 5 дней. Препарат принимают один раз в сутки утром. В 1 и 2 дни: 0,25 мг. В 3 день: 0,5 мг. В 4 день: 0,75 мг. В 5 день: 1,25 мг. Прием поддерживающей дозы начинают на 6 день. Рекомендованная поддерживающая доза — 2 мг один раз в сутки, независимо от приема пищи. Особые группы пациентов: поддерживающая доза для пациентов с генотипом CYP2C9*2/3 или *1/3 — 1 мг один раз в сутки. Не требуется коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени, с нарушением функции почек, а также у пациентов пожилого возраста (от 65 лет и старше). Противопоказания. Повышенная чувствительность к активному веществу или арахису, сое или другим вспомогательным веществам. Синдром иммунодефицита. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия или криптококковый менингит в анамнезе. Активные злокачественные заболевания. Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Наличие в анамнезе в течение предшествующих 6 месяцев предшествующих 6 месяцев инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта / транзиторной ишемической атаки, сердечной недостаточности в стадии декомпенсации (требующей стационарной терапии) или сердечной недостаточности класса III / IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (см. раздел «Особые указания»). Атриовентрикулярная блокада II и III степени типа Мобити II, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла в анамнезе при отсутствии электрокардиостимулятора. Гомозиготный генотип изофермента CYP2C9*3 (CYP2C9*3/3) (медленный метаболизатор). Беременность и грудное вскармливание, а также у пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих контрацепцию. Дети до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Особые указания и меры предосторожности. Инфекции. Перед началом терапии препаратом Кайендра необходимо получить результаты общего анализа крови, выполненного в течение 6 месяцев, предшествующих началу терапии или после отмены предыдущей терапии. Макулярный отек. Пациенты с увеитом, с сопутствующими поражениями сетчатки и сахарным диабетом в анамнезе особенно подвержены риску развития макулярного отека. Пациентам данной группы риска рекомендуется осмотр офтальмолога перед началом терапии и периодически во время лечения. Вопрос о возможности прекращения терапии препаратом следует рассматривать в индивидуальном порядке на основании отношения польза-риск. Начало лечения. В связи с развитием транзиторного снижения ЧСС на фоне начала терапии сипонимодом, лечение препаратом начинают по схеме поэтапного повышения дозы до достижения поддерживающей дозы к шестому дню терапии. В связи с риском развития серьезных нарушений сердечного ритма или значимой брадикардией препарат не следует применять у пациентов с симптоматической брадикардией или эпизодами синкопе в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым нелеченым синдромом апноэ сна (поскольку эти пациенты плохо переносят выраженную брадикардию). У таких пациентов возможность применения сипонимода следует рассматривать только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски. Пропуск приема и возобновление лечения. При пропуске приема в один из 6 дней титрационной фазы или при пропуске четырех и более последовательных суточных доз препарата в поддерживающей фазе необходимо повторно выполнить рекомендации по титрованию дозы и наблюдению в начальный период. Функция печени. Перед началом терапии препаратом следует получить результаты лабораторного определения показателей активности трансаминаз и концентрации билирубина (т.е. выполненных в течение шести месяцев, предшествующих началу терапии). При появлении во время применения препарата симптомов, позволяющих заподозрить нарушение функции печени, следует определить активность ферментов печени и при выявлении серьезного повреждения печени препарат следует отменить. Непредвиденные неврологические симптомы. В случае развития любых непредвиденных неврологических или психиатрических симптомов или признаков или стремительного ухудшения неврологического статуса на фоне терапии препаратом следует немедленно провести полную оценку физического и неврологического статуса и рассмотреть возможность проведения МРТ. Побочное действие. Очень часто (≥ 10 %): головная боль, артериальная гипертензия, повышение лабораторных показателей функции печени. Часто (≥ 1-10 %): herpes zoster, меланоцитарный невус, лимфопения, головокружение, судороги, тремор, макулярный отек, брадикардия, атриовентрикулярная блокада (II и III степени), тошнота, диарея, боль в конечностях, периферические отеки, астения, снижение показателей функции легких. Частота неизвестна: в дополнительной части исследования III фазы Z304 сообщалось об одном случае криптококкового менингита. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Кайендра.

1. Cree BA, Magnusson B, Rouyre N, Fox RJ, Giovannoni G, Vermersch P, Bar-Or A, Gold R, Piani Meier D, Karlsson G, Tomic D, Wolf C, Dahlke F, Kappos L. Siponimod: Disentangling disability and relapses in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020 Nov 18:1352458520971819. doi: 10.1177/1352458520971819. Epub ahead of print. PMID: 33205682 2. Евдокимо Е.П. и соавт. Эффективность и безопасность сипонимода в российской популяции пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019. Т. 119, №10, вып. 2, с. 11420 3. Kappos L, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018;391:1263-1273. 4. Kappos L, et al. AAN 2020. Session 540.003 Long-term safety data from the QLE over 5 years. 5. Vermersch P, et al. *Mult Scler* 2019;25(2 Suppl). Oral presentation 158 presented at ECTRIMS 2019

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 70
Тел. +7 (495) 967-12-70, факс +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

163329/К/Е/А/03.2/10

NOVARTIS

Реклама

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >