



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. За время пандемии коронавирусной инфекции и выхода из сложной общемировой проблемы, носящей глобальный характер, нашей команде 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 уделяем большое внимание работе со странами, являющимися членами союзных с Российской Федерацией объединений: ЕАЭС, ШОС, БРИКС. 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 №0210-24

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

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

Главный редактор



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

Заместители главного редактора



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



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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Арзамасцев Е.В., д.м.н.,
профессор (Москва)
Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент
(Москва)
Даргаева Т.Д., д.ф.н., профессор
(Москва)
Джавахан М.А., д.ф.н. (Москва)
Дурнев А.Д., д.м.н., профессор,
чл.-кор. РАН (Москва)
Евдокимова О.В., д.ф.н.
(Москва)
Ермолаева А.С., к.м.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., д.ф.н. (Москва)
Солонина А.В., д.ф.н.,
профессор (Пермь)
Суслина С.Н., д.ф.н. (Москва)
Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)
Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор
(Москва)



СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ		ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ	
ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ НА ПЛОЩАДКЕ GMP ТРЕНИНГ-ЦЕНТРА	4	ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПРИГОТОВЛЕНИИ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ	41
С.А. Сорока, О.Н. Абросимова, И.Е. Каухова, М.Ю. Янсон		С.В. Гущина, К.О. Сидоров, Д.Ю. Ивкин, А.Сивкина, Н.А. Кищенко, Ю.Г. Ильинова	
ЗАПАСЫ СЫРЬЯ <i>SERRATULA CENTAUROIDES</i> L. В ЦЕНОПОПУЛЯЦИЯХ В ИВОЛГИНСКОМ, ТАРБАГАТАЙСКОМ И КЯХТИНСКОМ РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИИ	11	ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
Л.П. Цыбиктарова, И.Г. Николаева, Т.Г. Басхаева, А.А. Маркарян		ЛАБОРАТОРНЫЙ ЭТАП ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РОКСАДУСТАТ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ	53
ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ		М.В. Карлина, В.М. Косман, А.И. Кузнецова, В.Ю. Балабаньян, М.Ф. Фазылов, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров	
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РАСПЫЛЕНИЯ НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЕВ, СОДЕРЖАЩИХ КОЛЛОИДНОЕ СЕРЕБРО	17	ВЛИЯНИЕ КСИЛАЗИНА НА ВИТАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ У ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ И КРОЛИКОВ	71
В.Ю. Григорьева, В.Г. Янкова, Джульетта Рау, И.Л. Удянская, Т.К. Слонская, О.Н. Плахотная, М.И. Станцов, К.С. Алешина, А.А. Жукова		Д.Ю. Акимов, М.Н. Макарова, С.В. Гущина, М.А. Акимова, С.О. Хан, П.Д. Шабанов	
ТЕХНОЛОГИЯ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ <i>ROTENTILLA ALBA</i> L.	25	ОБЗОРЫ	
О.А. Семкина, О.М. Белошапкина, М.А. Джавахян		РОССИЙСКИЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОПЛЕГИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ	89
УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ		М.Н. Денисова, Д.Н. Пасько	
ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ПРОТИВОПЕРХОТНЫХ ШАМПУНЕЙ: АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА	33	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ <i>PORTULACA OLERACEA</i> L. (ПОРТУЛАК ОГОРОДНЫЙ). ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	101
Т.А. Олейникова, О.О.Курилова, В.В. Дружинина		Р.А. Нассер, О.Г. Потанина, А.В. Никулин, Д.О. Боков, Р.А. Абрамович	

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

VALIDATION OF THE FILM COATING PROCESS AT THE GMP TRAINING CENTER 4

S.A. Soroka, O.N. Abrosimova,
I.E. Kaukhova, M.Y. Yanson

THE STOCKS OF RAW MATERIAL OF *SERRATULA CENTAUROIDES* L. IN CENOPOPULATIONS IN IVOLGINSKY, TARBAGATAYSKY AND KYAKHTINSKY REGIONS OF REPUBLIC BURYATIA 11

L.P. Tsybiktarova, I.G. Nikolaeva,
T.G. Baskhaeva, A.A. Markaryan

FORMULATION OF MEDICINES

EVALUATION OF NEBULIZATION QUALITY OF NASAL SPRAYS CONTAINING COLLOIDAL SILVER 17

V.Yu. Grigorieva, V.G. Yankova, J.V. Rau,
I.L. Udyanskaya, T.K. Slonskaya, O.N. Plakhotnaya,
M.I. Stantsov, K.S. Alyoshina, A.A. Zhukova

TECHNOLOGY OF DRY EXTRACTS MICROENCAPSULATION ON THE EXAMPLE OF THE *POTENTILLA ALBA* L. RHIZOMES AND ROOTS EXTRACT 25

O.A. Semkina, O.M. Beloshapkina,
M.A. Dzhavakhyan

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF ANTIPERSPIRANT SHAMPOOS: ASSORTMENT ANALYSIS AND QUALITY ASSESSMENT 33

T.A. Oleynikova, O.O. Kurilova, V.V. Druzhinina

PHARMACEUTICAL AND MEDICAL EDUCATION

REQUIREMENTS FOR SPECIALISTS INVOLVED IN PRECLINICAL FORMULATION IN RESEARCH ORGANIZATIONS 41

S.V. Gushchina, K.O. Sidorov, D.Y. Ivkin,
A.S. Ivkina, N.A. Kischenko, Y.G. Ilinova

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

LABORATORY STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF A GENERIC DRUG ROXADUSTAT FOR ORAL USE 53

M.V. Karlina, V.M. Kosman, A.I. Kuznetsova,
V.Yu. Balabanyan, M.F. Fazylov,
M.N. Makarova, V.G. Makarov

THE EFFECT OF XYLAZINE ON VITAL SYSTEMS IN LABORATORY RODENTS AND RABBITS 71

D.Yu. Akimov, M.N. Makarova, S.V. Gushchina,
M.A. Akimova, S.O. Khan, P.D. Shabanov

REVIEWS

RUSSIAN AND INTERNATIONAL EXPERIENCE OF USING CARDIOPLEGIC SOLUTIONS DURING CARDIAC SURGERY 89

M.N. Denisova, D.N. Pasko

PHARMACOLOGICAL PROPERTY, USE, AND CHEMICAL COMPOSITION OF COMMON PURSLANE (*PORTULACA OLERACEA* L.) 101

R.A. Nasser, O.G. Potanina, A.V. Nikulin,
D.O. Bokov, R.A. Abramovich

УДК 615.07

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.15.19.001>

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССА НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ НА ПЛОЩАДКЕ GMP ТРЕНИНГ-ЦЕНТРА

С.А. Сорока, магистрант кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

sofya.soroka@spsru.ru

О.Н. Абросимова, канд. фарм. наук, директор GMP тренинг-центра, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

olesya.abrosimova@pharminnotech.com

И.Е. Каухова, доктор фарм. наук, профессор кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

irina.kaukhova@pharminnotech.com

М.Ю. Янсон, начальник отдела по разработке лекарственных средств АО «Фармпроект», г. Санкт-Петербург;

margaritayanson@yandex.ru

Данное исследование посвящено валидации процесса нанесения пленочного покрытия на таблетки-ядра для подтверждения того, что процесс производства, выполняемый в пределах установленных параметров, эффективно и воспроизводимо обеспечивает получение продукта, соответствующего заранее установленным спецификациям и показателям качества. Валидация включает анализ всех документов, связанных с процессом нанесения пленочного покрытия, в том числе отчетов о валидационном аудите, чтобы убедиться в отсутствии изменений, отклонений, сбоев, модификаций производственного процесса и в том, что все стандартные операционные процедуры (СОПы), включая процедуры контроля изменений, были соблюдены.

Ключевые слова: валидация, протокол валидации, обеспечение качества, пленочное покрытие, GMP тренинг-центр

Валидация процесса (process validation) – документально оформленное подтверждение того, что процесс производства, выполняемый в пределах установленных параметров, эффективно и воспроизводимо обеспечивает получение лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным спецификациям и показателям качества [1].

Актуальность проведения валидации процесса обусловлена необходимостью обеспечения безопасности, качества и надежности процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра.

Целью данной работы является проведение валидации процесса нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра «Лакосамид» 50 мг на площадке GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО СПХФУ. GMP тренинг-центр – это современный симуляционный центр, построенный по принципу модульных систем «комната

в комнате» с инженерными системами и постоянным поддержанием температуры, влажности и перепада давления.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи исследования: описать важность проведения валидации процесса; изучить параметры процессов приготовления пленкообразующей суспензии и нанесения ее на таблетки-ядра; составить протоколы валидации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основная цель валидации производства заключается в уменьшении рисков, связанных с изготовлением и применением лекарственных препаратов. Валидация гарантирует соответствие каждого этапа производства установленным стандартам и требованиям, предотвращая ошибки, загрязнение и другие проблемы.

Производителем должна быть документально оформлена концепция в отношении поставленных целей и подхода к валидации, включая валидацию технологических процессов, процедур очистки, аналитических методик, процедур контроля в процессе производства, компьютеризированных систем, и в отношении лиц, ответственных за разработку, проверку, утверждение и документальное оформление каждого этапа валидации [2].

Перед началом проведения валидационных мероприятий инженер по валидации разрабатывает протокол валидации – письменный план, описывающий, как будет проводиться валидация, включая параметры испытаний, характеристики продукта, производственное оборудование и проектные положения о том, что является приемлемыми результатами испытаний [3]. Во время валидации осуществляются валидационные испытания и заполняются формы валидационных

контролей. В процессе составления валидационного протокола-отчета инженер по валидации сопоставляет данные, полученные в процессе валидации, с критериями приемлемости и оформляет протоколы валидационных контролей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были проведены валидационные мероприятия процесса нанесения пленочного покрытия на площадке GMP тренинг-центра и составлен отчет валидации. Основные пункты отчета по валидации представлены ниже.

1) Цель – документально подтвердить, что процесс нанесения оболочки с использованием установленного оборудования и в пределах установленных параметров приводит к получению таблеток, покрытых оболочкой, соответствующих заранее установленным характеристикам качества.

2) Вид валидации – перспективная. Перспективная валидация (Prospective Validation) – валидация, выполняемая до начала серийного производства продукции, предназначенной для реализации [1,2].

3) Объект валидации – таблетки-ядра «Лакосамид» 50 мг. Используемое покрытие – Opadry II (фиолетовый): спирт поливиниловый, тальк, макрогол 3350, титана диоксид E171, железа (III) оксид красный E172, железа (III) оксид черный E172, индигокармин, алюминиевый лак E132.

4) Распределение ответственности приведено в табл. 1.

5) Критические параметры

При проведении этапа нанесения пленочной оболочки критическими для качества являются: производственные помещения; основное технологическое оборудование; средства измерения и контроля; технологические операции.

6) Технологическое оборудование, установленное на площадке GMP тренинг-центра:

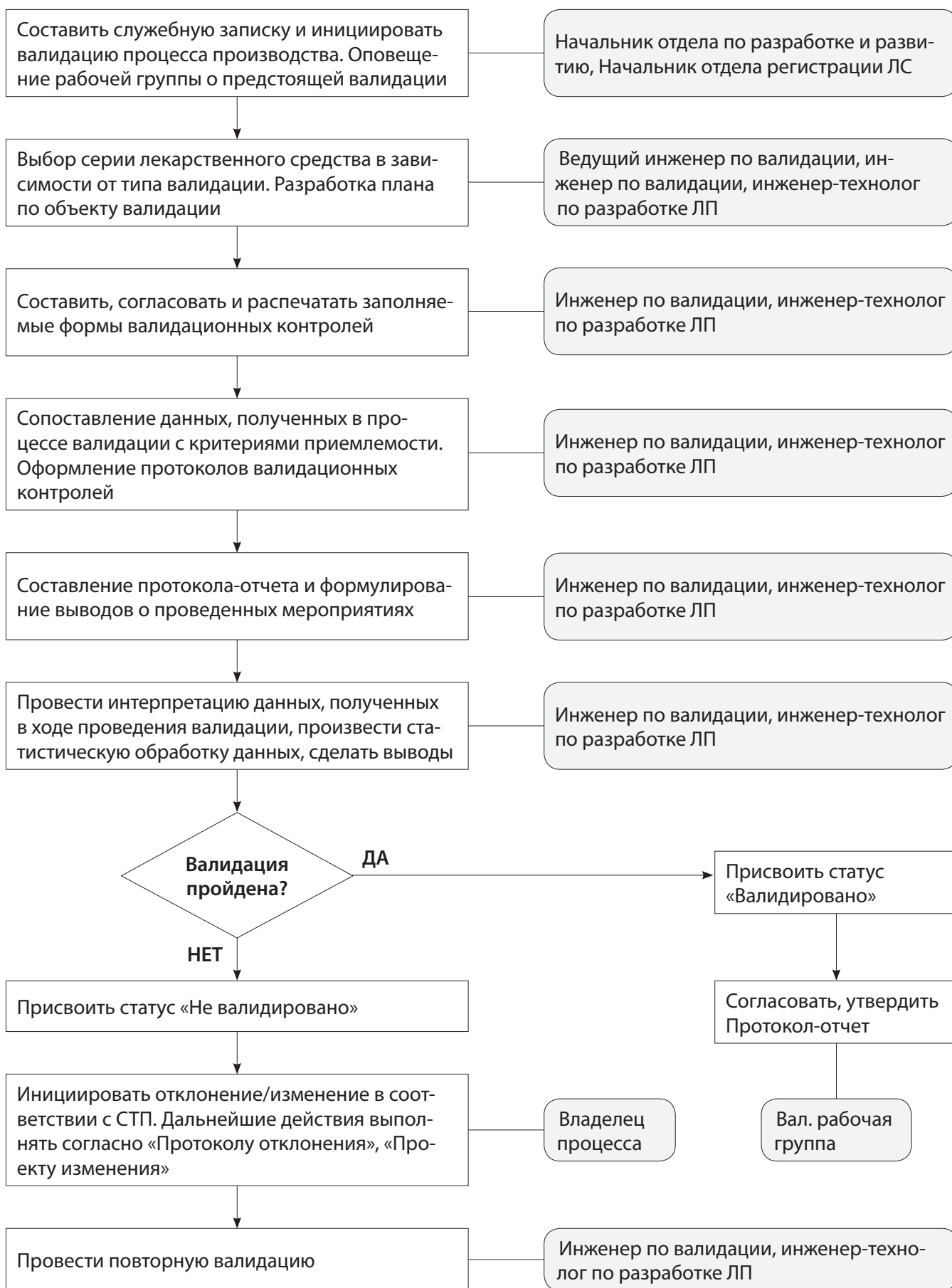


РИС. 1. Блок-схема порядка проведения валидации процесса производства

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Должность	Ответственность	Подпись
Инженер по валидации	<ul style="list-style-type: none"> организация и выполнение мероприятий по валидации; регистрация технологических параметров процесса; составление валидационного протокола-отчета 	
Начальник отдела обеспечения качества	<ul style="list-style-type: none"> контроль мероприятий по валидации; проверка и согласование валидационного протокола-отчета 	
Начальник отдела контроля качества	<ul style="list-style-type: none"> организация отбора и анализа проб; согласование валидационного протокола-отчета 	
Начальник микробиологической лаборатории	<ul style="list-style-type: none"> организация отбора и анализа проб для м/б контроля; согласование валидационного протокола-отчета 	
Главный технолог	<ul style="list-style-type: none"> технологическое обеспечение валидационных мероприятий; согласование валидационного протокола-отчета 	

Таблица 2

КОНТРОЛЬ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕЙ СУСПЕНЗИИ

Технологическая операция	Критический параметр	Критерий приемлемости	Фактическое значение	Соответствие критерию приемлемости
Приготовление пленкообразующей суспензии	Масса готового пленочного покрытия, кг	0,048	0,048	Соотв.
	Масса воды очищенной холодной, кг	0,219	0,219	Соотв.
	Скорость вращения пропеллерной мешалки с электромеханическим приводом	Подбор скорости для создания неинтенсивного перемешивания суспензии без наличия воздушной воронки в суспензионной массе	Соотв.	Соотв.
	Продолжительность перемешивания, мин.	20	20	Соотв.
	Качество приготовленной суспензии	Суспензия светло-розового цвета. На поверхности и в объеме суспензии отсутствуют неоднородные зоны, комки и посторонние включения	Соотв.	Соотв.
	Масса пленкообразующей суспензии, г	0,267	0,267	Соотв.

Таблица 3

КОНТРОЛЬ НАНЕСЕНИЯ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕЙ СУСПЕНЗИИ НА ТАБЛЕТКИ-ЯДРА

Технологическая операция	Критический параметр	Критерий приемлемости	Фактическое значение	Соответствие критерию приемлемости
Предварительный прогрев таблеток-ядер	Время процесса, мин.	15	15	Соотв.
	Температура входящего воздуха, °С	50–55	50–55	Соотв.
	Температура выходящего воздуха в конце этапа, °С	не менее 45	47	Соотв.
	Скорость вращения барабана, об/мин	2	2	Соотв.
	Давление демпфера на подаче воздуха, bar	~ 0,98	~ 0,98	Соотв.
	Давление демпфера на выходе воздуха, bar	1,0	1,0	Соотв.
Нанесение пленкообразующей суспензии	Время процесса, мин.	25–30	25–30	Соотв.
	Температура входящего воздуха, °С	65	65	Соотв.
	Температура выходящего воздуха в конце этапа, °С	не менее 40	45	Соотв.
	Скорость вращения барабана, об/мин	7–8	7–8	Соотв.
	Расход пленкообразующей суспензии по суспензии, г/мин	90–110	90–110	Соотв.
	Давление сжатого воздуха на форсунки (P_{cap}, P_{fan}), bar	3,0/4,0	3,0/4,0	Соотв.
	Давление демпфера на подаче воздуха, bar	~ 0,98	~ 0,98	Соотв.
	Давление демпфера на выходе воздуха, bar	1,0	1,0	Соотв.
Сушка и охлаждение	Время процесса, мин.	15–20	15–20	Соотв.
	Температура входящего воздуха, °С	20	20	Соотв.
	Температура выходящего воздуха в конце этапа, °С	не более 25	24	Соотв.
	Скорость вращения барабана, об/мин	3	3	Соотв.
	Давление демпфера на подаче воздуха, bar	~ 0,98	~ 0,98	Соотв.
	Давление демпфера на выходе воздуха, bar	1,0	1,0	Соотв.



РИС. 2. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- емкость для приготовления пленкообразующей суспензии;
- магнитная мешалка с функцией подогрева LabTech LMS-2003D (Южная Корея);
- верхнеприводная мешалка пропеллерная Heidolph RZR 2020 (Германия);
- установка для нанесения пленочного покрытия – коатер BGB-1 (Китай);
- весы электронные SE623-C (Германия).

Экспериментальные данные представлены в табл. 2, 3 и на рис. 2.

ВЫВОДЫ

В соответствии с поставленной целью были выполнены в полном объеме следующие задачи: изучены параметры процессов приготовления пленкообразующей суспензии и нанесения ее на таблетки-ядра; составлены протоколы валидации.

Таким образом, результаты исследования, приведенные в таблицах, показали, что все

фактические значения соответствуют установленным критериям приемлемости и осуществление данной валидации позволяет контролировать производственные процессы, повышать их безопасность и улучшать качество продукции. Проведенное исследование подтверждает, что процесс нанесения пленочного покрытия приводит к результатам, отвечающим установленным критериям приемлемости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.09.2017 №19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения» / [Электронный ресурс] // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: [сайт]. – <https://docs.cntd.ru/document/456095627> (дата обращения: 14.04.2024).
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №77 (ред. от 04.07.2023) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» / [Электронный ресурс] // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов: [сайт]. – <https://docs.cntd.ru/document/456026099> (дата обращения: 14.04.2024).
3. Patel N., Vaghasiya J., Pate P., Panchal K. Process Validation of Nifedipine Film Coated Tablet // *Pharmagene*. – 2013. – №1(2). – P. 25–31.

VALIDATION OF THE FILM COATING PROCESS AT THE GMP TRAINING CENTER

S.A. Soroka¹, O.N. Abrosimova¹, I.E. Kaukhova¹, M.Y. Yanson²

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

² Pharmproject JSC, Saint Petersburg, Russia

This study focuses on the film coating process validation on core tablets, which is designed to establish the conformity of the proposed manufacturing process and to ensure consistent product quality. Validation includes analysis of all documents related to the film coating process, including validation audit reports, in order to ensure that there are no changes, deviations, failures, modifications to the manufacturing process and that all standard operating procedures (SOPs), including change control procedures, have been followed.

Keywords: validation, validation protocol, quality assurance, film coating, GMP training center

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.31.94.002>

ЗАПАСЫ СЫРЬЯ *SERRATULA CENTAUROIDES* L. В ЦЕНОПОПУЛЯЦИЯХ В ИВОЛГИНСКОМ, ТАРБАГАТАЙСКОМ И КЯХТИНСКОМ РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИИ

Л.П. Цыбиктарова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», г. Улан-Удэ;

vipera.86@mail.ru

И.Г. Николаева, доктор фарм. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН, г. Улан-Удэ;

i-nik@mail.ru

Т.Г. Басхаева, канд. биол. наук, доцент ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», г. Улан-Удэ;

baskhaevatg@gmail.com

А.А. Маркарян, доктор фарм. наук, профессор, главный редактор научно-практического журнала «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств», г. Москва

Изучен запас сырья травы *Serratula centauroides* L. в четырех ценопопуляциях в трех районах Республики Бурятии. Урожайность и эксплуатационный запас сырья в ценопопуляциях в Иволгинском и Кяхтинском районах были низкими (58,07–91,07 г/м² и 242,05–680,56 кг), в ценопопуляции в Тарбагатайском районе – достаточно высокими (267,53 г/м² и 3530,55 кг соответственно).

Ключевые слова: *Serratula centauroides* L., ценопопуляция, урожайность, запас

Внедрение нового лекарственного растительного сырья невозможно без изучения его сырьевой обеспеченности. Виды рода *Serratula* используются в народной и традиционной медицине, в монгольской медицине растение использовалось под названием Хонгор зуллиг Хонгорзалаа, в тибетской – Кон ра gab skye [1]. К перспективным источникам экидистероидов относится серпуха васильковая *Serratula centauroides* L., это травянистое многолетнее

растение сем. астровых *Asteraceae* [2,3]. Разработаны средства на основе *S. centauroides* – экстракт сухой, комплексный экстракт сухой. В эксперименте средства проявляют фармакотерапевтическую эффективность при стресс-индуцированных состояниях [4,5]. Для внедрения новых средств в практическое здравоохранение необходимо провести изучение запасов сырья этого вида. Ранее проводились работы по изучению ценопопуляции и запасов серпухи васильковой в разных растительных сообществах в Забайкалье [6].

Цель работы – выявить ценопопуляции *S. centauroides* L. в трех районах Республики Бурятии и определить урожайность и эксплуатационный запас сырья этого вида.

В Восточной Сибири произрастают 4 вида *Serratula*: *S. coronata* L., *S. centauroides* L., *S. Komarovii* Iljin., *S. marginata* Tausch. [7–14]. На территории Бурятии *S. centauroides* произрастает в Саяно-Байкальском районе – в Тункинской котловине, на хребтах Улан-Бургасы,

Морском, Курбинском, Малом Хамар-Дабан и Джидинском, в восточной части Хамар-Дабана, в Нагорье Байкальском и на Витимском плоскогорье, а также в степных и лесостепных районах Бурятии в бассейне р. Селенги [11–13]. Местообитания растений вида – горные и равнинные, чаще песчаные степи, пески, реже каменистые склоны, скалы, разнотравные степи, известняки, иногда встречаются на заброшенных пашнях и посевах [7–12].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы были собраны в течение вегетационного сезона 2023 г. Предварительные рекогносцировочные обследования позволили выявить четыре заросли в трех районах Бурятии: Иволгинском, Тарбагатайском и Кяхтинском.

Запасы сырья определяли в фазу массового цветения растений в июле 2023 г. Урожайность сырья определяли на конкретных зарослях с использованием метода учетных площадок [15]. В каждой ценопопуляции заложили по 15 учетных площадок площадью по 1 м², расположенных равномерно в пределах заросли. Площадь заросли в каждом районе определяли, приравнивая ее очертания к прямоугольнику. Измерения длины и ширины заросли производили шагами из расчета 1 шаг равен от 0,6 до 1 м или по спидометру автомашины. Нами были намечены несколько параллельных ходов с заранее заданными расстояниями, равными 5 м или 10 м. Резку производили всей надземной части растений со стеблями, листьями и соцветиями. Сырье, собранное с учетных площадок, взвешивали с точностью до 0,01 г в сыром и далее в воздушно-сухом состоянии. Выход воздушно-сухого сырья из свежесобранного составил для надземной части от 34% до 38%. Результаты определения запасов сырья представлены в табл. 1.

В Иволгинском районе изучены две конкретные заросли. Общая площадь зарослей в Иволгинском районе составляет 1,3 га. Число заложенных учетных площадок 30. Площадь учетных площадок 1 м².

В Тарбагатайском районе изучена одна конкретная заросль площадью 1,5 га. Число заложенных учетных площадок 15.

В Кяхтинском районе изучена одна конкретная заросль площадью 0,5 га. Число заложенных учетных площадок 15.

Названия растений приводятся в соответствии со сводкой С.К. Черепанова [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Иволгинском районе определяли запасы в двух ценопопуляциях *S. centauroides* L.

Ценопопуляция 1. Окр. села Колобки, 51°40'04.7"N (с.ш.), 107°19'16.6"E (в.д.) (51.667963, 107.321264). Сосняк разнотравно-стоповидноосоковый сухой со слаборазвитым пологом из степных кустарников *Cotoneaster melanocarpus* Fisch. ex Blytt, *Spiraea aquilegifolia* Pall. Проективное покрытие травяного яруса около 45%. Доминируют *Stipa krylovii* Roshev., *Koeleria cristata* (L.) Pers., *Carex pediformis* C.A. Mey., *Carex korshinskyi* Kom., *Galium verum* L., *Cymbaria daurica* L., *Serratula centauroides* L., в меньшей степени *Agropyron cristatum* (L.) Beauv., *Echinops latifolius* Tausch, *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk., *Phlomis tuberosa* (L.) Moench, *Scabiosa comosa* Fisch. ex Roem. & Schult., *Leontopodium ochroleucum* Beauverd, *Scorzonera radiata* Fisch. ex Ledeb. Высота *Serratula centauroides* до 0,5 до 0,9 м. Урожайность влажного сырья – 91,07±6,00 г/м², эксплуатационный запас – 680,56 кг (табл. 1).

Ценопопуляция 2. Окр. села Тапхар, 51°45'03.1"N (с.ш.), 107°22'22.6"E (в.д.) (51.750847, 107.372938). Разнотравно-крыловоковыльная степь в сочетании с кустар-

Таблица 1

**УРОЖАЙНОСТЬ И ЗАПАСЫ СЫРЬЯ ТРАВЫ *SERRATULA CENTAUROIDES* L.
ЦЕНОПОПУЛЯЦИЙ В НЕКОТОРЫХ РАЙОНАХ БУРЯТИИ В 2023 Г.**

п/н	Местонахождение ценопопуляции	Фитоценоз	Урожайность влажного сырья, г/м ²	Площадь ценопопуляции, га	Эксплуатационный запас, кг	Возможный ежегодный объем заготовок, кг
1.	Иволгинский район, окр. с. Колобки, 23	Сосняк разнотравно-стоповидноосоковый	91,07±6,00	0,8	680,56	226,85–226,85
2.	Иволгинский район, окр. с. Тапхар, 23	Разнотравно-крыловоковыльное степное сообщество	68,13±5,18	0,5	288,85	96,28
3.	Тарбагатайский район, окр. с. Верхний Саянтуй, 23	Разнотравно-злаководерновинная степь	267,53±16,08	1,5	3530,55	1176,85
4.	Кяхтинский район, окр. с. Кундин, 23	Деградированное разнотравно-злаководерновинно-полынное степное сообщество	58,07±4,83	0,5	242,05	80,83

никами *Spiraea aquilegifolia*, *Cotoneaster melanocarpus*, *Caragana pygmaea* (L.) DC. Среднетранзитная часть склона. Поверхность неровная. Почвы дерново-подзолистые, щебнистые. Задернение около 50%. Проективное покрытие травяного яруса – около 45%. Доминируют *Stipa krylovii*, *Agropyron cristatum*, *Cleistogenes squarrosa* (Trin.) Keng, *Artemisia frigida* Willd., *Potentilla acaulis* L., *Potentilla bifurca* L., *Potentilla tanacetifolia* Willd. ex Schleht., *Pulsatilla turczaninovic* Kryl. & Serg., *Saussurea salicifolia* (L.) DC., *Veronica incana* L., *Leymus chinensis* (Trin.) Tzvel., *Carex korshinskyi*, *Phlomis tuberosa*, *Eremogone capillaris* (Poir.) Fenzl. В меньшей степени встречаются *Aconogonon angustifolium* (Pall.) Hara, *Allium tenuissimum* L., *Allium anisopodium* Ledeb., *Allium ramosum* L., *Alyssum lenense* Adams, *Artemisia commutata*

Bess., *Bupleurum scorzonerifolium* Willd., *Serratula centauroides*, *Dontostemon integrifolius* (L.) C.A. Mey., *Iris humilis* Georgi, *Kochia prostrata* (L.) Schrad., *Orostachys spinosa* (L.) C.A. Mey., *Papaver nudicaule* L., *Poa botryoides* (Trin. ex Griseb.) Kom., *Salsola collina* Pall., *Sedum aizoon* L., *Stipa baicalensis* Roshev., *Thalictrum foetidum* L., *Vicia amoena* Fisch., *Koeleria cristata*, *Aster alpinus* L., *Delphinium grandiflorum* L., *Galium verum*, *Leontopodium fedtschenkoanum* Beauverd. На почве местами слабо развит лишайниковый покров (*Parmelia* sp.). Высота *Serratula centauroides* до 0,5 до 0,9 м. Урожайность влажного сырья – 68,13±5,18 г/м², эксплуатационный запас – 288,85 кг (табл. 1).

В Тарбагатайском районе запасы сырья определяли в одной ценопопуляции *S. centauroides*.

Ценопопуляция 3. Окр. села Верхний Саянтуй, 51°40'51.1"N (с.ш.), 107°26'29.1"E (в.д.) (51.680 861, 107.441 417). Деградированное разнотравно-злаководерновинно-полынное степное сообщество в сочетании со степными кустарниками *Caragana pugnata*, *Ribes diacantha* Pall. и одиночным *Ulmus pumila* L. Поверхность неровная, выраженные дефляционные процессы. Почвы песчаные, слаборазвитые. Задернение слабое, 25%. В видовом составе присутствуют частичные признаки деградиационных процессов, по-видимому, вследствие антропогенного воздействия, перевыпаса скота. Проективное покрытие травяного яруса – около 55%. В травяном покрове преобладают *Artemisia dracunculus* L., *Artemisia frigida*, *Artemisia rutifolia* Steph. ex Spreng., *Artemisia dolosa* Krasch., *Artemisia gmelinii* Web., *Artemisia scoparia* Waldst. & Kit., *Salsola collina*, *Leymus chinensis*, *Kochia prostrata*. В меньшей степени *Agropyron cristatum*, *Stipa krylovii*, *Achnatherum sibiricum* (L.) Keng ex Tzvel., *Poa botryoides*, *Carex korshinskyi*, *Ephedra dahurica* Turcz., *Thymus baicalensis* Serg., *Serratula centauroides*, *Chenopodium acuminatum* Willd., *Allium anisopodium* Ledeb., *Allium senescens* L., *Lilium pumilum* Delile, *Aster alpinus*, *Heteropappus biennis* (Ledeb.) Tamamsch. ex Grub., *Potentilla tanacetifolia*, *Dontostemon integrifolius*, *Dracocephalum nutans* L., *Cannabis sativa* L., *Urtica cannabina* L., *Thalictrum* sp. Высота *Serratula centauroides* от 0,6 м до 1,2 м. Урожайность влажного сырья – 267,53±16,08 г/м², эксплуатационный запас – 3530,55 кг (табл. 1).

В Кяхтинском районе запасы сырья определяли в одной ценопопуляции *S. centauroides*.

Ценопопуляция 4. Окр. села Кундин, 50°05'20.3"N (с.ш.), 107°25'00.2"E (в.д.) (50.088 975, 107.416 725). Разнотравно-злаководерновинное степное сообщество в сочетании с *Spiraea aquilegifolia*. В травяном покрове преобладают *Stipa krylovii*, *Leymus chinensis*, *Pulsatilla turczaninovi*, *Potentilla acaulis*, *Stellera chamaejasme* L., *Iris*

tigridia Bunge, в меньшей степени *Achnatherum sibiricum*, *Poa botryoides*, *Serratula centauroides*, *Carex korshinskyi*, *Potentilla tanacetifolia*, *Alyssum obovatum* (C.A. Mey.) Turcz., *Cymbaria daurica*, *Medicago falcata* L., *Scorzonera austriaca* Willd., *Artemisia sieversiana* Willd. На почве развит лишайниковый покров (*Parmelia* sp). Высота *Serratula centauroides* до 0,7 м до 1 м. Урожайность влажного сырья – 58,07±4,83 г/м², эксплуатационный запас – 242,05 кг (табл. 1).

ВЫВОДЫ

Выявлены четыре ценопопуляции в трех районах Республики Бурятия – Иволгинском, Кяхтинском и Тарбагатайском. Определены запасы надземной части *Serratula centauroides* в данных ценопопуляциях. Урожайность влажного сырья этого вида в ценопопуляции Тарбагатайского района достаточно высокая (267,53 г/м²), в трех ценопопуляциях в Иволгинском и Кяхтинском районах была низкой (58,07–91,07 г/м²).

Эксплуатационный запас влажного сырья был значительно выше в ценопопуляции в Тарбагатайском районе (3530,55 кг) и гораздо ниже в ценопопуляциях в Иволгинском и Кяхтинском районах (242,05–680,56 кг).

Различия урожайности сырья в четырех ценопопуляциях возможны из-за межвидовой конкуренции, которая возникает между особями и ценопопуляциями разных видов растений, таким образом, происходит вытеснение одних ценопопуляций другими из фитоценоза. Конкуренция является одним из самых универсальных типов взаимоотношений растений, где внутривидовая конкуренция ведет к выживанию наиболее сильных особей ценопопуляции и к упрочению положения вида в сообществе, а при межвидовой конкуренции происходит ослабление видов, иногда вплоть до полного вытеснения слабых конкурентов.

Координаты:

Тарбагатайский район, окр. с. Верхний Саянтуй, широта 51°40'51.1"N (с.ш.), долгота 107°26'29.1"E (в.д.) (51.680861, 107.441417)

Иволгинский район, окр. с. Колобки, широта 51°40'04.7"N (с.ш.), долгота 107°19'16.6"E (в.д.) (51.667963, 107.321264)

Кяхтинский район, окр. с. Кундин, широта 50°05'20.3"N (с.ш.), долгота 107°25'00.2"E (в.д.) (50.088975, 107.416725)

Кяхтинский район, окр. с. Тапхар, широта 51°45'03.1"N (с.ш.), долгота 107°22'22.6"E (в.д.) (51.750847, 107.372938)

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки России, номер проекта 121030100227-7 (FWSM-2021-0005).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Асеева Т.А., Дашиев Д.Б., Дашиев А.Д., Николаев С.М., Суркова Н.А., Чехирова Г.В., Юрина Т.А. Тибетская медицина у бурят. – Новосибирск, 2008. – 324 с.
2. Воробьева А.Н., Зарембо Е.В., Рыбин В.Г. Дальневосточные виды родов *Stemmacantha* Cass. и *Serratula* L. – перспективные источники фитостероидов (обзор литературы) // Бюлл. физ. и пат. дых. – 2006. – №22. – С. 90–93.
3. Николаева Г.Г., Шантанова Л.Н., Раднаева Л.Д., Гармаева Л.Л., Цыбиктарова Л.П. Левзея одноцветковая и серпуха васильковая – перспективные эдистероидсодержащие растения // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014 – №3(97). – С. 93–96.
4. Nikolaev S.M., Nikolaeva I.G., Razuvaeva Y.G., Matkhanov I.E., Tsybiktarova L.P., Shantanova L.N., Nikolaeva G.G. Phenolic compounds of *Serratula centauroides* and anxiolytic effect // *Farmacia*. – 2019. – Vol. 67, №3. – P. 504–510. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.3.19>.
5. Николаев С.М., Николаева И.Г., Шантанова Л.Н., Николаева Г.Г., Цыбиктарова Л.П., Мондодоев А.Г., Матханов И.Э., Муруев Б.А. Способ получения средства, обладающего антигипоксической активностью. Пат. 2669365, №2017120656/14; заявл. 13.06.2017; опубл. 11.10.2018. Бюлл. №29.
6. Шишмарев В.М., Шишмарева Т.М. Характеристика ценопопуляций *Serratula centauroides* (Compositae) в Забайкалье // Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология». – 2021. – Т. 36. – С. 16–23.
7. Флора СССР. Т. XXVIII. – М.: Л., 1963. – 650 с.
8. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae (Compositae). – СПб., 1993, – 650 с.
9. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Часть I – Семейства Lysorodiaceae – Ephedraceae, часть II – Дополнения к 1–7 томам. – СПб., 1996. – 571 с.
10. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Том 5: Семейство Asteraceae (Compositae). Часть 2. Роды *Echinops* – *Youngia*. – М., СПб., 2013. – 317 с.
11. Пешкова Г.А. Степная флора Байкальской Сибири. – М., 1972. – 2017 с.
12. Степанцова Н.В. Атлас растений западного побережья озера Байкал. – Иркутск, 2013. – 600 с.
13. Определитель растений Бурятии. – Улан-Удэ, 2001. – 672 с.
14. Флора Сибири. Asteraceae (Compositae). Т. 13. – Новосибирск, 1997. – 472 с.
15. Методика определения запасов лекарственных растений. – М., 1986. – 52 с.
16. Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР). – СПб., 1995. – 990 с.

THE STOCKS OF RAW MATERIAL OF *SERRATULA CENTAUROIDES* L. IN CENOPOPULATIONS IN IVOLGINSKY, TARBAGATAYSKY AND KYAKHTINSKY REGIONS OF REPUBLIC BURYATIA

L.P. Tsybiktarova¹, I.G. Nikolaeva², T.G. Baskhaeva¹, A.A. Markaryan³

¹ Buryat State University named after Dorzhi Banzarov, Ulan-Ude, Russia

² Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude, Russia

³ Journal "Issues of ensuring the quality of medicinal products", Moscow, Russia

*The stocks of herb raw material of *Serratula centauroides* L. in 4 coenopopulations in three regions of the Republic of Buryatia are investigated. Productivity and exploitative stocks of the raw material in coenopopulations in the Ivolskiy and Kyakhtinskiy regions were low (58.07–91.07 g/m² u 242.05–680.56 kg correspondently). In the coenopopulation in Tarbagatayskiy region productivity and exploitative stocks of the raw material were high (267.53 g/m² u 3530.55 kg correspondently).*

Keywords: *Serratula centauroides* L., coenopopulation, productivity, exploitative stocks

УДК 615.451.35

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.38.10.003>

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РАСПЫЛЕНИЯ НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЕВ, СОДЕРЖАЩИХ КОЛЛОИДНОЕ СЕРЕБРО

В.Ю. Григорьева, канд. фарм. наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0002-0743-2629, SPIN-код: 7747-1675;

grigoreva_v_yu@staff.sechenov.ru

В.Г. Янкова, канд. фарм. наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0002-8233-5087

Джувьетта Рау, доктор PhD, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0002-7953-1853

И.Л. Удянская, канд. фарм. наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0002-2564-1846

Т.К. Слонская, канд. фарм. наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0001-6963-9804

О.Н. Плахотная, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0001-7266-2933

М.И. Станцов, ассистент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0002-6686-8166

К.С. Алешина, студент 3-го курса Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

А.А. Жукова, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0003-4511-1882

Проведен сравнительный анализ шести препаратов разных производителей, содержащих коллоидное серебро и используемых для лечения заболеваний носа у взрослых и детей, по следующим показателям качества распыления: однородность массы дозы, площадь

орошаемой поверхности на плоскостных имитационных моделях. В результате исследования выявлена разная стабильность работы дозирующих устройств рассматриваемых препаратов. Показано, что по совокупности двух показателей невозможно выявить явного

лидера среди 6 назальных спреев различных производителей.

Ключевые слова: коллоидное серебро, назальный спрей, однородность массы дозы, имитационная модель, препараты серебра, характеристики распыления

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) традиционно являются самой частой причиной обращения к врачу как во взрослой, так и в детской клинической практике. В Российской Федерации ОРВИ составляют до 90% всех случаев инфекционных заболеваний. Распространенность заболеваемости в детской популяции в 3,5 раза превышает заболеваемость среди взрослых [1].

ОРВИ – собирательное название, объединяющее большое количество заболеваний со схожими клиническими проявлениями, возбудителями которых могут являться более 250 различных вирусных агентов. Так, на территории России в 10–20% случаев причиной ОРВИ является вирус гриппа типов А и В, у 8–17% пациентов причиной становятся аденовирусы, парагрипп, респираторно-синцитиальные инфекции, а в 30–50% случаев к развитию ОРВИ приводит риновирус. К группе респираторных вирусов принадлежат патогены, вызывающие поражение слизистой оболочки как верхних, так и нижних дыхательных путей. Учитывая основной путь передачи, следует отметить, что респираторные вирусы попадают в организм человека с вдыхаемым воздухом и первым барьером для них выступают именно ЛОР-органы. Своевременная диагностика и лечение острых вирусных поражений ЛОР-органов и их бактериальных осложнений чрезвычайно важны [2].

В силу этих причин топические препараты, которые можно было бы использовать уже на ранних стадиях развития данных состояний, должны обладать рядом свойств, таких как активность в отношении большинства

респираторных вирусов и этиологически значимых бактериальных патогенов, отсутствие возможности формирования и реализации быстрых механизмов резистентности у микроорганизмов, аддитивные эффекты с другими антибактериальными препаратами, ускорение регенерации слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух на фоне инфекционной альтерации, сосудосуживающее и противовоспалительное действия, не вызывая при этом привыкания, тем самым обеспечивая возможность многократного применения препарата при хронических формах, а также отсутствие местного и системного токсического воздействия. Лекарственные препараты на основе серебра обладают всеми обозначенными характеристиками, подтвержденными в различных исследованиях, а также на протяжении многих лет стабильно демонстрируют высокую клиническую эффективность при их применении.

Антибактериальные свойства серебра известны еще со времен Гиппократов. Благодаря разнообразным свойствам ионов серебра, а особенно антимикробному действию, оно нашло применение в современных лекарственных препаратах [3].

Еще совсем недавно препараты коллоидного серебра можно было купить только в производственных отделах аптек. Развитие фармацевтического рынка и оптимизация структур аптек (акцент на продажу готовых лекарственных форм и существенное сокращение производственных отделов) создали запрос фармпромышленности на производство препаратов серебра и привели к появлению в аптечном ассортименте готовых лекарственных форм этой группы препаратов. Изучение эффективности препаратов серебра как антибактериального средства актуально до сих пор. Различные характеристики препаратов (эффективность, стабильность, качество распыления и др.) находятся в поле научных интересов медицинского сообщества [4].

Серебро нарушает основные процессы жизнедеятельности микроорганизмов, тормозит процесс их размножения. Также оно оказывает противовоспалительное действие и стимулирует восстановление поврежденных слизистых и кожи, обладает пролонгированным эффектом, поэтому оно надежно защитит от респираторных заболеваний даже в период эпидемии и детей, и взрослых, а также может использоваться для профилактики и лечения инфекций другой локализации. На данный момент коллоидное серебро представляет собой мелкодисперсную форму (содержит микроскопические частицы минерального серебра, а также активные компоненты различных фармакологических групп), которая быстро усваивается организмом, так как чаще всего применяется в виде спреев и аэрозолей, что позволяет эффективно доставлять лекарственные вещества на слизистую оболочку полости носа [5].

Препараты серебра давно применяются в клинической практике лечения поражений ЛОР-органов и их бактериальных осложнений. Эффективность и безопасность препарата подтверждены многочисленными клиническими испытаниями [1,6,7]. Однако следует отметить, что терапевтическая эффективность препарата напрямую зависит не только от выраженности действия, но и от характеристик распыления и распределения активных веществ на слизистой оболочке носа. Лекарственные формы (ЛФ) в виде спреев имеют существенные преимущества при использовании: удобство применения, герметичность упаковки, а для дозированных форм – точность дозирования. Эффективность спреев на основе одного и того же активного вещества, особенно в случае одинаковой концентрации, зависит от качества его доставки «по назначению» – на слизистую оболочку носа, то есть от качества распыления [8].

Цель исследования – сравнительный анализ параметров распыления лекарственных препаратов коллоидного серебра, выявление

препарата с наиболее стабильным показателем распыления лекарственного средства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования были выбраны шесть препаратов серебра, используемых для лечения заболеваний носа у взрослых и детей, характеристики которых представлены в табл. 1: «Argitos серебро коллоидное» (ООО «НПП «Наносфера», Россия), «Argitos серебро с прополисом» (ООО «НПП «Наносфера», Россия), BSK (ООО «Сианьская фармацевтическая компания» Фоцф, Китай), КС (ООО «КС-Технологии», Россия), «Сиалор» (фармацевтическая компания «Обновление», Россия), Silver Ugleron (ООО «Серебряный углерон», Россия).

В соответствии с Общей фармакопейной статьей (ОФС) ГФ РФ «Аэрозоли и спреи» [9], контроль качества дозированных спреев включает в себя оценку средней массы дозы, количества доз в упаковке, однородности дозирования.

В тесте на однородность массы дозы (ОМД) использовали электронные весы HR-150AG. Значения средних масс доз для каждого препарата обрабатывали методом математической статистики.

В испытании препаратов на ОМД определяли массы 10 доз каждого препарата по разности масс упаковки до и после высвобождения одной дозы спрея. Лекарственный препарат считают выдержавшим испытание, если не более одной из 10 масс дозы отклоняется от средней на величину, превышающую 25%, но при этом не более чем на 35%. Взвешивание упаковки препарата проводили после рекомендуемого предварительного встряхивания перед высвобождением дозы в течение не менее 5 секунд. Была проведена математико-статистическая обработка результатов, рассчитаны средние массы дозы и отклонения 10 единичных значений масс дозы от средней

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТОВ СЕРЕБРА

№	Название препарата	Форма	Состав	Применение	Примечание
1	Argitos серебро коллоидное	Спрей 40 мл	Серебро коллоидное, вода деионизированная	1–3 нажатия для орошения и промывания носа для детей и взрослых	Средство для лечения ЛОР-заболеваний, подходит для частого применения
2	Argitos серебро с прополисом	Спрей 40 мл	Серебро коллоидное, водный экстракт прополиса	1–3 нажатия для орошения и промывания носа для детей и взрослых	Средство для лечения ЛОР-заболеваний, подходит для частого применения
3	BSK	Спрей с дозатором 20 мл	Ионы наносеребра, магнолия лилиецветковая, соцветия хризантемы индийской, сапожниковии корень, копытень гетеротроповидный маньчжурский	Орошать по 1–2 раза каждый носовой проход 2–3 раза в день	Спрей для носа
4	КС	Спрей 35 мл	Вода особо чистая, серебро (99,99%)	2–3 впрыскивания 2–3 раза в день	Спрей для носа и горла, подходит для частого применения
5	Сиалор	Таблетки для приготовления раствора	Протеинат серебра (протаргол) 200 мг, поливинил-N-пирролидон, вода очищенная	Для приготовления 2% раствора 1 таблетку (200 мг) растворить в 10 мл прилагаемого растворителя; по 1–2 орошения слизистой оболочки полости носа 3 раза в день	Особенности приготовления
6	Silver Ugleron	Спрей	Водный коллоидный раствор ионов серебра (до 35 мкг/л), ионный раствор препарата «Углерон» (до 10 мг/л)	<i>Для полости рта</i> 3–4 распыления 2–3 раза в течение дня; <i>для слизистой носа</i> 2–3 распыления в каждый носовой ход 2–3 раза в день	Спрей для носа и горла

в граммах и процентах для каждого объекта исследования.

Тест на характер и широту распыления проводили на плоскостных имитационных моделях, имитирующих орошение носовой полости.

В качестве удобных и экспрессных плоскостных моделей использовали пластины для тонкослойной хроматографии «Силуфол» и бумажные фильтры, обработанные реактивом Драгендорфа, на которых получали отпечатки распыления, полученные при однократном спуске дозы каждого препарата [10]. Плоскостную имитационную модель фиксировали на химическом кольце для штатива. Положение имитационной модели и флакона с назальным спреем фиксировали на одинаковом расстоянии, равном 5 сантиметрам, от конца распылительной насадки до плоскостной имитационной модели. В ходе данной работы использовали ручной спуск дозы, аналогично тому, как это делает пациент.

Капли спрея образовывали на фильтровальной бумаге, обработанной реактивом Драгендорфа, оранжево-коричневые зоны на общем желтом фоне. Обнаружение зон на пластинах «силикагель 60 без флуоресценции» размером 120×120 мм (после орошения) выполняли путем выдерживания пластин в йодной камере в течение 5 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки ОМД назальных спреев разных производителей представлены в табл. 2. По показателю «оценка однородности массы дозы» в виде относительной ошибки средней массы выявлена разная стабильность работы дозирующих устройств рассматриваемых препаратов. Наименьшую относительную ошибку продемонстрировали препараты «Сиалор» (1,30%) и Silver Ugleron (1,58%), наибольшую – «Argitos серебро коллоидное» (14,32%). Тем не менее было установлено, что все испытанные препараты соответствуют стандарту ОФС по показателю «оценка однородности массы дозы».

Результаты тестов на характер и широту распыления представлены на рис. 1 и 2.

Все препараты на двух плоскостных имитационных моделях дали идентичные по форме и площади распыла результаты, однако более четкая картина получилась на пластинах ТСХ.

На рис. 1 представлены примеры отпечатков трех препаратов на бумажном фильтре, обработанном реактивом Драгендорфа.

На рис. 2 представлены примеры отпечатков всех препаратов на пластинах для тонкослойной хроматографии после выдерживания пластин в йодной камере в течение 5 мин.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ МАССЫ ДОЗЫ НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЕВ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

№	Название препарата	$m \pm \Delta m, \text{ г}$	Дисперсия	Относительная ошибка, %
1	Argitos серебро коллоидное	0,1430±0,1822	0,00 829 191	14,32
2	Argitos серебро с прополисом	0,1341±0,0249	0,00 078 716	8,43
3	BSK	0,1327±0,0021	0,00 040 826	3,01
4	КС	0,0885±0,0009	0,00 064 474	6,13
5	Сиалор	0,0521±0,0004	0,00 000 826	1,30
6	Silver Ugleron	0,1476±0,0011	0,00 014 133	1,58

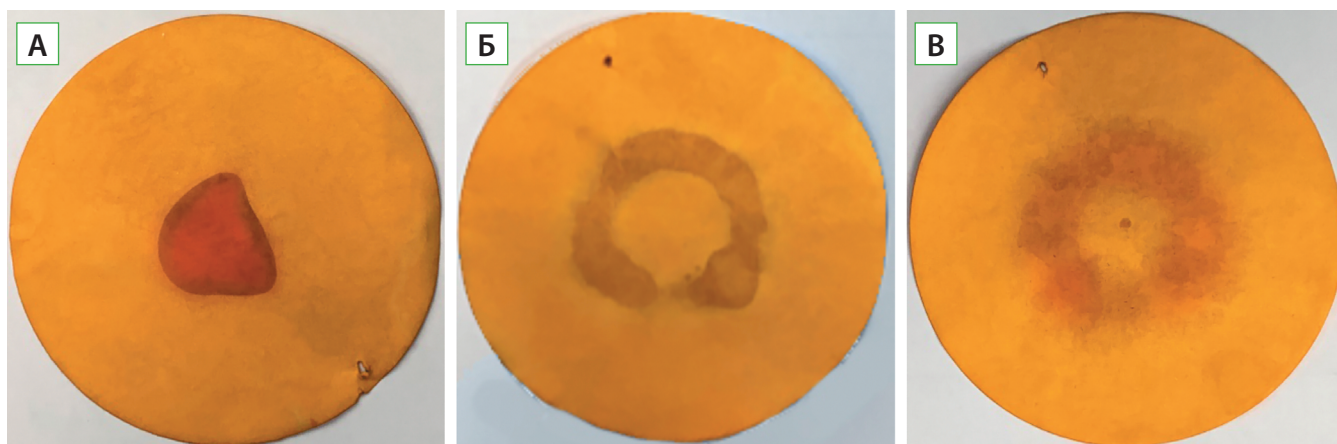


РИС. 1. Распыление препаратов на бумажном фильтре с реактивом Драгендорфа: А – BSK, Б – Суалор, В – Silver Ugleron

Отпечатки от разных препаратов значительно различаются по площади, интенсивности окраски, форме зоны. Были выделены различные типы распыления.

Очевидна пропорциональная зависимость между шириной распыления и площадью оро-

шаемой спреем поверхности, а следовательно, эффективностью доставки препарата. Для количественной характеристики ширины распыления спрея использовали величину площади его отпечатка на плоскостной имитационной модели – пластинах для ТСХ «Силуфол». Пло-



РИС. 2. Распыление препаратов на пластинах для ТСХ «Силуфол»: А – Argitos серебро коллоидное, Б – Argitos серебро с прополисом, В – BSK, Г – КС, Д – Суалор, Е – Silver Ugleron

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЛОЩАДЕЙ ОТПЕЧАТКОВ НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЕВ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

№	Название препарата	S, см ²
1	Argitos серебро коллоидное	14,5±0,43
2	Argitos серебро с прополисом	17,5±1,05
3	BSK	19±1,14
4	КС	35±1,75
5	Сиалор	17±0,51
6	Silver Ugleron	12±0,30

щадь отпечатка рассчитывали планиметрически. Эксперимент проводили в 10 повторностях для каждого препарата.

Рассчитанные площади отпечатков назальных спреев, содержащих серебро разных производителей, представлены в табл. 3.

Максимальная широта распыления (наибольшее значение площади отпечатка) достигается у препарата КС (ООО «КС-Технологии», Россия) – 35 см², наименьшая – у Silver Ugleron (ООО «Серебряный углерон», Россия) – 12 см².

ВЫВОДЫ

Проведен сравнительный анализ 6 препаратов серебра, который показал, что по показателю «оценка однородности массы дозы» в виде относительной ошибки средней массы выявлена разная стабильность работы дозирующих устройств рассматриваемых препаратов. Наименьшую относительную ошибку продемонстрировали препараты «Сиалор» (1,30%) и Silver Ugleron (1,58%), наибольшую – «Argitos серебро коллоидное» (14,32%). Тем не менее установлено, что все испытанные

препараты соответствуют стандарту ОФС по показателю «ОМД».

Отпечатки, полученные на пластинах для ТСХ и на бумажных фильтрах с реактивом Драгендорфа, были четкими и представляли собой круги разного диаметра и внутреннего заполнения. Большую площадь отпечатка продемонстрировал препарат КС (ООО «КС-Технологии», Россия) – 35 см², наименьшую – Silver Ugleron (ООО «Серебряный углерон», Россия) – 12 см².

По совокупности двух показателей не удалось выявить явного лидера среди 6 назальных спреев различных производителей.

Полученные выводы касаются качества распыления только как физического процесса и не относятся к терапевтической эффективности препаратов, обусловленной действующими веществами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Карпищенко С.А., Роднева Ю.А., Екушов К.А. Повышение клинической эффективности лечения острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей при применении препаратов на основе серебра // *Медицинский совет*. 2022; (19): 42–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-42-52>
2. Свистушкин В.М., Морозова С.В., Артамонова П.С. Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций с поражением верхних дыхательных путей // *Consilium Medicum*. 2020; 22(11): 37–42. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200489
3. Гуров А.В., Ермолаев А.Г., Дубовая Т.К., Мурзаханова З.В., Махмудова Н.Р., Домбалаган А.Х. Современный взгляд на применение протеината серебра в терапии воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух // *Медицинский совет*. 2023; (7): 46–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-120>

4. Люст Е.Н., Ендальцева О.С. Сравнительное изучение стабильности некоторых препаратов коллоидного серебра промышленного производства // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021; 24(3): 13–19. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-03-02>
 5. Санников А.А. Коллоидное серебро и бактерицидное действие добавок на его основе // Вестник науки. – 2023. – Т. 3. – №5(62). – С. 704–713.
 6. Киселев А.Б., Абдулкеримов Х.Т., Терскова Н.Е., Чаукина В.А. Клиническая эффективность лекарственного средства 200 мг протеината серебра в комплексной терапии острого инфекционного ринита у детей, возникшего как часть острой респираторной инфекции // Российская оториноларингология. 2021; 20(4): 88–95. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-4-88-95>
 7. Соболев В.П., Свистушкин В.М., Лейзерман М.Г., Магомедов Х.Р., Биданова Д.Б., Будагова Г.Н. Эффективность применения препарата протеината серебра в терапии острого назофарингита // Медицинский совет. 2020; (16): 43–49. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-16-43-49.
 8. Грибанова С.В., Янкова В.Г., Гобызов О.А., Рябов М.Н., Карпова А.С., Кедик С.А., Удянская И.Л., Григорьева В.Ю. и др. Комплексный анализ параметров распыления назальных спреев, содержащих антибиотики, противовоспалительный и сосудосуживающий компоненты // Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(3): 75–82. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-3-75-82
 9. ОФС.1.4.1.002.15. Аэрозоли и спреи. <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0002-15-aerозоли-i-sprei>
 10. Янкова В.Г., Грибанова С.В., Удянская И.Л., Краснюк И.И. (мл), Рыбина А.Д. Разработка имитационных моделей для оценки качества распыления лекарственной формы «назальный дозированный спрей» ксилометазолина гидрохлорида // Фармация. 2015; – №3. – С. 29–32.
- Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

EVALUATION OF NEBULIZATION QUALITY OF NASAL SPRAYS CONTAINING COLLOIDAL SILVER

V.Yu. Grigorieva, V.G. Yankova, J.V. Rau, I.L. Udyanskaya, T.K. Slonskaya, O.N. Plakhotnaya, M.I. Stantsov, K.S. Alyoshina, A.A. Zhukova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

There was carried out a comparative analysis of six silver medications used to treat nasal diseases in adults and children produced by different manufacturers. The analysis was performed by the following indicators of spray quality: uniformity (homogeneity) of dose mass and irrigated surface area on planar simulation models. As a result of the study, different stability of the dosing devices of the drugs was revealed. It is shown that, based on the combination of two indicators, it is impossible to identify a clear leader among 6 nasal sprays from different manufacturers.

Keywords: colloidal silver, nasal spray, uniformity of dose mass, simulation model, silver medication, spray characteristics

УДК 615.453

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.56.54.004>

ТЕХНОЛОГИЯ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ *POTENTILLA ALBA L.*

О.А. Семкина, канд. фарм. наук, зав. научно-организационным отделом, ведущий научный сотрудник экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, <https://orcid.org/0000-0002-2611-4490>;

semkina@vilarnii.ru

О.М. Белошапкина, младший научный сотрудник экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва, <https://orcid.org/0000-0003-1743-1176>

М.А. Джавахян, доктор фарм. наук, заместитель директора по разработке и внедрению ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный научный сотрудник экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), г. Москва

Лапчатка белая (*Potentilla alba L.*) является перспективным источником получения биологически активных веществ и разработки на их основе лекарственных средств тиреотропного действия. Сухие экстракты, полученные из лекарственного растительного сырья (ЛРС), обладают высокой гигроскопичностью и вследствие этого неудовлетворительными технологическими характеристиками, ограниченным сроком хранения. В этой связи интерес представляет технология микрокапсулирования, обеспечивающая стабильность и увеличение срока годности растительных экстрактов. В статье представлены результаты сравнительного изучения физико-химических и технологических характеристик сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой и микрокапсул на его основе.

Ключевые слова: микрокапсулирование, микрокапсулы, сухой экстракт, лапчатка белая, корневища и корни, метод диспергирования

В современных условиях наблюдается повышение интереса к отечественным лекарственным препаратам, в том числе к лекарственному растительному сырью и лекарственным препаратам растительного происхождения («Стратегия экологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года», указ президента РФ от 19.04.2017 №176). Особое внимание уделяется сухим растительным экстрактам ввиду возможности их использования в качестве субстанций для введения в лекарственные формы практически на всех этапах технологического процесса. Постоянный интерес при работе с сухими растительными экстрактами представляет поиск и разработка технологий, позволяющих сохранять и модифицировать физико-химические и технологические свойства субстанций [1].

Одним из препятствий для получения лекарственных препаратов с растительными экстрактами является свойственная сухим экстрактам гигроскопичность и низкая сыпучесть.

Микрокапсулирование сухих экстрактов позволяет снизить гигроскопичность, улучшить характеристики сыпучести микрокапсулированных субстанций и расширить область их применения [2].

Инкапсулирование субстанций растительного происхождения позволяет изолировать БАВ от внешней среды и предупредить взаимодействие в комплексных препаратах, включающих экстракты, обладающие различными физико-химическими свойствами. Микрокапсулы с субстанциями растительного происхождения могут быть введены в дальнейшие технологические операции для получения различных лекарственных форм, в том числе комбинированных препаратов [3]. Данные технологические приемы позволяют и существенно расширить ассортимент лекарственных средств растительного происхождения.

Цель исследования – получение и оценка показателей качества микрокапсул сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – сухой экстракт корневищ и корней лапчатки белой, полученный и стандартизованный в Центре химии и фармацевтической технологии ФГБНУ ВИЛАР [4]. Сухой экстракт представляет собой аморфный порошок светло-коричневого цвета со слабым специфическим запахом и сильно вязущим вкусом, гигроскопичен, комкуется в процессе хранения.

Вспомогательные вещества и растворители: желатин П-11 (ГОСТ 23 058-89, ГОСТ 11 293-2017, ФС.2.1.0099.18, ООО ТД «Химмед», Россия), глицерин (ГОСТ 6824-96 изм. 1, ФС.2.2.0006.15, ООО ТД «Химмед»), масло вазелиновое (ГОСТ 3164-78 изм. 2,4, ФС.2.2.0004.15, ООО ТД «Химмед»), масло терпентиновое (ЛСР-002 305/07, ФС.3.4.0014.18), вода очищенная

(ФС 2.2.0020.18), спирт этиловый 96% (ФС 2.1.0036.15).

При получении микрокапсул использовали следующее оборудование: верхнеприводная мешалка RW 20 digital (IKA, Германия), вакуумный сушильный шкаф СНВС-25/3,5М (ООО «Тула-Терм», Россия). Анализатор влажности ML-50 (AND, Япония) использовали для определения потери в массе при высушивании объектов (ОФС.1.5.3.0007.15). Для оценки сыпучести проводили измерения с применением следующего оборудования: ручной тестер сыпучести EFT 01 Electrolab (Индия), измеритель высоты (цифровой) Markvel 321-300, автоматический тестер насыпной плотности ETD-1020x Electrolab (Индия) (ОФС.1.4.2.0016.15). Для получения данных о форме и размере частиц использовали микроскоп цифровой МИКМЕД LCD 1000X 2.0L (АО «ЛОМО», Россия) и лазерный анализатор частиц Bettersizer SD (Bettersize, Китай) (ОФС.1.1.0013.15).

При обработке результатов, полученных в ходе эксперимента, применяли метод вариационно-статистического анализа с оценкой значимости различий по критерию Стьюдента (ОФС. 1.1.0013.15).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с данными фармакологического изучения сухой экстракт лапчатки белой в дозе 50 мг/кг нормализует состояние щитовидной железы, а также комплексно воздействует на организм при гипотиреозе [4]. Данные, полученные в Центре доклинических исследований ФГБНУ ВИЛАР, показали наличие у сухого экстракта лапчатки белой антиоксидантного, мембраностабилизирующего, противовоспалительного действия. Токсикологические исследования по изучению общетоксического действия и специфических видов токсичности позволили сделать вывод о том, что сухой экстракт, полученный из корневищ



РИС. 1. Внешний вид сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой, увеличение $\times 100$

и корней лапчатки белой, является малотоксичным [5,6].

При оценке внешнего вида частиц сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой под увеличением выявлено наличие частиц в виде пластин различной формы с неровными краями и шероховатой поверхностью (рис. 1).

Размеры частиц варьируются от 20 до 150 мкм, при этом средний размер частиц (D50) составляет 75,73 мкм (рис. 2).

С целью повышения стабильности сухого экстракта и улучшения его технологических

характеристик (увеличение сроков хранения и оптимизация значений сыпучести) предлагается технология микрокапсулирования с использованием метода диспергирования. Проведенное исследование позволяет оценить возможность заключения сухого экстракта в микрокапсулы и определить эффективность использования технологии инкапсулирования для создания микрочастиц с сухим экстрактом лапчатки белой. Предложенный метод диспергирования состоит из нескольких этапов: получение раствора, содержащего пленкообразователь и активную действующую субстанцию (дисперсная фаза); введение дисперсионной среды (гидрофобной жидкости – вазелиновое масло) и собственно диспергирование; изменение температурного режима (охлаждение системы) для затвердевания частиц (рис. 3) [7].

Стадии технологического процесса получения микрокапсул лапчатки методом диспергирования были осуществлены при температурах (от 0°C до 45°C). Использование желатина в качестве пленкообразователя обусловлено способностью вспомогательного вещества отвердевать при изменении температурного

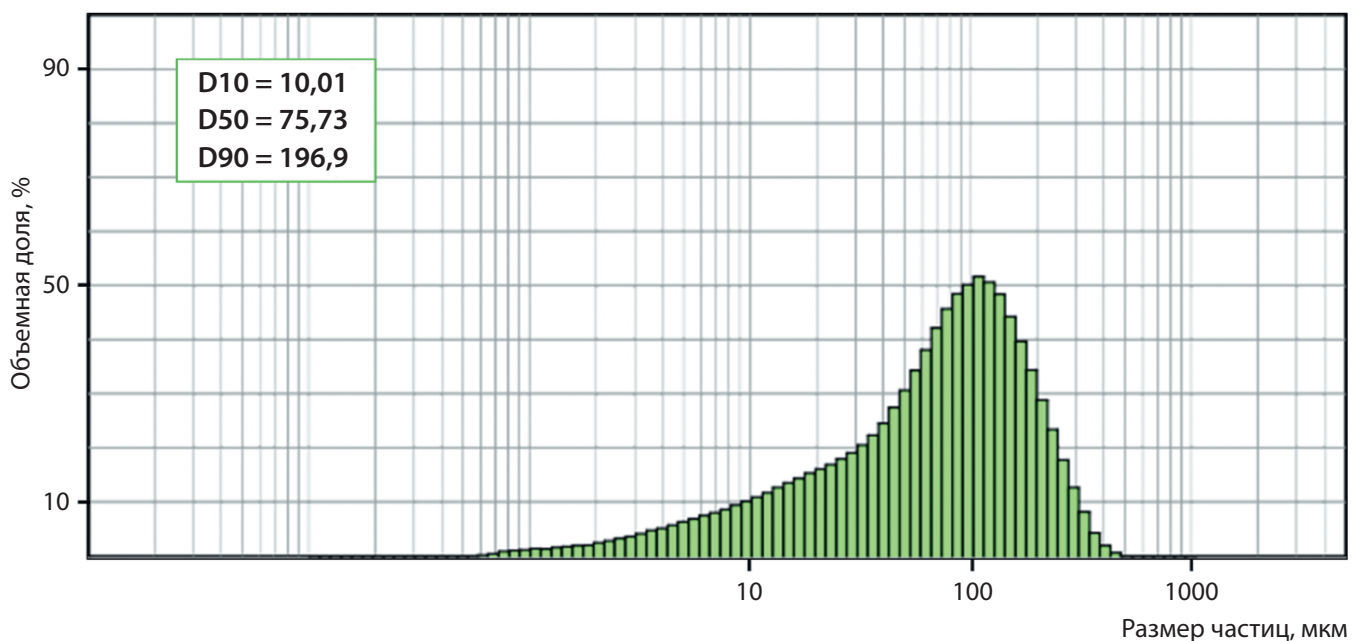


РИС. 2. Гистограмма распределения частиц сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой по размеру

режима. Введение в систему желатина в виде раствора 35–50%, позволяет провести процесс диспергирования, минуя стадию измельчения субстанции, при этом температурные изменения в процессе получения микрокапсул не превышают $43 \pm 2^\circ\text{C}$. При разработке технологии микрокапсулирования изучены

различные соотношения вспомогательных веществ и активной субстанции (1:10, 1:5, 1:3, 1:1), в соответствии с полученными результатами [7] использовали желатин и сухой экстракт лапчатки в соотношении 1:3.

В целях получения однородной системы на этапе введения сухого экстракта, а также

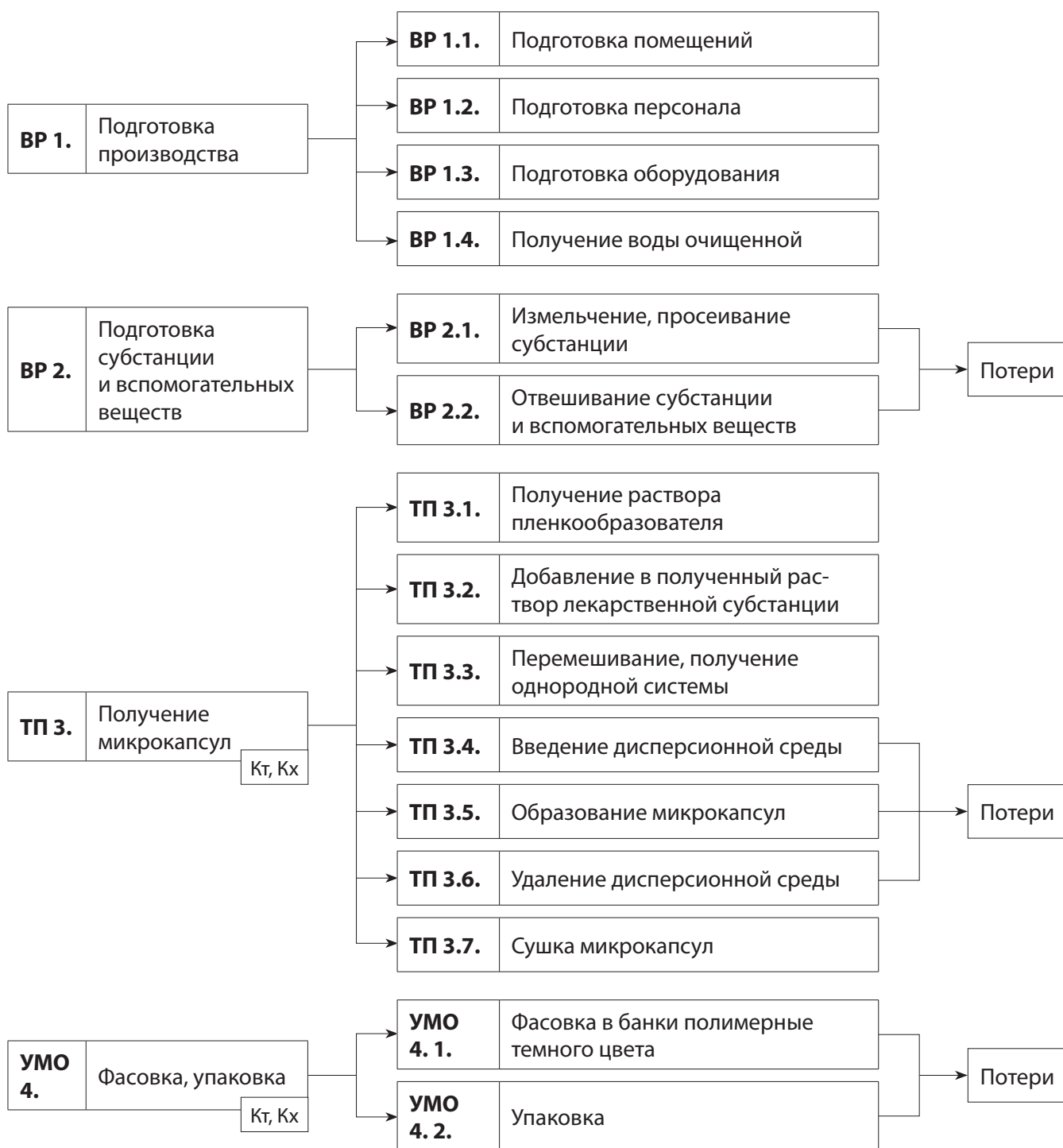


РИС. 3. Технологическая схема микрокапсулирования сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой методом диспергирования

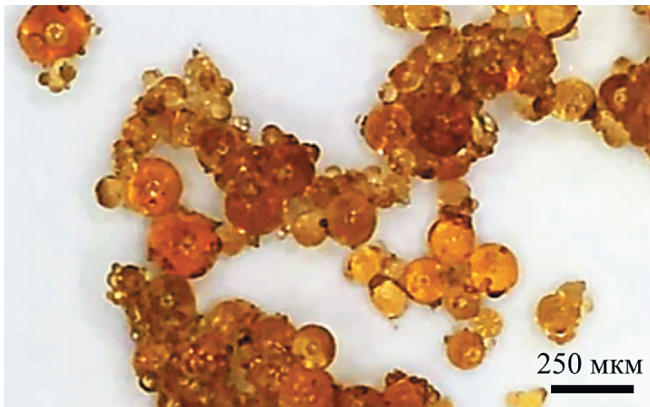


РИС. 4. Внешний вид микрокапсул сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой, увеличение $\times 100$

равномерного распределения экстрактивных веществ в растворе пленкообразователя сухой экстракт предварительно растворяли в воде очищенной. Полученная система, содержащая как экстракт, так и вспомогательные вещества, диспергировалась в присутствии масла вазелинового при оборотах мешалки 500 грт и температуре 40°C с последующим охлаждением до 0°C . После отвердевания полученные частицы освобождались от дисперсионной среды и высушивались с использованием вакуумного сушильного шкафа (1 атм., 35°C).

Представленные на рис. 4 микрочастицы, полученные методом диспергирования, имеют сферическую форму и гладкую поверхность, их диаметр составляет от 50 до 300 мкм при значении влажности $3,43 \pm 0,13$ (рис. 5). Отсутствие образования агрегатов микрокапсул в процессе получения обусловлено правильным выбором технологического режима микрокапсулирования (ТП 3.6, ТП 3.7), рис. 3.

Оценку качества полученных микрокапсул и сухого экстракта осуществляли в соответствии с показателями (ОФС.1.4.1.0010, ОФС.1.4.1.0021): размер и форма частиц, влажность, угол естественного откоса, сыпучесть. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Числовые показатели исследуемых параметров (табл. 1) свидетельствуют о целесообразности выбора технологии микрокапсулирования сухого экстракта. При сравнительном анализе характеристик экстракта и его микрокапсулированной формы установлено: увеличение размера частиц и изменение их формы, уменьшение влажности микрокапсул в 1,3 раза по сравнению с сухим экстрактом, улучшение показателей сыпучести микрокапсул более чем в 2 раза по сравнению с сухим экстрактом.

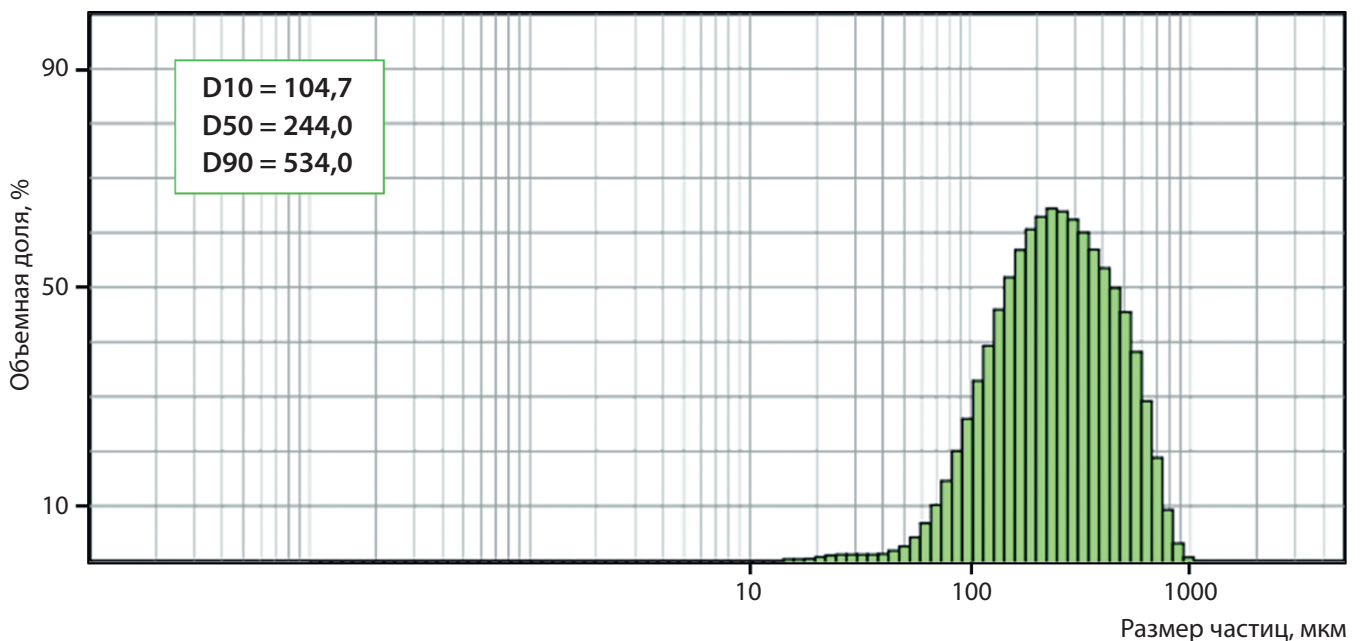


РИС. 5. Гистограмма распределения микрокапсул сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой по размеру

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕВИЦ И КОРНЕЙ ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ И ЕГО МИКРОКАПСУЛ

Параметры	Сухой экстракт	Микрокапсулы экстракта
Размер частиц, мкм	10–100	50–300
Форма частиц	пластины различной формы с неровными краями и шероховатой поверхностью	частицы сферической формы с гладкой поверхностью
Влажность, %	4,47±0,22	3,52±0,14
Угол естественного откоса, °	31±2	29±1
Сыпучесть (15 мм), г/с	–	10,21±0,22
Сыпучесть (15 мм) в режиме вибрации, г/с	8,5±0,2	19,31±0,24
Насыпная плотность, г/мл	до уплотнения	0,609±0,014
	после уплотнения	0,739±0,020
		0,5523±0,0172
		0,6321±0,0057

Дополнительно в соответствии с ОФС.1.4.2.0031 проведено определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света. Данный анализ использует математическое преобразование измерений с помощью оптической модели для получения данных об объемном распре-

делении частиц по размеру. Прибор позволяет контролировать массу и скорость подачи образца, количество измерений в одной повторности, количество повторностей: масса 0,5–1,5 г в зависимости от размера частиц, скорость подачи образца 1–5 г/мин., 100 измерений в 5 повторностях. Данные параметры

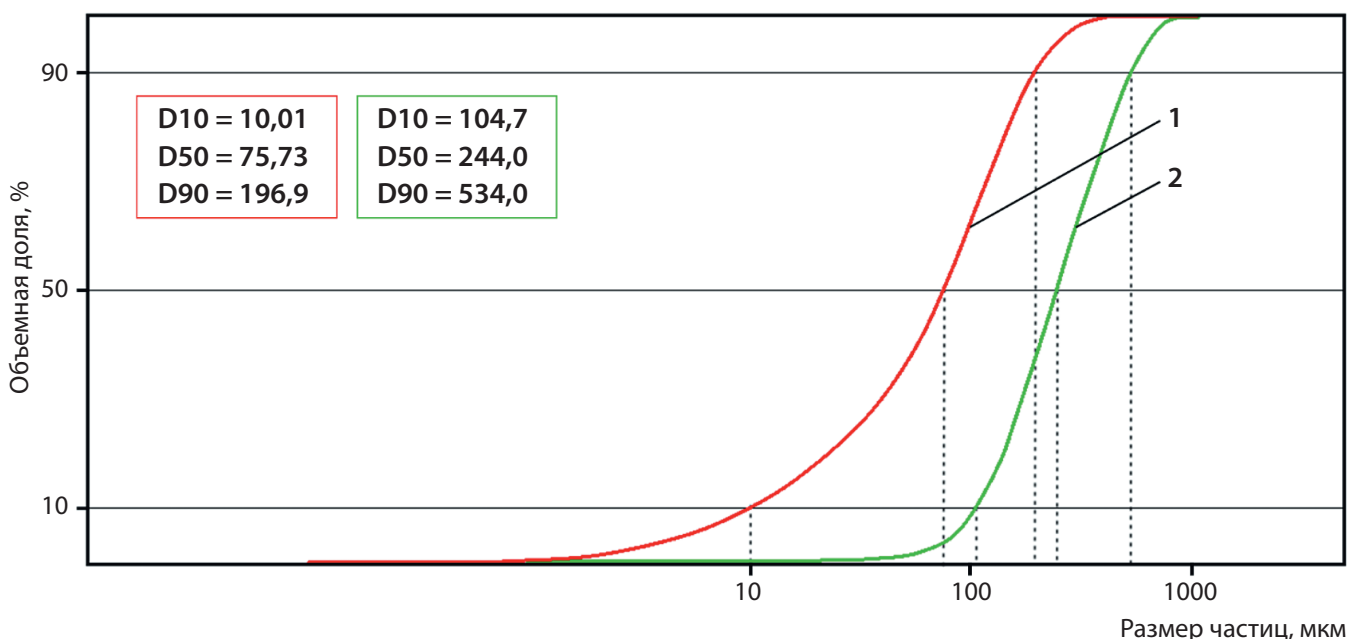


РИС. 6. Интегральное распределение частиц сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой (1) и его микрокапсулированной формы (2) по размеру

обеспечивают максимально точный результат измерения.

На рис. 6 представлены интегральные кривые, отображающие размеры частиц и их процентное объемное содержание в образце, а также гистограммы распределения частиц по размеру. Средний размер частиц экстракта (D50) составил 75,73 мкм, для микрокапсулированной формы сухого экстракта средний размер частиц (D50) равен 244 мкм. Результаты, полученные методом лазерной дифракции света, сопоставимы с данными, полученными методом микроскопии для образцов сухого экстракта корневищ и корней лапчатки и его микрокапсулированной формы.

ВЫВОДЫ

1. Методом диспергирования получены микрокапсулы сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой.

2. Сравнительный анализ характеристик сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой и его микрокапсулированной формы позволил сделать вывод об изменениях технологических показателей микрокапсул в сравнении с экстрактом.

3. Выявлены преимущества микрокапсулированной формы экстракта: отсутствие гигроскопичности, свойственной растительной субстанции. Изменения физико-химических и технологических свойств экстракта при инкапсулировании позволяют расширить применение сухого экстракта корневищ и корней лапчатки белой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hussain S.A., Hameed A., Nazir Y., Naz T., Wu Y., Suleria H.A.R., Song Y. *Microencapsulation and the Characterization of Polyherbal Formulation (PHF) Rich in Natural Polyphenolic*

Compounds // Nutrients, 2018, 10, 843. <https://doi.org/10.3390/nu10070843>

2. Семкина О.А., Джавахян М.А., Белошапкина О.М. *Технологические аспекты получения микрокапсул субстанций растительного происхождения // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2021. – Т. 24. – №5. – С. 3–12.
3. Самбукова Т.В. и др. *Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* – 2017. – Т. 15. – №2. – С. 56–63.
4. Бурова А.Е., Сайбель О.Л., Мешков А.И. *Разработка методик анализа фенольных соединений корневищ с корнями лапчатки белой (Potentilla alba L.) // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств.* – 2016. – №13. – С. 9–14.
5. Архипова Э.В., Шантанова Л.Н., Мондодоев А.Г. *Тиреотропные свойства Potentilla alba L. // Вестник Бурятского государственного университета.* – 2014. – №12. – С. 118–122.
6. Крепкова Л.В. и др. *Некоторые аспекты доклинического изучения безопасности лапчатки белой (Potentilla alba L.) экстракта сухого // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2022. – Т. 25. – №4. – С. 40–47.
7. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 782 431C1. *Способ инкапсуляции сухих растительных экстрактов: №2022104153: заяв. 17.02.22, опубл. 26.10.22 / Семкина О.А., Джавахян М.А., Белошапкина О.М., Борисенко Е.В., Сидельников Н.И.* – 10 с.

Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (номер государственного учета НИР в системе ЕГИСУ НИОКР №FGUU-2022-0011).

TECHNOLOGY OF DRY EXTRACTS MICROENCAPSULATION ON THE EXAMPLE OF THE *POTENTILLA ALBA* L. RHIZOMES AND ROOTS EXTRACT

O.A. Semkina, O.M. Beloshapkina, M.A. Dzhavakhyan

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

Potentilla alba L. is a promising plant for the development of thyroid drugs from domestic plant raw materials on its basis. In order to extend the shelf life of the dry extract of Potentilla alba L. rhizomes and roots and improve its technological characteristics, microcapsules by dispersion method were obtained. The article presents the production technology of microparticles of the dry extract and describes the quality indicators of the obtained microcapsules.

Keywords: microencapsulation, microcapsules, dry extract, Potentilla alba L., rhizomes and roots

УДК 615.263.6:339.13

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.75.29.005>

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ПРОТИВОПЕРХОТНЫХ ШАМПУНЕЙ: АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА

Т.А. Олейникова, канд. фарм. наук, доцент кафедры организации и менеджмента фармации ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, ORCID ID 0000-0001-7354-8286;

ol_tanja@mail.ru

О.О. Курилова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, ORCID ID 0000-0003-0898-7068;

oksanakurilova@rambler.ru

В.В. Дружинина, провизор ООО «Аптеки НЕВИС», Мурманская область, г. Кировск, ORCID ID 0009-0008-0492-1372;

druzhinina.valentina.v@mail.ru

На сегодняшний день легкая степень себорейного дерматита является одним из самых распространенных заболеваний волосистой части кожи головы. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению себорейного дерматита на 2022 год, 15–20% взрослого населения России страдают от перхоти, хотя к врачам с данной проблемой пациенты обращаются редко. В этой работе представлены результаты исследования разнообразия шампуней против перхоти, доступных на российском рынке, и проведена оценка качества отдельных продуктов. На основании полученных данных сделан вывод, что шампуни против перхоти удовлетворяют потребности населения, обеспечивая доступное лечение себорейного дерматита. По итогам оценки качества установлено, что все анализируемые шампуни соответствуют требованиям нормативной документации.

Ключевые слова: себорейный дерматит, противоперхотные шампуни, оценка качества, фармацевтический рынок.

В соответствии с законодательством Российской Федерации, аптечные организации (АО) помимо лекарственных препаратов имеют право реализовывать населению косметические средства. Одними из самых востребованных товаров косметической продукции в АО являются средства для ухода за волосами. В основном косметические средства в ассортименте АО представлены традиционной для ухода за волосами формой – шампунями [1].

Наиболее интересной группой являются шампуни, предназначенные для лечения и терапии различных заболеваний кожи головы. Они включают в свой состав активные компоненты, обладающие определенным фармакологическим действием. В Государственной фармакопее XIV издания впервые появилась общая фармакопейная статья «Шампуни лекарственные», предъявляющая требования к качеству данной лекарственной формы [2].

В государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) большинство шампуней

являются противоперхотными и применяются для лечения легкой степени себорейного дерматита [3]. Основной причиной возникновения данной нозологии, по мнению многих исследователей, является чрезмерная колонизация грибом рода *Malassezia furfur*, который в норме в небольшом количестве присутствует в микрофлоре волосистой части кожи головы [4]. Поэтому в состав противоперхотных шампуней включают противогрибковые компоненты, активные в отношении данного вида микроорганизмов. Однако многие противоперхотные средства, имеющиеся в ассортименте АО, не зарегистрированы как лекарственные препараты. Данные аспекты делают актуальным изучение ассортимента противоперхотных средств на фармацевтическом рынке, а также проведение оценки их качества.

Цель исследования – анализ ассортимента противоперхотных шампуней на российском и региональном (г. Курск) фармацевтическом рынке, а также оценка качества противоперхотных шампуней с кетоконазолом и дегтем березовым различных производителей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования для достижения поставленной цели послужили: клинические рекомендации [5], государственный реестр лекарственных средств [3], официальные сайты интернет-аптек [6–10], электронная справочная служба аптек г. Курска [11]. Анализ ассортимента был проведен с использованием общенаучных (системный, комплексный, контент-анализ, обобщение) и математических (структурный, табличный) методов исследования. Объектом исследования стала номенклатура противоперхотных шампуней, представленных на фармацевтическом рынке России.

Для оценки качества были отобраны шампуни с кетоконазолом и дегтем березовым различных производителей: объект № 1 – шампунь лекарственный «Кетоконазол Вертекс»; объект № 2 – шампунь лекарственный «Низорал»; объект № 3 – шампунь против перхоти с кетоконазолом «Мирролла»; объект № 4 – шампунь дегтярный против перхоти «Мирролла»; объект № 5 – шампунь дегтярный «Librederm шампунь деготь»; объект № 6 – шампунь «Псорилом шампунь дегтярный»; объект № 7 – шампунь для волос дегтярный «Невская косметика». Отметим, что образцы № 1 и № 2 являются ЛП, зарегистрированными в ГРЛС, остальные образцы – косметические средства, реализуемые преимущественно через АО. Оценка качества объектов осуществлялась с помощью визуального осмотра, ионометрии, аргентометрического титрования, определения пенообразующей способности, вискозиметрии.

Период исследования: октябрь 2023 г. – февраль 2024 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование было разделено на две части. Первая представляла собой маркетинговый анализ ассортимента противоперхотных шампуней на фармацевтическом рынке России и включала в себя четыре взаимосвязанных этапа.

На первом этапе была определена полнота ассортимента противоперхотных шампуней на российском рынке. Источником информации являлись данные интернет-аптек. Общий ассортимент на российском рынке составил 151 позицию. При этом только 23 наименования (15,23%) относятся к лекарственным препаратам (ЛП), остальные являются косметическими средствами (84,73%).

В процессе анализа в составе противоперхотных шампуней были выделены 8 основных

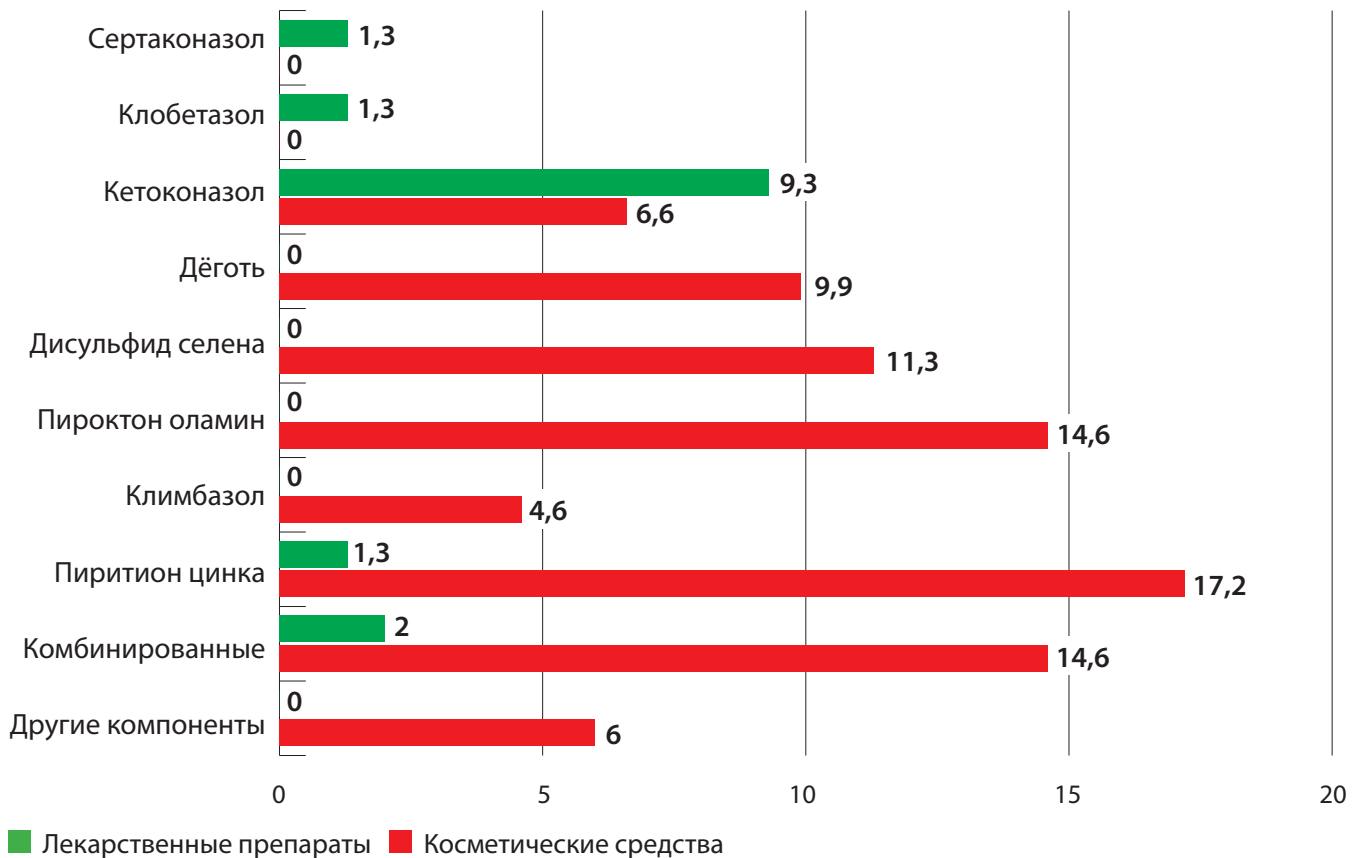


РИС. 1. Структура ассортимента противоперхотных шампуней по действующему веществу (%)

действующих веществ, в том числе 4 являются основой ЛП, 6 – косметических шампуней (рис. 1). В ходе маркетингового анализа определено, что основную долю российского фармацевтического рынка составляют среди ЛП шампуни с кетоконазолом (9,3%), среди косметических средств – с пиритионом цинка (17,2%).

Второй этап исследования основывался на анализе ассортимента противоперхотных шампуней на региональном фармацевтическом рынке г. Курска, который составлен по данным электронной справочной службы аптек [11]. В результате на локальном сегменте фармацевтического рынка выявлено 63 наименования противоперхотных шампуней, из них 17 являются ЛП (27,0%), 46 – косметическими средствами (73,0%). В общем ассортименте основную долю составляют ЛП с кетоконазолом (25,4%).

В ходе реализации третьего этапа нами проведено сравнение ассортимента противоперхотных шампуней на российском и региональном фармацевтических рынках. Характеризуя ассортимент ЛП, можно сказать, что он имеет аналогичную структуру (рис. 2).

Если сравнивать ассортимент косметических средств, то основную долю на российском фармацевтическом рынке составляют шампуни с пиритионом цинка, а на региональном – с дисульфидом селена. По производственному признаку на обоих рынках преобладают отечественные средства, по количественному составу – монокомпонентные. Среди комбинированных средств на российском рынке преобладает комбинация «климбазол + пироктон оламин», на региональном – «кетоконазол + пиритион цинка» (рис. 3).

По итогам расчета коэффициента глубины, характеризующего число торговых



РИС. 2. Структура ассортимента лекарственных противоперхотных шампуней на российском и региональном фармацевтических рынках (%)

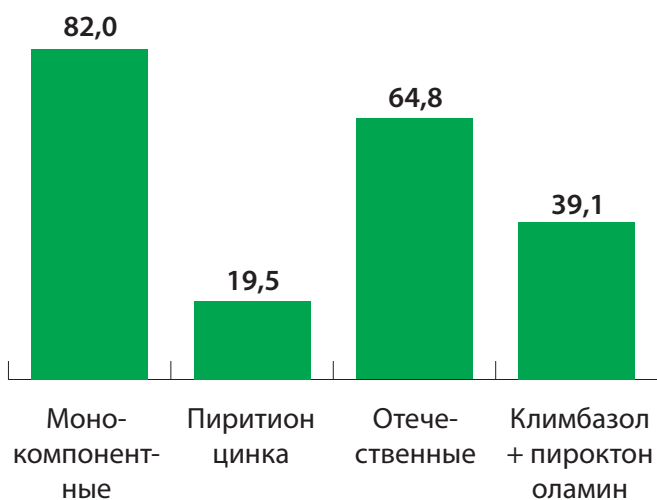
наименований по действующим веществам, представленным на локальном сегменте по отношению к целевому, выявлено, что в структуре ассортимента лекарственных шампуней все активные вещества имеют коэффициент глубины более 0,50. В структуре ассортимента косметических средств в г. Курске отсутствуют шампуни с климбазолом, а коэффициент глубины менее 0,50 имеют шампуни с дегтем

березовым, пироктон оламином и пиритионом цинка.

На четвертом этапе изучены фактические цены ассортимента шампуней от перхоти в АО г. Курска. В результате составлен прейскурант на анализируемый ассортимент противоперхотных шампуней.

Наиболее высокая цена среди ЛП отмечена на средство «Скин-кап шампунь флакон

Российский рынок



Региональный рынок

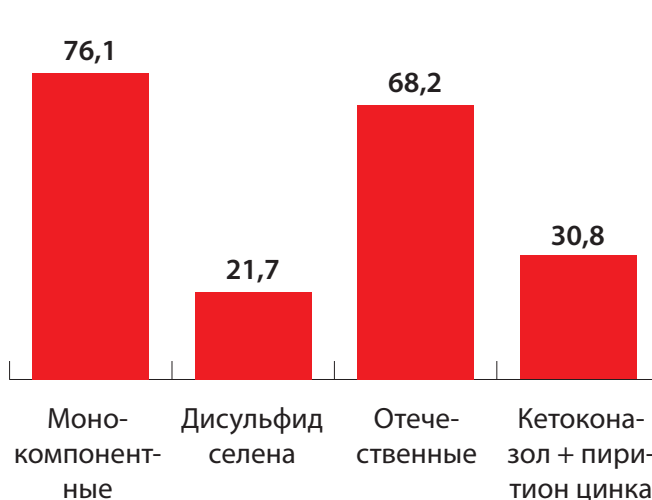


РИС. 3. Структура ассортимента косметических противоперхотных шампуней на российском и региональном фармацевтических рынках (%)

150 мл» в аптечной сети «Апрель» (3109 руб.), в состав которого в качестве активного вещества входит пиритион цинка. Минимальная цена выявлена в аптечной сети Apteka.ru (168 руб.) у ЛП «Себозол шампунь от перхоти 5 мл 5 шт. пак.» с кетоконазолом в виде действующего вещества. Среди косметических средств наиболее высокая стоимость наблюдалась у средства с пироктон оламином «La Roche-Posay Kerium DS шампунь интенсивный против перхоти с микроотшелушивающим эффектом 125 мл» в аптечной сети «Здравсити» (2285 руб.), наиболее низкая цена отмечена на дегтярный шампунь «911 Экстренная помощь Шампунь дегтярный от перхоти, 150 мл» в аптечной сети «Еаптека» (92 руб.) (табл. 1).

Далее был проведен расчет стоимости курса лечения легкой степени себорейного дерматита средствами, которые предлагаются клиническими рекомендациями. В результате выявлено, что среди ЛП наиболее низкая стоимость курсовой терапии определена

для шампуня «Кетоконазол Вертекс» в аптечной сети «Еаптека» (299 руб.), а среди косметических средств – для шампуня «Красса мед сульсен» в аптечной сети «Аптека Плюс» (129,1 руб.). Отметим, что шампуни с кетоконазолом являются препаратами первой линии при лечении легкой степени себорейного дерматита, согласно клиническим рекомендациям.

Второй частью нашего исследования стала оценка качества некоторых противоперхотных шампуней, которая была проведена в соответствии с требованиями ГОСТ 31 696–2012 «Продукция косметическая гигиеническая моющая. Общие технические условия» и ОФС.1.4.1.0041 «Шампуни лекарственные» [12, 13].

Данная часть исследования состояла из двух этапов. На первом этапе проведен анализ составов исследуемых образцов. Среди шампуней с кетоконазолом можно выделить образец № 2, так как его состав является наиболее сбалансированным за счет комбинации вспомогательных веществ. Наиболее

Таблица 1

РАНЖИРОВАНИЕ ЦЕН НА ПРОТИВОПЕРХОТНЫЕ ШАМПУНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА

№, п/п	Действующее вещество	Цены на лекарственные препараты, руб.		Цены на косметические средства, руб.	
		минимальная	максимальная	минимальная	максимальная
1.	Сертаконазол	987,00	1680,00	–	–
2.	Клобетазол	1509,00	1753,40	–	–
3.	Кетоконазол	168,00	1080,00	237,00	754,00
4.	Пиритион цинка	2553,20	3109,00	192,40	1197,00
5.	Комбинированные	962,00	1809,00	259,00	1506,00
6.	Деготь	–	–	92,00	293,00
7.	Дисульфид селена	–	–	129,10	1889,00
8.	Пироктон оламин	–	–	142,50	2285,00
9.	Другие компоненты (нафталанская нефть)	–	–	694,00	974,00

оптимальным составом среди шампуней с дегтем обладает образец № 6. Положительными характеристиками, отличающими его от других средств, являются дополнительные растительные компоненты, обладающие фармакологическим действием.

На втором этапе проведена оценка качества по следующим показателям: «внешний вид», «водородный показатель», «пенообразующая способность», «массовая доля хлоридов», «вязкость» и «масса (объем) содержимого упаковки».

Испытания «внешний вид», «водородный показатель», «массовая доля хлоридов» и «масса (объем) содержимого упаковки» проводились согласно стандартным методикам, изложенным в нормативной документации. В результате по данным показателям все исследуемые образцы соответствуют требованиям ГОСТа и ОФС.

Испытание «пенообразующая способность» является отличительным при оценке качества шампуней. Данный показатель характеризуется двумя значениями: пенным числом и устойчивостью пены. Отметим, что методика фармакопейной статьи допускает проводить данное испытание на стадии технологического процесса производства шампуней. Для указанных образцов этот показатель определялся с целью их сравнения друг с другом. Наибольшая высота столба пены наблюдалась у образца № 4 ($206 \pm 6,25$ мм), а наименьшая – у образца № 3 ($123 \pm 6,57$ мм). Устойчивость пены у всех образцов была близка и находилась в диапазоне от 0,95 до 0,97. Согласно ГОСТ 31 696–2012 «Продукция косметическая гигиеническая моющая. Общие технические условия», пенное число должно быть не менее 100 мм, а устойчивость пены – не менее 0,8. В результате по данному показателю все исследуемые образцы соответствуют требованиям нормативной документации.

Требованиями ОФС.1.4.1.0041 «Шампуни лекарственные» предполагается проведение

испытания «вязкость» [6]. Однако для косметических средств стандарт не регламентирует определение указанного показателя, поэтому данное испытание проводилось в сравнительном аспекте в соответствии с методикой ОФС.1.2.1.0015 «Вязкость». Для определения вязкости применяли ротационный вискозиметр IKA ROTAVISC Io-vi. В результате наиболее густым оказался образец № 5, его средняя динамическая вязкость составила 5331 ± 24 мПа·с. Образец № 3 является наименее вязким по сравнению с остальными исследуемыми средствами, его средняя динамическая вязкость составила 1955 ± 20 мПа·с.

ВЫВОДЫ

1. Ассортиментный анализ противоперхотных шампуней показал, что целевой сегмент шампуней для лечения легкой степени себорейного дерматита на российском фармацевтическом рынке представлен широко и включает как лекарственные, так и косметические средства.

2. Предложенный ассортимент противоперхотных шампуней в г. Курске характеризуется достаточным количеством номенклатурных позиций для лечения данной нозологии. В отношении косметических средств ассортимент, представленный на региональном рынке, является более узким по сравнению с ассортиментом на российском рынке в целом. Отметим, что многие средства, отсутствующие в АО, реализуются через организации розничной торговли, например, шампуни с пироктон оламином или с климбазолом, что позволяет сделать вывод об удовлетворении потребностей населения г. Курска в противоперхотных шампунях.

3. По итогам стоимостного анализа установлено, что цена многих косметических средств значительно ниже, чем у ЛП. В целом стоимость лечения легкой степени себорейного

дерматита является доступной для населения г. Курска, имеющего возможность выбора оптимального с позиции «цена / действующее вещество» противоперхотного шампуня как среди лекарственных, так и косметических средств.

4. По результатам проведенных испытаний определено, что все исследуемые образцы соответствуют требованиям ГОСТ 31696-2012 «Продукция косметическая гигиеническая моющая. Общие технические условия» и ОФС.1.4.1.0041 «Шампуни лекарственные». Поэтому можно сделать вывод, что косметические средства не уступают ЛП по качеству.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Евсева С.Б., Олейникова Т.А. Фитокомпоненты в решении проблем волос и кожи головы // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – №2–2. – С. 469.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (дата обращения 14.01.2024).
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> (дата обращения 11.11.2023).
4. Барило А.А., Смирнова С.В. Аллергия и себорейный дерматит – причинно-следственная взаимосвязь // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2022. – №21(2). – С. 13–18.
5. Себорейный дерматит. Клинические рекомендации РФ 2022 (Россия) [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/себорейный-дерматит-кр-рф-2022/17224> (дата обращения 28.05.2023).
6. Интернет-аптека «Апрель». Официальный сайт [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://apteka-april.ru> (дата обращения 11.12.2023).
7. Интернет-аптека «АптекиПлюс». Официальный сайт [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://aptekiplus.ru> (дата обращения 12.12.2023).
8. Интернет-аптека «Еаптека». Официальный сайт [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.eapteka.ru/kursk/> (дата обращения 15.12.2023).
9. Интернет-аптека «Здравсити». Официальный сайт [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://zdravcity.ru/r_kursk/ (дата обращения 13.12.2023).
10. Интернет-аптека Аптека.ru. Официальный сайт [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://apteka.ru> (дата обращения 14.12.2023).
11. Справочная служба аптек г. Курска. Официальный сайт [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://spravkaapteka.ru/drugstores/> (дата обращения 05.12.2023).
12. ГОСТ 31696–2012 «Продукция косметическая гигиеническая моющая. Общие технические условия» [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://internet-law.ru/gosts/gost/52912/> (дата обращения 09.03.2024).
13. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издание [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoj-federatsii-xv-izdaniya> (дата обращения 14.12.2023).

RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF ANTIPERSPIRANT SHAMPOOS: ASSORTMENT ANALYSIS AND QUALITY ASSESSMENT

T.A. Oleynikova¹, O.O. Kurilova¹, V.V. Druzhinina²

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

² NEVIS Pharmacies LLC, Murmansk region, Kirovsk, Russia

Nowadays, a mild degree of seborrheic dermatitis is one of the most common diseases of the scalp. In accordance with the clinical recommendations for the treatment of seborrheic dermatitis for 2022, 15–20% of the adult population of Russia suffer from dandruff, although patients rarely contact doctors with this problem. This paper presents the results of a study of the variety of anti-dandruff shampoos available on the Russian market and evaluates the quality of individual products. Based on the data obtained, it was concluded that anti-dandruff shampoos meet the needs of the population by providing affordable treatment for seborrheic dermatitis. According to the results of the quality assessment, it was found that all analyzed shampoos comply with the requirements of regulatory documentation.

Keywords: seborrheic dermatitis, anti-seborrheic shampoos, quality assessment, pharmaceutical market

УДК 57.084.1: 615.014.2: 614.2

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.15.86.006>

ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПРИГОТОВЛЕНИИ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

С.В. Гущина, специалист по валидации и статистике АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, ORCID: 0000-0002-0247-0378;

guschina.sv@doclinika.ru

К.О. Сидоров, канд. фарм. наук, научный сотрудник департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7573-1719;

kirill.sidorov@pharminnotech.com

Д.Ю. Ивкин, канд. биол. наук, доцент, начальник центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-9273-6864;

dmitry.ivkin@pharminnotech.com

А.С. Ивкина, старший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-4938-1321;

arina.ivkina@pharminnotech.com

Н.А. Кищенко, руководитель провизорской службы АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, ORCID: 0000-0002-6785-2270;

kischenko.na@doclinika.ru

Ю.Г. Ильинова, канд. фарм. наук, доцент, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-9827-3653;

yulia.ilynova@pharminnotech.com

Целью данной работы являлась оценка требований к профессиональным обязанностям и квалификации персонала, осуществляющего подготовку исследуемых объектов в ходе ДКИ, а также распространенности соответствующих специалистов в исследовательских организациях и на основании этого анализа – разработка рекомендаций для развития отечественной фармацевтической отрасли.

Ключевые слова: зарубежный опыт, доклинические исследования, исследуемые

объекты, фармацевтическая разработка, фармацевтические кадры, квалификационные требования

В последние годы, особенно на фоне пандемии, наблюдается интенсивный рост фармацевтической отрасли. Растущая потребность в разработке новых жизненно важных лекарств увеличивает инвестиции в том числе в доклинические исследования (ДКИ). Также важно отметить, что все больше ДКИ проводятся

с участием контрактно-исследовательских организаций (Contract research organizations, CROs). Такой подход позволяет компаниям-производителям сосредоточиться на своей основной деятельности [1–3]. В публикациях отмечают увеличение доли CRO в общем объеме научных исследований. По данным на 2018 год, вплоть до 29% расходов, связанных с разработкой и исследованием новых лекарств, приходится на CRO [4], а к 2030 году планируется еще более весомый рост доли CRO, что будет соответствовать 9,6 млрд долларов США. При этом высокую долю в сотрудничестве с CRO составляют как биофармацевтические компании, так и государственные институты, направляющие свои разработки на аутсорсинг [5–7]. Аутсорсинг разработки лекарственных средств и доклинических исследований (традиционно проводимый собственными силами из-за проблем с нарушением прав интеллектуальной собственности) увеличился из-за роста специализированных исследований лекарств и доклинических CRO [8].

При этом существует и активно обсуждается проблема воспроизводимости исследований, когда результаты, полученные на этапе ДКИ, не находят подтверждения в ходе клинических исследований [9–11]. Одной из возможных причин подобной невоспроизводимости может являться изменение лекарственной формы (ЛФ) и состава исследуемого объектов в ходе их подготовки к испытанию. ДКИ новых лекарственных средств чаще всего проводятся с использованием активных субстанций или первых составов фармацевтической разработки. Но тогда для исследуемых объектов требуется проведение специальной подготовки, необходимой для адаптации к введению тест-систем. На основании многолетнего опыта подготовки исследуемых компонентов в доклинических центрах были неоднократно выявлены сложности при подготовке объектов для введения.

В настоящий момент существует множество вариантов проведения ДКИ. Конкуренцию

лабораторным животным составляют клеточные культуры, изолированные ткани и органы, а также методы компьютерного моделирования. Однако в настоящий момент нет возможности полностью отказаться от использования лабораторных животных [12,13], поскольку эти модели позволяют получить результаты, наиболее приближенные к человеческим [14,15].

Для исследований на животных проблема введения исследуемых объектов является одной из ключевых. В ряде случаев, когда доклиническое исследование твердых дозированных лекарственных средств (таблетки или капсулы) или мягких дозированных лекарственных средств (суппозитории) проводится на мелких лабораторных животных, возникает необходимость разрушения и преобразования готовой ЛФ. В таких случаях планирование эксперимента может потребовать выбора наиболее подходящего способа введения, подходящей ЛФ и – в случае необходимости – выбора подходящих вспомогательных веществ (ВВ) [16–18]. Подобный подход требует от исследователей создания специально разработанной композиции на основе исследуемых объектов, обладающей другими ЛФ, составом ВВ и концентрацией, что, в свою очередь, требует оценки физико-химических свойств новой композиции [19–24]. Также может возникнуть необходимость анализа химической стабильности приготовленной композиции. Так, Gad S.C. с соавторами подтверждают, что хотя требования к этому анализу не такие жесткие, как требования к определению стабильности готовой ЛФ для промышленного выпуска, тем не менее для оценки стабильности состава для ДКИ необходима аналитическая лаборатория и разработка соответствующих методик [25].

Особая сложность в процессе приготовления новых композиций возникает за счет тенденции использования инновационных ВВ на основе полимеров, липидных платформ, наночастиц, а также из-за активного внедрения новых ЛФ, позволяющих комбинировать

несколько изолированных лекарственных средств в одной форме. Новые ВВ и особые структуры улучшают биодоступность и стабильность действующих веществ, улучшают контролируемость или локализацию высвобождения. Кроме того, такие подходы позволяют преодолеть лекарственную несовместимость активных веществ [26, 27]. В то же время это создает нестандартную задачу для доклинических исследователей. Возникает необходимость научного подхода к подбору носителей и разработки методики подготовки объекта. Факторы, усложняющие процесс подготовки исследуемых объектов для ДКИ, и пути их возможного решения представлены на рис. 1.

Таким образом, можно сделать вывод: чем сложнее объекты, исследуемые в ходе

ДКИ, тем более высокую квалификацию должны иметь специалисты, осуществляющие работу с ними. На основании такого подхода нами предложена схема принятия решения по кадровому обеспечению (рис. 2).

В своих предыдущих работах [32,33] мы рассматривали организационную структуру в составе центра ДКИ, который специализируется на подготовке и контроле качества доз для введения тест-системам. Было интересно проанализировать зарубежные источники с целью определить, существуют ли похожие специалисты или структуры в иностранных исследовательских центрах и какова особенность их организации, а также изучить квалификацию вовлеченных в эту работу кадров.



РИС. 1. Факторы, усложняющие процесс подготовки исследуемых объектов для ДКИ, и пути их возможного решения

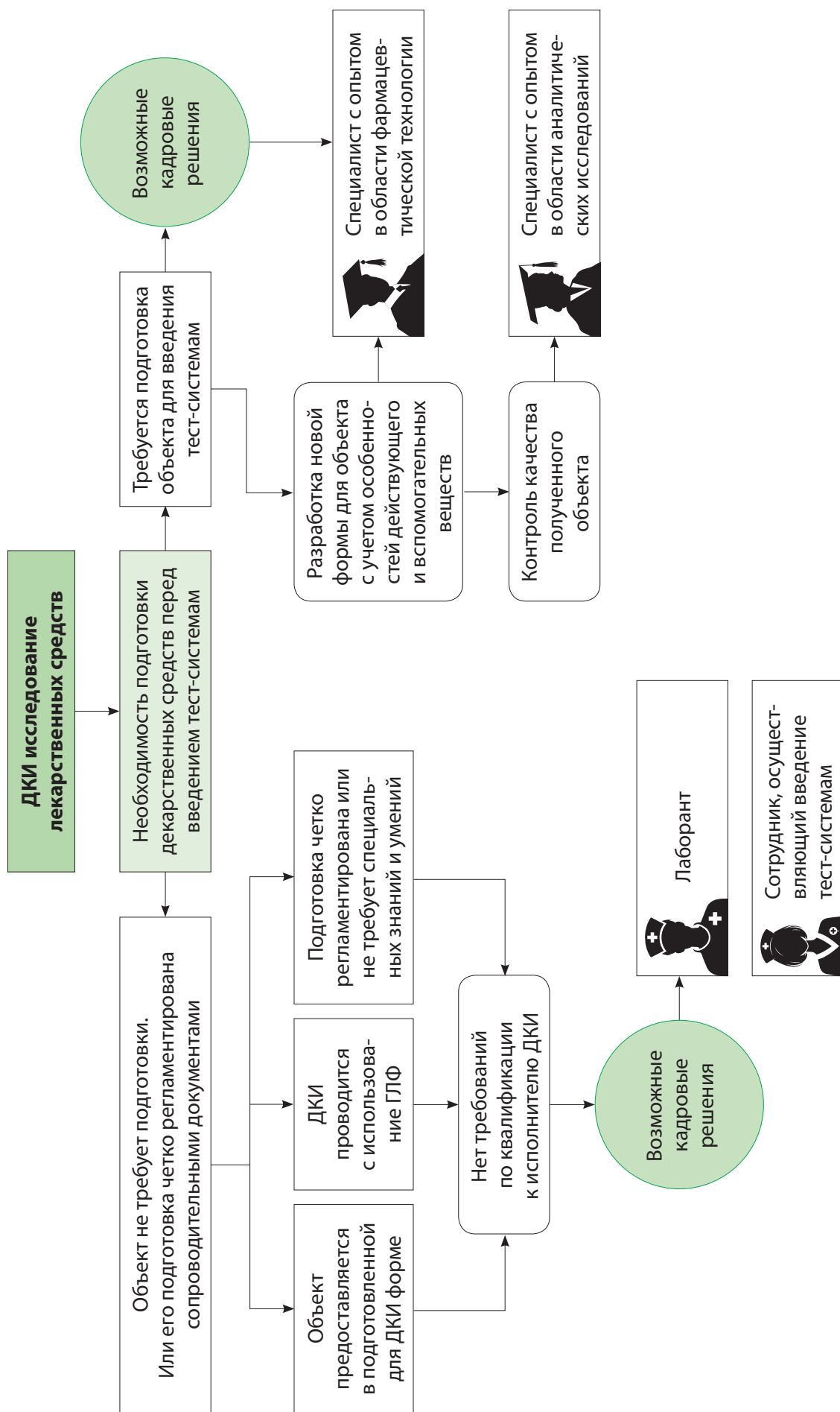


РИС. 2. Возможные подходы к кадровому обеспечению ДКИ при разных способах подготовки исследуемых образцов

Целью данной работы являлась оценка требований к профессиональным обязанностям и квалификации персонала, осуществляющего подготовку исследуемых объектов в ходе ДКИ, а также анализ распространенности соответствующих специалистов в исследовательских организациях, чтобы на этом основании предложить рекомендации для развития отечественной фармацевтической отрасли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения указанной цели разработана стратегия поиска информации. Первоначально были определены ключевые термины (слова) на английском языке: drugs preparation, preclinical studies, preclinical investigation, staff/specialists, formulation, education, scientific approach, test substance, department, employees. В ходе реализации поиска использовали как отдельные термины, так и их сочетание, например, preclinical formulation specialists.

Поиск литературы осуществлялся в поисковой системе Google Scholar и в открытой части базы данных Pubmed. Кроме того, нами были использованы данные из материалов официальных источников, таких как сайты фармацевтических компаний и контрактно-исследовательских организаций, а также ресурсы-агрегаторы, на которых участники данной отрасли публикуют актуальные вакансии и требуемую квалификацию.

Анализ полученных данных проводили методом систематизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы подготовки исследуемых препаратов к ДКИ признаются весьма актуальными и упоминаются в научных публикациях [19,34]. Так, Mannhold R. и соавторы, а также Lee Y.C. с соавторами отмечают, что ограниченная

информация о ЛС, ограниченные ресурсы и ограниченное время не позволяют создать достаточно эффективную ЛФ для введения, а используемые в большинстве случаев растворы и суспензии не позволяют получать удовлетворительные результаты ДКИ [26,35]. Отмечается, что старые принципы приготовления препаратов для ДКИ путем растворения сейчас уже могут быть неприемлемы, поскольку все большее число молекул требуют так называемых активирующих составов для достижения разумной биодоступности [28,54,30]. В связи с этим Fahr A., Liu X. и Timmins P. с соавторами указывают, что для создания новых высокотехнологичных ЛФ, обеспечивающих хорошую надежность в проведении ДКИ, необходимы мощности и опыт соответствующих отделов разработки [37,38]. Также были высказаны рекомендации по формированию баз данных, помогающих подобрать оптимальную рецептуру для доклинических комбинаций [34,39–42].

Несмотря на признанную актуальность вопроса подготовки объектов для ДКИ, в открытых источниках крайне мало информации о специалистах, выполняющих данную работу. Так, удалось найти лишь одну статью, посвященную этому вопросу. Shah A.K. и Agnihotri S.A. описывают характер работы специалиста, осуществляющего подготовку объектов к ДКИ, как ежедневную подготовку доз, проводимую непосредственно перед введением животным [23]. Такой подход, как отмечает автор, позволяет максимально снизить риски потери стабильности. Отдельно упоминается, что работа с рецептурами проводится с участием аналитического отдела, осуществляющего оценку качества и стабильности, которые необходимы, согласно требованиям надлежащей лабораторной практики (GLP).

В качестве альтернативного источника информации о специалистах и квалификационных требованиях к ним мы использовали данные официальных сайтов доклинических

исследовательских центров и контрактно-исследовательских организаций. В ходе анализа мы акцентировали внимание на вопросах направления научной деятельности организаций и кадрового состава. Доступными источниками информации для нас стали актуальные вакансии фармацевтических и научно-исследовательских организаций. В результате анализа представленных вакансий нам удалось классифицировать специалистов, участвующих в подготовке исследуемых объектов для ДКИ, на три группы. Характеристика данных специалистов представлена в таблице.

Помимо вышеперечисленных квалификационных требований к специалистам, осуществляющим подготовку образцов для введения тест-системам, необходимо учитывать, что работник должен быть обучен знанию руководящих принципов и нормативных документов, а также принципам надлежащей лабораторной практики GLP [24].

Поскольку напрямую проанализировать кадровый состав организаций не представляется возможным, нами был предпринят подход косвенного анализа через деятельность

CRO, поскольку именно эти организации наиболее подробно описывают характер своей специализации. В общей базе CRO (<https://www.contractpharma.com>), охватывающей организации по всему миру и содержащей сведения о 952 компаниях, мы выделили интересующие нас специализации CRO, осуществляющие ДКИ: в базе были обнаружены 82 такие организации. Их специализация, а также совмещение видов деятельности с подготовкой исследуемых объектов представлены на рис. 3.

Таким образом, можно отметить, что среди CRO, существующих в данной базе и осуществляющих ДКИ, больше половины организаций проводят тестирование на *in vivo* тест-системах и при этом только 17% этих организаций совмещают эту деятельность с подготовкой исследуемых объектов для введения. Возможные причины отсутствия такого совмещения следующие:

Отсутствие необходимости подготовки объектов. Организация работает только с теми объектами, для которых специализированной подготовки не требуется.

Подготовленные рецептуры исследуемого объекта для ДКИ могут быть разработаны

Таблица

ХАРАКТЕРИСТИКА КВАЛИФИКАЦИОННЫХ ТРЕБОВАНИЙ К СПЕЦИАЛИСТАМ, ЗАНЯТЫМ В ДКИ

Примеры наименований должности	Функции	Требования к квалификации. Уровень и профиль	Дополнительные требования	Количество вакансий, %
Технические специалисты				
Техник-исследователь (Research Technician). Специалист по исследованиям на животных (Animal Research Tech). Ассистент-исследователь (Research Assistant)	Подготовка препаратов для введения под руководством более квалифицированных специалистов или на основании четких инструкций. Совмещение подготовки с проведением ветеринарных манипуляций (введение препаратов, клиническое наблюдение)	Бакалавр и ниже. Биология, химия/фармацевтика или смежные дисциплины	Опыт в изготовлении рецептур для введения	40%

Окончание таблицы

Примеры наименований должности	Функции	Требования к квалификации. Уровень и профиль	Дополнительные требования	Количество вакансий, %
Научные сотрудники				
<p>Научный сотрудник (Research Associate). Ученый – исследователь рецептур (Formulation Research Scientist). Эксперт по науке и технологиям (Expert Science & Technology, Preclinical Formulation). Старший научный сотрудник (Sr. Research Associate). Ассистент-химик (Assistant Chemist)</p>	<p>Приготовление прототипов рецептур (растворов, суспензий, таблеток, капсул и т. д.) для поисковых исследований на моделях <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>. Изучение основных свойств активного соединения и приготовленной формы для введения (растворимость, твердость таблеток, дезинтеграция, pH, изотоничность, цвет, склонность к гелеобразованию и т. д.). Оценка химической и физической стабильности рецептур-прототипов. Оценка эффективности составов-прототипов с использованием тестов <i>in vitro</i> (растворение, осаждение и т. д.). Выявление потенциальных проблем со стабильностью и эффективностью рецептур-прототипов. Разработка протоколов приготовления рецептур на участках доклинических и клинических исследований. Регулярное приготовление растворов и суспензий для использования в доклинических исследованиях. Передача образцов к месту, где происходит применение. Предоставление инструкции по приготовлению и введению препарата командам доклинических, токсикологических и клинических разработок</p>	<p>Высшее образование (бакалавриат, магистратура или ученая степень). Фармацевтика, химия, химическая инженерия, биохимия или смежные науки</p>	<p>Знания в области свойств вспомогательных веществ и их совместимости. Опыт в области разработки рецептур. Опыт работы с ключевыми аналитическими методами</p>	<p>56%</p>
Ведущие научные сотрудники				
<p>Супервайзер рецептур (Supervisor Formulations). Главный научный сотрудник по рецептурам (Formulation Principal Research Scientist)</p>	<p>Обучение и консультации по вопросам приготовления исследуемых объектов. Контроль деятельности персонала в вопросах приготовления и дозирования исследуемых объектов. Проверка целостности и точности данных, полученных персоналом при разработке тестовых композиций. Проверка квалификации. Обеспечение надлежащего хранения образцов</p>	<p>Доктор философии, магистр или бакалавр. Химия, аналитические науки, фармация или смежные области</p>	<p>Не менее 3–5 лет опыта работы в доклинических исследованиях в соответствии с принципами GLP. Опыт руководящей работы не менее 3–5 лет</p>	<p>4%</p>

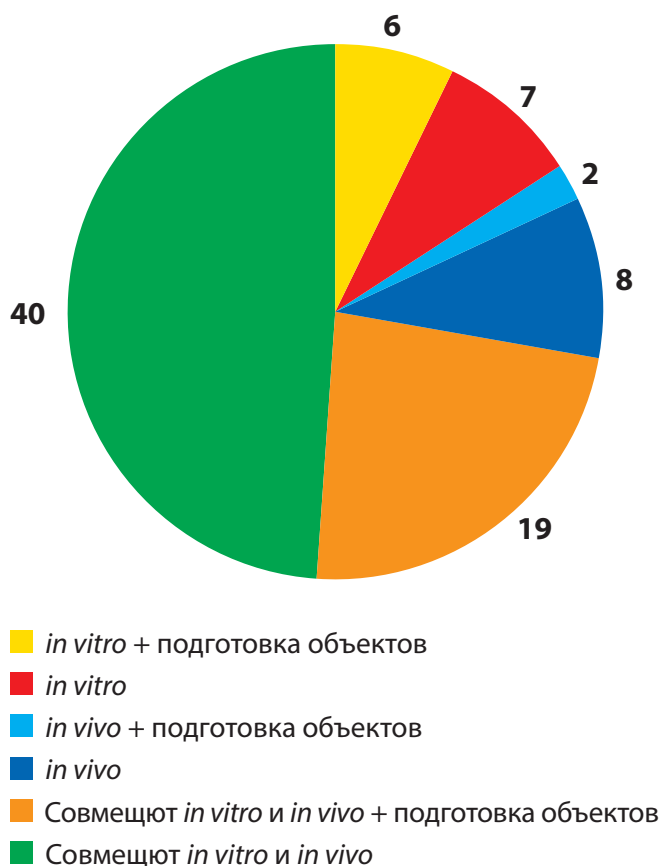


РИС. 3. Анализ деятельности CRO, осуществляющих ДКИ

научно-исследовательским подразделением на предприятии-разработчике [43–46].

Данные функции передаются на реализацию в CRO, специализирующиеся на разработке доклинических рецептур.

Использование возможностей специализированных CRO, как отмечают авторы [47–49], позволяет гармонизировать разработку исследуемого объекта не только для нужд ДКИ, но и для последующего выхода на рынок. Одновременно такой подход позволяет развивать научную составляющую разработки лекарственных средств. Появляются более сложные составы ВВ, к примеру, на основе белков, нуклеиновых кислот. Отмечено, что уже существуют и активно развиваются подходы индивидуального изготовления ЛФ для ДКИ, изготовленных методом 3D-печати, что позволяет легко и быстро создать широкий ряд дозировок, размеров и составов. В дальнейшем

подобный подход позволит упростить подбор доз и для конечного потребителя [48,50,51].

Организации, специализирующиеся на разработке составов, могут предлагать широкий ассортимент технологических решений, использовать наиболее инновационные методы как для производства ЛФ, так и для ее последующего тестирования. Разработка сочетается с аналитическими испытаниями концентрации, стабильности и гомогенности, что позволяет лучше оценить полученные результаты ДКИ, что также может облегчить отбор объектов-кандидатов в ходе исследования и помочь с разработкой клинических рецептур [49,52]. Также одним из преимуществ является то, что разработка состава для ранних стадий, таких как ДКИ, происходит согласованно с разработкой состава для последующих исследований [53].

ВЫВОДЫ

Особенность подхода при подготовке доз для ДКИ зависит от типа исследуемых объектов, а также используемых тест-систем. Для наиболее сложного случая, когда требуется адаптировать состав исследуемого объекта, необходимо проводить дополнительные исследования, которые должны приниматься во внимание, в том числе в ходе последующей фармацевтической разработки для клинических исследований и промышленного производства.

Такой подход позволяет улучшить качество, надежность и воспроизводимость исследований, а также снизить количество лекарственных кандидатов, отсеявшихся на последних стадиях исследований, что приводит к существенной оптимизации экономических и временных затрат на разработку новых лекарственных средств.

Необходимость подготовки исследуемых объектов для ДКИ требует наличия квалифици-

рованных кадров, имеющих соответствующий опыт работы с лекарственными препаратами. Однако такие специалисты встречаются не в каждом исследовательском центре, что связано с высокой сложностью и наукоемкостью разработки и контроля качества рецептур для исследований. Эту функцию в зарубежных компаниях в некоторых случаях на себя берут представители разработчиков или специализирующиеся на разработке контрактно-исследовательские организации.

Это позволяет создавать оптимальные рецептуры для подготовки исследуемых объектов, участвующих в ДКИ, всесторонне оценить их влияние на эффективность и безопасность, а также использовать полученные наработки для дальнейшей разработки готовых лекарственных форм для конечного потребителя. К сожалению, такой подход не закреплен в нормативных документах и методических рекомендациях, посвященных надлежащим практикам. Больше внимание к проблеме подготовки исследуемых объектов позволило бы гармонизировать разработку лекарственных средств на всех этапах, повысить результативность научных исследований и дать существенный толчок всей фармацевтической отрасли.

Авторы полагают, что внедрение подхода научно обоснованной и согласованной с разработчиками подготовки исследуемых объектов для ДКИ в отечественную практику позволит не только увеличить воспроизводимость доклинических и клинических исследований, но и повысить качество фармацевтической разработки лекарственных средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Santosh K.R., Paul S. *Contract Research Organization (CRO): An Important Partner to Biotechnological and Pharmaceutical Companies* // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019; 9(4-A): 759–761. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i4-A.3481>
2. Díaz R.F., Sanchez-Robles B. *Efficiency in the CRO industry, 2010–2019* // *SSRN Electronic Journal*. 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3839735
3. Parente R., Fontana L., Gimigliano A., Valentina C. *The strategic role of CRO in the R&D of life science industry; R&D Management Conference 2015*.
4. Resendez J.C. *Exploring Preclinical Contract Research Organization Strategic Partnerships [dissertation]*. Walden University; 2021.
5. *Global preclinical CRO market (2021 to 2028) – Size, Share & Trends Analysis Report by Service* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 14]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-preclinical-cro-market-2021-to-2028---size-share--trends-analysis-report-301398277.html>
6. Steger C.A., Craig T.J., Ben-Joseph O. *Pharma Services sector poised for continued growth and consolidation* [Internet] // *MJH Life Sciences*; 2021 [cited 2023 Jun 14]. <https://www.pharmtech.com/view/pharma-services-sector-poised-for-continued-growth-and-consolidation>.
7. Labant M. *As needs change, the CRO industry adapts* // *GEN biotechnology*. 2020; 40 (4). DOI: 10.1089/gen.40.04.11
8. Robb A., Rohrschneider M., Booth A. et al. *Enhancing organisational innovation capability – a practice-oriented insight for pharmaceutical companies* // *Technovation*. 2022. Vol. 115: 102461. DOI: 10.1016/j.technovation.2022.102461
9. Seyhan A.A. *Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide-identification of problems and overcoming obstacles* // *Transl. Med. Commun*. 2019; 4: 10.1186. DOI: 10.31219/osf.io/nu26d
10. Ergorul C., Levin L.A. *Solving the lost in translation problem: Improving the effectiveness of Translational Research* // *Curr. Opin. Pharmacol*. 2013; 13(1): 108–14. DOI: 10.1016/j.coph.2012.08.005.

11. Ioannidis J.P., Kim B.Y., Trounson A. How to design preclinical studies in nanomedicine and cell therapy to maximize the prospects of clinical translation // *Nat. Biomed. Eng.* 2018; 2(11): 797–809. DOI: 10.1038/s41551-018-0314-y.
12. Вольская Е. Оптимизация доклинических исследований: на пути к гуманным опытам // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике.* 2016. 1–2. 6–12.
13. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В. и др. О необходимости и пределах вивисекционных экспериментов в медицине // *Биомедицина.* 2021; 17(2): 35–45. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-2-35-45>
14. Каркищенко Н.Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии // *Биомедицина.* 2006; 1(4): 1–23.
15. Тюренокв И.Н., Ломкина Е.М., Куркин Д.В. и др. Этические аспекты доклинических исследований // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2015; (3): 36–41.
16. Трофимец Е.И., Макарова М.Н., Кательникова А.Е. и др. Эндотрахеальный способ введения лекарственных средств лабораторным животным // *Лабораторные животные для научных исследований.* 2020; 2: 65–75. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-08>
17. Niwa T., Miura S., Danjo K. Universal wet-milling technique to prepare oral nanosuspension focused on discovery and preclinical animal studies – development of particle design method // *Int. J. Pharm.* 2011; 405(1–2): 218–27. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.013
18. Loos W.J., Szebeni J., ten Tije A.J., Verweij J., van Zomeren D.M., Chung K. et al. Preclinical evaluation of alternative pharmaceutical delivery vehicles for Paclitaxel // *Anticancer. Drugs.* 2002; 13(7): 767–75. DOI: 10.1097/00001813-200208000-00012
19. Turner P.V., Pekow C., Vasbinder M.A., Brabb T. Administration of substances to laboratory animals: equipment considerations, vehicle selection, and solute preparation // *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2011; 50(5): 614–627.
20. Kuentz M., Nick S., Parrott N., Röthlisberger D. A strategy for preclinical formulation development using GastroPlus as pharmacokinetic simulation tool and a statistical screening design applied to a dog study // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006; 27(1): 91–99. DOI: 10.1016/j.ejps.2005.08.011
21. Sigfridsson K., Andreasson T., Fihn B.M., Kearns M., Lindblom S. Supersaturated formulations of poorly soluble weak acid drugs evaluated in rodents: a case study // *Int. J. Pharm.* 2021; 606: 120883. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120883
22. Ilie A.R., Griffin B.T., Vertzoni M. et al. Exploring precipitation inhibitors to improve in vivo absorption of cinnarizine from supersaturated lipid-based drug delivery systems // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2021; 159: 105691. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105691
23. Shah A.K., Agnihotri S.A. Recent advances and novel strategies in pre-clinical formulation development: an overview // *J. Control. Release.* 2011; 156(3): 281–296. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.07.003
24. Shah S.M., Jain A.S., Kaushik R., Nagar-senker M.S., Nerurkar M.J. Preclinical formulations: insight, strategies, and practical considerations // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2014; 15(5): 1307–1323. DOI: 10.1208/s12249-014-0156-1
25. Gad S.C., Cassidy C.D., Aubert N., Spain-hour B., Robbe H. Nonclinical vehicle use in studies by multiple routes in multiple species // *Int. J. Toxicol.* 2006; 25(6): 499–521. DOI: 10.1080/10915810600961531.
26. Karolewicz B. A review of polymers as multifunctional excipients in drug dosage form technology // *Saudi Pharm. J.* 2016; 24(5): 525–536. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.02.025
27. Janczura M., Sip S., Cielecka-Piontek J. The Development of Innovative Dosage Forms of the Fixed-Dose Combination of Active

- Pharmaceutical Ingredients // Pharmaceutics*. 2022; 14(4): 834. Published 2022 Apr 11. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040834
28. Nagapudi K., Jona J. Amorphous active pharmaceutical ingredients in preclinical studies: Preparation, characterization, and formulation // *Current Bioactive Compounds*. 2008; 4(4): 213–24. DOI: 10.2174/157340708786847852
 29. Aungst B.J. Optimizing Oral Bioavailability in Drug Discovery: An Overview of Design and Testing Strategies and Formulation Options // *J. Pharm. Sci.* 2017; 106(4): 921–929. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.12.002
 30. Mutalik S., Anju P., Manoj K., Usha A.N. Enhancement of dissolution rate and bioavailability of aceclofenac: a chitosan-based solvent change approach // *Int. J. Pharm.* 2008; 350(1–2): 279–290. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.09.006
 31. Li P., Zhao L. Developing early formulations: practice and perspective // *Int. J. Pharm.* 2007; 341(1–2): 1–19. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.05.049.
 32. Гущина С.В., Ильинова Ю.Г., Кищенко Н.А. Исследование содержания профессиональной деятельности провизора в сфере доклинических исследований // *Фармация*, 2022; 71(1): 45–52.
 33. Гущина С.В., Ивкин Д.Ю., Попов В.С. Профессиональная подготовка специалистов в области доклинических исследований. Консультант GLP-PLANET. Мнение фармацевтической отрасли: Монография / Под редакцией В.Г. Макарова и В.Н. Шестакова. – Москва: Издательский дом «Русский врач», 2021. – С. 142–152. DOI: 10.29296/978-5-7724-0177-4-s6.
 34. Neervannan S. Preclinical formulations for discovery and toxicology: physicochemical challenges // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2006; 2(5): 715–731. DOI: 10.1517/17425255.2.5.715.
 35. Lee Y.C., Zocharski P.D., Samas B. An intravenous formulation decision tree for discovery compound formulation development // *Int. J. Pharm.* 2003; 253(1–2): 111–119. DOI: 10.1016/s0378-5173(02)00704-4.
 36. Mannhold R., Buschmann H., Holenz J. *Early Drug Development: Bringing a Preclinical Candidate to the Clinic*. John Wiley & Sons. 2018.
 37. Fahr A., Liu X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs // *Expert. Opin. Drug Deliv.* 2007; 4(4): 403–416. DOI: 10.1517/17425247.4.4.403
 38. McDermott J., Scholes P., Lin W., Connor A. Approaches to rapid in vivo optimization of hydrophilic matrix tablets // *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*. 2014; 205–32. DOI: 10.1007/978-1-4939-1519-4_9
 39. Li P., Zhao L. Developing early formulations: practice and perspective // *Int. J. Pharm.* 2007; 341(1–2): 1–19. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.05.049.
 40. Maas J., Kamm W., Hauck G. An integrated early formulation strategy – from hit evaluation to preclinical candidate profiling // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007; 66(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.09.011.
 41. Ayad M.H. Rational formulation strategy from drug discovery profiling to human proof of concept // *Drug Deliv.* 2015; 22(6): 877–884. DOI: 10.3109/10717544.2014.898714.
 42. Palucki M., Higgins J.D., Kwong E. et al. Strategies at the interface of drug discovery and development: early optimization of the solid state phase and preclinical toxicology formulation for potential drug candidates // *J. Med. Chem.* 2010; 53(16): 5897–5905. DOI: 10.1021/jm1002638
 43. Lohani S., Cooper H., Jin X. et al. Physicochemical properties, form, and formulation selection strategy for a biopharmaceutical classification system class II preclinical drug candidate // *J. Pharm. Sci.* 2014; 103(10): 3007–3021. DOI: 10.1002/jps.24088.
 44. Saxena V., Panicucci R., Joshi Y., Garad S. Developability assessment in pharmaceutical industry: An integrated group approach for selecting developable candidates // *J. Pharm. Sci.* 2009; 98(6): 1962–1979. DOI: 10.1002/jps.21592.

45. Alanine A., Nettekoven M., Roberts E., Thomas A.W. Lead generation – enhancing the success of drug discovery by investing in the hit to lead process // *Comb. Chem. High Throughput. Screen.* 2003; 6(1): 51–66. DOI: 10.2174/1386207033329823
46. Higgins J., Cartwright M.E., Templeton A.C. Progressing preclinical drug candidates: strategies on preclinical safety studies and the quest for adequate exposure // *Drug Discov. Today.* 2012; 17(15–16): 828–836. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.03.016.
47. Shanley A. Using six sigma and QBD to improve preclinical R&D [Internet] // *MJH Life Sciences* [cited 2023 Jun 14]. <https://www.pharmtech.com/view/bringing-six-sigma-to-preclinical-pharma-r-d2>.
48. Trenfield S.J., Awad A., Goyanes A., Gaisford S., Basit A.W. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care // *Trends Pharmacol. Sci.* 2018; 39(5): 440–451. DOI: 10.1016/j.tips.2018.02.006.
49. Gao Y., Gesenberg C., Zheng W. Oral formulations for preclinical studies // *Developing Solid Oral Dosage Forms.* 2017; 455–95. DOI: 10.1016/b978-0-12-802447-8.00017-0
50. Seoane-Viaño I., Otero-Espinar F.J., Goyanes Á. 3D printing of Pharmaceutical Products // *Additive Manufacturing.* 2021; 569–97. DOI: 10.1016/b978-0-12-818411-0.00022-7
51. Seoane-Viaño I., Trenfield S.J., Basit A.W., Goyanes A. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021; 174: 553–575. DOI: 10.1016/j.addr.2021.05.003
52. Jameel F., Hershenson S. (ed.). *Formulation and process development strategies for manufacturing biopharmaceuticals.* John Wiley & Sons. 2010.
53. Cavalla D. *Modern strategy for preclinical pharmaceutical R&D: Towards the virtual research company.* John Wiley & Sons. 1997.
54. Aungst B.J. *Optimizing Oral Bioavailability in Drug Discovery: An Overview of Design and Testing Strategies and Formulation Options* // *J. Pharm. Sci.* 2017; 106(4): 921–929. DOI: 10.1016/j.xphs.2016.12.002

REQUIREMENTS FOR SPECIALISTS INVOLVED IN PRECLINICAL FORMULATION IN RESEARCH ORGANIZATIONS

S.V. Gushchina¹, K.O. Sidorov², D.Y. Ivkin², A.S. Ivkina², N.A. Kischenko¹, Y.G. Ilinova²

¹ Joint Stock Company «Scientific and Production Association «House of Pharmacy», Leningrad region, Russia

² St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

Despite the variety of test systems used for preclinical research, at the moment it is not possible to completely abandon testing on animal objects. As a result, researchers face a number of tasks for the preparation of the studied objects. Taking into account the significant complication of dosage form, working with them is becoming increasingly complex and knowledge-intensive. Based on this, a question arises related to staffing and qualification requirements for specialists engaged in preclinical research.

Keywords: foreign experience, preclinical research, research objects, pharmaceutical development, pharmaceutical personnel, qualification requirements

УДК 615.074: 615.011: 615.453.6

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.50.21.007>

ЛАБОРАТОРНЫЙ ЭТАП ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РОКСАДУСТАТ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

М.В. Карлина, канд. биол. наук, руководитель отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

karlina.mv@doclinika.ru

В.М. Косман, канд. фарм. наук, руководитель химико-аналитической лаборатории АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

kosman.vm@doclinika.ru

А.И. Кузнецова, младший научный сотрудник лаборатории фармацевтической разработки АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

kuznetsova.ai@doclinika.ru

В.Ю. Балабаньян, доктор фарм. наук, доцент, генеральный директор ООО «Гелеспон», г. Москва;

bal.pharm@mail.ru

М.Ф. Фазылов, директор по развитию ООО «Гелеспон», г. Москва;

maratfazylov@gmail.com

М.Н. Макарова, доктор мед. наук, директор АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

makarova.mn@doclinika.ru

В.Г. Макаров, доктор мед. наук, научный руководитель АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

makarov.vg@doclinika.ru

В основе создания качественного лекарственного препарата лежат адекватно спланированные исследования на лабораторном этапе фармацевтической разработки. Целью исследования являлось проведение лабораторного этапа фармацевтической разработки воспроизведенного препарата Роксадустат (ингибитор пролилгидроксилазы, предназначен для лечения анемии у пациентов с хроническим заболеванием почек) в условиях минимальной исходной информации. Для субстанции проведены преформуляционные исследования, изучены биофармацевтические свойства, апробирована возможность получения таблеток методом прямого прессования; для опытно-промышленной серии

таблеток проведен тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР). Установлена неудовлетворительная сыпучесть и низкая растворимость субстанции; определен класс по биофармацевтической классификационной системе (класс II), показано, что роксадустат умеренно абсорбирует влагу и склонен разложению на свету и в присутствии кислорода. Обосновано введение в состав препарата наполнителей, разрыхлителей, глидантов и солибулизаторов, выбрана технология получения таблеток методом прямого прессования. Для теста «Растворение» подобрана оптимальная среда, в которой кинетика высвобождения роксадустата из опытно-промышленной серии разрабатываемого препарата

и препарата сравнения (Эвренцо) признана эквивалентной. Лабораторный этап фармацевтической разработки характеризуется вариабельностью в зависимости от полноты исходных данных о свойствах субстанции и разрабатываемой лекарственной формы и составляет основу дальнейшего масштабирования технологии создаваемого препарата.

Ключевые слова: роксадустат, фармацевтическая разработка, активная фармацевтическая субстанция, преформуляционные исследования, таблетки, технология

Создание качественного воспроизведенного ЛП – сложный, многостадийный и достаточно длительный процесс, сопряженный с многочисленными рисками [1]. В соответствии с документами ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», Q9 «Управление рисками по качеству», Q10 «Фармацевтическая система качества», фармацевтическая разработка должна включать изучение исходной субстанции, научное обоснование состава и технологии разрабатываемого ЛП, должен быть проведен выбор параметров технологического процесса, а также осуществлен анализ рисков на всех стадиях разработки. На лабораторном этапе фармацевтической разработки важно правильно спланировать преформуляционные исследования, включающие изучение физико-химических свойств действующего вещества, изучение технологических свойств активной субстанции и изучение совместимости с потенциальными вспомогательными веществами. Необходимым элементом является разработка и валидация (хотя бы предварительная) аналитических методик, необходимых для контроля действующего вещества и примесей в различных образцах, получаемых в ходе данного этапа (при выполнении стресс-тестов, оценке совместимости и др.). Адекватно спланированные преформуляционные исследования закладывают основу

для рационального выбора состава и технологии получения препарата, которые также должны быть предложены по итогам лабораторного этапа фармацевтической разработки. Несмотря на кажущуюся относительную простоту создания воспроизведенного препарата (по сравнению с оригинальным ЛП), такого рода работы зачастую осложнены недостатком исходной информации о прототипе, отсутствием единой стратегии и алгоритма экспериментальной работы и существенной ее вариабельностью в зависимости от свойств изучаемой субстанции, разрабатываемой лекарственной формы и т. п. Кроме того, поскольку процесс фармацевтической разработки растянут во времени, дополнительным источником сложностей может являться изменение регуляторной базы, требований нормативных документов, сопровождающий процесс создания и регистрации ЛП (например, выход нового издания Государственной фармакопеи и др.).

Препарат Эвренцо (Evrenzo, международное непатентованное название (МНН) Роксадустат, Roxadustat) предназначен для лечения анемии у пациентов с хроническим заболеванием почек, находящихся на гемодиализе. В настоящее время он одобрен для применения в Японии, Китае, Европе, Чили, Корее и зарегистрирован на фармацевтическом рынке РФ. Роксадустат является первым в своем классе ингибитором пролилгидроксилазы для перорального применения, он активирует естественную реакцию организма на снижение уровня кислорода в крови, что приводит к усилению эритропоэза и увеличению способности крови переносить кислород. Использование роксадустата способствует повышению уровня гемоглобина, препарат характеризуется хорошей переносимостью и нашел свое применение в клинической практике [2–4].

Учитывая, что на отечественном фармацевтическом рынке зарегистрирован только один препарат роксадустата, а также то,

что требуется снижение зависимости от зарубежных поставок из-за возможных перебоев и исчезновения лекарств из аптек, разработка воспроизведенных препаратов на основе данного действующего вещества является актуальной задачей.

Цель данной работы – проведение лабораторного этапа фармацевтической разработки препарата роксадустат в условиях минимальной исходной информации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила субстанция роксадустата (Roxadustat, N- [(4-гидрокси-1-метил-7-фенокси-3-изохинолилнил) карбонил] глицин) (рис. 1), ООО В-МИН, Россия), представлявшая собой порошок от светло-желтого до зелено-желтого цвета [5].

Изучение основных технологических свойств субстанции роксадустата

Оценку размера и формы частиц исходной субстанции роксадустата проводили с использованием микроскопа Axio Scope A1, Carl Zeiss (Германия). Образец исследовали без использования иммерсионной жидкости.

Угол естественного откоса и насыпную плотность определяли согласно рекомендациям Государственной фармакопеи (ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков», ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения», ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести

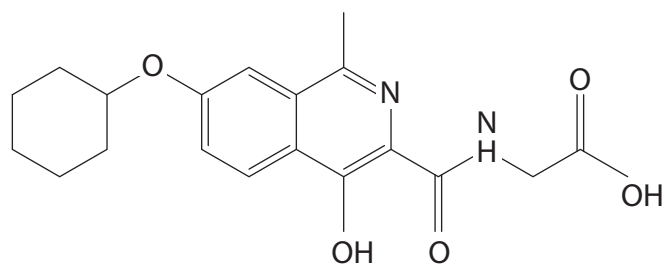


РИСУНОК 1. Структурная формула роксадустата ($C_{19}H_{16}N_2O_5$, М.м. 352,34)

порошков). По результатам рассчитывали индекс Хауснера (Н) как отношение насыпной плотности после и до уплотнения и индекс Карра (J) как отношение разности насыпной плотности после и до уплотнения к насыпной плотности после уплотнения, выраженный в процентах.

Для определения прессуемости субстанции получали модельные таблетки массой 0,15 г и диаметром 8 мм при давлении прессования 10–50 кгс/см² с помощью ручного гидравлического пресса ПГПр (Россия).

Коэффициент липофильности (логарифм коэффициента распределения вещества в двухфазной системе «н-октанол – вода», logP) исследуемой субстанции роксадустата был определен на основе структурной формулы с помощью программного обеспечения ACD/LogP, а также найден в базе данных коммерчески доступных соединений ZINC [6–7].

Изучение растворимости и проницаемости роксадустата через монослой Caco-2 клеток, подбор условий для теста «Растворение»

В соответствии с ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость», проведена оценка растворимости субстанции роксадустата в различных растворителях при комнатной температуре и при нагревании на водяной бане до 30°C (условия проведения эксперимента для медленно растворимых субстанций).

Тест по изучению проницаемости и транспорта роксадустата через монослой Caco-2 клеток выполняли согласно методикам, изложенным в работе [8]. Для оценки проницаемости и транспорта использован монослой клеток линии Caco-2, моделирующий эпителий стенки тонкого кишечника и взаимодействие ЛП с транспортерами. Тест основан на внесении тестируемого объекта в донорный компартмент специального планшета (24-луночные планшеты Nunclon® Delta Surface, Thermo Scientific, Германия), содержащего монослой

клеток в качестве «живой мембраны», с последующей хроматографической оценкой содержания внесенного соединения в акцепторном компартменте. Были выполнены эксперименты для концентраций действующего вещества – 2 и 20 мкм, параллельно выполнен тест с контрольными веществами (пропранолола гидрохлорид и варфарин натрия) как коммерчески доступными соединениями, подтверждающими адекватность постановки теста [8,9].

Тест «Растворение» проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0014.15, используя прибор типа «Лопастная мешалка» (тестер для проверки растворения Erweka серии DT 600, Германия), объем среды высвобождения – 500 мл, температура среды растворения 37°C, скорость вращения лопасти 50 об/мин, навески АФС около 20 мг (эквивалентно минимальной дозировке разрабатываемой ГЛФ), в качестве потенциальных сред высвобождения использовали воду очищенную, 0,1 М раствор соляной кислоты, фосфатный буферный раствор с pH 6,8. Отбор проб проводили через 15, 30, 45, 60, 120, 180 и 240 минут от начала теста с последующим определением содержания роксадустата методом ВЭЖХ-УФ.

Для определения роксадустата в буферных средах, использованных при проведении тестов по изучению свойств субстанции *in vitro* (буферные растворы с pH 6,5 и 7,4), а также в образцах, получаемых в процессе выполнения стресс-тестов, оценки совместимости субстанции со вспомогательными веществами, при разработке лекарственной формы (ЛФ) и в тесте «Растворение» выбран метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) детектированием.

Подготовка проб, получаемых в процессе выполнения стресс-тестов, оценки совместимости субстанций со вспомогательными веществами, включала получение метанольных растворов с концентрацией роксадустата около

50 мг/мл (для проб, получаемых в тесте «Растворение» для разведения растворов стандартного образца (СО) роксадустата использована среда растворения); при необходимости образцы фильтровали через фильтр-насадки с диаметром пор 0,45 мкм и дозировали в ВЭЖХ-систему. Содержание роксадустата рассчитывали с применением уравнений регрессии, полученных при валидации методик, или методом внешнего стандарта (по результатам анализа раствора СО роксадустата с концентрацией около 50 мкг/мл, приготовленного непосредственно в день анализа).

Анализ выполнен на хроматографе высокого давления фирмы Shimadzu (Япония) с диодно-матричным детектором и колонкой Luna C₁₈ (2) 4,6×150 мм (размер частиц сорбента 5 мкм) и предколонкой (3 мм), заполненной тем же сорбентом (Phenomenex, США), в изократическом режиме элюирования смесью раствора, содержащего 0,03% раствор трифторуксусной кислоты и ацетонитрил в соотношении 35:65, скорость подачи элюента 1 мл/мин, дозируемый объем проб 20 мкл, длина волны детектирования 225 нм. Регистрация и обработка хроматограмм выполнена с помощью программного обеспечения LabSolutions LCSolution Version 1.25 (Shimadzu, Япония).

Методика анализа роксадустата в буферных средах (использованных при выполнении теста оценки проницаемости и теста «Растворение»), а также методика его количественного определения для стандартизации ЛФ валидированы по параметрам «специфичность» (specificity), «аналитическая область» и «линейность» (range, linearity), «правильность» (trueness), «прецизионность» (precision) на уровне повторяемости (сходимости) и промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности в соответствии с рекомендациями [10–15]. Удовлетворительные результаты по всем требуемым валидационным параметрам позволили использовать методику в дальнейшей экспериментальной работе.

Изучение стабильности субстанции роксадустата в условиях стресс-тестов

Исследование стабильности субстанции, выполненное в соответствии с регуляторными документами [16–18], включало стрессовые испытания – окислительный тест, оценку гигроскопичности и свето (фото) стабильности.

Для проведения окислительного теста субстанцию роксадустата (около 10 мг, точная навеска) взвешивали, помещали в 2 пенициллиновых флакона, закрывали резиновыми пробками и закатывали алюминиевым колпачком (флаконы с кислородом воздуха). В другие 2 пенициллиновых флакона помещали навески субстанции роксадустата, заполняли флаконы азотом и укупоривали аналогично (флаконы с инертной средой). Выдерживали в сушильной камере при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$, время воздействия – 2 недели.

Для проведения оценки гигроскопичности субстанцию роксадустата (около 10 мг, точная навеска) предварительно взвешивали, помещали в 4 пенициллиновых флакона, закрывали герметизирующей пленкой Parafilm и делали в пленке отверстия. Два испытуемых образца помещали в эксикатор с повышенной влажностью (75–100%). Другие два образца помещали в эксикатор с пониженной влажностью с осушителем (ниже 25%). Температура хранения $25\pm 2^\circ\text{C}$, время воздействия – 2 недели. На 1-й, 7-й и 14-й день теста измеряли массу образца во флаконе.

Для проведения испытания на свето (фото) стабильность предварительно взвешивали субстанцию роксадустата (около 10 мг, точная навеска), помещали в 6 пенициллиновых прозрачных флаконов, заполняли флаконы азотом, закрывали резиновой пробкой и закатывали алюминиевыми колпачками. 4 флакона помещали под источник света. Для исключения влияния других факторов два флакона оборачивали фольгой для предотвращения попадания света и помещали рядом с остальными

флаконами. Температура хранения $25\pm 2^\circ\text{C}$, время воздействия – 2 недели.

Изучение совместимости субстанции роксадустата со вспомогательными веществами

Исследовали совместимость со следующими вспомогательными веществами: микрокристаллическая целлюлоза (Comprecel тип M102D+, Mingtai Chemical Co., Ltd., Тайвань), лактозы моногидрат (Tabletose 100, Meggle, Германия), кроскармеллоза натрия (Primellose, DFE pharma, Германия), повидон (коллидон 25, БАСФ, Германия), стеарат магния (NutriMag ST-v, magnesium stearate, vegetable, Calmags, Германия), карбоксиметилкрахмал (натрия крахмал гликолят, Primojel, DFE pharma, Германия) и аэросил (aerosil 200 pharma, Evonik, Германия). Для оценки совместимости субстанцию роксадустата смешивали с каждым вспомогательным веществом, потенциально входящим в состав ЛФ, в соотношении 1:1, помещали в пенициллиновые флаконы, закрывали резиновой пробкой и закатывали алюминиевым колпачком. Образцы анализировали через 2 недели хранения при температуре $60\pm 2^\circ\text{C}$.

В процессе стресс-тестов и оценки совместимости оценивали внешний вид образцов и количественное содержание действующего вещества методом ВЭЖХ-УФ.

Апробация возможности применения метода прямого прессования для получения ядра таблеток с исследуемой субстанцией

Модельные таблетки диаметром 8 мм с дозировкой АФС 20 мг с разным соотношением наполнителей (лактоза:МКЦ 2:1, 1:1, 1:0, соответственно составы 1–3) и использованием в качестве связывающего вещества повидона, в качестве дезинтегранта кроскармеллозы, в качестве смазывающего компонента (лубриканта) стеарата магния получали при давлении прессования $30\text{--}70\text{ кгс/см}^2$ с помощью ручного гидравлического пресса ПГПр (Россия).

Тест сравнительной кинетики растворения (ТСКР)

Исследование ТСКР проводили в соответствии требованиями [19–22] и с проектом НД на исследуемый препарат на аппарате «Лопастная мешалка» (Erweka DT 827/1000) при скорости вращения 50 об/мин при температуре $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в трех средах растворения: фосфатный буферный раствор pH 6,8 (среда контроля качества), ацетатный буферный раствор pH 4,5 и буферный раствор хлористоводородной кислоты pH 1,2. Объем сред растворения составил 900 мл. Временные точки отбора проб: 10 мин., 15 мин., 20 мин., 30 мин., 45 мин. и 60 мин. Спустя указанные промежутки времени проводили отбор 10 мл, пробы фильтровали через мембранный фильтр из гидрофильного политетрафторэтилена (PTFE HP, GVS ABLUO, ООО «Джи Ви Эс Рус», Россия) с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 2–3 мл фильтрата. Полученный фильтрат смешивали со средой растворения в соотношении 1:10. Количественное определение высвободившегося роксадустата проводили методом УФ-спектрофотометрии, измеряя оптическую плотность на спектрофотометре (Shimadzu UV 1800, Shimadzu, Япония) при длине волны 378 нм в кварцевой кювете с толщиной слоя 10 мм. Для количественного определения использовали стандартный образец (СО) роксадустата (НИЛ ПАО «Фармсинтез»). Испытание проводили на 12 единицах каждого лекарственного средства отдельно для каждой из трех сред растворения. В испытаниях участвовали тестируемый препарат роксадустат, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг (опытно-промышленная серия 050 522, ООО «В-МИН», Россия, состав: активное вещество – роксадустат, 100 мг, вспомогательные вещества лактозы моногидрат (115D) – 408,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (200) – 240,0 мг, кроскармеллоза натрия – 40,0 мг, аэросил 4,0 мг, магния стеарат 8,0 мг, Opadry II (85F220 031) – 40,0 мг)

и референсный препарат (препарат сравнения) Эврензо (Evrenzo), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг (серия 20HO347, Astellas Pharma Europe, Нидерланды), активное вещество роксадустат, 100 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (E460), кроскармеллоза натрия (E468), повидон К 29–32 (E1201), магния стеарат (E470b), состав оболочки: поливиниловый спирт (E1203), тальк (E553b), макрагол 3350 (E1521), красный очаровательный АС (Allurarot Aluminium Complex) (E129), диоксид титана (E171), лецитин (E322).

Статистическая обработка результатов включала расчет средних арифметических значений, соответствующих им стандартных отклонений (SD), сравнение результатов измерений для выявления статистически значимых различий (сравнение проводили при 95% доверительном интервале параметрическими или непараметрическими методами в зависимости от нормальности распределения данных) и выполнена с помощью лицензированного программного обеспечения Prism 9 (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа была направлена на проведение лабораторного этапа фармацевтической разработки воспроизведенного препарата с МНН Роксадустат в форме таблеток.

Сложности создания любого воспроизведенного ЛП связаны с тем, что разработчик, как правило, имеет дело не с идентичной субстанцией действующего вещества оригинального препарата. Субстанция может быть иного производителя, полученная по иной технологии, что может вести к иному набору примесей, она может отличаться по технологическим характеристикам, иначе вести себя в стресс-тестах, нежели субстанция оригинального препарата, что может влиять на состав

и количество вспомогательных веществ, которые будут введены в лекарственную форму, и на технологию получения препарата. Кроме того, как правило, разработчику неизвестны конкретные марки вспомогательных веществ, используемых в оригинальном препарате, а также часто неизвестны их количества и технология получения оригинального лекарственного препарата. Для разрабатываемого воспроизведенного препарата роксадустата на момент проведения лабораторного этапа фармацевтической разработки также не был известен качественный и количественный состав вспомогательных веществ, кроме того, в доступной литературе не было информации о том, к какому классу биофармацевтической классификации (БСК) он относится.

Изучение технологических свойств субстанции

Поскольку на основе субстанции роксадустата планировали разработку препарата в виде твердой лекарственной формы (таблетки), важно было изучить форму и размер ее кристаллов, т. к. эти характеристики являются значимыми с точки зрения сыпучести порошков, их прессуемости и могут оказывать влияние на параметры технологического процесса получения масс для таблетирования и режимы их прессования [23].

При изучении размера и формы частиц субстанции роксадустата было установлено,

что они представляют собой мелкие анизодиметрические частицы призматической формы с присутствием пластинчатых частиц. Размеры частиц варьируются в диапазоне от 0,5 до 20 мкм, основная масса частиц субстанции имеет размер от 5 до 20 мкм, что обуславливает значительную поверхность соприкосновения частиц между собой.

Полученные данные позволили предположить, что субстанция роксадустата будет обладать низкой сыпучестью, т. к. порошки, содержащие частицы призматической формы с размером частиц менее 100 мкм, характеризуются низкой сыпучестью. Однозначного вывода о прессуемости субстанции по результатам микроскопического анализа сделать не представлялось возможным, т. к. призматические частицы с подобным размером, как правило, обладают хорошей прессуемостью, однако наличие в субстанции фракции частиц пластинчатой формы может привести к ее отсутствию.

Для исследуемой субстанции также были изучены угол естественного откоса, насыпная плотность и прессуемость (табл. 1).

Полученные данные свидетельствовали о том, что субстанция роксадустата обладает неудовлетворительными технологическими свойствами:

- плохой прессуемостью – прилипает к матрице и пуансону таблетпресса, плохо выталкивается даже при небольшом давлении

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУБСТАНЦИИ РОКСАДУСТАТА

Угол естественного откоса, °	Значение индекса Хауснера (H) ¹	Значение индекса Карра (J) ²	Прессуемость
65,0	1,47±0,01	31,97±0,15	Не обладает прессуемостью, таблетка после снятия давления разрушается

Примечания: 1 – индекс Хауснера (H) рассчитывают как отношение насыпной плотности после и до уплотнения; 2 – индекс Карра (J) рассчитывали как отношение разности насыпной плотности после и до уплотнения к насыпной плотности после уплотнения, выраженный в процентах

прессования 10 кгс/см², перепрессовывается и разрушается после снятия давления;

- очень плохой сжимаемостью (значения индекса Карра лежат в интервале от 32 до 37, значения индекса Хауснера – в интервале от 1,46 до 1,59);
- угол естественного откоса составляет 65°, что позволяет отнести субстанцию к плохо сыпучим материалам [23–26].

В связи с отсутствием необходимых технологических свойств у субстанции роксадустата для получения таблеток удовлетворительного качества в состав таблетмассы необходимо введение вспомогательных веществ: наполнителей, разрыхлителей, глидантов, лубрикантов.

Изучение растворимости и проницаемости субстанции роксадустата

В доступной литературе на момент начала выполнения работ не было информации о том, к какому классу биофармацевтической классификации (БКС) относится роксадустат. Однако параметры, лежащие в основе БКС (растворимость и проницаемость), необходимо учитывать при разработке составов и технологий лекарственных препаратов [27]. Поэтому следующим этапом работы стало изучение

растворимости субстанции роксадустата и ее проницаемости.

Установлено, что изучаемая субстанция роксадустата практически нерастворима в таких растворителях, как вода, этиловый спирт, метанол, гексан, очень малорастворима в хлороформе, малорастворима в метаноле и хлороформе при нагревании до 30°C (табл. 2). Отметим, что при изучении растворимости использовали условия для оценки медленно растворимых субстанций, предполагающие нагревание, согласно рекомендациям ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость» (ГФ XIV), отсутствующим в более новой редакции ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость» (ГФ XV). Изучаемая субстанция явилась примером, когда эти условия могут быть значимы.

Учитывая низкую растворимость субстанции в воде, а также литературные данные об увеличении растворимости роксадустата в диапазоне pH 1,2–7,5 от 0,001 до 3,7 мг/мл [28], что, по-видимому, связано с его двойственной кислотно-основной природой [29], а также то, что максимальная дозировка препарата, зарегистрированная в РФ к медицинскому применению, составляет 150 мг, можно предположить, что субстанция обладает низкой биофармацевтической растворимостью.

Таблица 2

РАСТВОРИМОСТЬ СУБСТАНЦИИ РОКСАДУСТАТА В РАЗЛИЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

Растворитель	Растворимость в соответствии с ГФ XIV	Количество растворителя, необходимое для растворения 1 г вещества, мл
Вода	Практически нерастворим	10 000 и выше
Этанол	Практически нерастворим	10 000 и выше
Метанол	Практически нерастворим / малорастворим ¹	10 000 и выше / от 100 до 1000
Хлороформ	Очень малорастворим / малорастворим ¹	от 1000 до 10 000 / 10 000 и выше
Гексан	Практически нерастворим	10 000 и выше

Примечание: 1 – через слеш приведена информация для условий проведения эксперимента для медленно растворимых субстанций (если она отличалась от результатов, полученных при проведении эксперимента при комнатной температуре)

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КЛЕТОЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ РОКСАДУСТАТА В CASO-2 МОДЕЛИ, $P_{app} \cdot 10^{-6}$, CM/CEK (СРЕДНЕЕ \pm SD)

Концентрация, мкм	Апикально-базолатеральное направление	Базолатерально-апикальное направление
2	9,07 \pm 0,38	3,55 \pm 0,33
20	12,32 \pm 1,20	3,80 \pm 0,98

Основными свойствами лекарственных веществ, обуславливающими их кишечную проницаемость, являются растворимость в водных средах и липофильность. Коэффициент $\log P$ роксадустата, полученный расчетным путем (с помощью программного обеспечения ACD/LogP), составил 3,22 \pm 1,33. И 2,86 – согласно данным базы ZINC, что свидетельствовало о липофильности субстанции и позволило предположить ее хорошую проницаемость. Однако необходимо отметить, что данный метод оценки проницаемости подходит для субстанций, абсорбция которых проходит путем простой диффузии и не учитывает иные механизмы всасывания лекарственных веществ, например, активный транспорт с участием переносчиков [30]. В связи с вышесказанным далее была изучена проницаемость роксадустата через монослой клеток линии Caco-2, моделирующий эпителий стенки тонкого кишечника [31]. Результаты, полученные при выполнении эксперимента, приведены в табл. 3.

Установлено, что роксадустат хорошо проникает в направлении от апикальной к базолатеральной мембране и, учитывая связь между проницаемостью через монослой клеток Caco-2 и кишечной абсорбцией у человека, вероятно, обладает хорошей абсорбцией. По мнению авторов [32], для соединений с высокой проницаемостью характерны значения P_{app} (в апикально-базолатеральном направлении) выше $1 \cdot 10^{-5}$ см/сек, а для соединений с низкой проницаемостью – менее $1 \cdot 10^{-6}$ см/сек. Полученные данные совпадают

с литературными: о хорошей проницаемости субстанции роксадустата есть упоминание в обзорной статье 2023 года [33]. На основании полученных результатов субстанцию роксадустата можно отнести к II классу субстанций по БКС (низкая растворимость, высокая проницаемость). Для таких субстанций лимитирующим фактором при разработке пероральных ЛП является растворимость, что может потребовать введения в состав пероральных лекарственных форм разрыхлителей и солиubilизаторов.

Изучение стабильности роксадустата в условиях стресс-тестов

Проведение экспериментальных исследований стабильности субстанций действующих веществ является необходимым этапом разработки лекарственных препаратов, позволяющим обосновать состав и технологию лекарственного средства, выбор первичной упаковки, срок годности и условия хранения. Для субстанции роксадустата выполнены стрессовые испытания, включающие окислительный тест, оценку гигроскопичности и свето (фото) стабильности (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к снижению содержания АФС, более выраженной в присутствии кислорода, об умеренном наборе влаги, изменении внешнего вида и снижении основного вещества в условиях повышенной влажности. При оценке фотостабильности было отмечено изменение внешнего вида субстанции

**УСЛОВИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ СТРЕСС-ТЕСТОВ
ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ РОКСАДУСТАТА**

Условия	Внешний вид (порошок от светло-желтого до зелено-желтого цвета)	Содержание основного компо- нента (ВЭЖХ), %
Окислительный тест		
Флаконы с инертной средой (N ₂), температура 40±2°C, 2 недели хранения	Порошок зелено-желтого цвета	97,37±1,20
Флаконы с кислородом воздуха, температура 40±2°C, 2 недели хранения	Порошок зелено-желтого цвета	95,16±0,20
Оценка гигроскопичности		
Пониженная влажность (RH≤25%); температура 25±2°C, 14 дней хранения	Порошок зелено-желтого цвета	100,48±1,18
Повышенная влажность (RH=100%); температура 25±2°C; 14 дней хранения	Масса светло-кремового цвета	93,25±4,38
Оценка свето (фото) стабильности		
Флаконы с инертной средой (N ₂); температура 25±2°C; без источника света; 2 недели хранения	Порошок зелено-желтого цвета	101,29±0,83
Флаконы с инертной средой (N ₂); температура 25±2°C; источник света; 1 неделя хранения	Порошок светло-кремового цвета	100,49±2,36
Флаконы с инертной средой (N ₂); температура 25±2°C; источник света; 2 недели хранения	Порошок светло-кремового цвета	99,74±0,31

и незначительное снижение содержания АФС, однако в соответствии с литературными данными [34] даже такое изменение содержания действующего вещества после хранения АФС под источником света может указывать на его светонестабильность. Таким образом, по результатам стресс-тестов было установлено, что изученную субстанцию роксадустата и, следовательно, лекарственные препараты, получаемые на ее основе, необходимо защищать от воздействия света, влаги и повышенной температуры. В частности, можно рекомендовать покрытие таблеток оболочкой либо

использование упаковки, обеспечивающей 100%-ную защиту от вышеуказанных факторов, например, двусторонней блистерной упаковки из алюминиевой фольги.

Изучение совместимости роксадустата со вспомогательными веществами

На момент начала этапа фармацевтической разработки оригинальный препарат Эврензо еще не был зарегистрирован на территории РФ, в связи с чем состав вспомогательных веществ и их соотношение не были известны. Однако данные, приведенные в патенте РФ

2681304 «Фармацевтические составы ингибиторов hif-гидроксилазы» [34], позволили предположить, что в состав препарата с большой долей вероятности могут входить следующие вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; повидон; кроскармеллоза натрия; магния стеарат; в качестве оболочки может быть использована пленочная оболочка, содержащая фотостабилизирующий агент (диоксид титана и по меньшей мере один дополнительный краситель, выбранный из группы, состоящей из красителя красного очаровательного АС, алюминиевого лака красителя красного очаровательного АС, оксида железа красного, оксида железа желтого, красителя желтого «солнечный закат» FCF, алюминиевого лака красителя желтого «солнечный закат» FCF, индиготина, алюминиевого лака индиготина и их комбинаций).

Для субстанции роксадустата исследовали совместимость с основными вспомогательными веществами, предположительно,

входящими в состав оригинального препарата: в качестве наполнителей были исследованы микрокристаллическая целлюлоза и лактозы моногидрат, в качестве дезинтегранта – кроскармеллоза натрия, в качестве связывающего вещества и вещества, улучшающего растворимость фармацевтической субстанции, – повидон, в качестве лубриканта – стеарат магния. Для оценки совместимости нами была выбрана пленочная оболочка Opadry II для таблеток с немедленным высвобождением. Дополнительно была изучена совместимость с разрыхлителем – карбоксиметилкрахмалом и глидантом – аэросилом, широко применяемыми в технологии твердых готовых лекарственных средств и также перечисленными в патенте среди возможных вспомогательных веществ.

Проводили перспективное исследование совместимости, т. к. на данном этапе работ состав лекарственного препарата не был определен и в такой ситуации требуется установить наиболее инертные вспомогательные

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СОВМЕСТИМОСТИ СУБСТАНЦИИ РОКСАДУСТАТА СО ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Вспомогательные вещества в смеси с субстанцией роксадустата	Содержание основного компонента (ВЭЖХ), %	Внешний вид
–	95,04±0,17	Порошок светло-кремового цвета
Лактозы моногидрат	94,79±0,37 ²	Визуально цвет смеси не изменился
Натрия крахмал гликолят	98,10±3,80 ²	
Целлюлоза микрокристаллическая	95,73±0,90 ²	
Повидон (Kollidon 25)	96,65±2,66 ²	
Кроскармеллоза натрия	95,40±0,19 ²	
Кремния диоксид коллоидный безводный	95,02±0,43 ²	
Магния стеарат ¹	96,46±2,08 ²	
Покрытие (Opadry II)	95,98±2,70 ²	

Примечания: 1 – физическую смесь субстанции роксадустата с магния стеаратом хранили при температуре 40±2°C; 2 – значения не имели статистически значимых различий по сравнению со значениями для субстанции роксадустата после хранения (p>0,05)

вещества по отношению к ФС. Результаты оценки совместимости представлены в табл. 5.

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что субстанция роксадустата стабильна при смешивании со всеми исследованными вспомогательными веществами (табл. 5), что позволяет использовать их комбинации в составе разрабатываемой лекарственной формы.

Выбор условий для проведения теста «Растворение»

Тест «Растворение» является краеугольным для твердых дозированных лекарственных форм, т. к. данное испытание используется на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата: на этапе выбора состава лекарственной формы, при оценке качества препарата при производстве и его стабильности. Тест «Растворение» является гарантом постоянства качества и занимает особое место в оценке биодоступности воспроизведенных препаратов при подтверждении биоэквивалентности [35–36].

При проведении лабораторного этапа разработки воспроизведенного препарата роксадустата в нашем распоряжении не было нормативной документации на оригинальный препарат. Учитывая вспомогательные вещества, перечисленные в патенте, мы предположили, что разрабатываемый состав таблеток будет обеспечивать немедленное высвобождение, в связи с чем выбор условий проведения теста «Растворение» был основан на общих требованиях Фармакопеи, предъявляемых к таблеткам препаратов первой группы с немедленным высвобождением (ОФС.1.4.2.0014): прибор типа «Лопастная мешалка» (как правило, предпочтительнее для таблеток, чем «Вращающаяся корзинка»). В качестве возможных сред растворения использовали среды, рекомендованные ГФ XIV. Отметим, что в регуляторных документах и литературе существует расхождение относительно кислой среды растворения – в ряде источников 0,1М раствор хлористоводородной кислоты и среду растворения с рН 1,2 отождествляют [37]. Вместе с тем авторы [38],

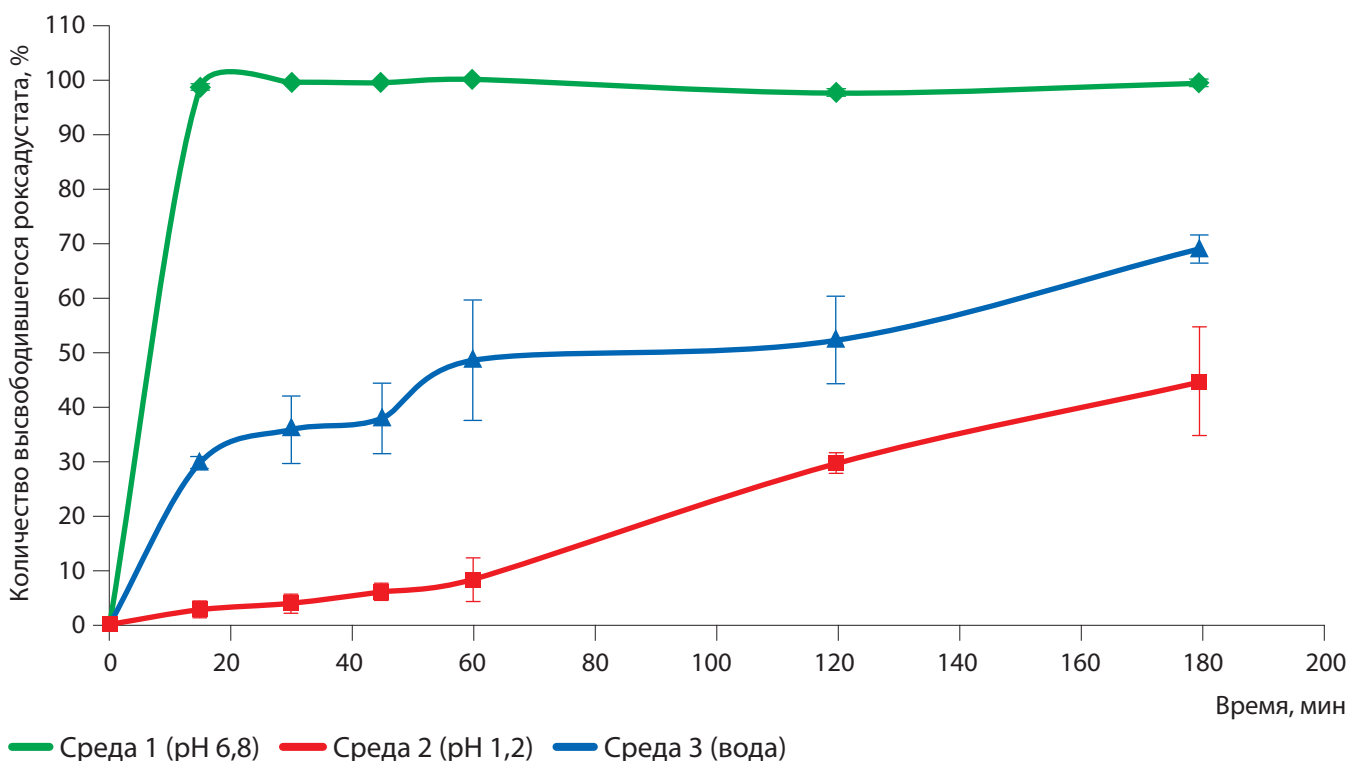


РИС. 2. Высвобождение роксадустата в различные среды растворения (n=4, среднее±SD)

подчеркивают, что среда растворения с рН 1,2 представляет собой буферный раствор на основе хлористоводородной кислоты и хлорида натрия. ОФС.1.4.2.0014, включенная в ГФ XV, содержит однозначные рекомендации по составу и приготовлению основных сред, используемых для проведения теста, отсутствовавшие в более ранних версиях документа. На рис. 2 приведены результаты по изучению высвобождения субстанции роксадустата в различных средах высвобождения.

Полученные данные показали, что субстанция роксадустата незначительно переходит в воду и 0,1М раствор хлористоводородной кислоты: к 45 минутам эксперимента в воду высвободилось порядка 37% роксадустата, в 0,1М раствор хлористоводородной кислоты – 6%, а в среду растворения – фосфатный буферный раствор с рН 6,8 – уже к 5-й минуте тестирования переходило около 98% роксадустата. Полученные результаты позволили предположить, что применение этой среды позволит оценить качество лекарственного препарата на основе субстанции роксадустата в тесте «Растворение», согласно требованиям ГФ для таблеток с обычным высвобождением, перейти в среду должно не менее 75%

(ОФС.1.4.2.0014.15, ГФ XIV) или не менее 80% (ОФС.1.4.2.0014, ГФ XV) через 45 минут эксперимента (отметим различия в требованиях ГФ XIV, актуальной на период выполнения экспериментальной работы, и ГФ XV, действующей в настоящее время). В дальнейшем фосфатный буферный раствор с рН 6,8, являющийся одной из сред, имитирующих физиологические жидкости живого организма, был выбран для включения в проект нормативной документации.

Разработка состава и технологии прототипа препарата

Оригинальный препарат Эврензо выпускают в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой с дозировкой 20 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг и 150 мг. На лабораторном этапе фармацевтической разработки важно показать принципиальную возможность создания препарата в той или иной лекарственной форме, и с этой точки зрения, а также с точки зрения снижения затрат и экономии субстанции действующего вещества мы остановились на разработке состава таблеток с дозировкой 20 мг.

Для получения ядра таблетки на лабораторном этапе был опробован метод прямого

Таблица 6

ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК РОКСАДУСТАТА С ДОЗИРОВКОЙ 20 МГ

	Состав 1			Состав 2			Состав 3		
Угол естественного откоса, °	37±2			50±2			34±2		
Индекс Хауснера, Н	1,25±0,01			1,41±0,01			1,20±0,01		
Индекс Карра, J	20,54±0,12			29,01±0,15			16,63±0,10		
Оценка сжимаемости	Средняя			Плохая			Средняя		
Давление прессования, кгс/см ²	30	50	70	30	50	70	30	50	70
Высота, мм	4,23	4,15	4,10	4,32	4,18	4,11	4,18	4,10	4,05
Распадаемость, мин	–*	0,5±0,1	0,9±0,1	1,5±0,1	3,5±0,1	6,8±0,1	–	–	1,0±0,1

* Распадаемость не определяли, т. к. таблетка не соответствовала требованиям прочности

прессования, т. к. эта технология является приоритетной для влажочувствительных АФС. Данная технология современна, экономична и позволяет повысить качество таблетированных препаратов и их стабильность за счет исключения стадии увлажнения таблетной массы, ее сушки при повышенных температурах и сухой грануляции [39]. Для оценки возможности использования технологии прямого прессования для получения таблеток с исследуемой субстанцией роксадустата, исходя из собственного опыта и литературных данных об используемых соотношениях вышеперечисленных вспомогательных веществ, были получены прототипы трех составов с разным соотношением наполнителей (см. материалы и методы).

Все апробированные составы хорошо прессовались, таблетки хорошо выталкивались из матрицы. Однако для состава с соотношением лактоза:МКЦ 1:1 (состав 2) отмечена выраженная зависимость распадаемости

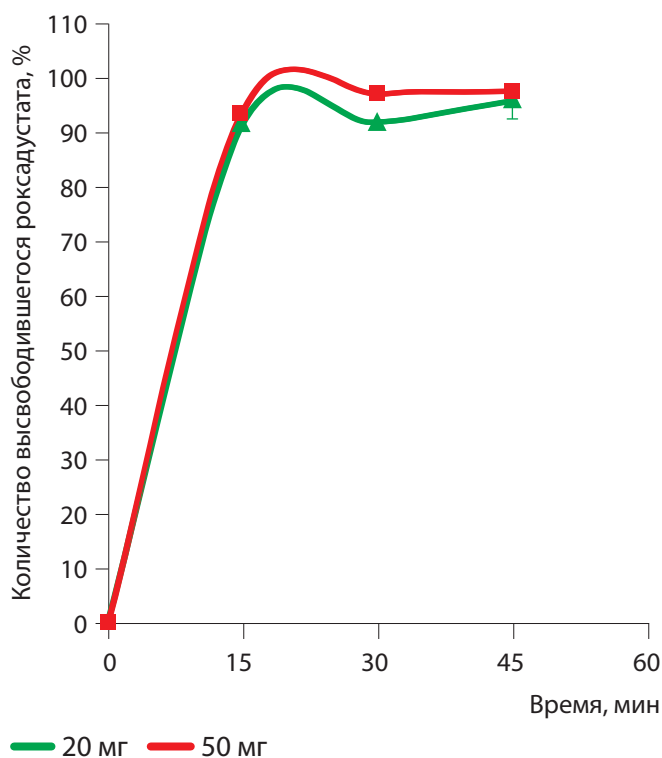


РИС. 3. Высвобождение роксадустата из таблеток с дозировкой 20 мг и 50 мг ($n=3$, среднее \pm SD)

от давления прессования, а для состава с соотношением лактоза:МКЦ 1:0 (состав 3) были необходимы более высокие давления прессования для получения таблеток удовлетворительного качества (табл. 6). Полученные данные позволили предположить, что состав 1 (с соотношением лактоза:МКЦ 2:1) обладает оптимальными технологическими свойствами. На основе данного состава были наработаны ядра таблеток с дозировкой 20 мг и 50 мг для оценки в тесте «Растворение» (испытание проводили в соответствии с требованиями ГФ XIV ОФС.1.4.2.0014.15, ГФ XV ОФС.1.4.2.0014 в условиях, подобранных на этапе изучения субстанции).

Установлено, что к 15-й минуте эксперимента высвобождается порядка 90% роксадустата как из таблеток с дозировкой 20 мг, так и из таблеток с дозировкой 50 мг (рис. 3), таким образом, изменение дозировки не повлияло на выход в среду высвобождения субстанции роксадустата.

В соответствии с требованиями ГФ для таблеток с немедленным высвобождением, в среде должно перейти не менее 75–80% действующего вещества через 45 минут эксперимента. Таким образом, подтверждено, что выбранные условия проведения теста «Растворение» подходят для оценки качества разрабатываемой лекарственной формы на основе субстанции роксадустата и тест может быть включен в состав нормативной документации.

Итак, в лабораторных условиях была показана возможность получения таблеток роксадустата с использованием технологии прямого прессования. Данные, полученные на лабораторном этапе фармацевтической разработки, были использованы при масштабировании предложенной технологии и легли в основу следующего этапа разработки состава и технологии препарата, осуществляемого в рамках планируемой производственной площадки, по результатам которого была наработана серия препарата для проведения ТСКР.

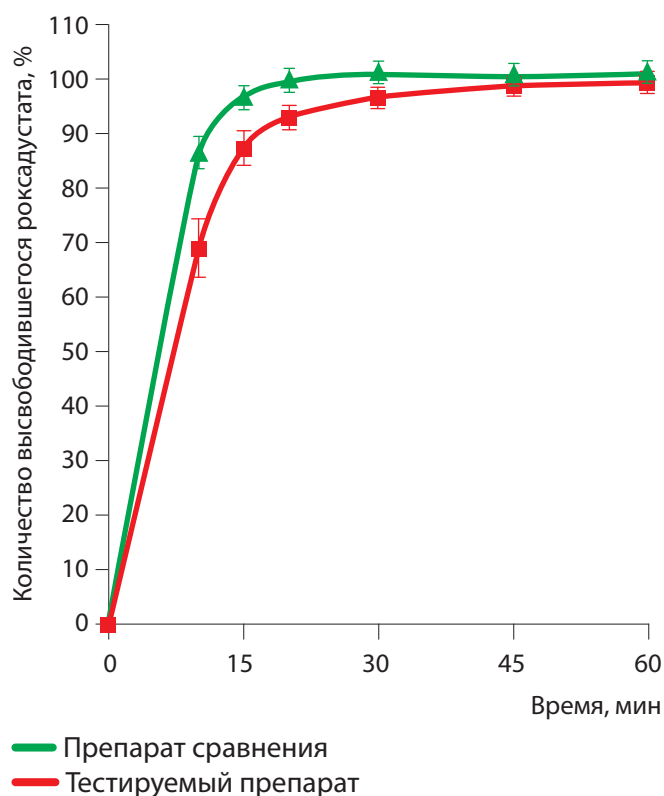


РИС. 4. Усредненные профили высвобождения роксадустата из исследуемого препарата и препарата сравнения в среде фосфатного буферного раствора с pH 6,8 (n=12, среднее±SD)

Результаты ТСКР

При изучении кинетики высвобождения действующего вещества роксадустат из исследуемого и референтного ЛП в среде контроля качества исследовали опытно-промышленную серию исследуемого препарата Роксадустат, которая показала эквивалентный профиль высвобождения действующего вещества референтному препарату Эврензо (рис. 4). Поскольку к 15 минутам эксперимента высвободилось более 85% роксадустата, кинетика высвобождения действующего вещества из исследуемого препарата данной серии и препарата сравнения признана эквивалентной без дальнейшей математической обработки данных.

В среде ацетатного буферного раствора с pH 4,5 высвобождение действующего вещества роксадустат из лекарственных

препаратов Эврензо и Роксадустат за 45 мин. составило менее 5%, в среде буферного раствора с pH 1,2 – менее 2%. Низкое высвобождение в данных средах, предположительно, связано с константой диссоциации субстанции роксадустата. Профили высвобождения действующего вещества в этих средах из исследуемого и референтного препаратов были одинаково низкими и не могли быть достоверно оценены математически.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на примере разработки препарата роксадустат показана роль лабораторного этапа фармацевтической разработки, его поисковый характер, предусматривающий вариабельность в зависимости от исходных данных, полноты доступной информации, свойств АФС и разрабатываемой ЛФ. Полученные в ходе лабораторного этапа данные составляют основу дальнейшего масштабирования технологии создаваемого препарата и могут претерпеть значительные изменения в процессе перехода к условиям планируемой производственной площадки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Рискориентированный подход к созданию лекарственного препарата / Карлина М.В., Косман В.М., Абрамович Р.А. и др. // Консультант GLP-Planet. 2023. Мнение фармацевтической отрасли. – Санкт-Петербург: Акционерное общество «Научно-производственное объединение «Дом фармации», 2023: 45–74. DOI: 10.57034/978-5-6048955-2-8-s2.*
2. *Мельник А.А. Гипоксией индуцированный фактор для лечения анемии при хронической болезни почек // Ро́чки. 2018; 7(4): 311–321. DOI: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148522.*

3. Шутов Е.В., Горелова Е.Н., Сороколетов С.М. Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек // *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18(3): 22–28. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-3-22-28.
4. Zhu X., Jiang L., Wei X., Long M., Du Y. Roxadustat: Not just for anemia // *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 971795. DOI: 10.3389/fphar.2022.971795.
5. Роксадустат [Электронный ресурс]: <https://www.medchemexpress.com/FG-4592.html> (дата обращения: 05.24).
6. Partition Coefficient Calculation [Электронный ресурс]: <https://www.acdlabs.com/products/percepta-platform/physchem-suite/logp/> (дата обращения 05.2024).
7. ZINC Database [Электронный ресурс]: <https://registry.opendata.aws/zinc15/> (дата обращения 05.2024).
8. Косман В.М., Карлина М.В., Тютина К.В., Макаров В.Г., Макарова М.Н., Морозов С.В., Гущина Е.Е., Журавская Н.В. Доклиническое изучение фармакокинетических процессов ADME фенозановой кислоты в системах *in vitro* и *in vivo* // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022; 20(3): 297–308. <https://doi.org/10.17816/RCF203297-308>.
9. Press B., Di Grandi D. Permeability for Intestinal Absorption: Caco-2 Assay and Related Issues // *Current Drug Metabolism*. 2008; 9(9): 893–900.
10. ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» // Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. – М.: МЗ РФ. – 2018. – Т. 1–4. – 7019 с.
11. ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик» // Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – М.: МЗ РФ. – 2023. (<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/validatsiya-analiticheskikh-metodik/>).
12. Руководство по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств. Утв. Решением коллегии стран ЕЭК от 17.07.2018 №113. 2018. – 26 с.
13. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств. – М.: Министерство здравоохранения и социального развития РФ. 2007. – 49 с.
14. ICH, Q2A, Harmonized tripartite guideline, text on validation of analytical procedures, ICPMA, in: *Proceedings of the International Conference on Harmonization, Geneva, March 1994*, pp. 1–5.
15. ICH, Q2B, Harmonized tripartite guideline, validation of analytical procedure: methodology, ICPMA, in: *Proceedings of the International Conference on Harmonization, Geneva, March 1996*, pp. 1–8.
16. ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» // Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. – М.: МЗ РФ. – 2018. – Т. 1–4. – 7019 с.
17. ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» // Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – М.: МЗ РФ. – 2023 (<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/stabilnost-i-sroki-godnosti-lekarstvennykh-sredstv/>).
18. ГОСТ Р 57129-2016 «Лекарственные средства для медицинского применения (часть 1). Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения».
19. Решение Совета ЕЭК №85 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».
20. Фармакопея ЕАЭС 2.1.9.3. «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм».
21. ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» //

- Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. – М.: МЗ РФ. – 2018. – Т. 1–4. – 7019 с.
22. ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» // Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – М.: МЗ РФ. – 2023 (<https://pharmascopeia.regmed.ru/pharmascopeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/rastvorenie-dlya-tvyerdykh-dozirovannykh-lekarstvennykh-form/>).
 23. Ешманова С.В. Промышленный контроль формы и размера частиц лекарственных субстанций // Фармацевтические технологии и упаковка. <http://www.medbusiness.ru/365.php> (дата обращения 05.2024).
 24. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. С.Н. Быковского – М. Изд-во «Перо», 2015. – 472 с.
 25. ОФС.1.4.2.0016.15 «Определение сыпучести порошков» // Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. – М.: МЗ РФ. – 2018. – Т. 1–4. – 7019 с.
 26. ОФС.1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков» // Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – М.: МЗ РФ. – 2023 (<https://pharmascopeia.regmed.ru/pharmascopeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/sypuchest-poroshkov/>).
 27. Демина Н.Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017; 2: 56–60.
 28. Groenendaal-van de Meent, D., den Adel, M., van Dijk, J. et al. Effect of Multiple Doses of Omeprazole on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Roxadustat in Healthy Subjects // *Eur.J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2018; 43: 685–692. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0480-z>
 29. Meloun M., Pilarova L., Javfuek M., Pekarek T. Multiwavelength UVmetric and pH-metric determination of the dissociation constants of the hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor Roxadusta // *Journal of Molecular Liquids.* 2018; 268: 386–402.
 30. Шохин И.Е., Раменская Г.В. Методы прогнозирования кишечной проницаемости лекарственных веществ с применением компьютерного моделирования // *Биомедицина.* 2011; 2: 35–40.
 31. Bohets H., Annaert P., Mannens G. et al. Strategies for absorption screening in drug discovery and development // *Current Topics in Medical Chemistry.* 2001. 1(5): 367–83. DOI: 10.2174/1568026013394886.
 32. Marugan J.J., Xiao J., Zheng W., Southall N., Dehdashti S., Cunningham L., Liu P.P. ML223: A Small Molecule Probe With In Vivo Activity Against Acute Myeloid Leukemia Subtype M4Eo // *Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program: National Center for Biotechnology Information (US).* [Электронный ресурс]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133444/#ml223.s32>
 33. Mahajan R., Samanthula G., Srivastava S., Asthana A. A critical review of Roxadustat formulations, solid state studies, and analytical methodology // *Heliyon.* 2023. 1; 9 (6): e. 16595. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16595.
 34. Фармацевтические составы ингибиторов hif-гидроксилазы, патент RU [Электронный ресурс]. https://yandex.ru/patents/doc/RU2681304C2_20190306 (дата обращения 05.2024).
 35. Смехова И.Е., Перова Ю.М., Кондратьева И.А., Родыгина А.Н., Турецкова Н.Н. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2013; 1(2): 50–61.
 36. Игнатьева Е.В., Шпрах З.С., Ярцева И.В., Санарова Е.В. Тест «Растворение» как элемент комплексной оценки качества капсул,

- содержащих секоизоларицирезинол // Российский биотерапевтический журнал. 2019; 18(1): 95–100. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-1-95-100>
37. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Раменская Г.В., Гильдеева Г.Н., Шохин И.Е. Оценка эквивалентности *in vitro* воспроизведенных препаратов бетагистина как инструмента, потенциально определяющего эффективность фармакотерапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118(11): 43–48.
38. Гребенкин Д.Ю., Станишевский Я.М., Шохин И.Е. Современные подходы к проведению сравнительного теста кинетики растворения (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; (1): 166–171.
39. Ешманова С.В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого прессования // Химико-фармацевтический журнал. 2008; 2(42): 38–43.

LABORATORY STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF A GENERIC DRUG ROXADUSTAT FOR ORAL USE

M.V. Karlina¹, V.M. Kosman¹, A.I. Kuznetsova¹, V.Yu. Balabanyan², M.F. Fazylov², M.N. Makarova¹, V.G. Makarov¹

¹ JSC "Research and Production Association "House of Pharmacy", Leningrad region, Russia

² LLC "Gelespon" Moscow, Russia

The high-quality drug creation is based on adequately planned research at the laboratory stage of pharmaceutical development. The purpose of the study was to conduct a laboratory stage of pharmaceutical development of a generic drug Roxadustat (a prolyl hydroxylase inhibitor intended for the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease) under minimal initial information conditions. Preformulation studies for the substance were carried out, biopharmaceutical properties were studied, and the possibility of tablets producing by direct compression was tested; comparative dissolution kinetics test (CDKT) was performed for the tablets pilot batch. Unsatisfactory flowability and low solubility of the substance were established; its class according to the biopharmaceutical classification system (class II) was determined, it was shown that Roxadustat moderately absorbs moisture and is prone to decomposition in light and in the presence of oxygen. The introduction of fillers, disintegrants, glidants and solubilizers into the drug composition is justified, and the tablets technology by direct pressing was proposed. For the test "Dissolution" the optimal medium was selected, in this media Roxadustat release kinetics from the experimental-industrial batch of the developed drug and the reference drug (Evrenzo) were recognized as equivalent. The laboratory stage of pharmaceutical development is characterized by variability depending on the completeness of the initial data of the substance and developed dosage form properties and is the basis for further scaling of the created drug technology.

Keywords: Roxadustat, drug development, active pharmaceutical ingredient, pre-formulation studies, tablets, technology

УДК 615; 57.084.1

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.32.12.008>

ВЛИЯНИЕ КСИЛАЗИНА НА ВИТАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ У ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ И КРОЛИКОВ

Д.Ю. Акимов, главный ветеринарный врач АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург;

akimov.du@doclinika.ru

М.Н. Макарова, доктор мед. наук, директор АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

makarova.mn@doclinika.ru

С.В. Гущина, специалист по валидации и статистике АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

guschina.sv@doclinika.ru

М.А. Акимова, главный зоотехник АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

akimova.ma@doclinika.ru

С.О. Хан, ветеринарный фельдшер АО «НПО «Дом фармации», Ленинградская область;

han.so@doclinika.ru

П.Д. Шабанов, доктор мед. наук, профессор, зав. отделом нейрофармакологии имени академика РАМН С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург;

pdshabanov@mail.ru

Целью исследования послужила оценка влияния ксилазина на витальные системы у лабораторных грызунов и кроликов. Было сформировано три группы (в каждой по 5 самцов и 5 самок) таких животных, как мыши, крысы, морские свинки, кролики. Исследуемым объектом являлся препарат Ксила® (действующее вещество – ксилазина гидрохлорид), дозы подбирались на основании литературных данных. Результаты: в стандартные протоколы доклинического исследования входила оценка действия препарата – кандидата в лекарственные средства на витальные системы: дыхательную и сердечно-сосудистую. Воздействие препаратов на респираторную систему оценивалось по изменению ЧДД. Измерение артериального давления входит в состав многих протоколов неклинических исследований, проводимых как на грызунах, так и на кроликах. Влияния ксилазина на систему гемостаза

и гематологический профиль крови установлено не было. Статистически значимые отклонения от данных РИ или от данных, полученных в контрольной группе, были зафиксированы только по показателю глюкозы крови. На основании проведенного исследования установлено, что ксилазин статистически значимо и дозозависимо угнетает респираторные функции организма, снижает систолическое и диастолическое артериальное давление, не оказывает влияния на систему гемостаза повышает уровень глюкозы у грызунов.

Ключевые слова: ксилазин, грызуны, кролики, анестезия

Развитие большинства новых медицинских технологий начиналось с экспериментов на животных. Животные используются на протяжении всей истории медицины. Греческие

врачи-ученые, такие как Аристотель (384–322 до н. э.) и Эрасистрат (304–258 до н. э.), проводили эксперименты на живых животных. Неоценим вклад И.П. Павлова в исследования пищеварительной, нервной системы [17]. Однако в XX веке отношение к использованию животных в качестве тест-систем значительно изменилось. В настоящее время при работе с лабораторными животными (ЛЖ) необходимо руководствоваться Директивой 2010/63/EU, в которой проводимые на животных манипуляции по типу воздействия разделены на: а) без выхода из наркоза; б) легкие; в) умеренные; г) тяжелые. В научных исследованиях при выполнении манипуляций на лабораторных животных используются препараты для анестезии и их комбинации. Одним из наиболее широко применяемых препаратов и в России, и за рубежом является ксилазин – как в монорежиме в качестве седативного средства, так и в комбинации с другими препаратами.

Ксилазин – это ненаркотическое соединение, используемое для седативного эффекта, облегчения боли и мышечной релаксации в ветеринарной медицине.

Ксилазина гидрохлорид впервые синтезирован в 1962 году компанией Bayer, использовался в качестве антигипертензивного средства. Клиническое тестирование на людях подтвердило, что ксилазин оказывает угнетающее действие на ЦНС, вызывает снижение АД и ЧСС у здоровых людей. Одобрение его для использования человеком в качестве антигипертензивного средства не было получено из-за глубокой гипотонии и чрезмерной депрессии центральной нервной системы. Позже ксилазин был представлен в качестве седативного, болеутоляющего и миорелаксанта для использования в ветеринарии [37]. В России ксилазин официально зарегистрирован 21 июня 2001 года компанией ООО «Нита-Фарм» [16]. Первые публикации об использовании ксилазина на животных в РФ датируются 2004 годом [13].

По механизму действия ксилазин является сильным агонистом α_2 -адренорецепторов, эффекты которого опосредованы стимуляцией центральных α_2 -рецепторов. Стимуляция α_2 -адренорецепторов снижает высвобождение норадреналина и дофамина в центральной нервной системе (ЦНС), что приводит к седации, мышечной релаксации и снижению восприятия болевых раздражителей. Кроме того, его эффекты могут также быть реализованы через холинергические, серотонинергические, дофаминергические, α_1 -адренергические, гистаминергические или опиатные механизмы [27]. Ксилазин быстро всасывается, метаболизируется и выводится. Он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер из-за незаряженной липофильной природы соединения [41]. При парентеральном введении вызывает быстрое наступление диссоциированной анестезии. После внутримышечного (в/м) или подкожного (п/к) введения начало действия лекарственного средства наступает через 5–20 мин., после внутривенного (в/в) – через 1–5 мин.

Продолжительность седативного действия колеблется у крупного рогатого скота от 30 мин. до 5 ч, у лошадей – от 30 мин. до 1 ч, у мелких домашних животных – от 1 до 2 ч. Анальгезирующее действие сохраняется у крупного рогатого скота до 45 мин., у мелких животных – от 15 до 30 мин., у лошадей продолжительность его варьирует от 5 до 20 мин. в зависимости от дозы и индивидуальной чувствительности организма. Миорелаксирующее действие у животных наступает через 20–50 мин.

Седативное и обезболивающее действие ксилазина подавляет передачу нервных импульсов в ЦНС [10]. В качестве агониста ксилазин приводит к снижению нейротрансмиссии норадреналина и дофамина [21].

В литературе нет данных об использовании ксилазина на мелких грызунах в качестве основного индуктора, как правило, его

применяют в комбинации с кетамином, тiopенталом натрия или в качестве премедикации с тилетаминoм и золазепамoм [3,40]. Кроме того, в инструкции отсутствуют рекомендованные дозы для мышей, крыс, морских свинок и кроликов. В связи с этим **целью** нашего исследования послужило установление доз, приводящих к седации и миорелаксации лабораторных животных, и оценка их влияния на ключевые витальные показатели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальной комиссией по биоэтике. Данные об экспериментальных группах представлены в табл. 1. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Исследуемые объекты и дозы. Препарат Ксила® (действующее вещество – ксилазина

гидрохлорид, Эстония) во всех случаях вводился внутримышечно (в/м). Дозы были подобраны на основании литературных данных, где ксилазин использовался в комбинации с другими препаратами, например NMDA-антагонистами, диссоциативными анестетиками или средствами для ингаляционного наркоза. Доза ксилазина для мышей варьирует от 1 до 30 мг/кг [28,29]; для крыс от 5 до 10 мг/кг [19,20,26,32,46,47,50]; для морских свинок от 2,5 до 15 мг/кг [23,34,35,45,49]; для кроликов от 1 до 15 мг/кг [2,18,33,39,48]. В исследовании дозы подобраны с учетом глубины анестезии по отношению к степени тяжести процедуры и представлены в табл. 2.

Определение глубины анестезии проводили с помощью оценки пальпебрального, pedalного, роговичного рефлексов, реакции зрачка на свет и спонтанных движений, затрудняющих проведение измерений, в балльной системе, где 0 – полное отсутствие рефлекса; 1 – заторможенность или гиперреакция; 2 – полное сохранение рефлекса (кроме тех случаев, когда рефлекс слабо выражен уже при легкой глубине анестезии) (табл. 3).

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУПП

Вид животных	Кол-во голов	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
		Ср. масса в группе, г ($M \pm m$)			
Мыши	♂ 5 голов	25,2 ± 2,1	24,2 ± 0,9	25,8 ± 2,5	26,1 ± 2,6
	♀ 5 голов	23,1 ± 1,1	24,5 ± 2,0	24,1 ± 1,8	25,0 ± 2,7
Крысы	♂ 5 голов	235 ± 18	236 ± 20	230 ± 20	237 ± 28
	♀ 5 голов	210 ± 10	212 ± 18	221 ± 22	218 ± 14
Морские свинки	♂ 5 голов	784 ± 46	644 ± 56	814 ± 68	784 ± 46
	♀ 5 голов	639 ± 52	609 ± 42	680 ± 48	628 ± 41
Кролики*	♂ 5 голов	3,5 ± 0,4	3,3 ± 0,6	3,4 ± 0,5	3,3 ± 0,3
	♀ 5 голов	3,4 ± 0,2	3,2 ± 0,4	3,4 ± 0,4	3,2 ± 0,1

*Для кроликов средняя масса тела в группе ($M \pm m$) указана в кг.

Таблица 2

ДОЗЫ КСИЛАЗИНА, ВЫБРАННЫЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вид животных	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
		Ксилазин, мг/кг		
Мыши	Физиологический раствор вводился внутримышечно. Объем введения был равен объему введения ксилазина в группе 3.	5	10	30
Крысы		5	6	10
Морские свинки		2,5	3,5	5
Кролики		2,5	3,5	5

Для контрольных групп (КГ) данный фактор не рассчитывался, так как животные находились в сознании, сумма баллов составляла 40. Оценка рефлексов проводилась на четырех временных точках 1, 3, 5 и 10 мин. путем сложения баллов за все рефлексы и дальнейшего расчета $M \pm m$.

Время начала анестезии считали индивидуально для каждой особи на точке с минимальной суммой баллов. Окончанием

анестезии для каждого животного считали сумму в 160 баллов, когда спонтанные движения учащались и мешали проведению измерений ЧДД.

Регистрировали физиологические параметры, а именно измеряли частоту дыхательных движений (ЧДД) для всех животных с помощью пьезокерамического датчика для регистрации ЧДД с разъемом типа BNC и программного обеспечения PowerLab® (Adinstruments,

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ ГЛУБИНЫ АНЕСТЕЗИИ

Рефлекс	Параметр оценки	Глубина анестезии, баллы		
		Л	У	Г
Пальпебральный	Моргательные движения век в ответ на легкое прикосновение к медиальному или латеральному углу глаза	2	1	0
Педальный	Сгибание или отдергивание конечности в ответ на сжатие кожной складки на подушечки пальцев/копыт	1	0	0
Роговичный	Моргание в ответ на легкое прикосновение колпачком от иглы к роговице глаза	1	1	0
Реакция зрачка на свет	Моргание в ответ на воздействия яркого света	2	1	0
Спонтанные движения	Дрожание, некоординированное сгибание и разгибание конечностей, подергивание мышц или тремор	1	0	0

Примечание: «Л» – легкая; «У» – умеренная; «Г» – глубокая.

Австралия). Артериальное давление (АД) для крыс регистрировали системой неинвазивного измерения кровяного давления грызунов «Систола» (Россия, ООО «Нейроботикс»), а для кроликов осуществляли при помощи ветеринарного монитора давления Zoomed BPM-1 (ЗАО «ИСТ Медикал», Россия), с использованием манжеты № 2, накладываемой на грудную конечность животных. У мышей и морских свинок измерение давления не проводилось. Для контрольной группы животных на протяжении пяти дней проводилось ежедневное приучение всех видов животных к процедуре измерения ЧДД, а для крыс и кроликов – дополнительно к процедуре измерения АД.

Через 4 часа после введения тестируемых объектов осуществляли взятие крови. Использовали гематологический анализатор MYTHIC 18 Vet для исследований уровня лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, средней концентрации гемоглобина в эритроците, распределении эритроцитов по величине, тромбоцитов, среднего размера тромбоцитов, тромбокриты, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему). С помощью анализатора биохимического Random Access A-25, исследовали общий белок, альбумины, глобулины, щелочную фосфатазу, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, холестерин, креатинин, мочевины, глюкозу, триглицериды, общий билирубин. С помощью анализатора показателей гемостаза «АПГ2-02оп» (ЭМКО) оценивали протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ).

Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism и Statistica 10. Данные были оценены на соответствие нормальному закону распределения (критерий Шапиро – Уилка) и услови-

ям однородности групповых дисперсий (тест Брауна – Форсайта).

Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки влияния степени анестезии на физиологические показатели использовали однофакторный дисперсионный анализ. При выявлении статистически значимого влияния фактора степени анестезии было проведено апостериорное сравнение групп критерием Тьюки. Также был проведен корреляционный анализ и регрессионный анализ связи физиологических показателей и дозы анестезии критерием Пирсона и методом линейной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд процедур в доклинических исследованиях требуют фиксации, анестезии или седации животного. В зависимости от вида животного, процедуры, оборудования и навыков персонала требуется разное время для выполнения той или иной манипуляции. Глубина анестезии, вызываемой ксилазином, и ее продолжительность отражены в табл. 4.

Потеря рефлексов у группы 1 (Г1) независимо от вида и пола животного характеризовалась снижением рефлексов на 40–45% по отношению к бодрствующим. Данную стадию можно характеризовать как минимальную седацию (анксиолизис) или легкую (поверхностную) анестезию: животные находятся в состоянии бодрствования, контактируя с персоналом, но познавательная функция и координация нарушены, выражена миорелаксация в состоянии покоя. Продолжительность седации варьировала от 6,0 до 7,6 мин.

Потеря рефлексов у группы 2 (Г2) независимо от вида и пола животного показывала снижение рефлексов вдвое и более и характеризовалась как умеренная глубина наркоза: депрессия сознания, при которой животные реагируют на громкие звуки рядом (звук

ПОКАЗАТЕЛИ ГЛУБИНЫ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНЕСТЕЗИИ

Вид животного	Пол	Глубина анестезии, сумма баллов (M±m)			Продолжительность анестезии, мин (M±m)		
		Группа 1*	Группа 2*	Группа 3*	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Мыши	♂	23,8±0,2	19,4±0,3	11,6±0,3	6,4± 0,3	11,6±1,2	24,5± 2,4
	♀	22,2±0,4	19,6±0,2	11,2±0,2	6,8± 0,4	12,0 ±0,9	24,8±1,9
Крысы	♂	23,6±0,4	20,2±0,7	16,2±0,4	6,4± 0,4	10,6±0,8	18,4±0,9
	♀	23,4±0,4	21±0,5	16,6±0,6	6,1±0,2	11,4± 1,1	18,8±0,9
Морские свинки	♂	23,4±0,4	20±0,6	17,6±0,9	6±0,7	11±0,7	18,6±0,7
	♀	23,6±0,2	21±0,5	16,6±0,6	6,1±0,3	12,5±0,7	18,4±0,5
Кролики	♂	23,2±0,6	21±0,6	17±0,5	7,4±0,3	13,4±0,8	18,4±1,6
	♀	23,6±0,2	20,4±0,8	16,6±0,6	7,6±0,5	12,4±0,5	18,2±1,4

Примечание: максимальная сумма баллов у бодрствующих животных контрольной группы – 40.

* Данные экспериментальных групп статистически значимо отличались от контрольной, при $p > 0,0001$.

падающих ключей) или легкий тактильный стимул (поглаживание), миорелаксация. Продолжительность анестезии варьировала от 10,6 до 13,4 мин.

В группе 3 (Г3) наблюдалась глубокая анестезия: животные не могут быть легко пробуждены, но реагируют на болевой стимул, миорелаксация. Потеря рефлексов у мышей регистрировалась более чем на 70% с продолжительностью около 24 мин., тогда как у крыс, морских свинок и кроликов – около 60% с длительностью около 18 мин. В стандартные протоколы доклинического исследования входит оценка действия препарата – кандидата в лекарственные средства на витальные системы: дыхательную и сердечно-сосудистую. Воздействие препаратов на респираторную систему оценивается по изменению ЧДД. На рис. 1–4 представлены данные по влиянию ксилазина на ЧДД у мышей, крыс, морских свинок и кроликов.

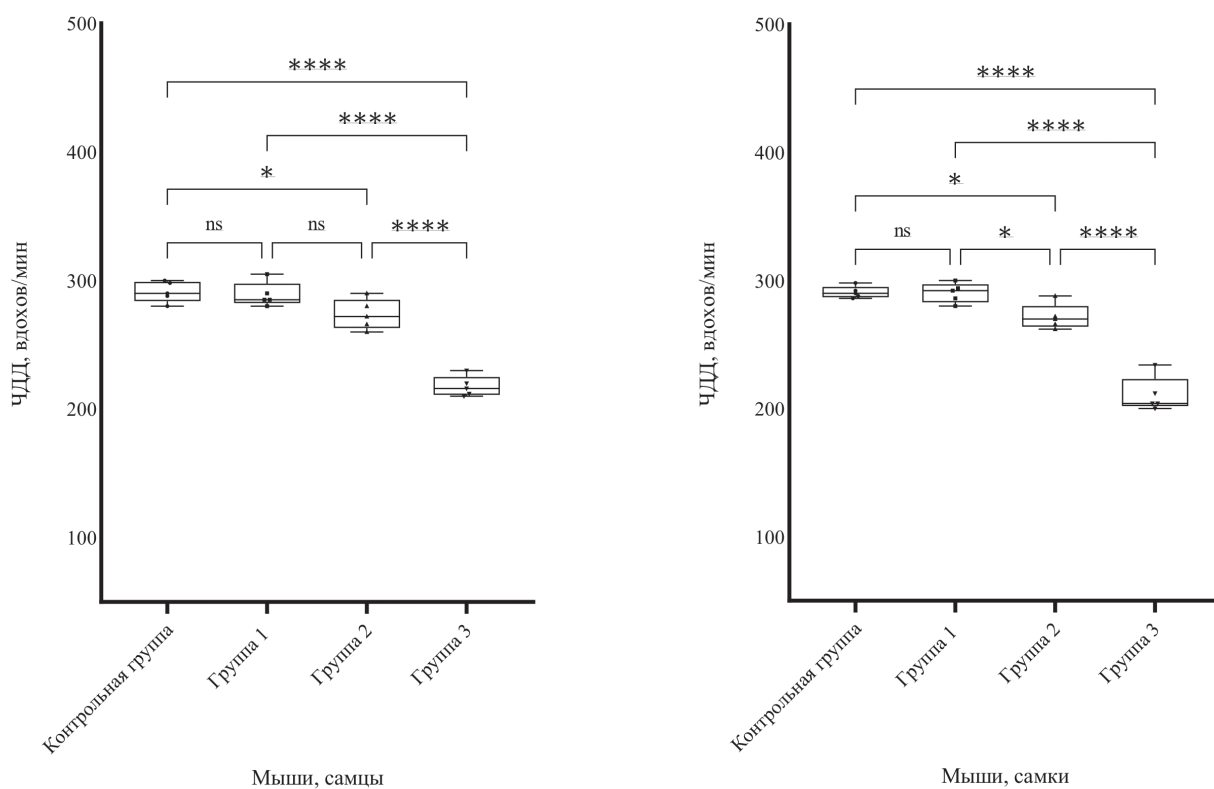
В норме у мышей и кроликов частота дыхательных движений составляет: у мышей 200–300 [11,42], у кроликов 150–441 [12,44]. У крыс

и морских свинок этот показатель несколько ниже и составляет: у крыс 58–324 [22], у морских свинок 40–150 [6].

Как видно из рис. 1, самцы и самки мышей схоже реагируют на введение аналогичных доз ксилазина. Статистически значимое снижение ЧДД наблюдалось в Г2 и Г3 по сравнению с контрольной группой. Полученные данные согласуются с литературными источниками [7,30].

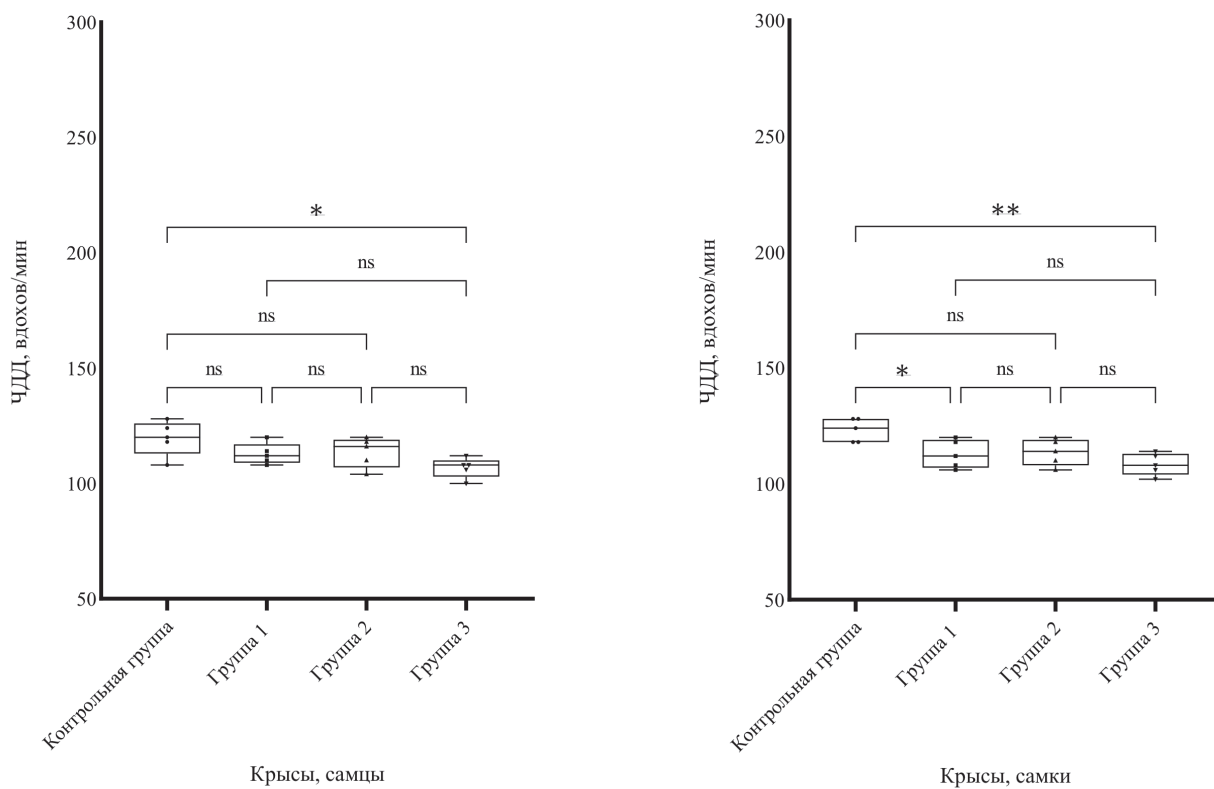
Как следует из рис. 2, самцы и самки крыс схоже реагируют на введение аналогичных доз ксилазина. Статистически значимое снижение ЧДД наблюдалось в Г3 по сравнению с контрольной группой. Полученные данные согласуются с литературными источниками [8].

На рис. 3 видно, что у самцов и самок морских свинок на фоне применения ксилазина отражено статистически значимое уменьшение ЧДД: у самцов Г2 и Г3, а у самок только в группе Г3 по сравнению с контрольной группой. Полученные данные согласуются с литературными источниками [12,43].



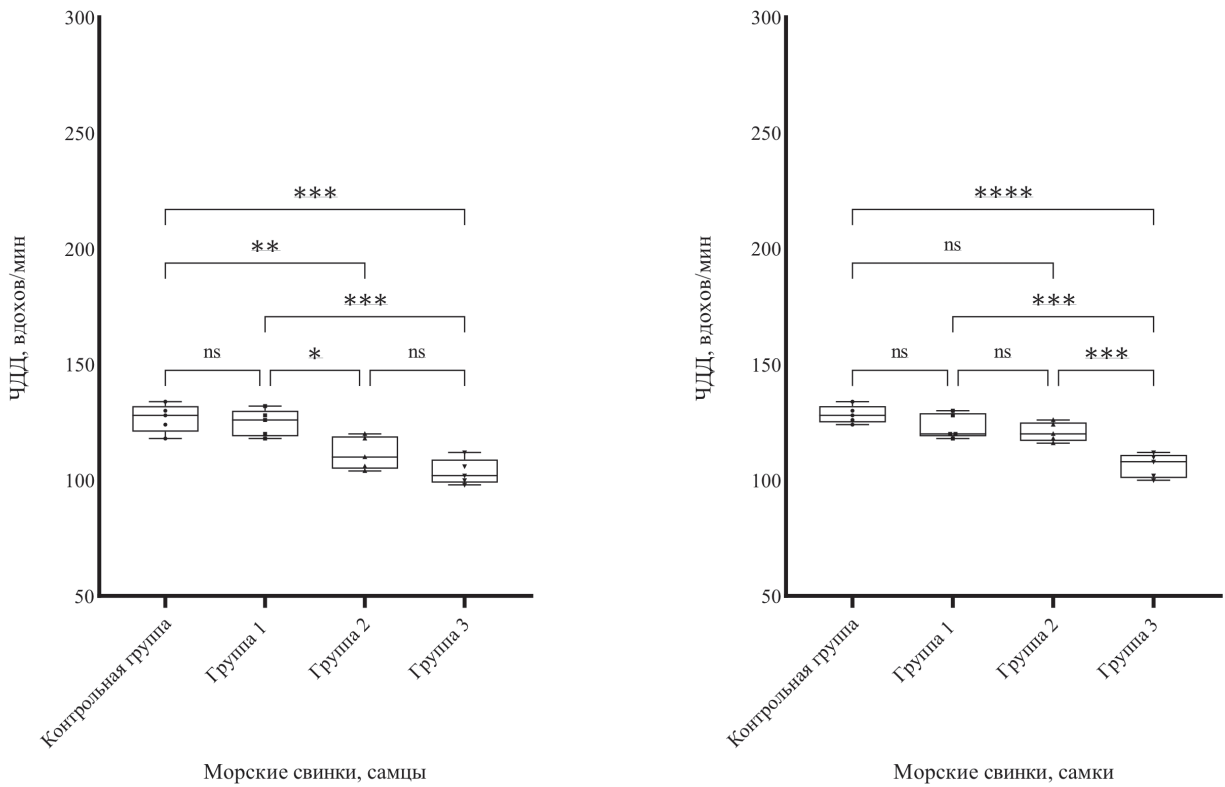
Примечание: * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 1. Влияние ксилазина на ЧДД мышей



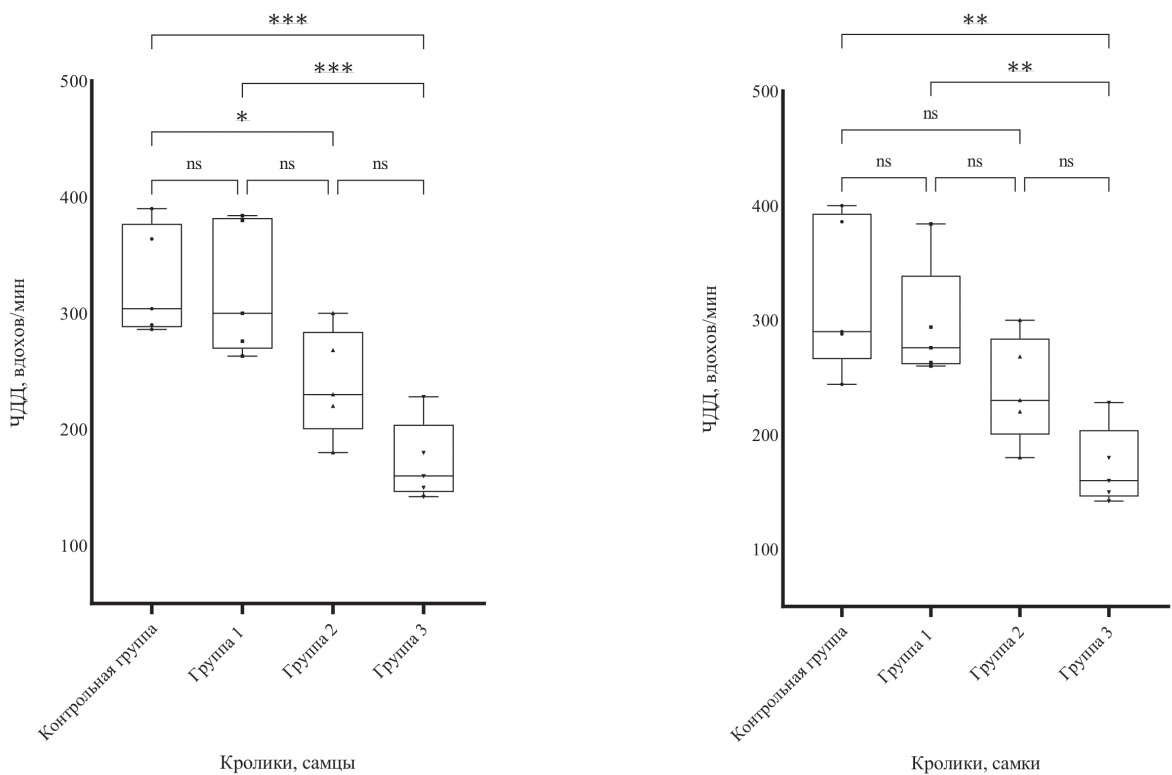
Примечание: * $p < 0,05$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 2. Влияние ксилазина на ЧДД крыс



Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 3. Влияние ксилазина на ЧДД морских свинок



Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 4. Влияние ксилазина на ЧДД кроликов

На рис. 4 у самцов и самок кроликов, так же как и у грызунов, на фоне применения ксилазина отражено статистически значимое уменьшение ЧДД: у самцов в группах Г2 и Г3, у самок только в Г3 по сравнению с контрольной группой. Полученные данные согласуются с литературными источниками [12].

Можно считать, что действие ксилазина на все виды животных независимо от пола схожее и заключается в угнетении дыхательных центров [36].

В условиях доклинических исследований кардиобезопасности препаратов – кандидатов в лекарственные средства наиболее частыми параметрами их оценки являются проведение электрокардиографии (ЭКГ) и измерение артериального давления.

Измерение артериального давления входит в состав многих протоколов неклинических исследований, проводимых как на грызунах, так и на кроликах. На следующем этапе работы мы провели исследование влияния

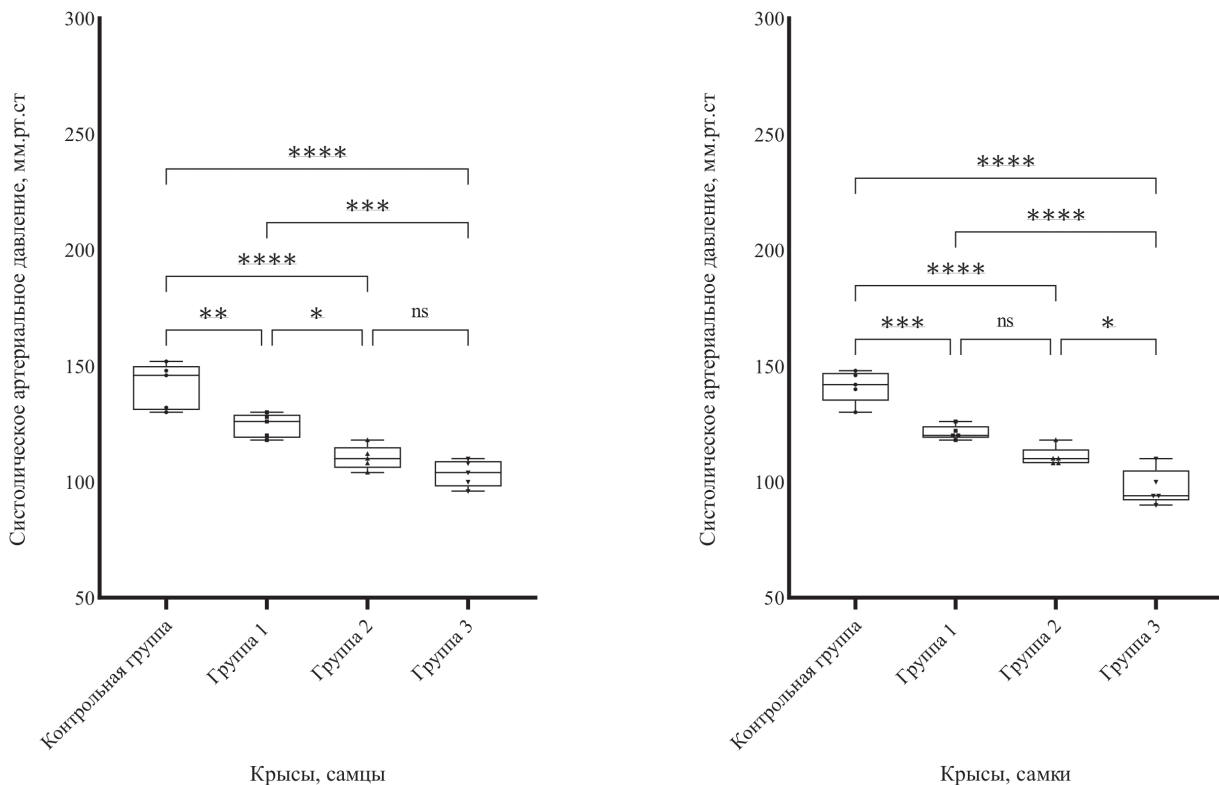
ксилазина в различных дозах на артериальное давление у крыс и кроликов (рис. 5–8).

Как мы видим на рис. 5 и 6, у самцов и самок крыс на фоне применения ксилазина наблюдается дозозависимое, статистически значимое уменьшение систолического и диастолического АД по отношению к контрольной группе.

Полученные нами данные частично согласуются с данными, полученными от крыс на кетамин-ксилазиновой анестезии, опубликованными в исследовании Matsubara N.K. и da Silva-Santos J.E. в 2024 г. [31].

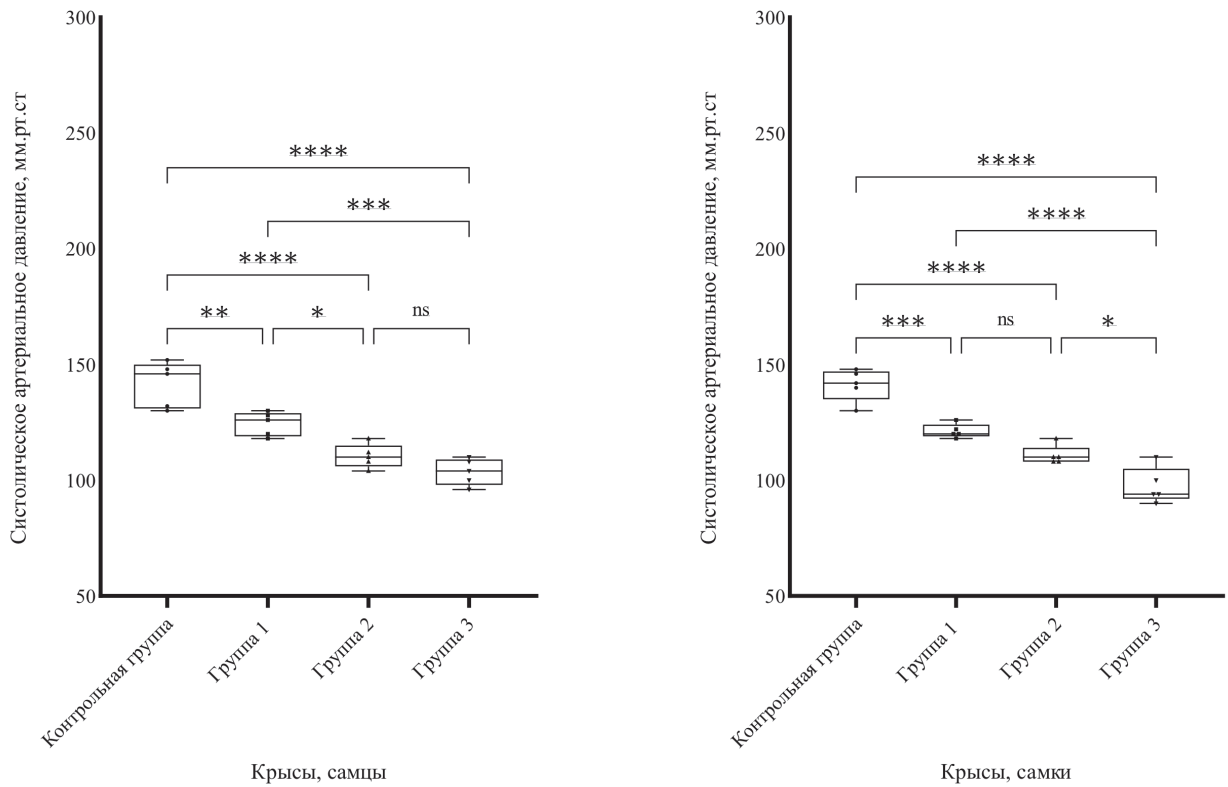
Как видно на рис. 7 и 8, у кроликов на фоне статистически значимого выраженного снижения систолического давления изменение диастолического АД было менее выражено как у самцов, так и у самок.

Механизм действия, скорее всего, вызван тем, что ксилазин ингибирует активность аденилатциклазы, вызывая гиперполяризацию норадренергических нейронов в медиальном дорсальном мосту, особенно в голубом



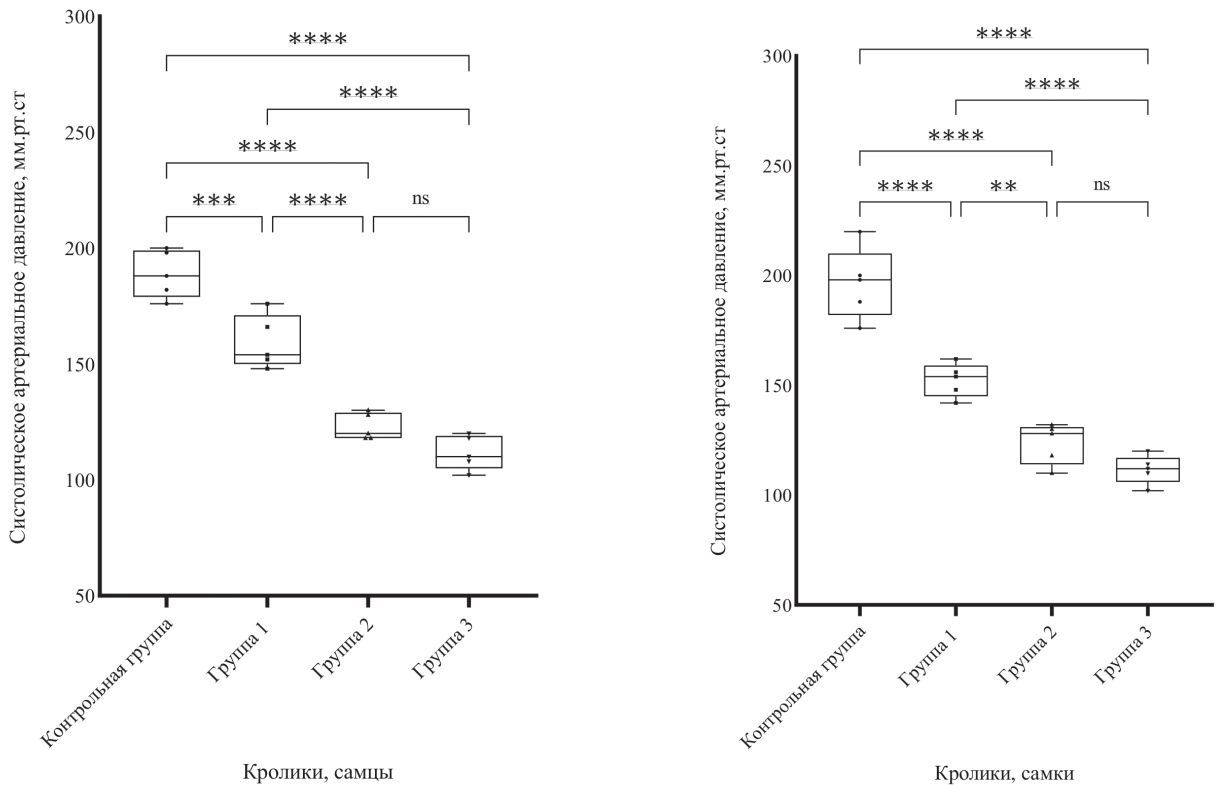
Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 5. Влияние ксилазина на систолическое АД крыс



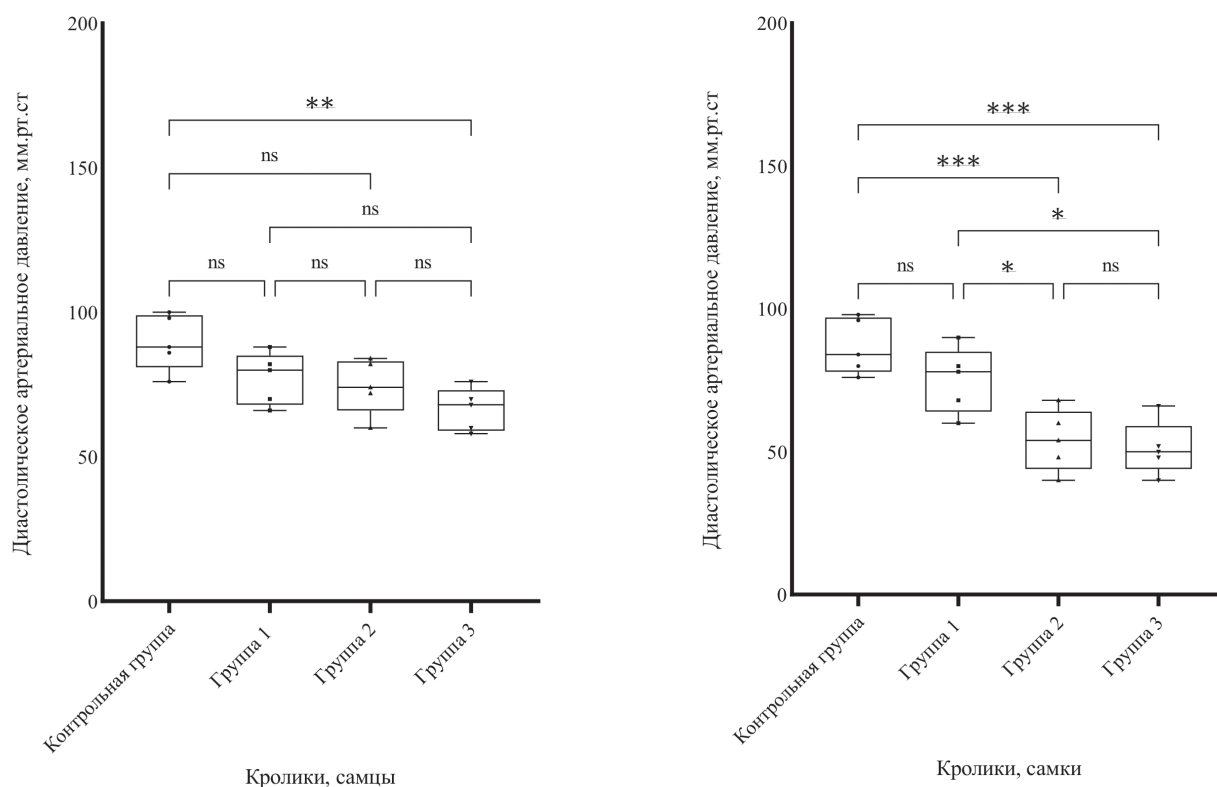
Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 6. Влияние ксилазина на диастолическое АД крыс



Примечания: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 7. Влияние ксилазина на систолическое АД кроликов



Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 8. Влияние ксилазина на диастолическое АД кроликов

пятне [38], предотвращая попадание ионов кальция в нервное окончание, подавляя нервные импульсы, снижая высвобождение норадреналина и угнетая активность восходящих норадренергических путей, что приводит к гипнозу и седативному эффекту. Активация этой петли отрицательной обратной связи и приводит к снижению артериального давления [25].

Чтобы оценить влияние ксилазина на физиологические параметры различных видов лабораторных животных, провели корреляционный анализ зависимости размера эффекта от вводимой дозы. В табл. 5 представлены значения коэффициента корреляции Пирсона (r). Для всех групп коэффициенты были статистически значимы, что позволяет судить о наличии значительной, высокой связи.

Для оценки видовой чувствительности для каждого параметра была оценена регрессионная модель зависимости размера эффекта от дозы ксилазина. В качестве модели регрессионной зависимости во всех случаях выбрана

линейная функция. В ходе анализа были найдены уравнения линейной зависимости размера эффекта от дозы. В качестве основного параметра, характеризующего чувствительность к ксилазину, был выбран коэффициент наклона линейной функции, который выражает скорость изменения эффекта при увеличении дозы.

Этот показатель представлен в табл. 5 с указанием стандартной ошибки наклона. Также на этапе регрессионного анализа проводили сравнение параллельности прямых для зависимостей в группах самцов и самок каждого вида. В результате анализа выявлено, что межполовые различия в чувствительности к ксилазину статистически не значимы для всех показателей и видов животных.

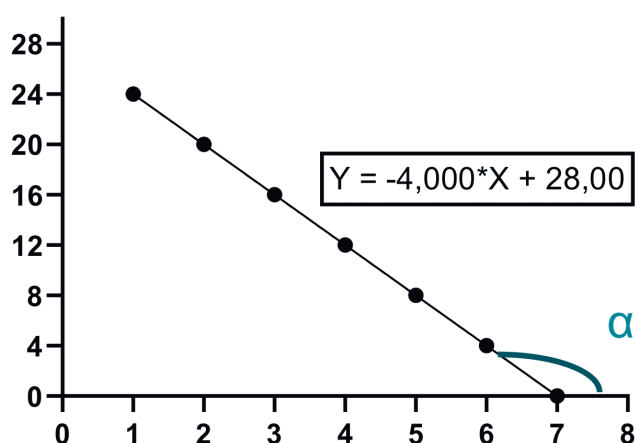
Поскольку значимых отличий между самцами и самками выявлено не было, результаты были объединены и проведен сравнительный регрессионный анализ для всех видов животных. Результаты представлены на графике (рис. 10).

Таблица 5

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ РАЗМЕРА ЭФФЕКТА ОТ ДОЗЫ

Вид животных	Показатель	Пол	Угол наклона±ошибка	r ^А
Мыши	ЧДД	самцы	-2,591±0,195	-0,953
		самки	-2,840±0,206	-0,956
Крысы	ЧДД	самцы	-1,253±0,354	-0,64
		самки	-1,476±0,332	-0,72
	Систолическое АД	самцы	-3,933±0,480	-0,888
		самки	-4,432±0,375	-0,941
	Диастолическое АД	самцы	-2,43±0,425	-0,802
		самки	-2,611±0,440	-0,813
Морские свинки	ЧДД	самцы	-4,762± 0,88	-0,785
		самки	-4,068±0,70	-0,807
Кролики	ЧДД	самцы	-31,11±6,62	-0,742
		самки	-29,55±6,49	-0,732
	Систолическое АД	самцы	-16,29±1,41	-0,939
		самки	-17,69±1,42	-0,946
	Диастолическое АД	самцы	-4,566±1,042	-0,718
		самки	-7,683±1,362	-0,799

Примечание: А – корреляционная зависимость размера эффекта от дозы ксилазина. Результаты представлены в виде значения коэффициента Пирсона (r).



Коэффициент наклона линейной функции (k) равен тангенсу угла α и соответствует изменению значения Y при изменении значения X на 1.

$$k = \frac{\Delta Y}{\Delta X}$$

РИС. 9. Линейная функция

Наиболее выраженный дозозависимый эффект влияния ксилазина на ЧДД проявляется на кроликах, где мы видим резкое снижение показателя уже при дозе 5 мг/кг. Таким образом, наиболее чувствительна к депрессорному влиянию ксилазина респираторная система кроликов, что позволяет более избирательно подходить к выбору средства для наркоза для этого вида животных.

Как показано на рис. 11, наиболее выраженный дозозависимый эффект влияния ксилазина на систолическое и диастолическое АД проявляется на кроликах, где мы видим резкое снижение показателя уже при дозе 5 мг/кг. Таким образом, наиболее чувствительна к депрессорному влиянию ксилази-

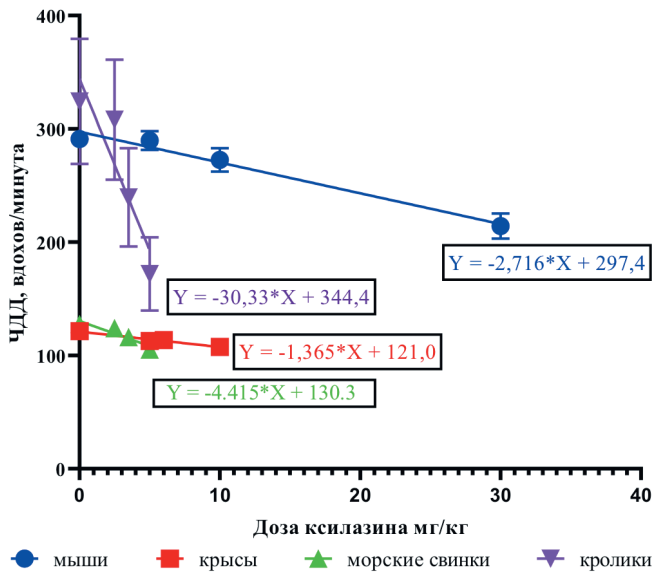


РИС. 10. Зависимость ЧДД от дозы ксилазина

на сердечно-сосудистая система кроликов, что позволяет более избирательно подходить к выбору средства для наркоза для этого вида животных.

Влияния ксилазина на систему гемостаза и гематологический профиль крови

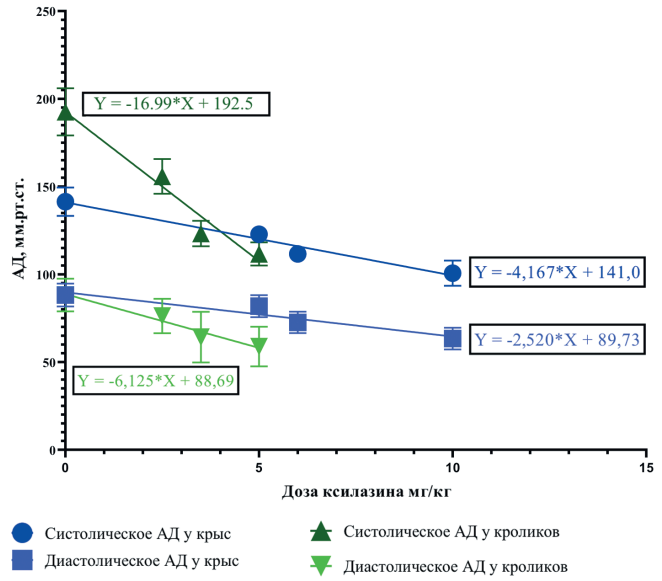
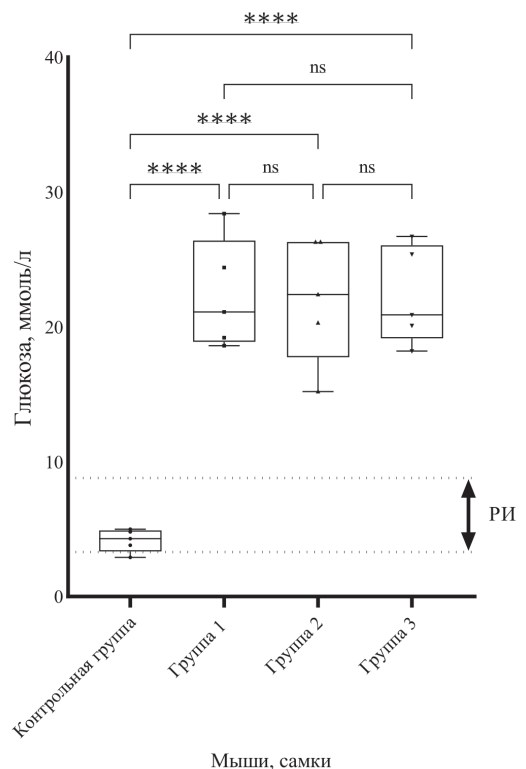
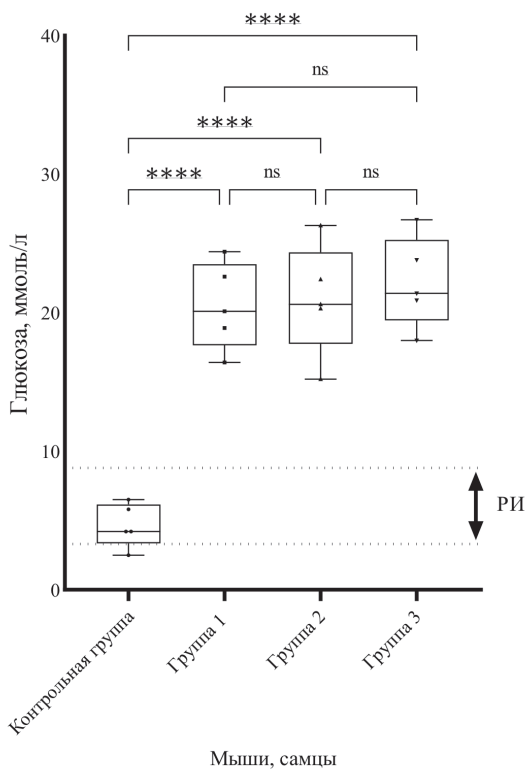


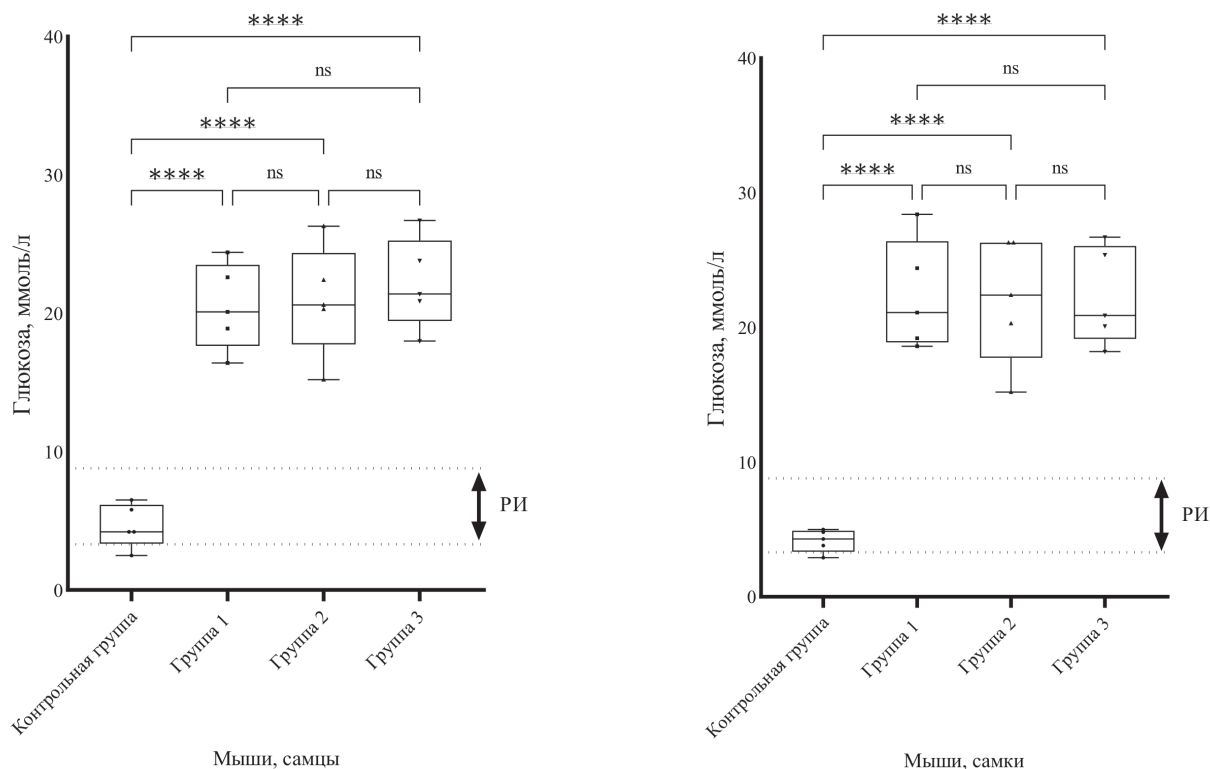
РИС. 11. Зависимость АД от дозы ксилазина

установлено не было, исследуемые показатели у всех видов животных были в пределах нормы и статистически значимо не отличались от данных, полученных в контрольной группе [1]. Основные показатели биохимического профиля крови были в пределах референсных



Примечания: **** p < 0,0001; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 12. Влияние ксилазина на уровень глюкозы у мышей



Примечания: **** $p < 0,0001$; ns – отсутствие статистически значимых отличий

РИС. 13. Влияние ксилазина на уровень глюкозы у мышей

интервалов (РИ) [4,5,14,15]. Статистически значимые отклонения от данных РИ или от данных, полученных в контрольной группе, были зафиксированы только по показателю глюкозы крови и отражены на рис. 12–13.

Как видно на рис. 12, у всех мышей наблюдается повышение уровня глюкозы по отношению к контрольной группе в 4–5 раз и по отношению к РИ. Отсутствие статистически значимых отличий между экспериментальными группами говорит об отсутствии дозозависимых эффектов.

У всех крыс наблюдается повышение уровня глюкозы по отношению к контрольной группе и по отношению к РИ. Отсутствие статистически значимых отличий между экспериментальными группами говорит об отсутствии дозозависимых эффектов.

У всех морских свинок наблюдается повышение уровня глюкозы по отношению к контрольной группе, но полученные данные остаются в диапазоне РИ.

Согласно литературным данным, агонисты α_2 -адренорецепторов обычно повышают уровень глюкозы в крови, несмотря на их симпатолитическое действие. Повышение уровня глюкозы в крови может быть существенным: высокие дозы агонистов α_2 -адренорецепторов более чем вдвое повышают уровень глюкозы в крови у многих видов животных. Опосредованное α_2 -адренорецепторами ингибирование секреции инсулина и снижение утилизации глюкозы из-за сопутствующей седации и гипотермии, вероятно, способствуют гипергликемическому эффекту [24].

ВЫВОДЫ

На основании проведенного исследования установлено, что ксилазин:

- статистически значимо и дозозависимо угнетает респираторные функции организма как у грызунов, так и у кроликов, при этом

наиболее чувствительны к депрессорному влиянию оказались кролики;

- снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как у крыс, так и у кроликов, при этом наиболее чувствительны к депрессорному влиянию оказались кролики;
- не оказывает влияния на систему гемостаза, гематологические и биохимические параметры крови;
- повышает уровень глюкозы у грызунов, причем у мышей статистически значимо выше, чем в контрольной группе, и в 4–5 раз – по отношению к верхней границе нормы; у крыс почти вдвое по отношению к контрольной группе; а у морских свинок уровень глюкозы был в пределах референсных интервалов, но статистически значимо выше, нежели в контрольной группе.

Полученные результаты могут быть полезны для сферы доклинических исследований при дифференциации изменений, связанных с применением анестезии или седации, от изменений, связанных с влиянием препаратов – кандидатов в лекарственные средства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрашова Т.В., Гуцин Я.А., Ковалева М.А. и др. Справочник «Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: Доклинические исследования». – Санкт-Петербург: ООО «Издательство «ЛЕМА». 2013. – С. 116. ISBN 978-5-98709-619-2. – EDN PTSRUO.
2. Беляева Е.В., Рыбакова А.В., Гуцин Я.А., Ваганова Д.С., Коптяева К.Е., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Патоморфологическая диагностика легких при различных методах эктаназии лабораторных животных // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018. 3. DOI: 10.29296/2618723X-2018-03-05
3. Дубенский А.Ю., Рыжков И.А., Лапин К.Н. и др. Влияние вида анестезии на показатели кровообращения у крыс // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2023. Т. 16. №2. С. 79–86. DOI: 10.35266/2304-9448-2023-2-79-86. – EDN FVOXZC.
4. Войтенко Н.Г., Макарова М.Н., Зуева А.А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 1: крысы // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020. 1. DOI: 10.29296/2618723X-2020-01-06
5. Войтенко Н.Г., Макарова М.Н., Ковалева М.А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 2: кролики // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020. 2. DOI: 10.29296/2618723X-2020-02-01
6. Давидянц Э.А. Физиологические особенности морских свинок // *Студенческая наука – агропромышленному комплексу*. 2018. С. 165–167.
7. Доненко Ф.В. Профилактика возрастных опухолевых процессов на примере роста гепатомы мышей линии СВА // *Технологии живых систем*. 2023. Т. 20. №3. С. 65–72. DOI: 10.18127/j20700997-202303-08. – EDN VLHCUU.
8. Золин П.П. Обоснование безопасной дозировки рибозы по отсутствию ее влияния на уровни пентоз и фосфопентоз в печени // *Технологии живых систем*. 2021. Т. 18. №2. С. 39–46. DOI: 10.18127/j20700997-202102-05. – EDN YNOGRE.
9. Guillén L.F. Mikkelsen D. Mucedola et al. Зоотехнические аспекты содержания лабораторных животных // *Консультант GLP-PLANET. Мнение фармацевтической отрасли: Монография / Под ред. В.Г. Макарова и В.Н. Шестакова*. – Москва: Издательский дом «Русский врач». 2021. С. 87–97. DOI: 10.29296/978-5-7724-0177-4-s4-02. – EDN VDHSQF.

10. Кирой В.Н., Косенко П.О., Шапошников П.Д. и др. Изменение спектральных характеристик и уровня когерентности фокальной активности обонятельной луковицы крысы в динамике ксилазин-милетамин-золазепамового наркоза // *Сенсорные системы*. 2023. Т. 37. №1. С. 65–77. DOI: 10.31857/S0235009223010043. – EDN ATSRWQ.
11. Леткин А.И. Изучение острой токсичности препаратов ЦСП РМ, АУКД и ХЭД // *Аграрный научный журнал*. 2015. №7. С. 27–29. – EDN UBOTOL.
12. Макарова М.Н., Шубин Д.В., Макаров В.Г. Частота дыхательных движений в доклинических исследованиях // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019. 3. DOI: 10.29296/2618723X-2019-03-03
13. Мальцева Б.М. Лечебная тактика при острой кишечной непроходимости у лошадей [Техника операции] // *Ветеринария. Реферативный журнал*. 2004. №4. С. 1200. – EDN HUOSGT.
14. Мирошников М.В., Макарова М.Н. Вариативность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 4: мыши // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021. 3. DOI: 10.29296/2618723X-2021-03-08
15. Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А., Макарова М.Н. Вариативность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 7: морские свинки // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022. 3. DOI: 10.57034/2618723X-2022-03-01
16. РБК Компании, официальный сайт – Россия. URL: <https://companies.rbc.ru/trademark/203078/ksilanit> (дата обращения: 22.01.2024).
17. Шабанов П.Д. Павлов как фармаколог-экспериментатор (к 275-й годовщине кафедры фармакологии Военно-медицинской академии) // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2022. Т. 13. №4. – С. 93–104. DOI: 10.17816/phbn321340. – EDN TCPXAY.
18. Albozachri J.M. K. et al. A Comparison Study of Nefopam ketamine, Tramadol ketamine and Xylazine ketamine anesthesia in Rabbit // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019. V. 12. №5. P. 2439–2442. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00409.8
19. Al-Gailani L. et al. THE effect of general anesthetics on genetic absence epilepsy in WAG/Rij rats // *Neurological Research*. 2022. P. 1–11. DOI: 10.1080/01616412.2022.2095706
20. Bhatia A. et al. Anesthesia protocol for ear surgery in Wistar rats (animal research) // *Animal Models and Experimental Medicine*. 2022. V. 5. №2. P. 183–188. DOI: 10.1002/ame2.12198
21. Choi S., Irwin M.R., Kiyatkin E.A. Xylazine effects on opioid-induced brain hypoxia // *Psychopharmacology*. 2023. V. 240. №7. P. 1561–1571.
22. Clougherty J.E., Rossi C.A., Lawrence J., Long M.S. et al. Chronic Social Stress and Susceptibility to Concentrated Ambient Fine Particles in Rats // *Environmental Health Perspectives*. 2019. V. 118(6): 769–75. DOI: 10.1289/ehp.0901631.
23. Dias A.S. et al. Influence of the use of xylazine and ketamine association in *Cavia porcellus* on the potency of botulinum toxins and D in serum neutralization // *Ciência Animal*. 2018. V. 28. №3. P. 12–19.
24. Fagerholm V., Haaparanta M., Scheinin M. $\alpha 2$ -adrenoceptor regulation of blood glucose homeostasis // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2011. Jun; 108(6): 365–70. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00699.x. – PMID: 21418144
25. Giovannitti J.A. Jr, Thoms S.M., Crawford J.J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications // *Anesth. Prog.* 2015. Spring; 62(1): 31–9. DOI: 10.2344/0003-3006-62.1.31
26. Haziyevev E. et al. SUN-032 Investigation of endotoxin cumulation in kidney tissue of rats with experimental sepsis model and the protective

- effect of ascorbic acid in the same model // *Kidney International Reports*. 2020. V. 5. – №3. – P. S218. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.02.555
27. Hoffmann U. et al. Severe intoxication with the veterinary tranquilizer xylazine in humans // *Journal of analytical toxicology*. 2001. V. 25. №4. P. 245–249. DOI: 10.1093/jat/25.4.245
28. Jamal M.A. et al. Safety and efficacy of ketamine xylazine along with atropine anesthesia in BALB/c mice // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – V. 55. DOI: 10.1590/s2175-97902019000317231
29. Jara C.P. et al. A Smartphone App for Individual Xylazine/Ketamine Calculation Decreased Anesthesia-Related Mortality in Mice // *Frontiers in Veterinary Science*. 2021. V. 8. DOI: 10.3389/fvets.2021.651202
30. Massey C.A., Richerson G.B. Isoflurane, ketamine-xylazine, and urethane markedly alter breathing even at subtherapeutic doses // *Journal of neurophysiology*. 2017. V. 118. №4. P. 2389–2401. DOI: 10.1152/jn.00350.2017
31. Matsubara N.K., da Silva-Santos J.E. The Dual Cardiovascular Effect of Centrally Administered Clonidine: A Comparative Study between Pentobarbital and Ketamine/Xylazine-Anesthetized Rats // *Future Pharmacology*. 2024. V. 4. №1. P. 17–29. DOI: 10.3390/futurepharmacol4010003
32. Mechelinck M. et al. Oxygen inhalation improves postoperative survival in ketamine-xylazine anaesthetised rats: An observational study // *PloS one*. 2019. V. 14. №12. P. e0226430. DOI: 10.1371/journal.pone.0226430
33. Merolli A. et al. A sciatic nerve gap-injury model in the rabbit // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2022. V. 33. №2. P. 1–10.
34. Morissette P. et al. Combining an in silico pro-arrhythmic risk assay with a tPKPD model to predict QTc interval prolongation in the anesthetized guinea pig assay // *Toxicology and applied pharmacology*. 2020. V. 390. P. 114883. DOI: 10.1016/j.taap.2020.114883
35. Nagasawa Y. et al. Sensitivity of inhalation anesthetics isoflurane and sevoflurane for the drug-induced QT-interval prolongation in guinea pigs // *Journal of Pharmacological Sciences*. 2020. V. 143. №1. P. 39–44 DOI: 10.1016/j.jphs.2020.02.005
36. Norman K., Nappe T.M. Alpha receptor agonist toxicity // *StatPearls [Internet]*. – StatPearls Publishing, 2022.
37. Papudesi B.N., Malayala S.V., Regina A.C. Xylazine Toxicity. 2023 Jul 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 37603662.
38. Pichot C., Ghignone M., Quintin L. Dexmedetomidine and clonidine: from second-to first-line sedative agents in the critical care setting? // *Journal of intensive care medicine*. 2012. V. 27. №4. P. 219–237. DOI: 10.1177/0885066610396815
39. Ricci F. et al. Surfactant lung delivery with LISA and InSurE in adult rabbits with respiratory distress // *Pediatric research*. 2021. V. 90. №3. P. 576–583.
40. Rubin R. Warning about xylazine, a veterinary sedative found in illicit drugs // *JAMA*. 2022. V. 328. №23. P. 2296–2296. DOI: 10.1001/jama.2022.20045
41. Ruiz-Colón K. et al. Xylazine intoxication in humans and its importance as an emerging adulterant in abused drugs: A comprehensive review of the literature // *Forensic Science International*. 2014. V. 240. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.forsciint.2014.03.015
42. Sanders C.J. et al. Compromised respiratory function in lethal influenza infection is characterized by the depletion of type I alveolar epithelial cells beyond threshold levels // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2013. V. 304. №7. P. L481-L488. DOI: 10.1152/ajplung.00343.2012
43. Schmitz S. et al. Comparison of physiological parameters and anaesthesia specific observations during isoflurane, ketamine-xylazine or medetomidine-midazolam-fentanyl anaesthesia in male guinea pigs // *PloS one*. 2016.

- V. 11. №9. P. e0161258. DOI: 10.1371/journal.pone.0161258
44. Schroeder C.A., Smith L.J. Respiratory rates and arterial blood gas tensions in healthy rabbits given buprenorphine, butorphanol, midazolam, or their combinations // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2011. V. 50. №2. P. 205–211.
45. Sixtus R.P. et al. Nitrous oxide improves cardiovascular, respiratory, and thermal stability during prolonged isoflurane anesthesia in juvenile guinea pigs // *Pharmacology research & perspectives*. 2021. V. 9. №1. P. e00713. DOI: 10.1002/prp2.713
46. Struck M.B. et al. Effect of a short-term fast on ketamine-xylazine anesthesia in rats // *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2011. V. 50. №3. P. 344–348.
47. Suzuki C., Kosugi M., Magata Y. Conscious rat PET imaging with soft immobilization for quantitation of brain functions: comprehensive assessment of anesthesia effects on cerebral blood flow and metabolism // *EJNMMI research*. 2021. V. 11. №1. P. 1–11.
48. Taher M. et al. Pharmacological properties of Centella asiatica hydrogel in accelerating wound healing in rabbits // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2019. V. 19. №1. P. 1–7.
49. Tan J. et al. Human anti-neuraminidase antibodies reduce airborne transmission of clinical influenza virus isolates in the Guinea pig model // *Journal of virology*. 2022. V. 96. №2. P. e01421–21. DOI: 10.1128/JVI.01421-21
50. Zwick L.S. et al. Ketamine/Xylazine Anesthesia – Related Corneal Lesions in Rats With Surgically Implanted Venous Catheters Utilized in Nonclinical Intravenous Studies // *Toxicologic Pathology*. 2021. V. 49. №3. P. 598–601. DOI: 10.1177/0192623320960705

THE EFFECT OF XYLAZINE ON VITAL SYSTEMS IN LABORATORY RODENTS AND RABBITS

D.Yu. Akimov¹, M.N. Makarova¹, S.V. Gushchina¹, M.A. Akimova¹, S.O. Khan¹, P.D. Shabanov²

¹ JSC "Research and Production Association "HOUSE OF PHARMACY", Leningrad region

² Federal State Budgetary Institution "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg

The aim of the study was to evaluate the effect of xylazine on vital systems in laboratory rodents and rabbits. Three groups of animals were formed, 5 males and 5 females each, such as mice, rats, guinea pigs, and rabbits. The studied object was the drug Xylazine® (active ingredient – xylazine hydrochloride), the doses were selected on the basis of literature data. Results: the standard protocols of the preclinical study include an assessment of the effect of the drug candidate on the vital systems – respiratory and cardiovascular. The effect of drugs on the respiratory system is assessed by the change in BPD. Blood pressure measurement is part of many protocols of non-clinical studies conducted on both rodents and rabbits. The effect of xylazine on the hemostasis system and the hematological profile of the blood have not been established. Statistically significant deviations from the RI data or from the data obtained in the control group were recorded only in terms of blood glucose. Based on the study, it was found that xylazine: statistically significantly and dose-dependently inhibits respiratory functions of the body, reduces systolic and diastolic blood pressure, does not affect the hemostasis system, increases glucose levels in rodents.

Keywords: Xylazine, rodents, rabbits, anesthesia

УДК 615.221

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.53.35.009>

РОССИЙСКИЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОПЛЕГИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

М.Н. Денисова, доктор фарм. наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», г. Москва; ORCID: 0000-0002-1704-876X;

enisovamn@gmail.com

Д.Н. Пасько, сотрудник отдела исследований и разработок ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва; ORCID: 0009-0006-6886-2661;

dasha.pasko@mail.ru

Рост операций на открытом сердце и увеличение сложности проводимых вмешательств требует поиска новых и совершенствования имеющихся методик интраоперационной защиты миокарда. Статья посвящена исследованию вопросов применения кардиоплегических растворов в кардиохирургии. Представлены результаты исследования международного и российского опыта на основании анализа баз данных клинических исследований и опубликованных научных материалов. Выявлено, что в практике используются не только готовые (промышленные) лекарственные кардиоплегические растворы, но и экстемпоральные. Востребованность последних вызвана рядом факторов: ограниченный выбор зарегистрированных препаратов, низкая доступность готовых кардиологических растворов, развитие индивидуального подхода к методике защиты миокарда. Проведенный анализ позволил выделить общие направления и различия, а также сформулировать мнение о текущем состоянии и перспективах развития в этой области. Обоснована актуальность сохранения и развития аптечного производства, необходимость разработки новых подходов для повышения

эффективности и безопасности кардиоплегических растворов.

Ключевые слова: кардиopleгия, кардиоплегический раствор, экстемпоральное изготовление, фармакологическая защита миокарда, роль аптечного производства в здравоохранении

Болезни системы кровообращения на протяжении многих лет являются одной из основных причин смертности в мире и в России. В 2019 г. стартовал федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Одним из приоритетных направлений этого проекта является развитие кардиохирургии. За этот период с 2019 г. по настоящее время была модернизирована инфраструктура кардиологической и кардиохирургической службы. По данным Минздрава России, за время реализации нацпроекта «Здравоохранение» в Российской Федерации открыто 64 новых региональных сосудистых центра и переоборудовано более 600 учреждений [1]. По данным ЦНИИОИЗ, в 2022 г. в стране по высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) выполнено 48 549 операций на открытом сердце,

СТАТИСТИКА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В РОССИИ ЗА 2020–2022 гг.

Годы	Число операций на открытом сердце	% изменения	Число операций в условиях искусственного кровообращения	% изменения
2020 год	42 283		34 032	
2021 год	47 412	+12	38 453	+12,9
2022 год	48 549	+2,4	39 833	+3,6

что составляет 10,4% от числа всех операций на сердце. При этом 39 833 операции проведены в условиях искусственного кровообращения (8,6% от числа всех операций на сердце) [2].

На протяжении последних лет прослеживается положительная динамика (табл. 1) такого типа медицинских вмешательств [2].

Еще одной областью применения растворов для кардиоплегии является трансплантология. В 2022 г. трансплантация сердца (в т. ч. сердечно-легочного комплекса) проведена 298 пациентам, что на 34 операции (+12,9%) больше, чем в 2021 г. [2]. Эти данные свидетельствуют о положительной динамике этого типа манипуляций.

Рост операций на открытом сердце и увеличение сложности проводимых вмешательств требуют поиска новых и совершенствования имеющихся методик интраоперационной защиты миокарда, что было подчеркнуто на XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (2023 г.) [3].

Одним из наиболее распространенных и эффективных методов противоишемической защиты миокарда в ходе вмешательств на открытом сердце является фармакологическая кардиоплегия [4].

В настоящее время существует значительное количество прописей кардиоплегических растворов, различающихся составом,

наличием крови и температурой подаваемого раствора [5,6].

В практике применяют как растворы промышленного производства, так и растворы, изготовленные производственными аптеками и *ex tempore*. Причем частота использования последних значительна: так, в 2020 г. доля вмешательств на открытом сердце с применением изготовленных в условиях аптечного производства препаратов для кардиоплегии составляла 37,5% от общего числа случаев [7,8].

Цель работы: выявление основных тенденций и перспектив использования кардиоплегических растворов при кардиохирургических вмешательствах на базе изучения российского и зарубежного опыта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы методы теоретического обобщения, системного, логического, структурного, сравнительного анализа, библиографический анализ по исследуемой проблеме.

Информационную базу исследования составили данные научных статей, доклады конференций, авторефераты и диссертационные работы, патенты с использованием интернет-ресурсов: PubMed, Elibrary, библиотеки патентов и авторефератов, другие

онлайн-библиотеки за период 2012–2023 гг. Изучено более 100 научных публикаций по ключевым словам «кардиоплегия», «кардиоплегический раствор», «экстемпоральное изготовление». Для последующего анализа были отобраны 34 работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исторический обзор. В 1955 г. D. Melrose представил первое исследование, описывающее химическую остановку сердца в результате введения в корень аорты специального гиперкалиевого раствора, основой которого служила кровь [6]. Задачей исследования было найти оптимальный метод защиты миокарда во время операций с искусственным кровообращением [9]. По мнению многих авторов, именно эта работа обозначила начало развития кардиоплегии. Однако раствор Melrose показал неблагоприятный профиль безопасности из-за высокого содержания цитрата калия в растворе [6].

В период 1960–1970 гг. исследователи фокусировались на разработке методов кристаллоидной кардиоплегии. Разработка в 1964 г. H.J. Bretschneider стала основой для дальнейших исследований [4]. Автором был создан кристаллоидный раствор, известный теперь как раствор НТК (гистидин – триптофан – кетоглутарат), со сниженным содержанием прокаина и кальция и с использованием буферной системы – гистидин, триптофан, магний [6].

Первым в мире одобренным кардиоплегическим препаратом, который применялся в практике с 1972-го по 1997 г., стал препарат CARDIOPLEGIN® компании Dr. Franz Köhler Chemie GmbH. Далее исследования по разработке раствора для защиты органов с новыми свойствами и универсальным применением продолжились и результатом стал препарат CUSTODIOL® [4,10].

В 1975 г. D.J. Hearse предложил новый кардиоплегический препарат – раствор госпиталя Святого Томаса, который содержит в качестве основы раствора калий, магний и прокаин [6]. Однако в 1986 г. после проведения повторных исследований D.J. Hearse изменил состав раствора Св. Томаса, «где уменьшил соотношение Na/K/Ca, добавил HCO₃ и удалил прокаин» [6]. В результате был получен раствор Св. Томаса № 2 – Plegisol.

Необходимо отметить, что и в дальнейшем проводились исследования по совершенствованию составов кристаллоидной кардиоплегии. Например, в 2002 г. выдан российский патент на кардиоплегический раствор «Инфузол», близкий по составу к р-ру Св. Томаса, состав которого должен обеспечивать существенное улучшение восстановления функции и метаболизма сердца при реперфузии после окончания искусственного кровообращения [11].

В ФГУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Федерального агентства высокотехнологичной медицинской помощи был разработан внеклеточный кристаллоидный кардиоплегический раствор, обладающий «повышенной буферной емкостью, позволяющей противостоять развитию внутриклеточного ацидоза и сократительной дисфункции» [12]. Кроме того, данный раствор должен обеспечивать «потребность миокарда в субстрате для энергетического метаболизма» и «способствовать более быстрому восстановлению сократимости в реперфузионном периоде» [12]. В 2009 г. раствор был запатентован.

В 2013 г. ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» РАН зарегистрирован патент на «Кардиоплегический раствор «БОКЕРИЯ-БОЛДЫРЕВА» [13] после изменения состава ранее запатентованного центром раствора «Кардиоплегический раствор «АСН-БОКЕРИЯ-БОЛДЫРЕВА» в 2009 г. [14].

Параллельно с конца 1970-х развивалось направление «кровяная и кристаллоидно-кровяная» кардиоплегия. В 1978 г. иссле-

довательская группа Bueckberg предложила инновационный подход – метод кровяной кардиоплегии, суть которого состояла в том, что защита миокарда обеспечивалась подачей в коронарное русло смеси крови пациента и кристаллоидного раствора в пропорции 4:1 [6]. Преимуществом данной методики была физиологичность используемого раствора, что определяло высокую эффективность метода [6,15].

В начале 1990-х в Университете Питтсбурга группа ученых под руководством Pedro J. del Nido разработала новый кардиоплегический раствор для применения в педиатрической практике – для защиты незрелых кардиомиоцитов у детей. Особенностью данного раствора являлись обратное соотношение кристаллоидного раствора и крови пациента – 4:1, а также включение в состав лидокаина, сульфата магния и маннитола [15–18].

Поиск оптимального состава кардиоплегического раствора проводился и российскими учеными.

В 1993–1996 гг. коллективом компании «Биофарм» проведено изучение внеклеточного коллоидного раствора [19], который был зарегистрирован 11 декабря 2008 г. под торговым наименованием «Консол» [20]. Раствор «Консол» близок по электролитному составу к раствору Св. Томаса, однако в качестве основы используют 6% раствор полиглютина, что позволяет предотвращать внутриклеточный отек. По мнению авторов, разработанный

препарат «Консол» приближен по своей основной концепции к холодовой кровяной кардиоплегии, выгодно отличаясь от последней стандартизацией состава и универсальностью использования» [19].

В 2004 г. группа ученых Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова разработала и запатентовала кардиоплегический раствор, в котором соотношение кристаллоидного компонента и аутокрови составило 1:4 [21].

Таким образом, работы по кардиоплегии в этот период относились в основном к методикам интраоперационной защиты миокарда или становились предметом интеллектуальной защиты для фармацевтических компаний в целях промышленного производства.

Текущее состояние. Вопрос применения кардиоплегии начиная с 2012 г. получил наиболее широкое освещение в международной и отечественной научной литературе благодаря работам хирургов и анестезиологов-реаниматологов по практике использования при проведении операций [5,6,9,16,22–25]. В международных базах данных по клиническим исследованиям за период с 2012-го по 2023 г. представлено 61 клиническое исследование (по ключевому слову «кардиоплегия»). Из них завершено 35 исследований, что составляет более 50% [26].

За рубежом сегодня наиболее широко применяются следующие кардиоплегические растворы: модификации кровяной кардиоплегии, кардиоплегический раствор del Nido, раствор

Таблица 2

ПЕРЕЧЕНЬ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ КАРДИОПЛЕГИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ

Торговое наименование	Производитель	Разрешен ввод в гражданский оборот до	Номер РУ
Кустодиол	«Др. Франц Келер Хеми» ГмбХ	бессрочный	П №014 656/01
Нормакор	АО «КСФ»	2025	ЛП-003 689
Консол	ООО «НПП «БИОФАРМ-94»	бессрочный	ЛСР-009 914/08

Св. Томаса и «Кустодиол» [5,9,15,27]. В Северной Америке преимущественно применялся раствор del Nido изначально в детской кардиохирургии, затем его начали активно использовать во взрослой практике [9,15,18,28]. В Европе в детской кардиохирургии более распространены «Кустодиол» и раствор Св. Томаса [5,9,29,30].

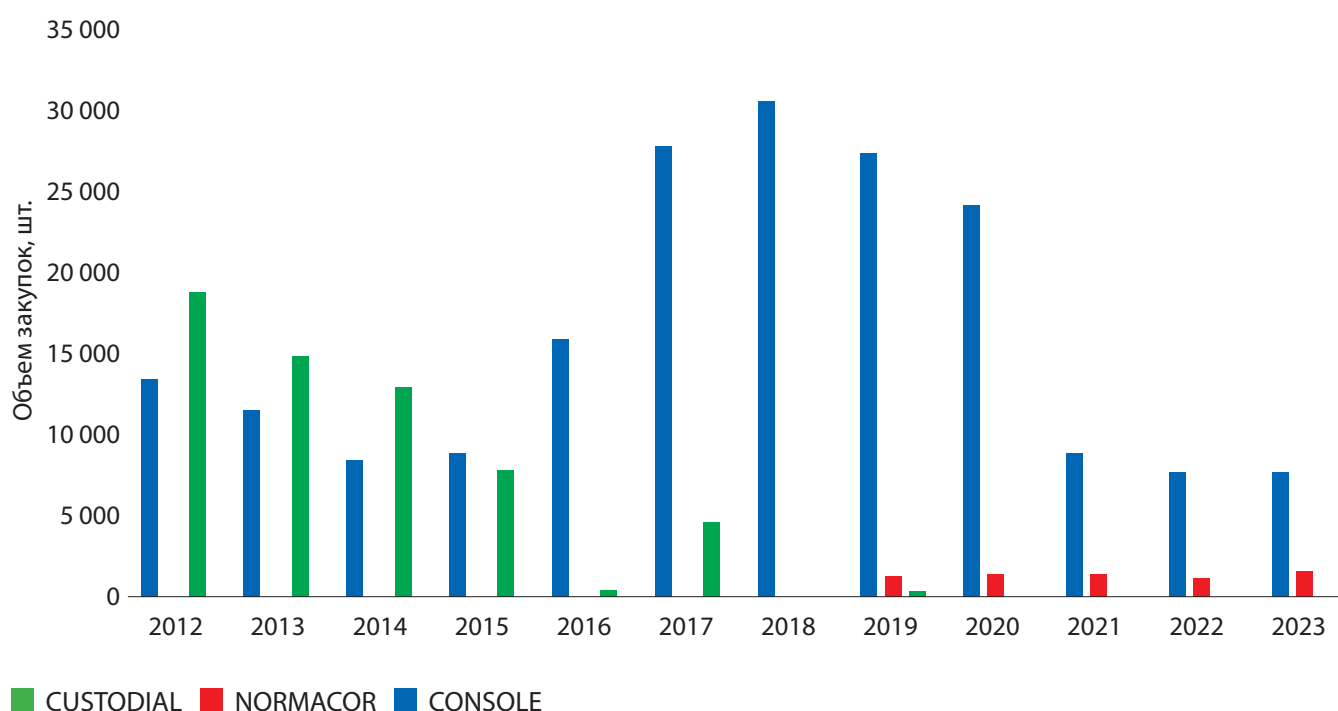
В России в настоящее время, согласно государственному реестру лекарственных средств Российской Федерации [20], зарегистрировано всего три препарата, у которых в инструкции по применению в разделе «Показаниях к применению» указана кардиоплегия (табл. 2).

Из трех препаратов два – российского производства (при этом у «Нормагора» регистрация зачивается в 2025 г.) и один препарат зарубежного производства. С учетом новых геополитических условий ввоз «Кустодиола» (производство Германии) ограничен. Анализ предложений [31] дистрибьюторов на российском фармацевтическом рынке показал, что

на июнь 2024 г. всех трех торговых наименований нет в наличии.

Из данных аналитической компании IQVIA (данные о закупках лекарственных препаратов во всех каналах фармацевтического рынка: розничные аптеки, стационары, льготы), представленных на рисунке, следует, что в закупках преобладает импортный препарат «Кустодиол» с отрицательной динамикой на протяжении последних пяти лет. По отношению к 2020 г. падение составило 70% в натуральном выражении. «Нормагор» отечественного производителя стабильно присутствует в объемах чуть более 1200 упаковок. «Консол» с 2018 г. отсутствует в закупках.

Интересно отметить, что общий объем по всем трем торговым наименованиям в 2012 г. составлял свыше 32 тыс. упаковок. В настоящее время (2023 г.) этот объем сократился до чуть более 9 тыс. упаковок на фоне роста кардиохирургических операций, в том числе на открытом сердце.



Источник: IQVIA, БД budget audit (hospital, DLO, RLO), Russia 2012–2023, units

РИС. Динамика закупок кардиоплегических растворов на российском фармацевтическом рынке в 2012–2023 гг. (уп.)

Эти данные подтверждаются результатами исследования авторского коллектива (А.И. Овод, М.Д. Новикова, Р.З. Симонян) [7,8]. При сопоставлении данных об объемах закупок зарегистрированных в РФ готовых лекарственных препаратов и количества операций на открытом сердце установлено, что количество операций на открытом сердце превосходит объемы закупаемых готовых кардиоплегических растворов. Это позволяет сделать вывод об использовании во время операций экстемпоральных растворов.

На основании вышесказанного можно сделать вывод о неудовлетворенном спросе на эту группу готовых (промышленных) препаратов на российском фармацевтическом рынке. На этом фоне роль аптечного производства в обеспечении препаратами для кардиopleгии возрастает и становится актуальной.

Проведенный нами анализ публикаций показал, что вопрос кардиopleгических растворов с точки зрения фармации, а именно технологии изготовления, контроля качества и организации обеспечения медицинских организаций, изучен недостаточно. В основном в работах освещались общие аспекты проблемы изготовления инъекционных и инфузионных растворов в условиях аптеки без дифференциации по составам и назначениям [32–36]. Научные публикации в области фармации о растворах для кардиopleгии появились только в последние 3 года [7, 8].

Прописи кардиopleгических растворов для экстемпорального изготовления в условиях аптеки были регламентированы приказом Минздрава России от 26.10.2015 №751н в приложении 15 «Требования к режимам стерилизации» [37]. Приказ утратил силу с 1 сентября 2023 г. в связи с введением ГФ XV. В настоящее время прописи кардиopleгических растворов внесены в ГФ XV – статья ОФС.1.8.0006 (Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления) [38].

Несмотря на уменьшение числа аптек с рецептурно-производственными отделами, аптечное производство остается неотъемлемым элементом лекарственного обеспечения, позволяя изготавливать лекарственные препараты, которые не выпускаются в достаточном и необходимом количестве на фармацевтических производствах [36,39].

Многие эксперты отмечают в своих публикациях факторы, препятствующие развитию такого важного направления, как изготовление в условиях аптек лекарственных препаратов, в частности кардиopleгических растворов:

- экономическая нецелесообразность и слабая конкурентоспособность аптечного производства по сравнению с крупными фармацевтическими компаниями [36];
- реорганизация стационаров и больничных аптек в связи с переходом на закупку готовых лекарственных средств и, как следствие, отсутствие помещений, соответствующих условиям лицензирования [34];
- проблемы с доступностью фармацевтических субстанций или компонентов для изготовления [36];
- недостаточное качество аптечной продукции из-за отсутствия имплементированных GMP-стандартов [7,32,34].

Одним из путей решения вышеуказанных проблем стали государственные инициативы, а именно:

- внесение поправок в статью 56 ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в 2022 г. [40];
- приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н [41], разрешающий в аптечной организации изготовление порошков «из лекарственных форм (таблеток, капсул), обеспечивающих немедленное высвобождение лекарственных средств».

Изучение зарубежного опыта показало, что активно применяется и поддерживается научным сообществом и законодательством [36,42] изготовление индивидуальных

препаратов из готовых лекарственных препаратов путем их смешивания – метод «компаундирование» – в больничных аптеках. Этот метод позволяет получать лекарственные препараты, не только изготовленные с учетом индивидуальных потребностей пациента, но и в соответствии со спецификой компонентов и фармакокинетикой.

Таким образом, с одной стороны, на российском фармацевтическом рынке сегодня присутствуют барьеры для изготовления кардиоплегических растворов в условиях аптеки, а именно:

- отсутствие достаточного количества производственных аптек;
- трудности аптечного производства, включая экономические проблемы и требования к качеству продукции;
- отсутствие научно-практических подходов к экстенпоральному изготовлению.

С другой стороны, очевидна необходимость разработки темы аптечного изготовления, обусловленная недоступностью готовых кардиоплегических растворов и развитием индивидуального подхода к пациентам.

Принимая во внимание все вышеописанные факторы, очевидно, имеется потенциал для развития научно-практического направления – внутриаптечное изготовление кардиоплегических растворов.

Таким образом, анализ публикаций по проблематике фармакологической кардиоплегии показал, что условно их можно разделить на две группы по типу исследования: клинические и фармацевтические.

В области клинических аспектов значительное внимание уделяется изучению эффективности и безопасности различных кардиоплегических растворов [5,18,27]. Исследователи активно сравнивают методики кардиоплегии, основываясь на широком спектре факторов, включая возраст пациентов, специфику заболеваний и характер операций на открытом сердце [4,9,15,16,18,29,30,43].

Результаты анализируемых нами клинических работ демонстрируют востребованность экстенпоральных растворов, которые по числу проведенных операций и по своей эффективности не уступают готовым лекарственным препаратам. Это подчеркивает их значимость в кардиохирургической практике.

С другой стороны, недостаточное количество исследований с фармацевтической точки зрения подчеркивает важность анализа рынка и практики экстенпорального изготовления инфузионных растворов.

Представленные фармацевтические научные публикации по кардиоплегическим растворам в основном описывали готовые лекарственные препараты. Исследования подчеркивают, с одной стороны, экономические и регуляторные проблемы, с которыми сталкиваются аптеки, а с другой – указывают на значительный потенциал аптечного производства по обеспечению специфическими лекарственными препаратами.

Необходимо отметить, что клинические и фармацевтические исследования имеют одну общую цель – повышение эффективности и безопасности лечения кардиохирургических пациентов. В то время как клинические работы посвящены поиску наиболее эффективных методов кардиоплегии, фармацевтические исследования направлены на оптимизацию процессов изготовления и обеспечение доступности необходимых лекарственных препаратов. В фармацевтических исследованиях наблюдается тенденция к разработке и внедрению стандартов и процедур, обеспечивающих стерильность, совместимость и эффективность лекарственных средств. Оба направления подчеркивают важность инноваций, индивидуального подхода к лечению и необходимость дальнейших исследований.

Учитывая вышесказанное, комплексный подход, включающий не только разработку новых кардиоплегических растворов и методик их применения, но и оптимизацию процессов

экстемпорального изготовления лекарственных препаратов, обеспечивая их качество, эффективность и безопасность для каждого пациента, приведет к улучшению кардиохирургической практики и фармацевтической помощи, объединяя научные исследования с практическими нуждами здравоохранения.

ВЫВОДЫ

В свете последних исследований и регуляторных изменений на фармацевтическом рынке России открываются новые перспективы в области кардиоплегии и экстемпорального производства лекарственных средств.

Многообразие кардиоплегических растворов, дополнительных методов защиты миокарда и их модификаций говорит об отсутствии единого мнения об оптимальной стратегии кардиопротекции среди специалистов [5,29,44].

Непосредственно кардиоплегия изучалась в основном с точки зрения клиницистов. Однако ввиду востребованности и применения в практике значительного числа экстемпоральных препаратов [7, 8] вопрос изучения фармакологической кардиоплегии с точки зрения фармации актуален. Это позволит улучшить качество растворов и повысить их эффективность.

Было установлено, что на фоне неудовлетворенной потребности в данной категории препаратов вопросы технологии изготовления и контроля качества кардиоплегических растворов изучены недостаточно, что определяет необходимость разработки подходов к организации аптечного производства и повышения его качества.

Международный опыт компаундирования указывает на возможные пути развития в аптечном изготовлении, предлагая внедрение лучших практик в области экстемпорального изготовления.

Для достижения этих целей требуются совместные усилия медицинского сообщества, регуляторных органов и фармацевтической индустрии в поиске оптимальных решений, которые будут не только отвечать современным медицинским и фармацевтическим стандартам, но и учитывать индивидуальные потребности пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Seldon.News [Электронный ресурс] – <https://news.myseldon.com/ru/news/index/308524058> (дата обращения: 01.06.2024)*
2. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. *Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения.* – М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2023. – 334 с.
3. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. 2023. 24 (6, приложение), 173–177. DOI: 10.24022/1810-0694*
4. Истомин Т.А., Курапеев И.С., Михалева Ю.Б., Суборов Е.В., Доманская И.А., Васильева Г.Н. *Кардиоплегия раствором «Кустодиол»: какому протоколу отдать предпочтение? // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. 2017; 9(3): 32–39. DOI: 10.17816/mechnikov 20179332-39.*
5. Клышко Н.К., Щава С.П., Фургал А.А., Раповка В.Г., Шуматов В.Б., Силаев А.А. и др. *Кардиоплегия и защита миокарда в кардиохирургии: современные тенденции // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 13(2): 108–113. <https://doi.org/10.17116/kardio202013021108>*
6. Джошибаев С., Болатбеков Б.А., Исакова А.Б. *Кардиоплегия как метод защиты миокарда: история, виды и ее будущее.*

- Обзор литературы // Вестник хирургии Казахстана. 2012; 1(29): 49–52.
7. Овод А.И., Новикова М.Д., Симонян Р.З. Фармацевтические и правовые вопросы производства и применения инфузий в анестезиологии (на примере кардиоплегических растворов) // Лабораторная и клиническая медицина // Фармация. 2022; 2(1): 69–76. DOI: 10.14489/lcnp.2022.01.pp.069-076.
 8. Овод А.И., Новикова М.Д. Фармацевтический рынок кардиоплегических средств и особенности их применения в Российской Федерации // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021; 23(9): 169–182. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-9-169-182.
 9. Li Y., Lin H., Zhao Y., Li Z., Liu D., Wu X. et al. Del Nido Cardioplegia for Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis // ASAIO J. 2018; 64(3): 360–367. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000652.
 10. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH – официальный сайт. [Электронный ресурс] – <https://www.koehler-chemie.de/products-2/organ-protecting-solutions/?lang=en> (дата обращения 24.04.2024).
 11. Патент 2226093 Российская Федерация, МПК А61К 9/08 (2000.01), А61К 31/047 (2000.01), А61К 31/133 (2000.01), А61К 31/195 (2000.01), А61К 33/14 (2000.01). Кардиоплегический раствор «Инфузол» / Писаренко О.И., Студнева И.М., Шульженко В.С.; заявитель и патентообладатель – Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ. – №2002129343/15; заяв. 05.11.2002; опубл. 27.03.2004. Бюлл. №9.
 12. Патент 2423135 Российская Федерация, МПК А61К 33/06 (2006.01), А61К 33/10 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61К 31/7004 (2006.01), А61Р 9/00 (2006.01). Кристаллоидный кардиоплегический раствор / Минаян С.М., Галагудза М.М., Куранев Д.И., Зверев Д.А., Власов Т.Д., Васильева М.С., Боброва Е.А., Дмитриев Ю.В.; заявитель и патентообладатель – ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – №2009126331/15; заяв. 08.07.2009; опубл. 10.07.2011. Бюлл. №19.
 13. Патент 2548734 Российская Федерация, МПК А61К 9/08 (2006.01), А61К 31/195 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61Р 9/00 (2006.01). Кардиоплегический раствор «БОКЕРИЯ-БОЛДЫРЕВА» / Бокерия Л.А., Болдырев А.А., Мовсесян Р.Р., Кулага О.И., Попов А.Е., Егоров Д.Н., Арзуманян Е.С.; заявитель и патентообладатель – ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН. – №2013141613/15; заяв. 11.09.2013; опубл. 20.04.2015 Бюлл. №11.
 14. Патент 2413502 Российская Федерация, МПК А61К 9/08 (2006.01), А61К 31/195 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61Р 9/00 (2006.01). Кардиоплегический раствор «АСН-БОКЕРИЯ-БОЛДЫРЕВА» / Бокерия Л.А., Болдырев А.А., Мовсесян Р.Р., Алиханов С.А., Арзуманян Е.С.; заявитель и патентообладатель – «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН. – №2009128589/15; заяв. 24.07.2009; опубл. 10.03.2011 Бюлл. №7.
 15. Клышко Н.К., Фургал А.А., Щава С.П., Силаев А.А., Зенина А.А., Савушкина Н.В. и др. Кристаллоидно-кровяная холододовая кардиоплегия по del Nido и кровяная холододовая кардиоплегия по Bickberg при реваскуляризации миокарда: одноцентровое проспективное исследование. Клиническая и экспериментальная хирургия // Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021; 9(2): 76–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-2-76-83>.
 16. Matte G.S., del Nido P.J. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital [published correction appears in J. Extra Corpor. Technol. 2013 Dec; 45(4):

- 262] // *J. Extra Corpor. Technol.* 2012; 44(3): 98–103.
17. US Patent and Trademark Office. Patent 5,407,793. 1995. [Электронный ресурс] – URL: 1499081490774903621-05407793 (storage.googleapis.com) (дата обращения 23.12.2023).
 18. Кричевский Л.А., Саханов Е.И., Рыбаков В.Ю., Племянникова Е.А., Поляков Д.А., Гусева Н.В. и др. Эффективность кардиоплегии по *del Nido* во взрослой кардиохирургической практике // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022; 15(1): 26–31. DOI: 10.17116/kardio20221501126.
 19. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У., Алекси-Месхишвили В.В. Болезни аортального клапана. Функция, диагностика, лечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2004. 328 с. – (Серия «Высокие технологии в медицине»).
 20. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – <https://grls.minzdrav.gov.ru/default.aspx> (дата обращения 03.11.2023).
 21. Патент 2320351 Российская Федерация, МПК А61К 33/06 (2006.01), А61К 33/10 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61К 31/7004 (2006.01), А61К 35/14 (2006.01), А61Р 9/00 (2006.01). Кардиоплегический раствор для интраоперационной защиты миокарда / Хубулава Г.Г., Журавлев В.П., Бирюков А.В., Романовский Д.Ю.; заявитель и патентообладатель – Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – №2004131315/15; заяв. 25.10.2004; опубл. 27.03.2008. Бюлл. №9.
 22. Бубнов В.А. Оптимизация метода кровяной кардиоплегии при операциях на открытом сердце: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Бубнов Вадим Андреевич. – Москва, 2013. – 28 с.
 23. Попов А.Е. Результаты использования нового кардиоплегического раствора с высокой буферной емкостью при операциях на открытом сердце у детей первого года жизни: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.26, 14.01.20 / Попов Алексей Евгеньевич. – Москва, 2015. – 23 с.
 24. Истомин Т.А. Выбор метода защиты миокарда при коррекции клапанной патологии сердца в условиях искусственного кровообращения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Истомин Тамерлан Александрович. – Санкт-Петербург, 2019. – 24 с.
 25. Кулемин Е.С. Защита миокарда при операциях на сердце у новорожденных и детей грудного возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.15 / Кулемин Евгений Сергеевич. – Санкт-Петербург, 2023. – 21 с.
 26. ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]. – <https://www.clinicaltrials.gov/> (дата обращения 24.04.2024).
 27. Tan J., Bi S., Li J., Gu J., Wang Y., Xiong J. et al. Comparative effects of different types of cardioplegia in cardiac surgery: A network meta-analysis // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022 Sep 13; 9: 996744. DOI: 10.3389/fcvm.2022.996744.
 28. Eris C., Engin M., Erdolu B., Kagan As.A. Comparison of *del Nido* Cardioplegia vs. blood cardioplegia in adult aortic surgery: Is the single-dose cardioplegia technique really advantageous? // *Asian J. Surg.* 2022; 45(5): 1122–1127. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.09.032.
 29. Drury N. E, Horsburgh A., Bi R., Willetts R.G., Jones T.J. Cardioplegia practice in paediatric cardiac surgery: A UK & Ireland survey // *Perfusion.* 2019; 34(2): 125–129. DOI: 10.1177/0267659118794343.
 30. Bradić J., Andjić M., Novaković J., Jeremić N., Jakovljević V. Cardioplegia in Open Heart Surgery: Age Matters // *J. Clin. Med.* 2023; 12(4): 1698. DOI: 10.3390/jcm12041698.
 31. ФармАналитик [Электронный ресурс]. – <https://marketmed.ru/> (дата обращения: 12.06.2024).
 32. Михалевич Е.Н., Ковальская Г.Н. Проблемы экстемпорального изготовления инфузионных смесей в медицинских организациях и пути их решения. Часть I // *Ремедиум.*

- Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2016; (7-8): 30–33.
33. Михалевич Е.Н., Ковальская Г.Н. Проблемы экстенпорального изготовления инфузионных смесей в медицинских организациях и пути их решения. Часть II // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2016; (9): 58–60.
34. Ковальская Г.Н., Михалевич Е.Н. Сравнительный анализ экстенпорального изготовления инфузионных смесей лекарственных препаратов в медицинских организациях России и зарубежных стран (обзор) // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2017; 2 (16): 47–51.
35. Ковальская Г.Н., Михалевич Е.Н. Экстенпоральное изготовление комбинированных лекарственных препаратов для инфузионного введения в производственных аптеках медицинских организаций России // Фармация и фармакология. 2017; 5(4): 306–317. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-4-306-317
36. Петров А.Ю., Айро И.Н., Бережная Е.С., Кинев М.Ю., Гончарова Ю.М. Проблемы экстенпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонафицированной фармации в Российской Федерации и за рубежом // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2022; (6): 77–84.
37. Приказ Минздрава 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» [Электронный ресурс]. – <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=272048&ysclid=lye3omjxok210877638> (дата обращения 03.11.2023).
38. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания [Электронный ресурс]. – <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения 03.11.2023).
39. Фисенко В.С., Фаррахов А.З., Соломатина Т.В., Алехин А.В., Юрочкин Д.С., Эрдни-Гаряев С.Э. и др. Мониторинг производственных аптек в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2023; (3): 22–33.
40. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=467037&ysclid=lye3s2fo6550317811> (дата обращения 03.11.2023).
41. Приказ Минздрава России от 22 мая 2023 г. №249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [Электронный ресурс]. – <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=449637> (дата обращения 03.11.2023).
42. Pereira L.M., Matte G.S., Lutz P., Arnold A., Patterson A. Production Standard and Stability of Compounded Del Nido Cardioplegia Solution // Hosp. Pharm. 2017; 52(11): 766–773. DOI: 10.1177/0018578717738510.
43. Баяндин Н.Л. Кристаллоидная гипотермическая и кровяная нормотермическая кардиopleгия. Клиническая и экспериментальная хирургия // Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020; 8(1): 80–89. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-1-80-89.
44. Russell S., Butt S., Vohra H.A. In search of optimal cardioplegia for minimally invasive valve surgery // Perfusion. 2022; 37(7): 668–674. DOI: 10.1177/02676591211012554.

RUSSIAN AND INTERNATIONAL EXPERIENCE OF USING CARDIOPLEGIC SOLUTIONS DURING CARDIAC SURGERY

M.N. Denisova, D.N. Pasko

N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

The increasing incidence of open-heart surgeries and the increasing complexity of interventions necessitate the development of novel technique and improvement of existing methods for intraoperative myocardial protection. This article provides an in-depth examination of the use of cardioplegic solutions in cardiac surgery. The study presents a comprehensive analysis of both international and Russian experiences, based on data from clinical research databases and published scientific literature. It was observed that both commercially available (industrial) cardioplegic solutions and extemporaneous formulations are used in clinical practice. The demand for extemporaneous solutions is attributed to several factors: the limited availability of registered pharmaceuticals, the restricted accessibility of pre-formulated cardioplegic solutions, and the development of personalized approaches to myocardial protection techniques. The conducted analysis allowed for the identification of common trends and difference, as well as the formation of an informed perspective (opinion) on the current status and prospects for development in this domain. In conclusion, the study underscores the critical importance of maintaining and developing pharmacy compounding practices, as well as the need to innovate new strategies to enhance the efficacy and safety of cardioplegic solutions.

Keywords: cardioplegia, cardioplegic solutions, extemporaneous preparation, pharmacological myocardial protection, the role of pharmacy manufacturing to healthcare

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.91.87.010>

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ *PORTULACA OLERACEA* L. (ПОРТУЛАК ОГОРОДНЫЙ). ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Р.А. Нассер, канд. фарм. наук, химик-аналитик лаборатории фундаментальных и прикладных исследований качества и технологий пищевых продуктов Российского университета дружбы народов (РУДН), г. Москва

О.Г. Потанина, доктор фарм. наук, заведующий кафедрой фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва

А.В. Никулин, доктор фарм. наук, доцент кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина, ФГБОУ ВО МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), г. Москва

Д.О. Боков, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтического естествознания Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва

Р.А. Абрамович, доктор фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, начальник Научно-производственного участка Института регенеративной медицины медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва

В статье представлены результаты обзора литературы по фармакогностическому исследованию *Portulaca oleracea* L. В настоящее время в народной медицине накоплен значительный опыт использования травы *Portulaca oleracea* L., в том числе для лечения кашля, астмы, мигрени, как противовоспалительного и мочегонного средства. Химический состав *Portulaca oleracea* L. богат полисахаридами, флавоноидами, полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3), свободными аминокислотами (фенилаланин, валин, аланин, тирозин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), витаминами (А, С, К), органическими кислотами. Фармакогностическое изучение травы *Portulaca Oleracea* L. является перспективным направлением с целью внедрения в медицинскую

практику ценного лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: *Portulaca oleracea* L., портулак огородный, химические соединения, полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3, аскорбиновая кислота, флавоноиды, полисахариды, органические кислоты, отхаркивающее средство, противовоспалительное средство

В наш современный век, век компьютеров и нанотехнологий, ученые всех стран, в том числе и России, проявляют огромный интерес к применению растений в медицине. Одним из них является *Portulaca* (портулак). О повышенном интересе к исследованию этого растения можно узнать из многочисленных сообщений о его значительной фармакологической

активности. Ученые описали различные особенности строения его вегетативных органов. Эти сведения в дальнейшем будут применяться в ботанической диагностике семейства *Portulacae* и их продуктов. Самое известное растение семейства портулаков – портулак огородный (*Portulaca oleracea* L., рис. 1).

На сегодняшний день *Portulaca oleracea* L. применяют в основном в народной медицине при болях в животе, кашле, различных воспалениях, астме, головных болях, мигрени и в качестве мочегонного средства [1–8]. Травя *Portulaca oleracea* L. используется официально только в Китае в качестве лекарственного средства [9].

Хотя растение не является фармакопейным, в литературе имеются сведения о его богатом химическом составе и значительной фармакологической активности. Все это свидетельствует о том, что весьма актуально и необходимо в дальнейшем продолжать фармакогностические исследования этого растения.

Таким образом, настоящее исследование направлено на выяснение литературных данных о химическом составе и фармакологических свойствах портулака огородного (*Portulaca oleracea* L.) с целью обобщения имеющихся сведений и представления данных о траве портулака огородного как о перспективном лекарственном растении.



РИС. 1. *Portulaca oleracea* L.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были проанализированы доступные источники информации, такие как: Web of Science, Scopus, PubMed, E-Library, Cyberleninka, поисковые системы (GoogleScholar). С целью систематизации полученных данных были использованы традиционные методы анализа статей: документальный и систематический анализ информации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ботаническая характеристика *Portulaca oleracea* L.

Название *Portulaca* переводится с латинского как «нести» от слова «portu» и «молоко» от слова «lasc», так как в растении содержится молочный сок [1]; «oleracea» переводится с латыни как «относящийся к огородам», в смысле его использования как овоща.

Portulaca oleracea L. обладает низким ростом и растет плотными ковриками. Портулак огородный – *Portulaca oleracea* L. относится к семейству портулаковые – *Portulacaceae*, к роду Портулак – *Portulaca* L. [2].

Portulaca oleracea L. – это травянистое однолетнее растение, которое можно встретить практически в любой точке земного шара, предпочитающее тропики и субтропики. Родом оно из Европы, произрастает по всему миру, распространено в большей части Европы и Азии, во многих частях США, Индии, Китае, Японии [3]. Это сорняк, который часто растет на огородах. И в то же время он является декоративным растением, произрастающим на газонах с низкими эксплуатационными расходами. *Portulaca oleracea* L. очень любит влагу и тепло и хорошо приспособлен к этим условиям [4]. *Portulaca oleracea* L. быстро занимает любой теплый и влажный участок из-за своей способности производить большое количество семян. Все, что нужно

для хорошего роста, – это влага и солнечный свет на плодородной, хорошо дренированной почве [4,5]. После посадки через шесть-восемь недель уже можно собирать урожай из семян, и после этого их можно продолжать собирать по системе «срезать и снова собирать», поставляя большую часть лета съедобные листья [4].

Стебель растения на срезе круглый, гладкий и сочный, лежачий, в высоту бывает около 15–24 см, с маленькими продолговатыми, клиновидными, толстыми темно-зелеными листьями, сгруппированными вместе. Листья без черешков (сидячие), гладкие, сочные и блестящие, длиной от 1 до 5 см, очередные, верхние почти супротивные. Имеются листья с очень короткими черешками длиной около 1–1,5 мм и толщиной 0,5 мм с зеленоватой верхней поверхностью и красноватые снизу, они могут встречаться попеременно вдоль стебля, особенно возле основания. Цветки мелкие (6–7 мм в диаметре), желтые, с пятью лепестками, одиночные или собранные по два-три в разветвлениях стебля или пазухах листьев, цветут в июне и июле и раскрываются только на солнце, лишь на короткое время к полудню. Красноватые стебли разветвленные, чаще прижатые к земле или приподнимающиеся. Стебли длиной обычно до 30 см. Стебель сочный, диффузно разветвленный и очень скользкий из-за присутствия слизи при раздавливании. Имеет около 2 мм в диаметре, а междоузлия имеют 1,5–3,5 см в длину [6–8].

Плод – яйцевидная или шаровидная коробочка, которая раскрывается поперечной трещиной (крыночка). Семена красновато-коричневые до черных, овальные крошечные (около 0,05–0,07 см). Одно растение *Portulaca oleracea* L. может дать 240 000 семян, которые могут прорасти даже через 5–40 лет. Если в конце лета плоские маты зрелого *Portulaca oleracea* L. перевернуть, то можно обнаружить тысячи семян на поверхности почвы [7,8].

Морфолого-анатомическое изучение травы *Portulaca oleracea* L.

В литературе не найдены сведения о морфологических особенностях цельного сырья травы портулака огородного. В связи с этим нами были проведены исследования с целью выявления его морфолого-диагностических признаков.

Анализ внешних признаков *Portulaca Oleracea* L. осуществляли, осматривая траву в аналитических пробах с использованием лупы (10х) и визуально согласно статье ГФ XIV «Травы» [10].

Цельная трава *Portulaca Oleracea* L. представляет собой (рис. 2) смесь облиственных стеблей и их кусочков, иногда с цветками и семенами различной степени зрелости, измельченных, реже цельных листьев и цветков.

Стебли округлые с продольно-бороздчатой поверхностью, без опушения, длиной до 25 см, с маленькими продолговатыми, клиновидными листьями, сгруппированными вместе. Листья очередные, без черешков (сидячие), цельнокрайние, с округлой вершиной, голые, длиной до 2 см, шириной до 1,5 см; имеются листья с очень короткими черешками длиной около 1–1,5 мм и толщиной 0,5 мм. Цветки



РИС. 2. Цельная трава портулака огородного

мелкие (6–7 мм в диаметре) одиночные или собранные по два-три в разветвлениях стебля или пазухах листьев. Околоцветник простой чашечковидный, чашечка и венчик правильные, с пятью лепестками. Плод – яйцевидная или шаровидная коробочка, раскрывающаяся поперечной трещиной (крыночка). Семена овальные крошечные (около 0,05–0,07 см). Цвет стеблей от светло- до темно-коричневого, листьев – от темно-зеленого до коричневатозеленого; цветков – коричневатожелтый; плоды – темно-коричневые, семена – черные.

Запах специфический. Вкус водного извлечения слабокислый, слизистый.

Информация об анатомическом строении портулака огородного практически не встречается. Несмотря на это, было обнаружено сравнительное описание микроскопической структуры листьев *Portulaca oleracea* L. и *Portulaca quaudrifida* L. [11].

В поперечном сечении микроскопическое строение пластинки листа портулака огородного во многом похоже на строение пластинки листа портулака четырехлистного. Весь мезофилл состоит почти только из паренхимной ткани; палисадные клетки окружают сосудистые пучки. Оба вида растения имеют призматические кристаллы и кристаллы в виде розеток оксалата кальция (друз) разных размеров. Лист растения портулака огородного амфистоматичен (устыица находятся на обеих сторонах листа) в отличие от портулака четырехлистного, где он эпистоматичен. Число устьиц на адаксиальной поверхности (если стебель прямостоячий, то это верхняя сторона листа) больше, чем на абаксиальной (если стебель прямостоячий, то это нижняя сторона листа). На поперечном срезе черешка видно, что нижняя поверхность сравнительно выпуклая, а верхняя – немного вдавленная. Тангенциально удлиненные трубчатые паренхимные клетки составляют эпидермис из одного слоя. В клетках находится темный пигмент. Антиклинальная стенка нижних эпидермальных клеток

изогнута. Тонкостенные округлые паренхимные клетки со сквозными межклеточными пространствами образуют 4–6 слоев под эпидермисом. В виде дуги, которая открывается в направлении к аксиальной стороне, более или менее центрально по 2–4 находятся коллатеральные закрытые сосудисто-волокнистые пучки. У трахеид есть спиральное и сетчатое утолщения, волокнами сопровождаются проводящие пучки [7,8].

Применение *Portulaca oleracea* L. в научной и народной медицине, фармакологические свойства

Портулак широко применяется как пищевой продукт. Листья и побеги портулака используют как овощи [12,13]. Семена измельчают в порошок и смешивают с крупами для использования в кашах, хлебе, блинах. Листья могут быть собраны в любое время до цветения растения; они используются свежими или сушеными [14].

Кроме того, портулак известен в медицине с древних времен. Листья используются наружно от ушибов, при рожистом воспалении, лечении ожогов. Горячий водный экстракт высушенных надземных частей принимается внутрь при мигрени и зубной боли [15]. Обобщенные данные наиболее важных аспектов применения портулака огородного представлены в табл. 1.

Найденные в литературных источниках результаты исследования различных видов фармакологической активности *Portulaca oleracea* L. систематизированы и обобщены в табл. 2.

Фитохимическое исследование *Portulaca oleracea* L.

Растение широко используется в пище и народной медицине, поэтому понятен интерес в исследовании химического состава *Portulaca oleracea*. На основе данных об исследовании урожая портулака, выращенного в Египте

Таблица 1

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ *PORTULACA OLERACEA* L. В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЕ

Показания		Используемая часть растения и лекарственная форма	Страны	Литературные источники
Дыхательная система	Удушье	Горячий водный экстракт всего высушенного растения	Малайзия	14, 16, 17, 18, 19, 20, 21
	Кашель			
	Воспаления			
	Астма		Гавайи	
Наружное использование	Ожоги	Сок листьев	Нигерия, Индонезия	15, 22, 23, 24, 25, 26
	Ушибы			
	Рожистое воспаление			
	Опухоли			
	Кожные заболевания			
	Укусы насекомых			
	В качестве инсектицида			
Пищеварительная система	Боли в животе	Водный экстракт листьев	Фиджи	25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41
	Как глистогонное средство	Семена	Индия, Ямайка Виргинские острова, Индонезия, Перу	
	Дизентерия	Водный экстракт всего растения	Страны Африки, Индонезия, Перу	
	Диарея	Водный экстракт всего растения	Страны Африки, Индонезия	
	Геморрой	Водно-соляной раствор целого растения		
	Энтероррагия (кишечное кровотечение)	Водный экстракт всего растения	Страны Африки	
	Зубная боль			
	Абсцессы			
	Как рвотное средство	Семена	Страны Африки, Иран	

Показания		Используемая часть растения и лекарственная форма	Страны	Литературные источники
Пищеварительная система	Расстройства желудочно-кишечного тракта	Горячий водный экстракт надземных частей	Китай, Иран	25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41
	Энтериты	Водный экстракт всего растения	Китай, Индонезия	
	Запоры			
	Как желчегонное средство	Горячий водный экстракт надземных частей	Французская Гвиана, Иран, Перу	
	Заболевания печени	Горячий водный экстракт высушенных листьев	Индия, Иран	
	Аппендицит	Водный экстракт всего растения	Индонезия	
	Калькулезный холецистит	Надземные части	Канарские острова	
Нервная система	Головные боли	Горячий водный экстракт листьев и стеблей	Китай	15, 41, 42, 43
	Мигрени	Надземные части	Канарские острова	
	Как успокаивающее средство	Семена	Страны Африки, Новая Каледония	
Мочевыделительная система	Как мочегонное средство	Семена, отвар из высушенных листьев	Страны Африки, Италия, Палестина, Канарские острова, Индия	25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33
	Проблемы в мочеиспускательном канале	Горячий водный экстракт листьев и стеблей	Китай	
Гинекология	Развитие плода у беременных женщин	Водный экстракт всего растения	Бенин	26, 33, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 49
	Менструальные боли	Водный экстракт листьев	Доминика	

Окончание таблицы 1

Показания		Используемая часть растения и лекарственная форма	Страны	Литературные источники
Гинекология	Вызывание менструации	Горячий водный экстракт надземных частей	Индокитай, Вест-Индия, Бразилия, Новая Каледония, Перу	26, 33, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 49
	Как abortивное средство	Настой высушенных листьев принимают перорально с пальмовым маслом	Сьерра-Леоне	
	В качестве лактогонного средства	Отваром горячего водного экстракта всего растения промывают грудь	Танзания	
	Воспаление молочных желез	Водный экстракт всего растения	Индонезия	
Другое	Тонизирующее средство	Листья, семена (перорально)	Хорватия, Италия (Базиликата), Мексика, Таиланд	35, 43, 50, 51, 52
	Противовоспалительное средство	Водный экстракт всего растения	Страны Африки	
	Противодиабетическое средство			
	Артриты	Горячий водный экстракт листьев и стеблей	Китай	
	Лихорадка			
	Астения	Отвар из высушенных листьев	Гаити	
	Общеукрепляющее средство	Горячий водный экстракт свежего целого растения	Новая Каледония	
	При мышечных болях	Горячий водный экстракт свежих листьев и стеблей	Нигерия	
Противоядие	Горячие водные экстракты	Перу		

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ *PORTULACA OLERACEA*

Активность	Лекарственная форма	Показания и примечания (результат применения)	Литературные источники
Антимикробная активность	Водный экстракт	Против <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> и <i>Shigella flexneri</i> , <i>Salmonella B</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Serratia marcescens</i> и <i>Staphylococcus aureus</i>	53, 54, 55, 56
	Этанольный экстракт	Против <i>C. albicans</i> , <i>Staphylococcus albus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , мультирезистентных <i>A. baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Salmonella B</i> , <i>Sarcina lutea</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Shigella flexneri</i>	
	Метанольный экстракт надземных частей	<i>Streptococcus mutans</i>	
	Ацетоновый экстракт сухих листьев и высушенных стеблей	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Salmonella B</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Serratia marcescens</i> и <i>Staphylococcus albus</i>	
Антиоксидантная активность	Водный экстракт	Профилактика сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний	57, 58
	Высушенное растение	При лечении красного плоского лишая	
Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность	Водный экстракт	Сосудистые заболевания, такие как атеросклероз. Оказывает потенциальное терапевтическое действие, ингибируя процесс воспаления сосудов при сосудистых заболеваниях	59, 60
	Семена	Приводит к значительному снижению показателей липидов и значительному улучшению уровней IgG и IgM	
Противоартритная активность	Водный экстракт	Артрит	15
Антидиабетическая активность	Водный экстракт	Снижение уровня глюкозы в крови, триглицеридов в плазме, уровня холестерина в плазме и систолического артериального давления	61

Окончание таблицы 2

Активность	Лекарственная форма	Показания и примечания (результат применения)	Литературные источники
Нейронная активность	Водный экстракт	Ацетилхолинэстераза увеличена во всех областях мозга, кроме мозжечка. Воспаления головного мозга, нейродегенеративные заболевания	62
Гепатопротекторная активность	Водный экстракт надземных частей	Колиты. Ингибирование окислительного стресса и активации звездчатых клеток печени, снижение экспрессии профиброгенных цитокинов, повышение коллагенолитической активности	63
Снижение окислительного стресса и усталости	Хлороформ-метанол экстракт; водно-этанольный экстракт семян, листьев и стеблей	Мышечная усталость. Снижение уровня молочной кислоты и азота мочевины в крови, а также увеличение содержания гликогена в печени и мышцах. Повышение болевого порога	64
Антигиперлипидемическая активность	Водно-этанольный экстракт листьев <i>Portulaca oleracea</i> L.	Повышенное содержание холестерина низкой плотности. Снижение триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности	65
Нефропротекторная активность	Водно-этанольный экстракт	Ингибирование почечного фиброза и воспаления	66
Антиноцицептивная и противовоспалительная активность	Экстракт петролейного эфира	Уменьшение воспалительной реакции и восстановление после поражений	67
Кровоостанавливающее действие	Семена	При аномальном маточном кровотечении сокращение продолжительности и объема кровотечений, нормализация характера их периодов	68

и Судане, был выявлен химический состав этого растения. Портулак имеет в своем составе железо (3,6 мг), около 1679 мг щавелевой кислоты на 100 г съедобного материала.

В листьях портулака содержится белок (около 29% в пересчете на сухую массу), свободные аминокислоты: фенилаланин, валин,

аланин, тирозин и аспарагиновая кислота, преобладает глутаминовая кислота [69].

Богатейший источник полиненасыщенных жирных кислот омега-3 – это *Portulaca oleracea* L. при уровне 4 мг/г сырой массы [70]. Была высказана идея о применении портулака вместо рыбьего жира в отношении

жирных кислот омега-3 во время исследования атеросклероза. Артемис П. Симопулос обнаружил данные исследований о содержании в *Portulaca oleracea* 0,01 мг/г эйкозапентаеновой кислоты. Эйкозапентаеновая кислота – это омега-3 жирная кислота, присущая, как правило, рыбе, семенам льна и некоторым видам водорослей [71], что является весьма нехарактерным фактом, поскольку портулак – это наземный овощ. Он умеренно увеличивает в рационе содержание линолевой кислоты, уменьшает артериальное давление и повышает свертываемость крови [72], тем самым положительно сказываясь на здоровье. Кроме омега-3, в портулаке имеются омега-6 18:2 и омега-9 18:1, что является дополнительным плюсом к потенциальной пользе *Portulaca oleracea* в сравнении с другими овощами для человека и в виде корма для птиц и животных. Отношение жирных кислот омега-3 к другим основным семействам жирных кислот – критический показатель статуса незаменимых жирных кислот. Результаты исследований показали их присутствие в малых количествах в стеблях и в целом растении, в листьях их обнаружено меньше всего [73]. В семенах растения содержится гамма-линоленовая кислота – 9,9% [74]. Альфа-линоленовая кислота, бета-каротин, токоферол, магний и калий [75,76] – все эти необходимые питательные составляющие, в больших процентах предлагаемые для диетического питания, находятся, исходя из других источников, в портулаке.

19% от общего количества липидов представляют собой стеролы – это ситостерол (72%), кампестерол (14%) и стигмастерол (14%) [77]. В листьях *Portulaca oleracea* L. были обнаружены линейные спирты C28-C30, кроме тритерпеновых спиртов (b-амирин, бутиро-спермол, паркеол, циклоартебол, 24-метил-24-дигидропаркеол и 24-метилциклоартеболы). Они достигают приблизительно 23% от всего объема неомыляемых веществ. 18%

неомыляемых веществ составляют углеводороды [78]. Из портулака были получены фенольные компоненты с антимикробным действием – это скополетин, бергаптен, изопимпинеллин, лонхокарпиновая кислота, лонхокарпинин, робустин и генистеин [79].

В количестве 89 мг/г представлены каротиноиды. В листьях в больших количествах находится бета-каротин, значительная часть которого утрачивается в результате неправильных способов приготовления пищи [80, 81]. Уровень а-токоферола в листьях *Portulaca oleracea* L. в семь раз больше, чем в шпинате [82]. На 100 г приходится 381 мг витамина K1 (филлохинона), который достаточно стоек к приготовлению пищи [83]. В 100 г свежих листьев *Portulaca oleracea* L. находится 14,8 мг глутатиона [84].

Выделенный из листьев портулака полисахаридный комплекс в виде прозрачной и тягучей слизи обладает такими физико-химическими свойствами, которые соответствуют использованию в производстве в роли пищевых наполнителей и загустителей. Ранее выявили, что нейтральный арабиногалактан и полидисперсный пектиноподобный полисахарид [85], яблочная и лимонная кислоты, кумарины, флавоноиды, алкалоиды, сапонины [86, 87] входят в состав этого комплекса.

Также в состав портулака входит аскорбиновая кислота в количестве 46,8 мг на 100 г свежего сырья, которая очень неустойчива и почти полностью распадается во время обработки [74, 87]. Предполагают, что в листьях *Portulaca oleracea* L. присутствует биофлавоноидный ликвиритин [88].

Желтые цветки *Portulaca grandiflora* [89] используются в производстве водорастворимых пищевых красителей желтого цвета, которые принадлежат к бетаксантину и гумиксантину [90].

Хлорогеновая кислота является доминирующей фенольной кислотой для всех фракций. В листьях растения обнаружен рутин

как основной флавоноид, а в цветках и стеблях найдено самое значительное количество мирицетина [91]. Это сильнейшие антиоксиданты, имеющие антимуtagenные характеристики по результатам лабораторных исследований [92].

Результаты исследований выявили преимущество декоративного *Portulaca oleracea* L. в наибольшем количестве антиоксидантных свойств, а дикого *Portulaca oleracea* L. в наибольшем содержании минеральных веществ, чем декоративного [93].

Таким образом, согласно данным литературы, трава портулака огородного является ценным пищевым и лекарственным продуктом, используемым в народной медицине. Его состав богат различными биологически активными веществами, среди которых доминируют флавоноиды, полисахариды, жирные кислоты и некоторые витамины, что обуславливает фармакологическую активность (противовоспалительную, отхаркивающую, антиоксидантную и др.).

ВЫВОДЫ

1. Трава портулака огородного широко используется в народной медицине и китайской официальной медицине в качестве противовоспалительного, отхаркивающего, антиоксидантного и др. лекарственного средства.

2. Научными исследованиями подтверждены различные виды фармакологической активности растения портулака огородного, такие как: антибактериальная, противовоспалительная, отхаркивающая, гепатопротекторная, гипогликемическая, гипохолестеринемическая и др.

3. Химический состав травы портулака огородного включает различные виды биологически активных веществ: флавоноиды, полисахариды, липидный комплекс, органические кислоты и др. Однако исследование данных

веществ проводилось в основном для подтверждения пищевой ценности портулака огородного, стандартизация его как лекарственного средства отсутствует.

4. Трава портулака огородного является перспективным видом лекарственного растительного сырья, богатого полисахаридами, флавоноидами, органическими кислотами и обладающего противовоспалительным, антимикробным и отхаркивающим свойствами. Для его внедрения в фармацевтическую практику необходимо проведение дальнейших фармакогностических исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Boulos, Loutfy and el Hadidi, Nabil M. *The weed flora of Egypt* / Boulos H. – The American University in Cairo Press. – 1984. – 178 p.
2. *Plants database: plant profile* [Электронный ресурс] / United States Department of Agriculture – National resources conservation service. – 2012 – Режим доступа: <https://plants.sc.egov.usda.gov/java/>
3. Alireza G., Mahboobeh V. *Hypocholesterolemic effects of purslane extracts on serum lipids in rabbits fed with high cholesterol levels* / M. Ahmad // *International journal of Pharmacology*. – 2007. – P. 3.
4. Grieve Mrs. M.A. *Modern Herbal* / Mrs. M. Grieve // *England*. – 1931. – 919 p.
5. Huxley A. *The New Royal Horticultural Society Dictionary of Gardening* / A. Huxley // *Nature Pub. Group*. – 1992. – 3000 p.
6. Grieve M. *Purslane, Golden*. *A modern Herbal homepage*. [Электронный ресурс] / M. Grieve // botanical.com. – 1995. – Режим доступа: <https://www.botanical.com>
7. Cherukuri V., Anusha M., Naresh K., Ranjith K., Elumalai A. *A review on phytochemical and pharmacological profile of portulaca oleracea Linn. (Purslane)* / V. Cherukuri // *Int. J. Res. Ayur. Pharm.* – 2013. – P. 4.

8. Коллектив авторов. ФЛОРА СССР. Т. 6 / Коллектив авторов. – АН СССР. – 1936. – С. 956.
9. Yao Damu, Zhang Jingbao. Colored Atlas of Chinese Materia Medica specified in the Pharmacopoeia of the People's Republic of China / Damu Yao – Guandong Science & Technology press. – 1996. – 524 p.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV, том 2 / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018; с. 2220–2227.
11. Cherukuri V. Anusha M. Naresh K. Ranjith K. Elumalai A. A review on phytochemical and pharmacological profile of portulaca oleracea Linn. (Purslane) / V. Cherukuri // Int. J. Res. Ayur. Pharm. – 2013. – P. 4.
12. Maikhuri R.K., Gangwar A.K. Ethnobiological notes on the Khasi and Garo tribes of Meghalaya / R.K. Maikhuri // Northeast India. Econ. Bot. – 1993. – P. 4.
13. Saklani A., Jain S.K. Ethnobotanical observations on plants used in Northeastern India / A. Saklani // Int. J. Crude Drug Res. – 1989. – P. 27.
14. Chiej R. The Macdonald Encyclopoedia of Medicinal Plants. Reprinted 1988 / R. Chiej. – Macdonald Orbis. – 1988. – 474 p.
15. Foster S., Duke J.A. A Field Guide to Medicinal Plants and Herbs. 2nd Ed/S. Foster – Boston: Houghton Mifflin Company. – 1999. – 411 p.
16. Okafor I., Azuka A., Mary B., Orachu A. A review on Portulaca oleracea (Purslane) plant – Its nature and biomedical benefits / I. Okafor // International Journal of Biomedical Research – IJBR-2014. – P. 5.
17. Kegan P.L., Henley P.L. A barefoot doctor's manual prepared by the revolutionary health committee of human province routledge / P.L. Kegan. – Cloudburst Press; – 1978. – 209 p.
18. Lassak E.V., McCarthy T. Australian Medicinal Plants / E.V. Lassak. – Reed New Holland. – 2011. – 309 p.
19. Rageau J. Les Plantes Medicinales de la Nouvelle-Cal Edonie / J. Rageau // Trav & Doc De Lorstom, Paris. – 1973. – 139 – p.
20. Hope B.E., Massey D.G., Fournier-Massey G. Hawaiian materia medica for asthma / B.E. Hope // Hawaii Med.J. – 1993. – P. 6.
21. Goh S.H., Soepadmo E., Chang P., Barnerjee U. et al. Studies on Malaysian medicinal plants. Preliminary results / S.H. Goh // Proc. 5th Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices South Korea. – 1984. – P. 5.
22. Bown D. The Royal Horticultural Society. Encyclopaedia of Herbs and their uses / D. Bown. – Dorling Kindersley Book. – 1995. – 424 p.
23. Quisumbing E. Medicinal Plants of the Philippines / E. Quisumbing. – Philippines, Quezon City, Katha Publishing Company, JMC PRESS. – 1978. – 272 p.
24. Duke J.A., Ayensu E.S. Medicinal Plants of China. 2 Vols. / J.A. Duke. – Inc. Algonac. Michigan, 1300 Strichzeichnungen. Reference Publ. – 1985. – 705 p.
25. Leung A.Y., Foster S. Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in food, drugs and cosmetics. 2nd. edition / A.Y. Leung. – John Wiley. – 1996. – 843 p.
26. Murray J.A. Plants and Drugs of Sind / J.A. Murray. – London, Richardson and Co. – 1881. – 306 p.
27. Iwu Maurice M. Handbook of African Medicinal Plants / M. Iwu Maurice. – CRC Press. – 1993. – 506 p.
28. Boulos L. Medicinal Plants of North Africa / L. Boulos. – Algonac, Michigan, Reference Publications. – 1983. – 286 p.
29. Jaradat et al. Ethnopharmacological survey of medicinal plants practiced by traditional healers and herbalists for treatment of some urological diseases in the West Bank / Jaradat et al. / Palestine, BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2017. – P. 17.
30. Kalr S.L., Kalr L.D. Medicinal plant wealth of the Karimnagar District of Andhra Pradesh / S.L. Kalr // Bull. Med. Ethnobot. Res. – 1980. – P. 24.
31. Ikram M. A review on the medicinal plants / M. Ikram // Hamdard. – 1981. – P. 24.

32. Oakes A.J., Morris M.P. *The West Indian weed woman of the United States Virgin Islands* / A.J. Oakes // *Bull. Hist. Med.* – 1958. – P. 32.
33. Asprey G.F., Thornton P. *Medicinal plants of Jamaica* / G.F. Asprey // *West Indian Med.J.* – 1955. – P. 20.
34. Roig Y., Mesa J.T. *Plantas Medicinales, Aromaticas o Venenosas de Cuba* / J.T. Roig, Y. Mesa. – Ministerio de Agricultura, Republica de Cuba, Havana. – 1945. – 87 p.
35. Kong Y.C. *Plants used for rheumatism, arthritis and related conditions in Chinese traditional medicine* / Y.C. Kong. – Personal Communication. – 1977. – 407 p.
36. Na Chang, Ziwen Luo, Dengwu Li, Huiying Song. *Indigenous Uses and Pharmacological Activity of Traditional Medicinal Plants in Mount Taibai, China* / Chang Na // *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* – 2017. – P. 11.
37. Amiri M.S., Joharchi M.R., Taghavizadeh Yazdi M.E. *Ethnomedicinal plants used to cure jaundice by traditional healers of Mashhad, Iran* / M.S. Amiri // *Iran.J. Pharm. Res.* 13. – 2014. – P. 5.
38. Getnet C. *Ethnobotanical study of medicinal plants used against human ailments in Gubalafto District, Northern Ethiopia* / C. Getnet // *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine.* – 2017. – P. 42.
39. Dai Y.C., Zheng L., Zhang Y.L., Chen X., Chen D.L., Wang L.J., Tang Z.P. *Jianpi Qingchang decoction regulates intestinal motility of dextran sulfate sodium-induced colitis through reducing autophagy of interstitial cells of Cajal* / YC Dai // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – P. 23.
40. Singh Y.N. *Traditional medicine in Fiji. Some herbal folk cures used by Fiji Indians* / Y.N. Singh // *J. Ethnopharmacol.* – 1986. – P. 15.
41. Luu C. *Notes on the traditional pharmacopoeia of French Guyana* / C. Luu // *Plant. Med. Phytother.* – 1975. – P. 9.
42. Darias V., Brando L., Rabanal R., Sanchez Mateo C., Gonzalez Luis R.M., Hernandez Perez A.M. *New contribution to the ethnopharmacological study of the Canary Islands* / V. Darias // *J. Ethnopharmacol.* – 1989. – P. 25.
43. Lokar L.C., Poldini L. *Herbal remedies in the traditional medicine of the Venezia Giulia Region (Northeast Italy)* / L.C. Lokar // *J. Ethnopharmacol.* – 1988. – P. 22.
44. Adesina S.K. *Studies on some plants used as anticonvulsants in Amerindian and African traditional medicine* / S.K. Adesina // *Fitoterapia.* – 1982. – P. 15.
45. Quisumbing E. *Medicinal plants of the Philippines* / E. Quisumbing // *Tech. Bull. 16. Rep. Philippines, Dept. Agr. Nat. Resources, Manilla.* – 1951. – 272 p.
46. Ayensu E.S. *Medicinal plants of the West Indies* / E.S. Ayensu. – Reference Publications. – 1981. – 110 p.
47. Hodge W.H., Taylor D. *The ethnobotany of the Island Caribes of Dominica* / W.H. Hodge // *WEBBIA.* – 1956. – P. 131.
48. Macfoy C.A., Sama A.M. *Medicinal plants in Pujehun District of Sierra Leone* / C.A. Macfoy // *J. Ethnopharmacol.* – 1983. – P. 8.
49. Haerdi F. *Native medicinal plants of Ulanga District of Tanganyika (East Africa): Dissertation, Verlag Fur Recht Und Gesellschaft Ag, Basel. Dissertation'Ph.D.' Univ. Basel.* – 1964. – 145 p.
50. Burkill H.M. *The useful plants of West Tropical Africa. Edition 2. Vol. 4* / H.M. Burkill. – Families M-R. Royal Botanic Gardens Kew. – 1997. – 981 p.
51. Ramirez V.R., Mostacero L.J., Garcia A.E., Mejia C.F., Pelaez P.F., Medina C.D., Miranda C.H. *Vegetales empleados en medicina tradicional Norperuana* / R.V. Ramirez // *Peru. – Banco Agrario Del Peru & NAACL Univ Trujillo.* – 1988. – P. 54.
52. Weniger B., Rouzier M., Daguilh R., Henrys D., Henrys J.H., Anthon R. *Popular medicine of the Central Plateau of Haiti* / B. Weniger // *Ethnopharmacological inventory. J. Ethnopharmacol.* – 1986. – P. 17.

53. Ramesh Londonkar, Hanumantappa Nayaka B. *Phytochemical and antimicrobial activities of portulaca oleracea / Londonkar Ramesh // Journal of Pharmacy Research.* – 2011. – P. 4.
54. Walaa Hozayen, Mouhamed Bastawy, Haidy Elshafeey. *Effects of Aqueous Purslane (Portulaca Oleracea) Extract and Fish Oil on Gentamicin Nephrotoxicity in Albino Rats / Hozayen Walaa // Nature and Science.* – 2011. – P. 9.
55. Soliman et al. *Assessment of herbal drugs for promising anti-Candida activity / Soliman // BMC Complementary and Alternative Medicine.* – 2017. – P. 17.
56. Sarmin N.I. M., Tan G.Y. A., Franco C.M. M., Edrada-Ebel R., Latip J., Zin N.M. *Streptomyces kebangsaanensis sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from an ethnomedicinal plant, which produces phenazine-1-carboxylic acid / N.I. M. Sarmin // Int.J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2013. – P. 63.
57. Kamal Uddin Md, Abdul Shukor Juraimi, Eaqub Ali Md, and Mohd Razi Ismail. *Evaluation of Antioxidant properties and mineral composition of purslane (Portulaca oleracea) at different growth stages / Uddin Md Kamal // Int.J. Mol. Sci.* – 2012. – P. 13.
58. Mohamed A. Dkhill, Ahmed E. Abdel Moniem, Saleh Al-Quraishy, Reda Awadallah Saleh. *Antioxidant effect of purslane (Portulaca oleracea) and its mechanism of action / A. Dkhill Mohamed // Journal of Medicinal Plants Research. Vol. 5(9).* – 2011. – P. 26.
59. Kaveh M., Eidi A., Nemati A., Boskabady MH. *Modulation of lung inflammation and immune markers in asthmatic rats treated by Portulaca oleracea / M. Kaveh // Avicenna J. Phytomed.* – 2017. – P. 7.
60. Zhang Y., Deng L.C., Shen W.S. *Antipruritic prescription treatment for acneiform eruption caused by targeted anticancer agents / Y. Zhang // Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese, vol. 19.* – 2009. – P. 2.
61. An Sook Lee, Yun Jung Lee, So Min Lee, Jung Joo Yoon, Jin Sook Kim, Dae Gill Kang, Ho Sub Lee. *Portulaca oleracea ameliorates diabetic vascular inflammation and endothelial dysfunction in db-db Mice / Lee An Sook // Evidence-based complementary and alternative medicine.* – 2012. – P. 9.
62. Hongxing Z., Nancai Y., Guofu H., Jiambo S., Yanxia W., Hanju H., Qian L., Wei M., Yandong Y., Hao H. *Neuroprotective effects of purslane herb aqueous extracts against D-galactose induced neurotoxicity / Z. Hongxing // Chem. Biol. Intract.* – 2007. – P. 7.
63. Anusha M., Venkateswarlu M., Prabhakaran V., Shareen Taj S., Pushpa Kumari B., Ranganayakulu D. *Hepatoprotective activity of aqueous extract of Portulaca oleracea in combination with lycopene in rats / M. Anusha // Indian Journal of Pharmacology.* – 2011. – P. 5.
64. Xiang et al. *Polysaccharides from Portulaca oleracea L. Improve Exercise Endurance and Decrease Oxidative Stress in Forced Swimming Mice / Xiang // Trop.J. Pharm. Res.* – 2014. – P. 2.
65. Ahmad Movahedian, Alireza Ghannadi, Mahboobeh Vashirnia. *Hypocholesterolemic effects of purslane extracts on serum lipids in rabbits fed with high cholesterol levels / Movahedian Ahmad // International Journal of Pharmacology.* – 2007. – P. 4.
66. Gholamreza Karimi, Alireza Khoei, Abbas Omid, Mahmudreza Kalantari, Javad Babaei, Elahe Taghiabadi, Bibi Maijan Razavi. *Protective effect of aqueous and ethanolic extracts of Portulaca oleracea against cisplatin induced nephrotoxicity / Karimi Gholamreza // Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* – 2010. – P. 4.
67. Jagan Rao, Mallikarjuna Rao B., Kavitha R., Subash K.R., Binoyvarghese Chariyan. *Evaluation of anti-arthritic activity of pet-ether extract of Portulaca oleracea / Rao Jagan // International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology.* – 2012. – P. 4.
68. Shobeiri S.F., Sharei S., Heidari A., Kianbakht S. *Portulaca oleracea L. in the treatment*

- of patients with abnormal uterine bleeding: A pilot clinical trial / S.F. Shobeiri // *Phytotherapy research*. – 2009. – P. 10.
69. Mirajkar P., Gujarathji B., M. Patil T. Studies on leaf protein of *Portulaca* species and other leafy vegetables / P. Mirajkar // *Curr. Trends Life Sci.* – 1984. – P. 11.
70. Simopoulos A., Salem N. Purslane: A terrestrial source of omega-3 fatty acids / A. Simopoulos // *New Engl. J. Med.* – 1986, – P. 13.
71. Simopoulos A. Omega-3 Fatty Acids and Antioxidants in Edible Wild Plants / A. Simopoulos // *Biol. Res.* – 2004. – P. 37.
72. Hunter J. n-3 Fatty acids from vegetable oils / J. Hunter // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 1990. – P. 5.
73. Omara T., Mebrhatu T., Prior D., Ezekwe M. Omega-three fatty acids in purslane (*Portulaca oleracea*) tissues / T. Omara // *J. Am. Oil Chem. Soc.* – 1991. – P. 3.
74. Duke J., Ayensu E. Medicinal plants of China. Vol. 1–2 / J. Duke // *Algonac. (Mich.): Reference publ.* – 1985. – 705 p.
75. 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 / S. Caballero-Salazar // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* – 2002. – P. 45.
76. 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 / M. Amirul Alam // *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. – 2014. – P. 10.
77. Simopoulos A., Salem J. n-3 Fatty acids in eggs from range-fed Greek chickens / A. Simopoulos // *New Engl. J. Med.* – 1989. – P. 20.
78. Boschelle O., Sblattero S., Da Porto C., Frega N., Lercker G. Lipid composition of *Portulaca oleracea* / O. Boschelle // *Riv. Ital. Sostanze Grasse*. – 1991. – P. 6.
79. Awad N. Lipid content and antimicrobial activity of phenolic constituents of cultivated *Portulaca oleracea* L. / N. Awad // *Bull. Fac. Pharm.* – 1994. – P. 1.
80. Rahman M., Wahed M., Akbar Ali M. b-Carotene losses during different methods of cooking green leafy vegetables in Bangladesh / Rahman M. // *J. Food Comp. Anal.* – 1990. – P. 1.
81. Жизнь растений. 1974–1981, Т. 1–6 / Изд. «Просвещение». – СССР. – 1974.
82. Simopoulos A., Norman H., Gillaspay J., Duke J. Common purslane: a source of omega-3 fatty acids and antioxidants / A. Simopoulos // *J. Am. Coll. Nutr.* – 1992. – P. 4.
83. Langenberg J., Tjaden U., De Vogel E., Langerak D. Determination of phylloquinone (vitamin K1) in raw and processed vegetables using reversed phase HPLC with electrofluorometric detection / J. Langenberg // *Acta Aliment.* – 1986. – P. 3.
84. Wenzel G., Fontana G., Correa J. The viscous mucilage from the weed *Portulaca oleracea* L. / G. Wenzel // *Appl. Biotechnol.* – 1990. – P. 24.
85. Leung A., Foster Steven. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in food, drugs and cosmetics*. 2nd. Edition / A. Leung. – John Wiley. – 1996. – 649 p.
86. Рощина В.В. Биомедиаторы в растениях. Ацетилхолин и биогенные амины / В.В. Рощина. – Пушино: Пушинский НЦ АН СССР. – 1991. – 193 с.
87. Sreeramulu N., Ndossi G., Mtoto Mwema K. Effect of cooking on the nutritive value of common food plants of Tanzania: Part 1. Vitamin C in some of the wild green leafy vegetables / N. Sreeramulu // *Food Chem.* – 1983. – P. 3.
88. Ganju K., Puri B. Bioflavonoids from Indian vegetables and fruits / K. Ganju // *Indian J. Med. Res.* – 1959. – P. 47.
89. Boehm H., Boehm L., Nixdorf H., Rink E. Manufacture of yellow betalains with plant cell cultures / H. Boehm // *Ger. (East)*. – 1989. – P. 12.

90. Strack D., Schmitt D., Reznik H., Boland W., Grotjahn L., Wary V. Humilixanthin, a new betaxanthin from *Rivina humilis* / D. Strack // *Phytochemistry*. – 1987. – P. 8.
91. Sirithon S., Maitree S. Microchemical Components and Antioxidant Activity of Different Morphological Parts of Thai Wild Purslane (*Portulaca oleracea*) / S. Sirithon // *Weed Science*. – 2010. – P. 6.
92. *Portulaca L. Purslane* [Электронный ресурс] / NRCS-2003. – Режим доступа: <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=PORTU>
93. Salunkhe D.K. *Handbook of Vegetable Science and Technology: Production, Composition, Storage, and Processing Food Science and Technology* / D.K. Salunkhe // Marcel Dekker, Inc. CRC Press. – 1998. – 1316 p.

PHARMACOLOGICAL PROPERTY, USE, AND CHEMICAL COMPOSITION OF COMMON PURSLANE (*PORTULACA OLERACEA* L.)

R.A. Nasser¹, O.G. Potanina², A.V. Nikulin³, D.O. Bokov^{4,5}, R.A. Abramovich²

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

² M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ MIREA-Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁵ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

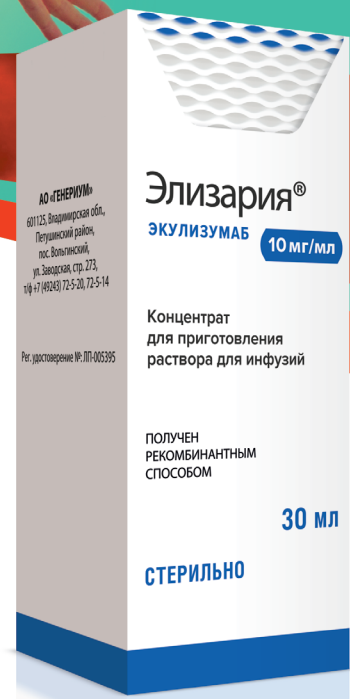
*This article presents the results of a literature review on the pharmacognostic study of common purslane (*Portulaca oleracea* L.). At present, folk medicine has accumulated significant experience in using the *P. oleracea* herb, including for the treatment of cough, asthma, migraine, as an anti-inflammatory and diuretic remedies. The chemical composition of *P. oleracea* is rich in polysaccharides, flavonoids, polyunsaturated fatty acids (omega-3), free amino acids (phenylalanine, valine, alanine, tyrosine, aspartic acid, glutamic acid), vitamins (A, C, K), organic acids. Pharmacognostic study of the *P. oleracea* herb is a promising research area with the aim of introducing valuable medicinal plant materials into medical practice.*

Keywords: *Portulaca oleracea* L., common purslane, polyunsaturated fatty acids, omega-3, ascorbic acid, flavonoids, polysaccharides, organic acids, expectorant, anti-inflammatory agent

Я живу!

ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба¹⁻⁴
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента¹⁻³
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией¹⁻³
- Улучшает качество жизни пациентов^{1,3}



1. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. III фаза клинического исследования Элизарии® и Солириса® у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты сравнительного анализа эффективности, безопасности и фармакологических данных. *Журнал Блад*. 2019; 134 (прил. 1): 3748). 2. Ptushkin V. V., Kulagin A. D., Lukina E. A. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (7): 77–84. 3. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Annals of Hematology*. 2021; 100 (11): 2689–2698. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. Рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы первого биоаналога экулизумаба. *Анналы гематологии*. 2021; 100 (11): 2689–2698). 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx, <https://www.generium.ru/products/elizariya>.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-№ (000140)-(PF-RU). **Международное непатентованное наименование:** экулизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Действующее вещество:** экулизумаб, гуманизированное антитело, полученное с использованием клеточной линии CHO F5A 7 по технологии рекомбинантной ДНК. **Механизм действия:** экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление 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 пароксизмальной ночной гемоглобинурией, а также избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, рефрактерной генерализованной миастенией гравис и оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами, где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. **Показания к применению.** Для лечения взрослых пациентов и детей 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). Для лечения взрослых пациентов с: рефрактерной генерализованной миастенией гравис с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (AChR); оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к экулизумабу или к любому из вспомогательных веществ. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. **Способ применения и дозы.** Препарат Элизария® необходимо вводить посредством внутривенной инфузии длительностью 25–45 минут у взрослых пациентов, и длительностью от 1 до 4 часов у детей. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение первых 4 недель. Фаза поддерживающей терапии: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® внутривенно капельно каждые 14 ± 2 дня. Атипичный гемолитико-уремический синдром: режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение первых 4 недель. Фаза поддерживающей терапии: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дня. **Дети.** Для педиатрических пациентов с ПНГ и аГУС весом менее 40 кг доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Особые указания.** Учитывая механизм действия препарата Элизария®, он должен с осторожностью назначаться пациентам с активными системными инфекциями и нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта). **Нежелательные реакции.** 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®⁴.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

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

Реклама

 **Generium**
Pharmaceuticals



 **ГЛУРАЗИМ®**
ИМИГЛЮЦЕРАЗА



НАДЕЖНАЯ ПОМОЩЬ. ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ.

- Первый биоаналог имиглюцеразы^{1,2}
- Доказанная эффективность в лечении болезни Гоше²
- Высокая безопасность при длительном применении²
- Улучшение качества жизни пациентов²

1. Фитилёв С. Б., Возжаев А. В., Шкробнева И. И. и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. Онкогематология. 2019; 14(4): 73-83; 2. Сысоева Е. П., Пономарев Р. В., Лукина К. А., Чавынчак Р. Б. и др. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим® (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(1):8-23; 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим®, <https://gfrls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>.

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. Чаще других могут отмечаться (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): одышка, кашель, реакции гиперчувствительности, крапивница/ангионевротический отек, зуд, сыпь; нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) возможны: головокружение, головная боль, парестезия, тахикардия, цианоз, приливы, гипотензия, рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея, артралгия, боли в спине, чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка, озноб, чувство усталости; редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) возможно развитие анафилактических реакций. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, rv@generium.ru. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Глуразим® перед его назначением.³

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Реклама

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

 **Generium**
Pharmaceuticals

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

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

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

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

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

КАК ЗАМЕДЛИТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РС? УВИДЕТЬ ПЕРЕМЕНЫ РАНЬШЕ

ВПРС

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 РРС, из которых 593 получали ПИТРС

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

РЕКЛАМА

Представленное изображение
не является реальной фотографией пациента

Материал подготовлен при поддержке ООО «Новartis Фарма».
000 «Новartis Фарма», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 70.
Тел. (495) 967-12-70, факс: (495) 967-12-68, www.novartis.ru

722303/GenMed/modul/11.23/0

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

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >