



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 союзов 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 №3103-3

ISSN 2309-6039 №1 (47) 2025

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

АНАЛИЗ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЛИСТЬЕВ <i>ALLIUM URSINUM</i> L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ	4
А.Ю. Айрапетова, А.М. Алиев, Д.А. Коновалов	

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ВЭЖХ-МС АНАЛИЗА ВИТАМИНА D В СОСТАВЕ РЫБЬЕГО ЖИРА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ	10
В.В. Лопатин, А.Н. Фетисова	

СИНТЕЗ И АНАЛИЗ НОВОГО ДИГИДРОКСИФЕНИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИН-4(1H)-ОНА, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ	17
И.П. Кодониди, А.Ю. Айрапетова, А.С. Чиряпкин, Е.А. Масловская, С.Л. Аджирахметова	

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С МЕЛАТОНИНОМ	23
М.В. Осиков, В.А. Ушакова, И.В. Грекова, М.С. Бойко, И.А. Макейкина, А.В. Шеломенцев	

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ	
ВЛИЯНИЕ ПЕКТИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ ЛИСТЬЕВ ОМЕЛЫ БЕЛОЙ НА РЕАКЦИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА	33
Д.И. Поздняков, С.Л. Аджирахметова	

СВЯЗУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ГРАНУЛИРОВАНИИ	39
В.А. Еремин, Е.В. Блынская, К.В. Алексеев	

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОИСК АДЬЮВАНТНОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ПТИЧЬЕГО ГРИППА	50
Д.В. Компанцев, В.А. Чахирова, А.А. Чахирова	

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ	
ЗНАЧИМОСТЬ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ	54
О.В. Соколова, О.А. Куликова, К.С. Алексеева, И.Ю. Исаева	

ОТЗЫВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ: ПРИЧИНЫ, АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССОМ	59
Т.А. Угрюмова, Н.Д. Бреднева, Н.П. Фирсенко, Т.Г. Анисимова	

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА НА ОСНОВЕ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА	68
А.Е. Позднякова, Е.О. Сергеева	

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	74
Е.В. Зонова, А.С. Кабаргина	

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

- ANALYSIS OF THE COMPONENT
COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL FROM
THE LEAVES OF *ALLIUM URSINUM* L.,
GROWING IN THE NORTH CAUCASUS** 4

A. Yu. Ayrapetova, A. M. Aliev,
D. A. Kononov

- VALIDATION OF THE HPLC–MS ANALYSIS OF
VITAMIN D IN FISH OIL FOR MEDICAL USE** 10

V. V. Lopatin, A. N. Fetisova

- SYNTHESIS AND ANALYSIS
OF A NEW DIHYDROXYPHENYL DERIVATIVE
OF PYRIMIDINE-4(1H)-ONE
WITH ANTI–INFLAMMATORY ACTIVITY** 17

I. P. Kodonidi, A. Yu. Ayrapetova,
A. S. Chiryapkin, E. A. Maslovskaya,
S. L. Adzhiakhmetova

- SELECTION OF THE OPTIMAL COMPOSITION
AND ANTI–INFLAMMATORY EFFECT OF RECTAL
SUPPOSITORIES WITH MELATONIN** 23

M. V. Osikov, V. A. Ushakova,
I. V. Grekova, M. S. Boyko,
I. A. Makeikina, A. V. Shelomentsev

FORMULATION OF MEDICINES

- THE EFFECT OF PECTIN SUBSTANCES
FROM WHITE MISTLETOE LEAVES ON
NEUROINFLAMMATION IN BRAIN TISSUE
OF RATS WITH EXPERIMENTAL
ALZHEIMER'S DISEASE** 33

D. I. Pozdnyakov, S. L. Adzhiakhmetova

- BINDER EXCIPIENTS
IN PHARMACEUTICAL GRANULATION** 39

V. A. Eremin, E. V. Blynskysya,
K. V. Alekseev

- TECHNOLOGICAL SEARCH
FOR AN ADJUVANT COMPOSITION
FOR AVIAN INFLUENZA VACCINE** 50

D. V. Kompantsev, V. A. Chakhirova,
A. A. Chakhirova

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

- THE IMPORTANCE OF INFORMATION
SYSTEMS IN PHARMACY ACTIVITIES** 54

O. V. Sokolova, O. A. Kulikova,
K. S. Alekseeva, I. Yu. Isayeva

- RECALL OF PHARMACEUTICAL
PRODUCTS: CAUSES, ACTION ALGORITHMS,
AND PROCESS MANAGEMENT** 59

T. A. Ugryumova, N. D. Bredneva,
N. P. Firsenko, T. G. Anisimova

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

- DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES
FOR THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL
SYNDROME BASED ON TRIMEBUTIN MALEATE** 68

A. E. Pozdnyakova, E. O. Sergeeva

- RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY
IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS
AND CONCOMITANT CARDIOVASCULAR
PATHOLOGY** 74

E. V. Zonova, A. S. Kabargina

УДК 58.08; 54.05

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.14.23.001>

АНАЛИЗ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЛИСТЬЕВ *ALLIUM URSINUM* L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ

А.Ю. Айрапетова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ВолГМУ) Минздрава России, г. Пятигорск, Россия

asyapgf@mail.ru

А.М. Алиев, старший научный сотрудник Горного ботанического сада Дагестанского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Республика Дагестан, г. Махачкала, Россия

Д.А. Коновалов, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по научной работе; зав. кафедрой фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ВолГМУ) Минздрава России, г. Пятигорск, Россия

d.a.konovalov1@yandex.ru

Лук медвежий (черемша) – растение, имеющее широкий спектр фармакологической активности, благодаря наличию уникального по разнообразию состава биологически активных компонентов, основными среди которых являются соединения эфирных масел. В статье представлены результаты изучения химического состава эфирного масла, полученного из листьев лука медвежьего, произрастающего в районе Кавказских Минеральных Вод. Методом хромато-масс-спектрометрии было обнаружено 40 компонентов масла, среди которых преобладали дисульфиды и трисульфиды. Сравнительный анализ собственных исследований с ранее опубликованными данными показывает, что качественный состав и количественное содержание отдельных соединений в эфирном масле черемши варьирует в зависимости от типа почвы, географического положения и части используемого растения. Это приводит к необходимости изучения эфирного масла других частей лука медвежьего, произрастающего в данном регионе, и перспектив исследования его противомикробной и антиоксидантной активности.

Ключевые слова: лук медвежий, высушенные листья, эфирное масло, метод хромато-масс-спектрометрии, компонентный состав

Черемша, или медвежий лук (*Allium ursinum* L., Liliaceae Juss. s. l.), – многолетнее травянистое растение, используемое на протяжении многих столетий в качестве съедобного и лекарственного.

В черемше обнаружены фенольные (флавоноиды, фенольные кислоты), терпеновые (компоненты эфирного масла, стероидные гликозиды) и серосодержащие (цистеин-сульфоксиды, аллил-полисульфиды) соединения, полисахариды, лецитины, жирные и аминокислоты [1]. Листья черемши также содержат хлорофиллы и каротиноиды, аскорбиновую кислоту и микроэлементы [2].

В традиционной медицине растение используется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в качестве антимикробного и противовоспалительного средства, стимулятора пищеварения, при заболеваниях дыхательных путей (простуда, бронхит). Растение также применяется в гомеопатии [3]. Некоторые этносы Кавказа ранней весной употребляют лук медвежий как противочинготное средство [4].

Научные исследования показали, что черемша может ингибировать активность 5-липоксигеназы и циклооксигеназы [5]. Ее биоактивные компоненты оказывают влияние на артериальное давление, уровень холестерина и состояние кровеносных сосудов, снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний [6]. У хлороформного извлечения из соцветий обнаружен цитотоксический эффект в отношении линий раковых клеток меланомы В16 и саркомы ХС [7]. Антиоксидантную активность из различных частей черемши связывают с наличием серосодержащих, фенольных соединений и антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутаза) [8]. А. Сопра-Janicijević с соавторами установили, что антиоксидантная

активность эфирного масла, полученного из высушенного сырья, выше ($13,5 \pm 0,64$ ммоль/г) в сравнении с образцом масла, полученного из свежего сырья ($2,04 \pm 0,28$ ммоль/г) [9]. По мнению некоторых авторов, серосодержащие компоненты черемши (аллицин и др.) защищают организм человека от окислительного стресса и инфекций, а флавоноиды обладают противовоспалительными свойствами, влияя на его иммунный статус [10,11].

Летучие вещества черемши (тиосульфиды и (поли)сульфиды), обуславливающие ее характерный запах, образуются в результате гидролиза (поли)сульфоксидов (например, S-алк(ен)ил-1-цистеина) при участии фермента аллииназы. Эти вещества в значительном разнообразии и количестве обнаруживаются в эфирном масле растения.

Антимикробные свойства эфирных масел вызывают значительный интерес ученых с точки зрения решения проблемы антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, а также для уменьшения неконтролируемого применения антибиотиков. Характеристики природных эфирных масел имеют значительную вариативность в пределах одного растительного вида: на них влияют географическое происхождение, время и места сбора, части растения, климат, способ экстракции и хранения эфирного масла [12].

Данных по химическому составу эфирного масла лука медвежьего, произрастающего на Северном Кавказе, в доступной нам литературе обнаружено не было.

Целью данного исследования являлось изучение химического состава эфирного масла (ЭФ) листьев лука медвежьего методом хромато-масс-спектрометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилось масло, полученное из листьев культивируемого лука медвежьего, заготовленных до начала цветения в 2023 г. на Северном Кавказе, в районе Кавказских Минеральных Вод, и высушенных на воздухе. Определение влаги в сырье проводили методом высушивания в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV издания. Количественное определение эфирного масла проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.5.3.0010.15 ГФ РФ XIV издания «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [13].

Высушенные листья *Allium ursinum* измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. Около 100,0 г измельченного сырья помещали в круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, наливали 300 мл воды. Колбу соединяли с паропроводной трубкой прибора, указанного в методе 2 ОФС 1.5.3.0010.15, и заполняли водой градуированную и сливную трубки прибора. Колбу с содержимым нагревали и кипятили с интенсивностью, при которой скорость стекания дистиллята составляла 60–65 капель в минуту в течение 3 часов. Через 5 минут после окончания перегонки открывали кран, постепенно спуская дистиллят, и измеряли объем эфирного масла в градуированной части трубки приемника».

Содержание эфирного масла в пересчете на сухое сырье определяли в массообъемных процентах [13].

Компонентный состав масла определяли методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Shimadzu GCMS-QP2010 Plus на колонке Supelco SLBTM – 5 ms (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм) в режиме «split». В качестве газа-носителя использовался гелий чистотой 99,9999% в режиме стабилизации потока скоростью 1 мл/мин. Температуру колонки поднимали от 60°C (выдержка 6 минут) до 150°C со скоростью 10°C/мин, далее до 250°C со скоростью 5°C/мин. Температура инжектора, интерфейса и детектора были 250°C. Ионизация электронным ударом с энергией электронов 70 эВ. Ток эмиссии катода 150 мкА, диапазон регистрируемых ионов с m/z 45–500. Идентификация компонентов проводилась с использованием библиотек масс-спектров NIST и FFNSC. 1 мкл разведенной в гексане пробы вводился в прибор с делением потока 1:40.

Расчет содержания каждого компонента (%) находили путем расчета каждого конкретного вещества от общего количества обнаруженных соединений (полуколичественный анализ). Для серии из трех повторностей вычисляли среднеарифметическое значение и отклонение [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание влаги в образце составило $8,44 \pm 0,07\%$. Содержание эфирного масла в пересчете на абсолютно сухое сырье составило $0,56 \pm 0,02$ об. %.

Как следует из данных **таблицы** основным компонентом эфирного масла является диаллил

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА ЛИСТЬЕВ ЛУКА МЕДВЕЖЬЕГО

Номер	Соединение	Время удерживания, мин.	Содержание, %
1.	Гекс-3Z-енол	5,89±0,10	1,17±0,02
2.	1,3-Дитиан	7,89±0,14	7,70±0,14
3.	Метилпропилдисульфид	8,33±10,15	0,32±0,01
4.	Метил-2-пропенилдисульфид	8,54±0,16	0,45±0,01
5.	Не идентифицировано	9,06±0,18	6,45±0,13
6.	Диметилтрисульфид	9,41±0,19	1,81±0,38
7.	3-Гексен-1-ол, ацетат (Z)	10,23±0,20	0,52±0,01
8.	Бутилпропенил сульфид	11,65±0,26	0,21±0,01
9.	Диаллил дисульфид	12,01±0,19	15,21±0,25
10.	Гептен 6-метил-, 4,5-дитиа	12,27±0,20	2,95±0,05
11.	Не идентифицировано	12,40±0,26	6,32±0,13
12.	Не идентифицировано	12,473±0,21	1,44±0,02
13.	Гептен 6-метил-, 4,5-дитиа	12,70±0,33	0,14±0,29
14.	Дисульфид, метил (метилтио) метил	12,96±0,29	0,79±0,02
15.	Аллилметил трисульфид	13,10±0,20	12,61±0,19
16.	Не идентифицировано	13,42±0,24	0,39±0,01
17.	Не идентифицировано	13,67±0,31	0,54±0,01
18.	Не идентифицировано	14,15±0,26	2,19±0,15
19.	Не идентифицировано	14,39±0,25	7,72±0,10
20.	3-Винил-1,2-дитиацклогекс-5-ен	14,57±0,25	3,62±0,06
21.	Метан (метилсульфинил)	15,83±0,27	2,47±0,04
22.	Аллитридин (диаллил трисульфид)	15,93±0,28	1,50±0,03
23.	Не идентифицировано	16,14±0,29	1,02±0,02
24.	Не идентифицировано	16,31±0,32	0,62±0,01
25.	Не идентифицировано	16,35±0,35	0,38±0,35
26.	Не идентифицировано	17,01±0,37	0,27±0,01
27.	Не идентифицировано	17,30±0,32	4,19±0,08
28.	1,3-Дитиол-2-тион	17,43±0,38	0,58±0,01
29.	Дисульфид (1-(метилтио) пропил-, 1-пропенил-)	17,81±0,35	0,80±0,02
30.	2-гидрокси-3-метокси-янтарная кислота, диметилловый эфир	18,07±0,42	0,38±0,01
31.	Миристицин	19,61±0,37	1,97±0,04
32.	Тетрасульфид (диаллил-)	20,15±0,39	0,63±0,01

Окончание таблицы

Номер	Соединение	Время удерживания, мин.	Содержание, %
33.	Бисаболол оксид В (альфа-)	22,19±0,44	0,44±0,01
34.	Гексатиепан	23,94±0,46	0,52±0,01
35.	Тетрадеканоат (изопропил-)	25,13±0,53	0,52±0,01
36.	<i>n</i> -Гептадеканол-1	26,27±0,70	0,27±0,01
37.	Октадеканал	28,88±0,75	0,35±0,01
38.	Циклическая восьмиатомная сера	30,05±0,54	2,27±0,04
39.	Пентакозан (<i>n</i> -)	30,28±0,77	0,31±0,01
40.	Фитол	30,48±0,52	5,49±0,09

дисульфид (15,21%), что согласуется с результатами исследований других авторов [14]. Из 16 идентифицированных серосодержащих соединений в наибольшем количестве обнаружены диаллил дисульфид (15,21%); аллилметил трисульфид (12,61%); 1,3-дитиан (7,70%).

Исследователи из Сербии определили в качестве преобладающих в эфирном масле черемши дисульфиды, трисульфиды и тетрасульфиды [15]. Ди-2-пропенилдисульфид (24,8%), (Е)-1-пропенилдисульфид (16,65%), ди-2-пропенилтрисульфид (16,48%) и метил-2-пропенилтрисульфид (14,16%) идентифицированы в качестве основных летучих соединений в листьях *A. ursinum*. Как следует из результатов данного исследования, преобладающими компонентами в исследуемом эфирном масле являются дисульфиды и трисульфиды.

А. Ivanova с соавторами исследовали летучие компоненты свежих цветков и листьев одного и того же растения черемши болгарского происхождения методом ГХ-МС. Среди кислородсодержащих соединений в цветках были обнаружены 3-гидрокси-2-бутанон и 1-деценаль, а в листьях — 2-гексеналь, 2-гексенол, 1-тетрадеканаль, 1-гексадеканаль, 1-октадеценол, фитол и его изомер. Суммарное содержание сероорганических соединений колебалось от 52,1% до 68,7%, причем в цветках оно было выше. Самым распространенным летучим веществом в цветках был (Е) метил-2-пропенилдисульфид (11,1%), за ним следовали метил-2-пропенилтрисульфид (10,6%), диметилтрисульфид (9,7%), 3,4-дигидро-3-винил-1,2-дитиин (6,0%) и 2-винил-4Н-1,3-дитиин (5,0%). Наиболее распространенным летучим веществом в листьях был метил-2-пропенилтрисульфид (7,1%), за ним

следовал ди-2-пропенилдисульфид (6,0%). Среди 17 и 18 соединений серы, выявленных в цветках и листьях *A. ursinum* соответственно, 2-пропентиол, пропиленсульфид, 2-винил-1,3-дитиин, 3,4-дигидро-3-винил-1, 2-дитиин и ди-2-пропилтрисульфид впервые обнаружены у *A. ursinum* [16]. По данным **таблицы**, в эфирном масле исследуемого сырья содержание метил-2-пропенил-дисульфида составило 0,45%.

В образцах из Польши обнаружены метил-2-пропенилдисульфид (16,05%) и диметилтрисульфид (12,07%) (экотип Roztocze); фитол (17,03%) и *n*-гексановая кислота (16,57%) (экотип Дукла); фитолацетат (16,40%) и (Е) — В-ионон (13,33%) (экотип Бещады) [17]. В исследуемом в данной работе эфирном масле содержание диметилтрисульфида составило 1,81%, а фитола — 5,49%.

Одной из целей исследования лука медвежьего из Сливенской области Болгарии было изучение компонентов эфирного масла [18]. Выход масла составил 0,37%, а основными его компонентами оказались дисульфиды (44%), трисульфиды (41%) и тетрасульфиды (5%). В масле преобладали соединения серы (аллилполисульфиды).

Согласно данным Т.К. Kovačević с соавторами, основной профиль летучих компонентов лукович растения составляли 28 (поли)сульфидов, а его листьев — 18 (поли)сульфидов [19]. Сравнивая результаты собственных исследований с ранее опубликованными данными, авторы приходят к выводу, что качественный состав и количественное содержание отдельных соединений в эфирном масле черемши зависят от типа почвы, географического положения и части используемого растения. Это предположение подтверждается результатами представленных в работе исследований и данными других авторов [19].

ВЫВОДЫ

Впервые получено эфирное масло из листьев лука медвежьего, произрастающего в районе Кавказских Минеральных Вод, в количестве $0,56 \pm 0,02$ об. %. Установлены качественный состав и полуколичественное содержание его компонентов. Проведенные исследования позволили установить профиль эфирного масла в изучаемом растительном материале, в котором преобладают серосодержащие соединения. Результаты работы показали целесообразность дальнейшего изучения противомикробных и антиоксидантных свойств эфирного масла листьев лука медвежьего с точки зрения разработки новых лечебных и профилактических средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sobolewska D., Podolak I., Makowska-Wąs J. (2015). *Allium ursinum*: botanical, phytochemical and pharmacological overview // *Phytochem. Rev.*, 14, 81–97.
2. Krivokapic M., Bradic J., Petkovic A., Popovic M. (2018). *Phytochemical and pharmacological properties of Allium ursinum* // *Experimental and Applied Biomedical Research (EABR)*, 22(4), 357–362.
3. Piatkowska E., Kopec A., Leszczynska T. *Basic chemical composition, content of micro and macro elements and antioxidant activity of different varieties of garlic's leaves polish origin* // *ZYWNOSC – Nauka Technol. Jakosc* 2015, 98, 181–192.
4. Lachowicz S., Oszmianski J., Wisniewski R. *Determination of triterpenoids, carotenoids, chlorophylls, and antioxidant capacity in Allium ursinum L. at different times of harvesting and anatomical parts* // *Eur. Food Res. Technol.* 2018, 244, 1269–1280.
5. Boericke W. *New Manual of Homoeopathic Materia Medica and Repertory* // B. Jain Publishers, 2002.
6. Aliev A.M., Murtazaliev R.A., Vagabova F.A., Guseynova Z.Z., Ramazanov B.A., Islamova F.I.,... Bussmann R.W. (2023). *Ethnobotany of Dagestan* // *Ethnobotany Research and Applications*, 26, 1–63.
7. Sendl A., Elbl G., Steinke B. et al. (1992). *Comparative pharmacological investigations of Allium ursinum and Allium sativum* // *Planta Med.* 58, 1–7.
8. Rankovic M., Krivokapic M., Bradic J., Petkovic A., Zivkovic V., Sretenovic J., Jeremic N., Bolevich S., Kartashova M., Jeremic J. et al. *New Insight Into the Cardioprotective Effects of Allium ursinum L. Extract against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury* // *Front. Physiol.* 2021, 12, 690696.
9. Sobolewska D., Galanty A., Michalik M. (2012). *Preliminary evaluation of cytotoxic activity of Allium ursinum extracts* // *Czas. Aptek.* 12, 41–44.
10. Stajner D., Popović B.M., Canadanović-Brunet J. et al. (2008). *Antioxidant and scavenger activities of Allium ursinum* // *Fitoterapia.* 79, 303–5.
11. Copra-Janicijevic A., Muradic S., Huseinovic S., Tahirovic I., Toromanovic J., Sapcanin A., Sofic E. (2008). *Isolation of essential oils of Allium ursinum L. from Bosnia* // *Planta Medica*, 74(09). P142. <https://doi.org/s-0028-1084950>.
12. Stupar A., Vidović S., Vladić J., Radusin T., Mišan A. *A Sustainable Approach for Enhancing Stability and Bioactivity of Allium ursinum Extract for Food Additive Applications* // *Separations.* 2024, 11, 81.
13. Stupar A., Kevrešan Ž., Bajić A., Tomić J., Radusin T., Travičić V., Mastilović J. (2024). *Enhanced Preservation of Bioactives in Wild Garlic (Allium ursinum L.) through Advanced Primary Processing* // *Horticulturae*, 10 (4), 316. <https://doi.org/10.3390/horticulturae10040316>.
14. Пухов А.А. Эфирные масла с антимикробными и противовирусными свойствами для медицинской практики // *Поликлиника.* 2022; (1): 76–79. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/202201/76-79.pdf>.
15. Государственная фармакопея РФ XIV издания. – Москва, 2018. URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
16. Keusgen M. *Health and Alliums in Allium Crop Science: Recent Advances*; Rabinowitch H.D., Currah L., Eds.; CAB International: Wallingford, Oxon, U. K., 2002; pp. 357–378.
17. Schmitt B., Schulz H., Storsberg J., Keusgen M. (2005). *Chemical characterization of Allium ursinum L. depending on harvesting time* // *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(18), 7288–7294.
18. Godevac D., Vujisic L., Mojovic M., Ignjatovic A., Spasojevic I., Vajs V. (2008) *Evaluation of antioxidant capacity of Allium ursinum L. volatile oil and its effect on membrane fluidity* // *Food Chemistry*, 107, 1692–1700.
19. Ivanova A., Mikhova B., Najdenski H., Tsvetkova I., Kostova I. (2009). *Chemical composition and antimicrobial activity of wild garlic Allium ursinum of Bulgarian origin* // *Natural product communications*, 4(8), 1934578X0900400808.

20. Blazewicz-Wozniak M., Kesik T., Michowska A.E. 2011. Flowering of bear garlic (*Allium ursinum* L.) cultivated in the field at varied nitrogen nutrition and mulching // *Acta Sci. Pol. - Hortorum Cultus*, 10(3): 133–144.
21. Popova A., Mihaylova D., Alexieva I. (2018). GC-MS chemical composition of volatile oil and mineral element content of *Allium ursinum* and *Nectaroscordum siculum* // *Pak.J. Bot*, 50(6), 2351–2354.
22. Kovačević T.K., Major N., Franić M., Perković J., Ban D., Goreta Ban S. (2024). Volatile compounds profile comparison between leaves and bulbs of *Allium ursinum* L. // *Acta Hortic*. 1398, 73–82. DOI: 10.17660/ActaHortic.2024.1398.10.

ANALYSIS OF THE COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL FROM THE LEAVES OF *ALLIUM URSINUM* L., GROWING IN THE NORTH CAUCASUS

A.Yu. Ayrapetova¹, A.M. Aliev², D.A. Konovalov¹

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia

² Mountain Botanical Garden, Dagestan Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia

Bear onion (ramson) is a plant that has a wide range of pharmacological activity due to the presence of a uniquely diverse composition of biologically active components, the main ones of which are essential oil compounds. We studied the chemical composition of the essential oil obtained from the leaves of the bear onion, growing in the Stavropol region in an amount of 0.96 vol. %. Using chromatography – mass spectrometry, 40 oil components were detected, the predominant ones being disulfides and trisulfides. A comparative analysis of our own research with previously published data shows that the qualitative composition and quantitative content of individual compounds in wild garlic essential oil varies depending on the type of soil, geographical location and part of the plant used. This leads to the need to study the essential oil of other parts of the bear's onion growing in this region and the prospects for studying its antimicrobial and antioxidant activity.

Keywords: bear onion, dried leaves, essential oil, chromatography-mass spectrometry method, component composition

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.95.38.002>

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ВЭЖХ-МС АНАЛИЗА ВИТАМИНА D В СОСТАВЕ РЫБЬЕГО ЖИРА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В.В. Лопатин, кафедра Химии Института Фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

vasilii_rabota@mail.ru

А.Н. Фетисова, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры Химии Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет)

doctor.fan01@gmail.com

В современном мире рыбий жир используется как в лечебных, так и в профилактических целях. Рыбий жир находит свое широкое применение ввиду содержания большого количества биологически активных компонентов, в частности витаминов группы D. Однако, несмотря на разнообразие товаров рыбьего жира и современных требований к пищевому рыбьему жиру, оценка качества субстанции не является унифицированной и требует новых современных методов. Целью данной работы являлась валидация новой разработанной методики качественного и количественного определения витамина D на примере содержания в образцах препаратов «рыбий жир для внутреннего применения» и «рыбий жир Тева». В результате качественного анализа удалось установить, что в образцах содержится только витамин D₃. Витамин D₂ обнаружен не был. Количественный анализ показал, что концентрация витамина D₃ в образцах рыбьего жира отечественного производства находится в диапазоне 0,73–0,97 мкг/мл (29,2–38,8 МЕ). В образцах рыбьего жира Тева содержание находится в диапазоне 2,02–2,56 мкг/мл (80,8–102,4 МЕ). В результате качественного анализа, согласно методике ГФ XIV издания, также удалось установить только наличие витамина D₃. Его содержание в образцах рыбьего жира отечественного производства составляет от 0,690 мг/мл до 0,915 мг/мл (27,6–36,6 МЕ), в то время как содержание в образцах рыбьего жира зарубежного производителя – от 1,95 мкг/мл до 2,40 мкг/мл (78,0–96,0 МЕ). Разработанная методика анализа качественного и количественного содержания холекальциферола (витамина D₃) на основе комбинации ВЭЖХ-МС обладает высокой точностью выполнения и более быстрой пробоподготовкой.

Ключевые слова: валидация, рыбий жир, витамин D, ВЭЖХ, холекальциферол

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке имеется широкий ассортимент рыбьего жира, применяемого в медицинских целях для профилактики гиповитаминозов А и D, а также БАД, содержащих рыбий жир, являющийся источником ПНЖК и витаминов А, D, Е. Основной ассортимент представлен лекарственными формами для внутреннего применения – капсулы и масло для приема внутрь. Несмотря на разнообразие товаров рыбьего жира и современных требований к пищевому рыбьему жиру, оценка качества субстанции не является унифицированной и требует новых современных методов [1]. Общепринятые методики анализа жирорастворимых витаминов в жиросодержащих лекарственных препаратах, пищевых продуктах и БАД к пище чаще всего предусматривают гидролиз (омыление) проб с последующим анализом методами спектрофотометрии или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [2–7]. К числу их недостатков относят длительность и трудоемкость выполнения, а также сравнительно высокие погрешности получаемых результатов (на уровне 10–15% и выше) [7–8]. По мнению ряда авторов, к проблемам этой группы методик относится необходимость их валидации для разных типов объектов (в обсуждаемом случае для рыбьего жира и продуктов на его основе), а также аспект, связанный с существованием витаминов в различных формах, например D₂ и D₃ для витамина D. В ряде случаев методики предусматривают анализ только одной формы; их разделение затруднительно, и необходимы дополнительные стадии очистки (усугубляющие перечисленные недостатки) или применение более селективных способов детектирования (например, масс-спектрометрического, МС). О низкой воспроизводимости свидетельствуют, например, данные [6]: по результатам анализа витамина D

в 5 контрольных пищевых объектах в 6 различных лабораториях относительное стандартное отклонение результатов (RSD, %) составило 35–50%, а по данным [8], допустимые внутрилабораторные расхождения результатов измерений для методик анализа жирорастворимых витаминов находятся на уровне 20–35%, межлабораторные – на уровне 30–55%.

Цель данной работы – валидация новой методики качественного и количественного определения витамина D на примере содержания в образцах препаратов «рыбий жир для внутреннего применения» и «рыбий жир Тева».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись образцы лекарственных препаратов рыбьего жира разных серий (обобщенные результаты представлены далее как серии А и В) российского производства ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» и разных серий производства «Тева Фармасьютикал Воркс Прайвэт Лимитед Компани» (Венгрия) (обобщенные результаты представлены далее как серии С и D). Лекарственная форма препарата рыбьего жира отечественного производства – масло для приема внутрь, представляющее собой прозрачную маслянистую жидкость от светло-желтого до желтого цвета со специфическим непрогорклым запахом. Лекарственная форма препарата рыбьего жира производства Тева – мягкие желатиновые капсулы, заполненные желтоватой прозрачной, без видимых частиц,

маслянистой жидкостью с характерным запахом. Анализ проводили *методом ВЭЖХ-МС* со следующей новой разработанной *пробоподготовкой*: исследуемый образец рыбьего жира, точная навеска около 0,5 г, смешивали с внутренним стандартом (эргокальциферол) и 15 мл 39% этанольного раствора гидроксида калия. Затем смесь нагревали при 60°C в течение 40 минут. Далее переносили содержимое в делительную воронку и промывали 60 мл гексана. Встряхивали в течение 90 секунд. Удаляли слой воды и промывали еще два раза водой по 15 мл. Гексан пропускали через сульфат натрия, выпаривали досуха и растворяли в 10 мл метанола. Фильтровали через тефлонный мембранный фильтр 0,02 мкм. *Приборная база*: хроматограф фирмы Agilent LC QQQ 6460 (США) с масс-селективным детектором Agilent LC QQQ (Model K6460). Определение содержания витамина D₃ проводилось также согласно описанному в ФС.3.7.0001.18 Государственной фармакопеи XIV издания «Печени рыб масло жирное» методикам. Полученные масс-спектры считали идентифицированными при совпадении с библиотечными масс-спектрами Wiley MS (коэффициент подобия >90%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования качественного и количественного содержания витамина D₃ (холекальциферола) в образцах серии А и В лекарственного препарата рыбьего жира отечественного производства представлены на **рис. 1** и **2**. Из сравнения

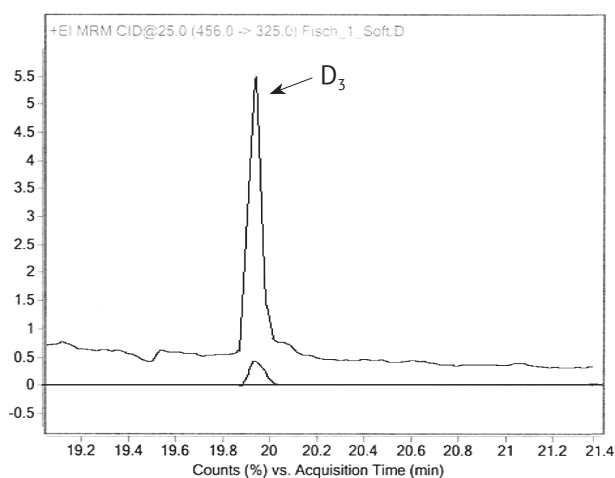


РИС. 1. Хроматограмма раствора холекальциферола в гексане образцов серии А. Время удерживания (минут): 19,9 – время удерживания витамина D₃

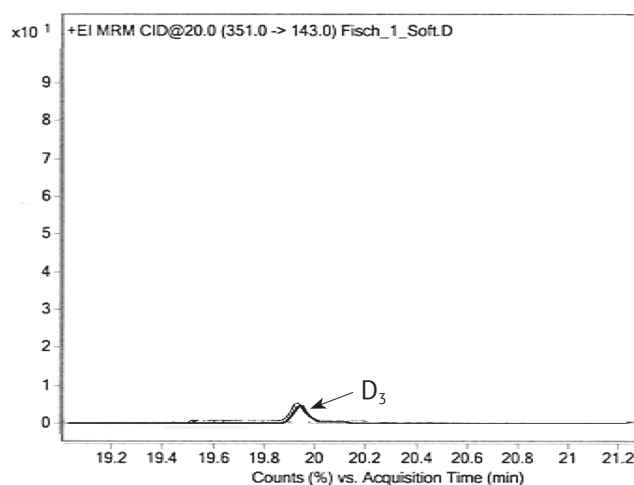


РИС. 2. Хроматограмма раствора холекальциферола в гексане образцов серии В. Время удерживания (минут): 19,9 – время удерживания витамина D₃

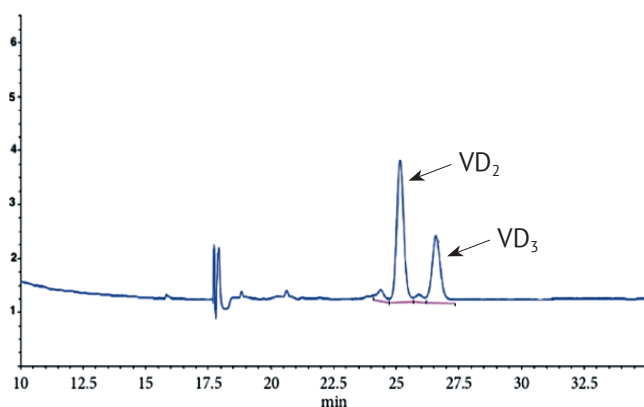


РИС. 3. Хроматограмма раствора холекальциферола в гексане образцов серии С. Время удерживания (минут): 26,6 – время удерживания холекальциферола

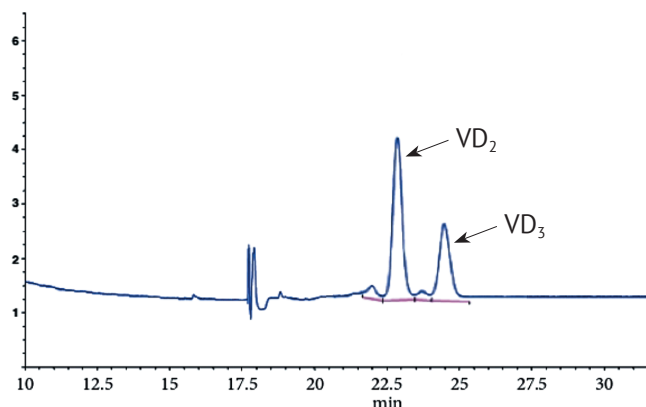


РИС. 4. Хроматограмма раствора холекальциферола в гексане образцов серии D. Время удерживания (минут): 24,6 – время удерживания холекальциферола

хроматограмм следует, что число пиков в образце серии А совпадает с числом пиков образцов серии В. Это означает, что образцы двух серий не отличаются по своему составу.

На **рис. 3** и **4** приведены хроматограммы качественного определения холекальциферола в лекарственном препарате рыбьего жира производства Тева образцов серии С и D. Из сравнения хроматограмм следует, что число пиков в образце серии С совпадает с числом пиков образцов серии

D. Следовательно, образцы двух серий не отличаются по своему составу. Качественный анализ образцов всех 4-х серий показал, что исходно в образцах содержится только витамин D₃, витамин D₂ обнаружен не был.

Результаты сопоставительного статистического анализа содержания витамина D₃ в образцах рыбьего жира очищенного для внутреннего применения и рыбьего жира производства Тева представлены в **табл. 1**. Количественный анализ

Таблица 1

СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D₃ В ОБРАЗЦАХ РЫБЬЕГО ЖИРА ОЧИЩЕННОГО ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ СЕРИЙ А И В И РЫБЬЕГО ЖИРА ТЕВА СЕРИЙ С И D

№ опыта	Содержание витамина D ₃ , мкг/мл (серия А)	Содержание витамина D ₃ , мкг/мл (серия В)	Содержание витамина D ₃ , мкг/мл (серия С)	Содержание витамина D ₃ , мкг/мл (серия D)
1	0,973	0,729	2,21	2,02
2	0,971	0,732	2,34	2,15
3	0,966	0,731	2,42	2,2
4	0,969	0,727	2,47	2,32
5	0,971	0,729	2,56	2,37
Метрологические характеристики (P=0,95, n=5)			Метрологические характеристики (P=0,95, n=5)	
$\bar{x}$	0,970	0,730	2,4	2,21
S	0,0273	0,0199	0,0112	0,009
S ²	0,0007	0,0004	0,0001	0,00008
$\Delta\bar{x}$	0,034	0,025	0,009	0,008
$\epsilon, \%$	3,5	3,4	0,4	0,3

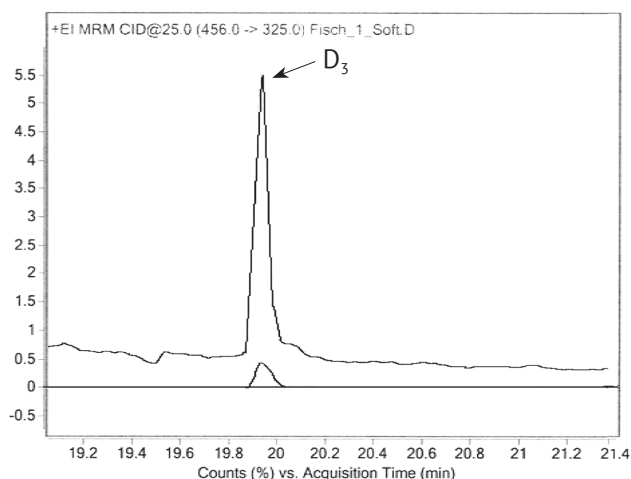


РИС. 5. Хроматограмма раствора витамина D_3 в гексане образцов препарата «рыбий жир очищенный для внутреннего применения». Время удерживания (мин): 19,9 – время удерживания холекальциферола

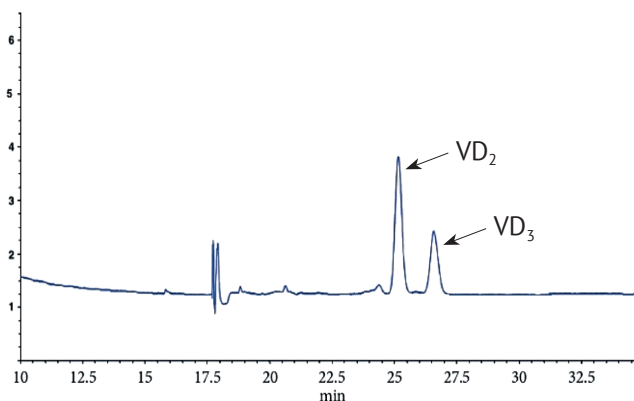


РИС. 6. Хроматограмма раствора витамина D_3 в гексане образцов препарата «рыбий жир Тева». Время удерживания (мин): 26,6 – время удерживания холекальциферола

показал, что концентрация витамина D_3 в образцах рыбьего жира отечественного производства находится в диапазоне 0,73–0,97 мкг/мл (29,2–38,8 МЕ), а в образцах рыбьего жира Тева – в диапазоне 2,02–2,56 мкг/мл (80,8–102,4 МЕ).

Определение содержания холекальциферола проводилось также согласно описанным в ФС.3.7.0001.18 Государственной фармакопеи XIV издания «Печени рыб масло жирное» методикам [2]. В результате анализа удалось установить, что содержание холекальциферола составляет от 0,690 мг/мл до 0,915 мг/мл (27,6–36,6 МЕ) в образцах рыбьего жира отечественного производства, а то время как содержание в образцах зарубежного производителя составляет от 1,95 мкг/мл до 2,40 мкг/мл (78,0–96,0 МЕ).

ВАЛИДАЦИЯ ВЭЖХ-МС МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА В ОБРАЗЦАХ ПРЕПАРАТОВ «РЫБИЙ ЖИР ОЧИЩЕННЫЙ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ» И «РЫБИЙ ЖИР ТЕВА»

Валидация проводилась на примере содержания холекальциферола (рис. 5–6) как компонента препарата «рыбий жир очищенный для внутреннего применения» с наибольшим содержанием в анализируемой пробе.

Специфичность

При определении специфичности установлено, что пики других компонентов не мешают идентификации витамина D_3 . Критерии пригодности хро-

Таблица 2

КРИТЕРИИ ПРИГОДНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ВЫПОЛНЕНИЯ (ОБРАЗЦЫ СЕРИЙ А И В)

Критерии пригодности	Полученный результат
Пики других компонентов не мешают определению основного вещества	Соответствуют
На хроматограмме испытуемого раствора разрешение пика холекальциферола с любым другим пиком примеси в пробе должно быть более 1,5	Соответствует R_s (вит. D_3 /соп.в-ва) = 6,5
Число теоретических тарелок по пику холекальциферола	609293
Коэффициент асимметрии пика холекальциферола $T_{0,05}$	$T_{0,05} = 3,75$
RSD площади пика холекальциферола, рассчитанное по 5 экспериментальным хроматограммам	7,24%

КРИТЕРИИ ПРИГОДНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ВЫПОЛНЕНИЯ (ОБРАЗЦЫ СЕРИЙ С И D)

Критерии пригодности	Полученный результат
Пики других компонентов не мешают определению основного вещества	Соответствуют
На хроматограмме испытуемого раствора разрешение пика холекальциферола с любым другим пиком примеси в пробе должно быть более 1,5	Соответствует R_s (вит. D ₃ /соп.в-ва) = 1,92
Число теоретических тарелок по пику холекальциферола	17689
Коэффициент асимметрии пика холекальциферола $T_{0,05}$	1,16
RSD площади пика холекальциферола, рассчитанное по 3 экспериментальным хроматограммам	6,15%

матографической системы и экспериментальные результаты проверки их выполнения подтверждают, что показатели соответствуют такому параметру валидации, как специфичность (табл. 2–3).

Линейность

В 10 испытуемых образцах рыбьего жира отечественного производства и 6 образцах рыбьего жира производства Тева в выбранном диапазоне концентрации соотношение между площадями пиков опытных образцов прямо пропорционально содержанию в них витамина D₃ (рис. 7–8).

Прецизионность

Прецизионность оценивалась по характеристике повторяемости, промежуточной прецизионности

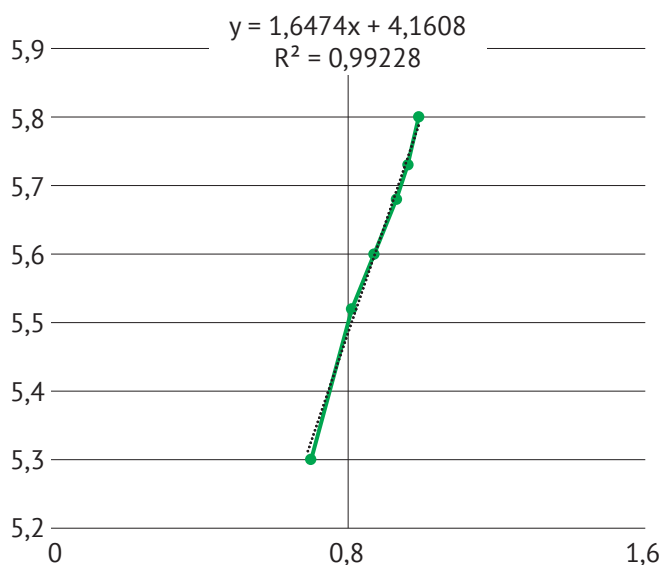


РИС. 7. Линейная зависимость содержания холекальциферола от высоты пиков на хроматограммах в образцах рыбьего жира отечественного производства

и дисперсии. Промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность оценивалась путем определения содержания холекальциферола в исследуемых образцах препарата на двух разных приборах в разные дни. Результаты приведены в табл. 4–5.

Из полученных расчетных и экспериментальных данных следует, что дисперсии двух определений имеют незначительные отличия, следовательно, опытные данные сравнимы и методика достоверна. Доказано, что различие дисперсий не может быть признано значимым, методика воспроизводима, а результаты испытаний различаются незначительно.

В результате проведения анализа установлено, что разработанная методика не только более чувствительная, позволяя точнее определять со-

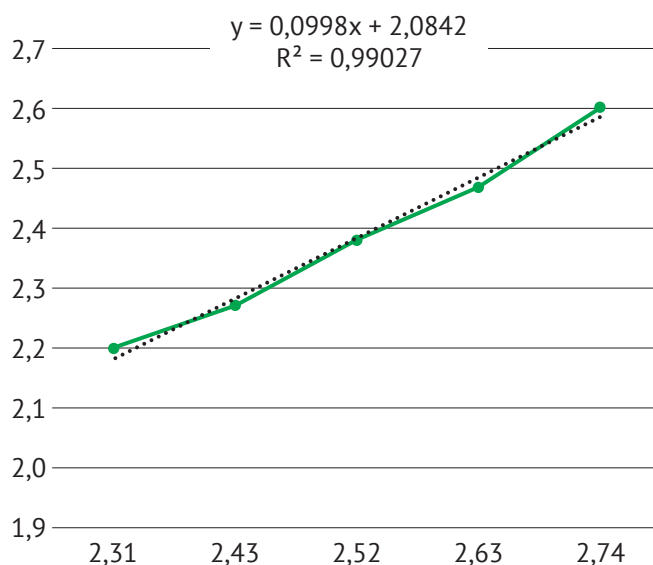


РИС. 8. Линейная зависимость содержания холекальциферола от высоты пиков на хроматограммах в образцах рыбьего жира производства Тева

Таблица 4

**СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ
(ПРЕПАРАТ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА)**

Статистические характеристики		Результаты	
		Прибор 1	Прибор 2
Содержание холекальциферола	Наименьшее значение, %	0,89	0,62
	Наибольшее значение, %	1,05	0,85
	Среднее значение, %	0,97	0,73
Стандартное отклонение		0,0206	0,0161
Коэффициент вариации, %		2,1	2,2
Доверительный интервал (при $P=95\%$)		0,97 $\pm$ 0,03	0,73 $\pm$ 0,02
Относительная ошибка отдельного значения		3,0%	2,7%

держание холекальциферола, но и более простая в исполнении, не требует специального оборудования по сравнению с фармакопейной методикой. В частности, в фармакопейной методике необходимо использование водяной бани с обратным холодильником и ротационного испарителя, а также применение атмосферы с инертным газом при пробоподготовке к анализу холекальциферола.

ВЫВОДЫ

Разработанная методика анализа качественного и количественного содержания холекальциферола на основе комбинации ВЭЖХ-МС обладает высокой точностью выполнения, простотой

и более быстрой пробоподготовкой. Исследование может стать отправной точкой для дальнейшего анализа холекальциферола в образцах рыбьего жира российского производства с целью выявления более оптимальных и точных методов качественного и количественного анализа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Косман В.М. Сравнительный анализ требований к качеству рыбьего жира для пищевого и медицинского применения / В.М. Косман, Д.В. Демченко, О.Н. Пожарицкая, А.Н. Шиков, В.Г. Макаров // Вопросы питания. – 2016. – №6. – С. 110–117.

Таблица 5

**СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ
(ПРЕПАРАТ ПРОИЗВОДСТВА ТЕВА)**

Статистические характеристики		Результаты	
		Прибор 1	Прибор 2
Содержание холекальциферола	Наименьшее значение, %	2,24	2,04
	Наибольшее значение, %	2,45	2,22
	Среднее значение, %	2,35	2,14
Стандартное отклонение		0,0112	0,0086
Коэффициент вариации, %		0,5	0,4
Доверительный интервал (при $P=95\%$)		2,35 $\pm$ 0,009	2,14 $\pm$ 0,008
Относительная ошибка отдельного значения		0,4%	0,3%

2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания: Том 4. — Москва, 2018. — URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 11.12.2024).
3. *European Pharmacopoeia*. 8th ed. / *European Pharmacopoeia Commission, Council of Europe*. — Strasbourg: EDQM, 2014.
4. *USP 38/NF33 The United States Pharmacopeia. The National Formulary / United States Pharmacopoeial Convention*. — Rockville, MD, 2014.
5. Blake C.J. Committee on food nutrition // *J. AOAC Int.* 2007. Vol. 90. P. 18B–21B.
6. *Руководство по методам анализа качества и безопасности пищевых продуктов* / Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. — М.: Брандес-Медицина, 1998. — 340 с.
7. *Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище*. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. — 240 с.
8. Byrdwell W.C., DeVries J., Exler J. et al. Analyzing vitamin D in foods and supplements: methodologic challenges // *Am.J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88. P. 554S–557S.

VALIDATION OF THE HPLC–MS ANALYSIS OF VITAMIN D IN FISH OIL FOR MEDICAL USE

V.V. Lopatin, A.N. Fetisova

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

In the modern world, fish oil is used both for therapeutic and prophylactic purposes. Fish oil is widely used due to the content of a large number of biologically active components, in particular vitamins of group D. However, despite the variety of fish oil products and modern requirements for food fish oil, the assessment of the quality of the substance is not unified and requires new modern methods. The purpose of this work is to validate the newly developed method for the qualitative and quantitative determination of Vitamin D using the example of the content in samples of the drug “fish oil for internal use” and “fish oil — Teva”. As a result of the qualitative analysis, it was possible to establish that the samples contain only Vitamin D3. Vitamin D2 was not detected. Quantitative analysis showed that the concentration of Vitamin D3 in samples of domestically produced fish oil is in the range of 0.73 µg / ml – 0.97 µg / ml (from 29.2 IU to 38.8 IU). In samples of fish oil — Teva, the content varies in the range of 2.02 µg / ml – 2.56 µg / ml (from 80.8 IU to 102.4 IU). As a result of qualitative analysis, according to the methodology of the State Pharmacopoeia of the XIV edition, it was also possible to establish only the presence of vitamin D3, but its content in samples of fish oil of domestic production ranges from 0.690 mg / ml to 0.915 mg / ml (from 27.6 IU to 36.6 IU), while the content of a foreign manufacturer ranges from 1.95 µg / ml to 2.40 µg / ml (from 78.0 IU to 96.0 IU). The developed method for analyzing the qualitative and quantitative content of cholecalciferol (Vitamin D3) based on a combination of HPLC–MS has a high accuracy of execution and faster sample preparation.

Keywords: fish oil, quantitative analysis, cholecalciferol, HPLC–MS analysis, validation.

УДК 535.243;547.7

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.27.99.003>

СИНТЕЗ И АНАЛИЗ НОВОГО ДИГИДРОКСИФЕНИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИН-4(1H)-ОНА, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

И.П. Кодониди, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск

kodonidiip@mail.ru

А.Ю. Айрапетова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск

asyapgfa@mail.ru

А.С. Чиряпкин, канд. фарм. наук, преподаватель кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск

alexey.chiriapkin@yandex.ru

Е.А. Масловская, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск

maslovskaya.ek@yandex.ru

С.Л. Аджиахметова, канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставропольский край, г. Пятигорск

similla503@mail.ru

Создание новых биологически активных веществ, обладающих противовоспалительной активностью в сочетании с антигипоксическим эффектом, позволит расширить номенклатуру отечественных лекарственных средств для лечения широкого ряда заболеваний с воспалительной симптоматикой. В качестве объекта исследования выбран синтезированный 1-[2-(3,4-дигидроксифенил)этил]-2,6-диметил-5-фенил-1H-пиримидин-4-он (III), который является производным пиримидин-4(1H)-она. Посредством квантовохимического расчета дипольного момента исходного N-ацил-β-кетоамида определено направление атаки нейтрального нуклеофила, приводящее к формированию дигидроксифенильного производного пиримидин-4(1H)-она, а также обосновано использование ацетата натрия в качестве депротанирующего агента для нуклеофильной атаки. В работе выбраны и теоретически обоснованы оптимальные условия качественного определения вещества с помощью цветных характерных химических реакций на функциональные группы, которые доказывают

наличие в анализируемой структуре третичного азота и фенольных гидроксильных групп. В УФ-спектре поглощения спиртового раствора III наблюдается характерный максимум поглощения в области 258 нм, что позволяет осуществлять его количественное определение спектрофотометрическим методом анализа. По уравнению градуировочного графика рассчитано количественное содержание соединения спектрофотометрическим методом анализа и проведена валидационная оценка методики, которая соответствует требованиям ОФС.1.1.0012. «Валидация аналитических методик» по следующим критериям: линейность, прецизионность, правильность. Результаты определения количественного содержания 2-бензоиламино-N- [2-(3,4-дигидроксифенил) этил] бензамида в субстанции III составляет 99,85%.

Ключевые слова: пиримидин-4(1H)-она, противовоспалительная активность, качественный и количественный анализ, дипольный момент, N-ацил-β-кетоамид, спектрофотометрия, валидация

В настоящее время стремительно увеличивается число заболеваний у людей с опорно-двигательным аппаратом. Наиболее частым среди них является остеоартроз [1,2]. По данным ВОЗ, это самое распространенное заболевание суставов, которым страдает каждый десятый житель планеты [2]. В группе риска находятся люди с нарушением обмена веществ и пожилые люди. Терапия остеоартроза симптоматическая, и в основном пациенты получают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые реализуют фармакологический эффект через ингибирование циклооксигеназы [3]. Однако длительный прием этих препаратов сопровождается выраженными побочными эффектами, которые представляют угрозу здоровью [4]. Поэтому поиск новых лекарственных средств противовоспалительного действия с отсутствием нежелательных побочных эффектов — актуальная задача современной фармацевтической науки.

Наиболее перспективным в этом направлении является молекулярное конструирование биологически активных веществ (БАВ) на основе эндогенных веществ. Такие структуры имеют наиболее безопасные пути метаболизма, так как они родственны организму. Производные пиримидин-4(1H)-она схожи по структуре с урацилом, а дигидроксифенильный фрагмент формируется взаимодействием N-ацил-β-кетоамида с дофамином, который относится к нейромедиаторам [5]. Благодаря структурной близости соединений данного ряда с эндогенными азотистыми основаниями они обладают низкой токсичностью, что позволяет расширить возможности молекулярного конструирования новых БАВ производных пиримидин-4(1H)-она. Предварительные фармакологические исследования подтвердили ранее осуществленное компьютерное моделирование и выявили противовоспалительную активность нового производного пиримидин-4(1H)-она, которая соизмерима с широко применяемым препаратом «Диклофенак» [6].

Цель исследования — разработка методик качественного и количественного анализа нового дигидроксифенильного производного пиримидин-4(1H)-она для контроля степени чистоты БАВ, что имеет большое значение в доклинических фармакологических исследованиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования выбран 1-[2-(3,4-дигидроксифенил)этил]-2,6-диметил-5-

фенил-1H-пиримидин-4-он (III), полученный реакцией циклоконденсации эквимолекулярных количеств N-ацетил-2-фенилацетоацетамида и 2-(3,4-дигидроксифенил) — этиламинагидробромида.

Органолептические характеристики, растворимость и температуру плавления синтезированного производного пиримидин-4(1H)-она проводили согласно методикам ГФ XV издания. Идентификацию осуществляли с помощью цветных химических реакций на функциональные группы.

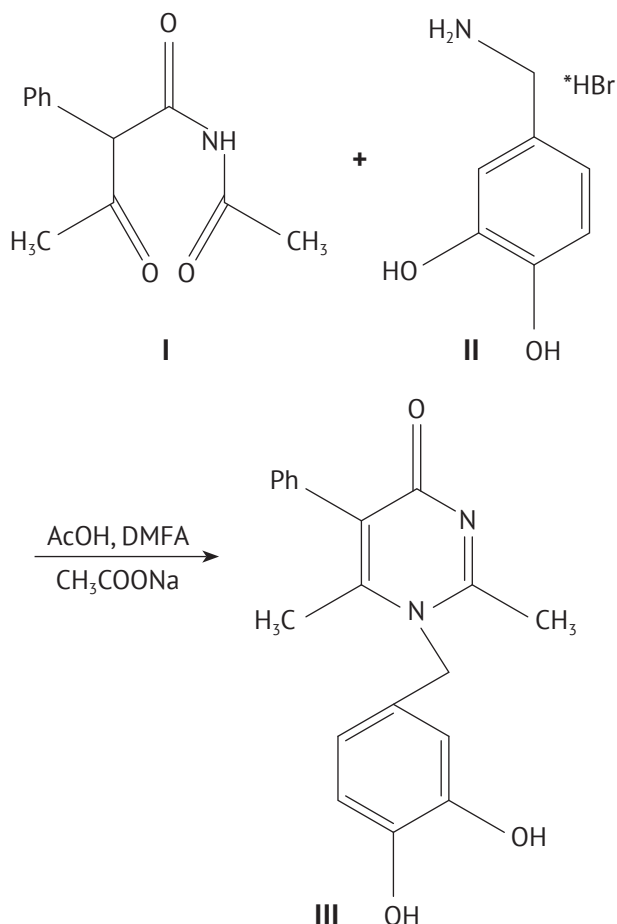
Методика идентификации вещества III методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). На линию старта хроматографической пластинки Sorbfil-ПТСХ-А-УФ наносили по 200 мкг спиртового раствора субстанции III. После высушивания пятна пластинку вносили в систему спирта этилового и устанавливали под углом 80–90° к поверхности жидкости. После прохождения растворителя до линии финиша 10 см пластинку вынимали, высушивали при комнатной температуре до полного удаления запаха растворителя. Просматривали в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Количественное определение проводили спектрофотометрическим методом в УФ-области. Для этого 30 мг (точная навеска) вещества помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 40 мл спирта этилового 96%, взбалтывали до полного растворения и доводили спиртом этиловым 96% до метки (раствор А). Далее 2 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили спиртом этиловым 96% до метки, перемешивали. Измеряли спектр поглощения полученного раствора в области 200–400 нм.

Валидацию методики проводили по показателям: линейность, прецизионность и правильность. Для построения градуировочного графика отмеривали последовательно 1, 2, 3, 4, 5 и 6 мл раствора А. Каждую аликвоту помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили спиртом этиловым 96% до метки. При длине волны 258 нм измеряли значение оптической плотности каждого из полученных растворов. Полученные данные представляли в виде градуировочного графика с линией тренда, уравнения графика и величины коэффициента корреляции, который должен быть ≥0,99. Данные показатели рассчитывали с помощью компьютерной программы Excel. По полученным данным строили градуировочный график зависимости оптической плотности вещества III от его концентрации в растворе. Расчет количественного содержания соединения III проводили по уравнению градуировочного графика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез целевого 1-[2-(3,4-дигидроксифенил)этил]-2,6-диметил-5-фенил-1Н-пиримидин-4-она (III) осуществлялся реакцией циклоконденсации эквимолекулярных количеств N-ацетил-2-фенилацетоацетамида (I) и 2-(3,4-дигидроксифенил) – этиламина гидробромида (II) [7,8].



Первая стадия реакции основана на атаке нейтральным нуклеофилом атома углерода кетогруппы вещества I. Сопоставление величины орбитальных факторов наиболее заселенных -орбиталей атома кислорода позволяет судить, что наибольший вклад в формирование высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) вносит карбонильный кислород кетогруппы.

С целью подтверждения направления нуклеофильной атаки осуществлен квантовохимический расчет дипольного момента наиболее устойчивой конформации N-ацетил-2-фенилацетоацетамида (I). Из рис. 1 следует, что направление дипольного момента в молекуле вещества (I) позволяет судить о предпочтительной атаке нуклеофилом атома углерода кетогруппы.

Однако для использования в качестве нуклеофила 2-(3,4-дигидроксифенил) – этиламина

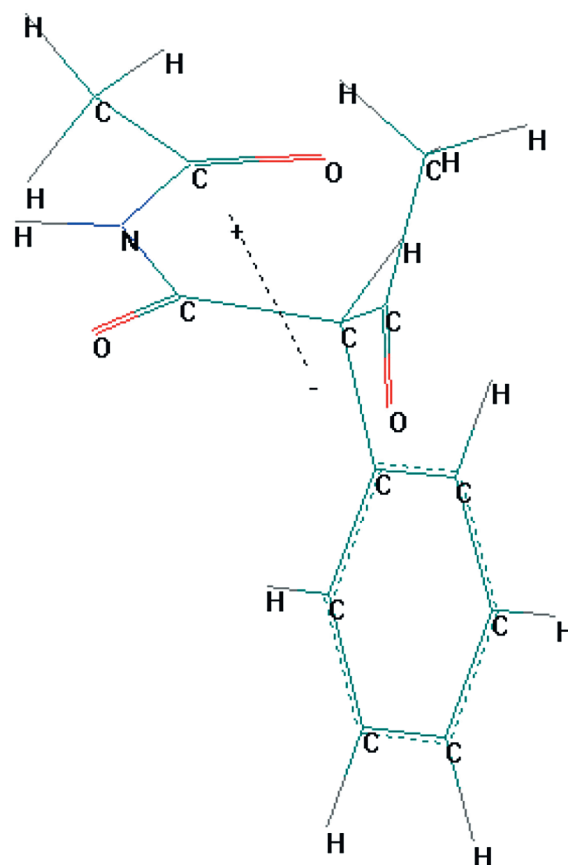


РИС. 1. Устойчивая конформация N-ацетил-2-фенилацетоацетамида (пунктиром указано направление дипольного момента)

гидробромида (II) требуется его депротонирование и перевод в основание. С этой целью использовали ацетат натрия, что усложняет процесс контроля прохождения реакции и анализ чистоты продукта. Все это послужило основанием для разработки методов качественного и количественного анализа целевого продукта.

Таблица 1

ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, РАСТВОРИМОСТЬ И ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕНИЯ III

Определяемая характеристика	Результат испытания
Описание	Светло-желтый кристаллический порошок, без запаха
Растворимость	Малорастворим в этаноле, практически не растворим в воде, эфире, хлороформе
Температура плавления	237–238°C

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ С ПОМОЩЬЮ ЦВЕТНЫХ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Наименование реактива	Бушарда	Вагнера	Зонненштейна	Раствор железа (III) хлорида	Реакция азосочетания	Драгендорфа
Вещество III	Коричневый осадок	Коричневый осадок	Желтый осадок	Зеленое окрашивание	Красное окрашивание	Коричневый осадок

Данные определения органолептических характеристик, растворимости в различных растворителях и температуры плавления III представлены в **табл. 1**.

Результаты идентификации с помощью цветных химических реакций представлены в **табл. 2**. Итоги опытов доказывают наличие в анализируемой структуре третичного азота и фенольных гидроксильных групп.

Методом ТСХ установлено, что на хроматограмме после детектирования УФ-светом при длине 254 нм наблюдали одно темно-фиолетовое пятно с $R_f=0,71\pm0,02$.

В УФ-спектре поглощения спиртового раствора III наблюдается характерный максимум поглощения в области 258 нм (**рис. 2**).

Заключительный этап исследования включал разработку спектрофотометрической методики количественного определения. На первом этапе изучалась линейная зависимость оптической плотности анализируемого раствора при 258 нм от его концентрации. На **рис. 3** приведены УФ-спектры в различной концентрации для определения данной зависимости.

По результатам строили градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации. Рассчитанное уравнение представлено

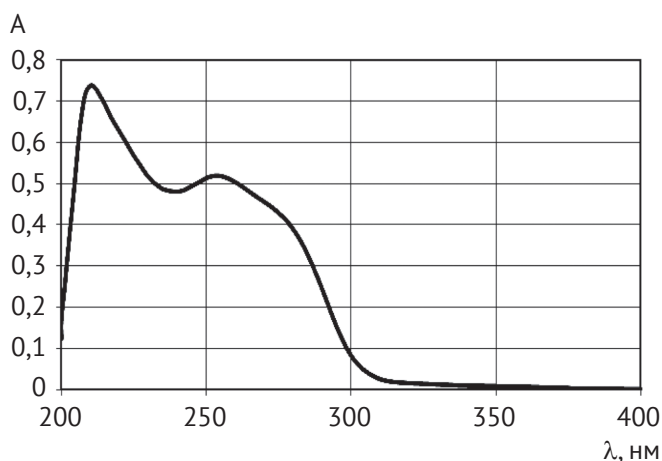


РИС. 2. УФ-спектр поглощения спиртового раствора субстанции III

в виде: $y = 350,71x + 0,006$ с коэффициентом 0,9987, что позволяет судить о линейности методики. Полученные данные представлены в виде градуировочного графика (**рис. 4**).

Результаты определения количественного содержания 2-бензоиламино-N-[2-(3,4-дигидроскифенил)этил]бензамида в субстанции III представлены в **табл. 3**. Расчет содержания проводили по уравнению градуировочного графика.

Повторяемость определяется путем выполнения не менее 9 определений концентраций, входящих в диапазон применения аналитической методики (3 концентрации и 3 повтора для каждой концентрации). Результаты определения правильности приведены в **табл. 4**.

В результате проведенных экспериментов установлено, что значение открываемости (R)

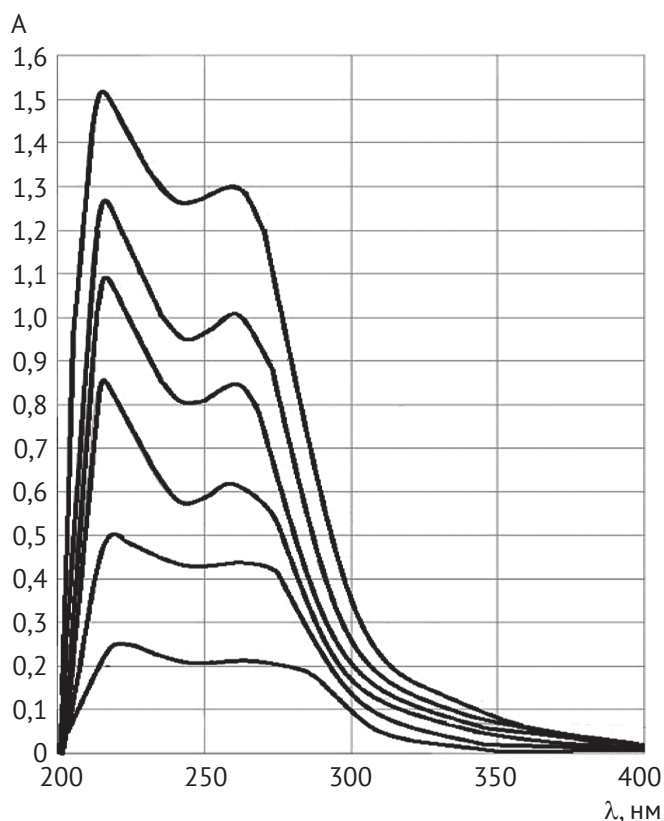


РИС. 3. УФ-спектры поглощения растворов вещества III при определении линейности

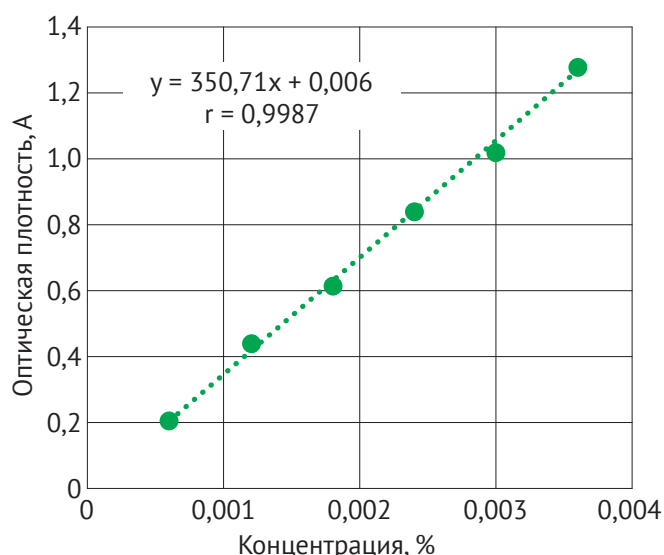


РИС. 4. Градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации

составило 99,93, что удовлетворяет требованиям аналитических методик. Величина табличного значения $t_{\text{табл}}$ для 9 опытов равна 2,36, поэтому вычисленное значение коэффициента Стьюдента — $1,304 < 2,36$, что является приемлемым результатом. Результаты определения вещества III позволяют говорить о том, что данная методика не отягощена систематической ошибкой, так как соблюдается неравенство $t_{\text{выч}} < t_{\text{табл}}$ (Pf), и является точной.

Таким образом, разработанная УФ-спектрофотометрическая методика анализа вещества III является правильной, поскольку открываемость находится в пределах нормы, как и значение RSD .

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕЦИЗИОННОСТИ

№ эксперимента	Оптическая плотность	Содержание, %	Метрологические характеристики
1	0,622	99,90	$\bar{X} = 99,85$ $SD = 0,758$ $S_{\bar{X}} = 0,309$ $RSD = 0,76\%$ $\varepsilon = 1,95$ $\bar{\varepsilon} = 0,80$
2	0,635	100,61	
3	0,628	99,52	
4	0,622	98,51	
5	0,632	100,12	
6	0,634	100,41	

Таблица 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРАВИЛЬНОСТИ СОЕДИНЕНИЯ III СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

C, %	A	X, %	R, %
I уровень			
0,0006%	0,218	100,75	100,95
0,0006%	0,213	98,37	98,57
0,0006%	0,216	99,80	100,0
II уровень			
0,0018%	0,624	97,89	98,09
0,0018%	0,647	101,54	101,74
0,0018%	0,635	99,64	99,84
III уровень			
0,0030%	1,075	101,6	101,80
0,0030%	1,041	98,37	98,57
0,0030%	1,054	99,61	99,81
		$X_{\text{сред.}} = 99,70$	$R_{\text{сред.}} = 99,93$

ВЫВОДЫ

Проведена идентификация производного пиримидин-4(1H)-она: 1-[2-(3,4-дигидроксибензил)этил]-2,6-диметил-5-фенил-1H-пиримидин-4-она (III) с помощью качественных реакций и метода тонкослойной хроматографии. По уравнению градуировочного графика рассчитано количественное содержание соединения и проведена валидационная оценка методики. Установлено, что методика валидна.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ferreira R.J. O., Dougados M., Kirwan J.R. et al. An investigators, RAID investigators and COMEDRA investigators. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: An analysis of 1588 patients // *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(9): 1573–1578. DOI: 10.1093/rheumatology/kex211
2. Anke J.R., Cosimo D.B. Osteoarthritis year in review 2023: Biology // *Osteoarthritis and Cartilage*.

- 2024; 32(2): 148–158. DOI: 10.1016/j.joca.2023.11.002
3. Pandey P., Singh R., Srivastava S., Mishra M.K. A Review on Osteoarthritis and its Eradication Approaches: An Update // *Curr. Drug. Res. Rev.* 2024. DOI: 10.2174/0125899775267865231115051056
4. Bliźniak F., Chęciński M., Chęcińska K. et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Administered Intra-Articularly in Temporomandibular Joint Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Med.* 2024 Jul 11; 13(14): 4056. DOI: 10.3390/jcm13144056
5. Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Глушко А.А. и др. Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез N-замещенных производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина на основе тормозных нейромедиаторов // *Химико-фармацевтический журнал.* 2009; 43(10): 32–39.
6. Сочнев В.С., Кодониди И.П., Сергеева Е.О. и др. Изучение взаимосвязи «структура – противовоспалительная активность» в ряду 2-винилзамещенных производных 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4h-пиримидин-1-ил)-бензсульфамида // *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 2(2): 480.
7. Луговой И.С., Кодониди И.П., Глушко А.А. и др. Прогноз и синтез новых производных 1,3-диазинона-4 и их ациклических предшественников, полученных на основе дофамина // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».* 2016; 18(4): 102–107.
8. Кодониди И.П., Новиков О.О., Кулешова С.А. и др. Синтез новых N-гидроксифенильных и толильных производных пиримидин-4(1H)-она, обладающих противовоспалительной активностью // *Фармация и фармакология.* 2017; 5(6): 556–567.

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF A NEW DIHYDROXYPHENYL DERIVATIVE OF PYRIMIDINE-4(1H)-ONE WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

I.P. Kodonidi, A. Yu. Ayrapetova, A.S. Chiryapkin, E.A. Maslovskaya, S.L. Adzhiakhmetova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University

The creation of new biologically active substances with anti-inflammatory activity in combination with an antihypoxic effect will expand the range of domestic medicines for the treatment of a wide range of diseases with inflammatory symptoms. The synthesized 1-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl]-2,6-dimethyl-5-phenyl-1H-pyrimidine-4-one (III), which is a derivative of pyrimidine-4(1H)-one, was selected as the object of the study. By quantum chemical calculation of the dipole moment of the initial N-acyl-β-ketoamide, the direction of attack of the neutral nucleophile is determined, leading to the formation of the dihydroxyphenyl derivative pyrimidine-4(1H)-one, and the use of sodium acetate as a deprotonating agent for the nucleophilic attack is justified. The optimal conditions for the qualitative determination of a substance using color-coded characteristic chemical reactions to functional groups, which prove the presence of tertiary nitrogen and phenolic hydroxyl groups in the analyzed structure, are selected and theoretically substantiated. In the UV absorption spectrum of alcohol solution III, a characteristic absorption maximum is observed in the region of 258 nm, which allows its quantitative determination by the spectrophotometric analysis method. According to the equation of the calibration graph, the quantitative content of the compound was calculated by the spectrophotometric analysis method and a validation assessment of the methodology was carried out, which meets the requirements of the general pharmacopoeia article 1.1.0012. "Validation of analytical techniques" according to the following criteria: linearity, precision and correctness. The results of the determination of the quantitative content of 2-benzoylamino-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl] benzamide in substance III is 99,85%.

Keywords: pyrimidine-4(1H)-one, anti-inflammatory activity, qualitative and quantitative analysis, dipole moment, N-acyl-β-ketoamide, spectrophotometry, validation

УДК 616.092.9

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.66.45.004>

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С МЕЛАТОНИНОМ

М.В. Осиков, доктор мед. наук, профессор, зав кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

prof.osikov@yandex.ru

В.А. Ушакова, кандидат фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармации и химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия

va-ushakova@yandex.ru

И.В. Грекова, старший преподаватель кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия

irkraft@yandex.ru

М.С. Бойко, кандидат мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия

ritkaboyko@yandex.ru

И.А. Макейкина, студентка 5 курса лечебного факультета кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия

imakes@irrrrrishhka.ru

А.В. Шеломенцев, аспирант и ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Россия

alexei.shelomenczev@yandex.ru

В настоящее время в рамках разработки новых лекарственных форм мелатонина (МТ), а также импортозамещения представляет интерес и значимость создание ректальных суппозиториев с МТ оптимального состава для возможного применения при заболеваниях кишечника воспалительного генеза. Цель исследования — на основании комплекса биофармацевтических и фармацевтико-технологических исследований выбрать оптимальный состав, оценить противовоспалительный эффект ректальных суппозиториев с МТ. Для выбора оптимального состава в качестве вспомогательных веществ использовали какао семян масло жирное, гидрогенизированное растительное масло, парафин твердый, эмульгатор Т-2, полиэтиленгликоль (ПЭГ) — 1500, ПЭГ-6000, коллифор Р-407, кремофор RH-40. Для изготовления суппозиториев с МТ применяли метод выливания с введением лекарственного вещества по типу суспензии. Для определения скорости и полноты высвобождения МТ из суппозиториев использовали тест «Растворение», для оценки качества суппозиториев — ОФС.1.4.1.0013 «Суппозитории». Содержание МТ в пробах оценивали

с помощью УФ-спектрофотометрии. Противовоспалительный эффект суппозиториев с МТ исследовали на модели 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой индуцированного колита (TNBS-ИК) на 72 крысах линии Wistar. В группе сравнения применяли суппозитории с 5-аминосалициловой кислотой (5-АСК). Суппозитории с МТ и 5-АСК применяли ректально каждые 24 часа в течение 7 дней. Исследования проводили на 3-и, 5-е и 8-е сутки. Рассчитывали индекс активности болезни (DAI), анализировали активность кальпротектина в супернатанте кала методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 23. На основании сравнительных фармацевтико-технологических исследований представлена оптимальная композиция состава суппозиторных основ, обеспечивающая необходимые технологические и биофармацевтические характеристики суппозиториев ректальных с МТ, на 1 суппозиторий: МТ 0,09 мг, какао семян масло жирное 1,0 г, масло растительное гидрогенизированное 1,4 г, парафин твердый П-1 0,3 г, эмульгатор Т-2 0,03 г.

Установлен противовоспалительный эффект ежедневного применения суппозиториев ректальных с МТ при экспериментальном TNBS-ИК за счет снижения индекса активности болезни DAI и уменьшения содержания в кале кальпротектина на 3-и, 5-е и 8-е сутки наблюдения. При сравнительной оценке эффективности применения при TNBS-ИК ректальных суппозиториев с МТ и ректальных суппозиториев с 5-АСК противовоспалительные эффекты МТ сопоставимы с эффектами 5-АСК.

Ключевые слова: мелатонин, ректальные суппозитории, состав, противовоспалительный эффект, экспериментальный колит

Одной из важнейших задач современной медицины является создание эффективных и безопасных лекарственных препаратов (ЛП), содержащих вещества эндогенного происхождения, способные обеспечивать длительное применение у пациентов разного возраста, с минимальным количеством побочных эффектов. В этом отношении неподдельный интерес вызывает мелатонин (МТ) как эндогенное БАВ с плейотропными эффектами. МТ — гормон, вырабатываемый в эпифизе, а также лимфоцитами и энтерохромафинными клетками желудочно-кишечного тракта, обладает широким спектром эффектов, включая антиоксидантный, противовоспалительный, антиапоптогенный и иммуномодулирующий [1–3]. Плейотропные свойства МТ реализуются посредством его взаимодействия со специфическими мембранными (MT1, MT2, MT3) и ядерными ретиноидными (RZR/ROR) рецепторами, приводя к активации внутриклеточных сигнальных путей [4]. Ранее на кафедре патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России доказана эффективность применения МТ в составе оригинальной лекарственной пленки при экспериментальной термической травме [10,16,17]. Полагаем, что МТ, обладая плейотропными свойствами, будет эффективен при лечении аутоиммунных заболеваний, в частности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В настоящее время ассортимент ЛП для лечения ВЗК достаточно широк, но имеет ряд недостатков, таких как системная иммуносупрессия, индивидуальная непереносимость, рефрактерность более чем у 30% пациентов. Ввиду этого актуальна разработка лекарственной формы, способной локально воздействовать на очаг воспалительного процесса в толстой кишке при ВЗК, доставляя действующее вещество, минуя системный кровоток. Одной из таких лекарственных форм являются ректальные суппозитории.

В Государственном реестре лекарственных средств препараты с МТ представлены в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой («Мелаксен», «Меларена», «Соннован», «Меладрим», «Меларитм», «Велсон»), таблеток подъязычных («Глицин+Мелатонин Эвалар»), комбинированного препарата, капсул с модифицированным высвобождением («Левросо Лонг»). МТ в форме ректальных суппозиториев не зарегистрирован в Госреестре ЛС Российской Федерации и не имеет зарубежных аналогов на российском рынке [5]. Расширение ассортимента ЛП МТ путем разработки ректальных суппозиториев является актуальным и востребованным в клинической практике.

Цель исследования — на основании комплекса биофармацевтических и фармацевтико-технологических исследований выбрать оптимальный состав, оценить противовоспалительный эффект ректальных суппозиториев с мелатонином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с приказом МЗ РФ №199Н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и действующими требованиями, изложенными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных веществ», утвержденном решением коллегии Евразийской экономической комиссии №202 от 26 ноября 2019 г. Фармацевтико-технологические исследования проводили на кафедре фармации и химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ. В качестве фармацевтической субстанции использовали МТ (химическое название N-[2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этил]ацетамид) (**рис. 1**), белый или почти белый кристаллический порошок (**рис. 2**) (серийный номер GM20210722, XiAn Guanmao Biotechnology Co., Ltd, China).

Для выбора оптимального состава разрабатываемой лекарственной формы учитывали

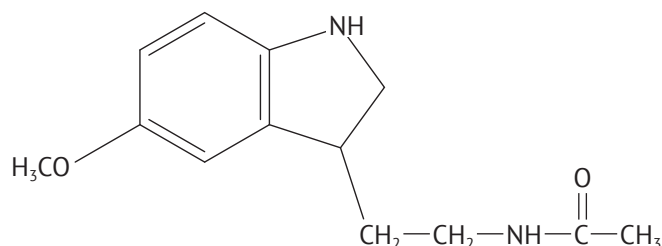


РИС. 1. Структурная формула мелатонина, краткая химическая формула $C_{13}H_{16}N_2O_2$, молекулярная масса 232,278 г/моль

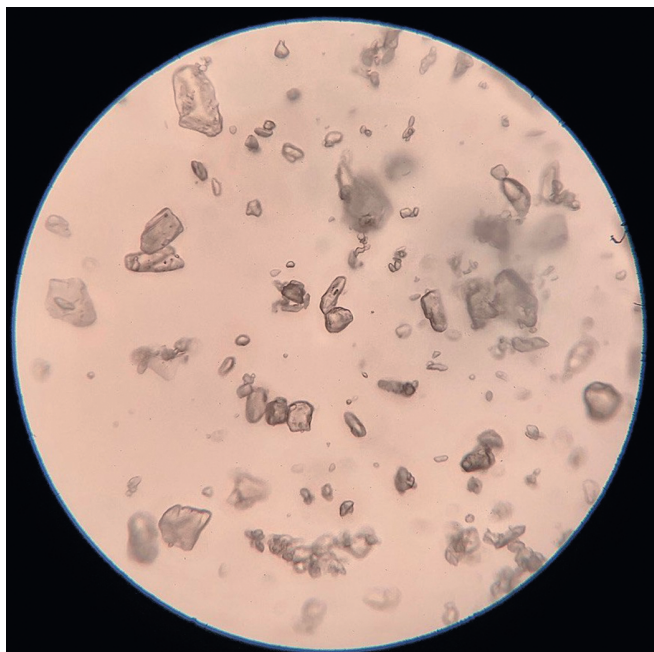


РИС. 2. Кристаллы мелатонина под микроскопом (ув. $\times 250$)

физико-химические свойства суппозиторных основ и фармацевтической субстанции. В качестве вспомогательных веществ использовали:

- какао семян масло жирное (Россия) ФС.3.4.0010.18. Плотная однородная масса желтовато-белого цвета со слабым ароматным запахом, хрупкая при температуре ниже 25°C ; обладает полиморфизмом, представляет наиболее индифферентную основу, хорошо смешивающуюся с лекарственными веществами, образующую пластичные суппозиторные массы;
- гидрогенизированное растительное масло (Россия), ГОСТ 19708-2019; связывающее и скользящее вещество при производстве суппозитория;
- парафин твердый (Россия), ГОСТ 23683-2021, белая кристаллическая масса, жирная, из предельных высокомолекулярных углеводородов, применяется как добавка к основам с целью уплотнения их консистенции и повышения температуры плавления;
- эмульгатор Т-2 (Россия), ТУ 18-17-05-76, придает массе достаточную упругость, используется в качестве стабилизатора, пластификатора и эмульгатора;
- полиэтиленгликоль 1500 (ПЭГ 1500), ТУ 20.16.40-008-71150986-2019, воскообразные чешуйки или плотная масса белого цвета;
- полиэтиленгликоль 6000 (ПЭГ 6000), ТУ 20.16.40-008-71150986-2019, воскообразные чешуйки или плотная масса белого цвета;

- коллифор Р-407 (Kolliphor® Р 407, син. Полоскамер-407, Lutrol F 127, BASF, Германия, USP/NF), стерический стабилизатор, неионный трехблочный сополимер из центральной гидрофобной цепи полиоксипропилена (полипропиленоксида), фланкированной двумя гидрофильными цепями полиоксиэтилена (полиэтиленоксида);
- кремофор RH-40 (Cremophor® RH 40, син. Полиоксил-40 – Polyoxyl 40, BASF, Германия, USP/NF), белая полутвердая паста, превращается в жидкость при 30°C , имеет очень слабый характерный запах и легкий вкус в водном растворе.

Рациональной технологией изготовления суппозитория с МТ, учитывая его растворимость только в спирте, является метод выливания с введением лекарственного вещества по типу суспензии. На водяной бане в выпарительной чашке сначала плавят парафин при температуре 80°C , периодически перемешивая. Далее в расплавленный парафин добавляли эмульгатор Т-2, масло подсолнечное и снова перемешивали, после этого уменьшали температуру водяной бани до 40°C и добавляли измельченное масло какао. Затем часть расплавившейся готовой основы переносили в ступку с МТ, тщательно измельченным по правилу Дерягина, и интенсивно перемешивали [6,7]. Готовую смесь основы с МТ добавляли обратно в выпарительную чашку к оставшейся части основы, выливали полученную массу в формы и охлаждали. После этого формировали суппозитории необходимого размера и веса, упаковывали и хранили при температуре от 0°C до $+8^{\circ}\text{C}$.

Для определения скорости и полноты высвобождения МТ из ректальных суппозиториях использовали тест «Растворение». Критерием оценки оптимально подобранного состава является характеристика высвобождения МТ из суппозитория с различным составом вспомогательных веществ. Тест проводили с помощью прибора «вращающаяся корзинка», в качестве акцепторной среды использовали 500 мл фосфатного буфера ($\text{pH}=6,8$). Тест проводили при температуре среды $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и скорости вращения корзинки 100 об/мин. Отбор проб с восполнением акцепторной среды проводили в ручном режиме каждые 15 мин. Длительность эксперимента составила 60 мин.

Содержание МТ в отобранных пробах оценивали с помощью УФ-спектрофотометрии. Предварительно отобранные пробы фильтровали через мембранный фильтр, измерение оптической плотности испытуемого раствора и раствора стандартного образца МТ проводили

на спектрофотометре «СФ-56» (Россия) в максимуме поглощения при длине волны 278 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 50% раствор этанола.

Оценку качества суппозиторий проводили на основании ОФС.1.4.1.0013 «Суппозитории» по показателям: описание, размер частиц, растворение, распадаемость, температура плавления, время полной деформации, однородность массы, однородность дозирования.

Противовоспалительные свойства полученных суппозиторий с МТ оценивали на модели 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты (TNBS, Sigma-Aldrich, USA) индуцированного колита (TNBS-ИК) на 72 крысах линии Wistar массой 240–260 г. Животные (вет. свидетельство 250 №36971962 от 11 декабря 2017 г., выдано Государственной ветеринарной службой Московской области) находились на стандартном типовом рационе в условиях экспериментально-биологической клиники (вивария) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России при строгом соблюдении требований по уходу и содержанию, а также выводу из эксперимента с последующей утилизацией согласно Европейской конвенции (ETS №123 от 18.03.1986) [8]. Эксперименты проведены на основании заключения этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 14.03.2022).

Животные методом простой рандомизации были разделены на группы: 1 ($n=18$) – интактные; 2 ($n=18$) – животные с TNBS-ИК; 3 ($n=18$) – животные с TNBS-ИК в условиях применения ректальных суппозиторий с МТ; 4 группа ($n=18$) – животные с TNBS-ИК в условиях применения ректальных суппозиторий с 5-аминосалициловой кислотой (5-АСК) (торговое наименование «Салофальк», МНН: Месалазин (Doctor Falk Pharma GmbH, Германия). TNBS-ИК воспроизводили ежедневным в течение 6 недель ректальным введением раствора TNBS в 50% спирте в дозировке 15 мг/кг, 30 мг/кг, 45 мг/кг, 60 мг/кг, 60 мг/кг, 60 мг/кг [18]. Животным группы 3 после индукции колита каждые 24 часа в течение 7 дней вводили ректальные суппозитории массой 0,1 г, содержащие 2,5 мг МТ. В группе 4 каждые 24 ч в течение 7 суток применяли в качестве препарата сравнения суппозитории с 5-АСК. Для получения ректального суппозитория с 5-АСК необходимой массы в химическом стакане растворяли 1 ректальный суппозиторий с содержанием 5-АСК 250 мг и выливали по формам 0,1 г. Размер и форма суппозиторий соответствовали анатомическим

особенностям строения толстой кишки крысы. Исследования в группах 2, 3 и 4 проводили на третьи, пятые и восьмые сутки.

Для оценки противовоспалительного эффекта МТ при TNBS-ИК рассчитывали индекс активности болезни (DAI), адаптированный для крыс и включающий массу тела, консистенции стула и наличие крови в каловых массах [9]. Активность кальпротектина в супернатанте кала анализировали методом ИФА с помощью тест-системы (SEK504Ra для CALPRO, Китай) [10]. Кальпротектин является маркером локального воспаления при ВЗК, играет существенную роль в оценке степени выраженности воспалительных изменений в толстой кишке, имеет значение в диагностике и оценке эффективности проводимой терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 23 (SPSS: an IBM Company, США). Данные представлены в виде $Me (Q_1; Q_3)$, где Me – медиана, Q_1, Q_3 – значение нижнего (25) и верхнего (75) квартилей соответственно. Проверку статистических гипотез в группах проводили при помощи критериев Манна – Уитни и Краскала – Уоллиса, отличия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате фармацевтико-технологических исследований разработан состав ректальных суппозиторий с МТ. Проведен контроль размера частиц МТ в соответствии с требованием ОФС «Суппозитории», размер частиц не превышал 100 мкм. В суппозиториях, как и в других лекарственных формах, терапевтический эффект лекарственного вещества определяется в том числе составом вспомогательных веществ в суппозиторной основе, обеспечивающих необходимый объем, однородность дозирования, физико-химические и биофармацевтические свойства. На основании соответствия вышеперечисленным критериям отбора для изготовления суппозиторий с МТ и изучения их свойств были выбраны следующие основы: полиэтиленгликоли различной молекулярной массы в качестве гидрофильной основы и масло какао в качестве липофильной. На начальном этапе работы выбрана наиболее подходящая суппозиторная основа, которая хорошо инкорпорирует действующее вещество и имеет максимальное высвобождение, обладает оптимальными структурно-механическими

Таблица 1

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУППОЗИТОРИЕВ С РАЗЛИЧНЫМИ ОСНОВАМИ

Состав суппозиторных основ	Высвобождение МТ 120 мин., %	Время полной деформации, мин.	Температура плавления, °С	Температура затвердевания, °С	Твердость, кг
1. ПЭГ 400/ПЭГ 1500 (9:1)	15,10	30,14	44,5	40,9	1,5
2. ПЭГ 400/ПЭГ 1500 (8:2)	20,55	30,21	45,0	41,2	1,7
3. Какао семян масло жирное / масло растительное гидрогенизированное / парафин твердый П-1 (38–52%–10%)	99,09	7,20	36,2	34,3	5,5

свойствами и стабильностью, а также отвечает всем требованиям нормативной документации [12,13]. В ходе исследований получены три серии суппозиториев с МТ на различных суппозиторных основах, которые оценивали по степени высвобождения МТ и технологическим свойствам (**табл. 1**). Результаты определения скорости и полноты высвобождения МТ из ректальных суппозиториев показывают, что у серии суппозиториев с составом 3 в течение первых 15 мин. количество МТ, перешедшего в раствор, находилось в диапазоне 75–76%, а максимальное количество составило 99,09% и было зафиксировано через 45 мин. с начала эксперимента. Исходя из этих данных и результатов, представленных в **табл. 1**, по технологическим показателям выбрана оптимально сбалансированная суппозиторная основа, содержащая поверхностно-активное вещество и какао семян масло жирное, масло растительное

гидрогенизированное, парафин твердый П-1, эмульгатор Т-2. Для усиления твердости суппозиториев была увеличена доля парафина в общей смеси. Повышение содержания парафина на 20% от общей массы показывало отрицательный результат: суппозитории оказывались слишком хрупкими. Также было снижено количество добавляемого эмульгатора Т-2, так как он затруднял расплавление основы.

Итак, в роли липофильной основы нами использован сплав масла какао с парафином, эмульгатором выступал Т-2, который использовался для предотвращения несовместимости в случае несмешиваемости жидкостей или вязких масс, для пластичности данных суппозиториев применяли масло подсолнечное. Для выбора оптимальной терапевтической дозы МТ с учетом данных других исследователей по содержанию МТ в единичной лекарственной форме в количестве

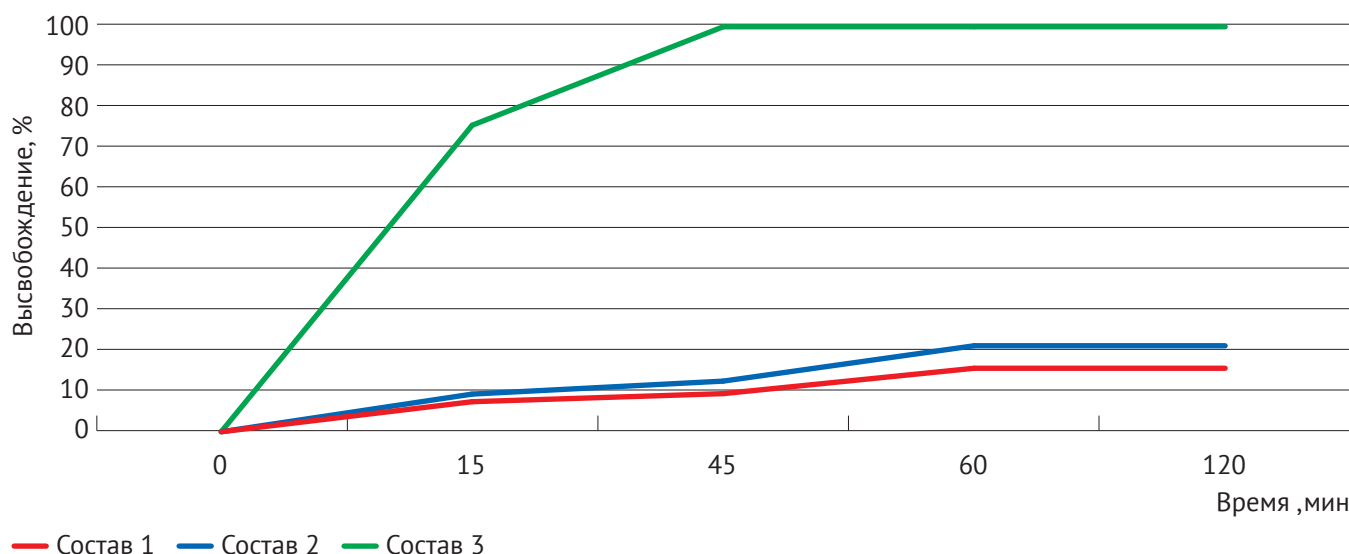


РИС. 3. Высвобождение МТ из составов

10,0 мг/кг и межвидового переноса дозы крысы на человека была выбрана концентрация МТ 0,09 г на 1 суппозиторий [11]. Таким образом, в результате разработки ректальных суппозитория с МТ для человека установлено содержание компонентов в количестве на 1 суппозиторий: МТ 0,09 г, какао семян масло жирное 1,0 г, масло растительное гидрогенизированное 1,4 г, парафин твердый П-1 0,3 г, эмульгатор Т-2 0,03 г (рис. 4). При исследовании эффективности ректальных суппозитория с МТ в ходе доклинических исследований на крысах с учетом их анатомо-физиологических особенностей была выбрана оптимальная масса одного суппозитория – 0,1 г. По данным

оценки качества, разработанный состав основы для суппозитория с МТ является оптимальным и соответствует требованиям ОФС.1.4.1.0013 «Суппозитории» (табл. 2). На основании фармацевтико-технологических и биофармацевтических исследований был получен патент на изобретение «Средство с мелатонином для терапии воспалительных заболеваний кишечника в форме ректальных суппозитория» [14].

Результаты сравнительной оценки противовоспалительного эффекта МТ в составе суппозитория при экспериментальном TNBS-ИК представлены в табл. 3. На третьи, пятые и восьмые сутки у животных группы 2 (TNBS-ИК без лечения)

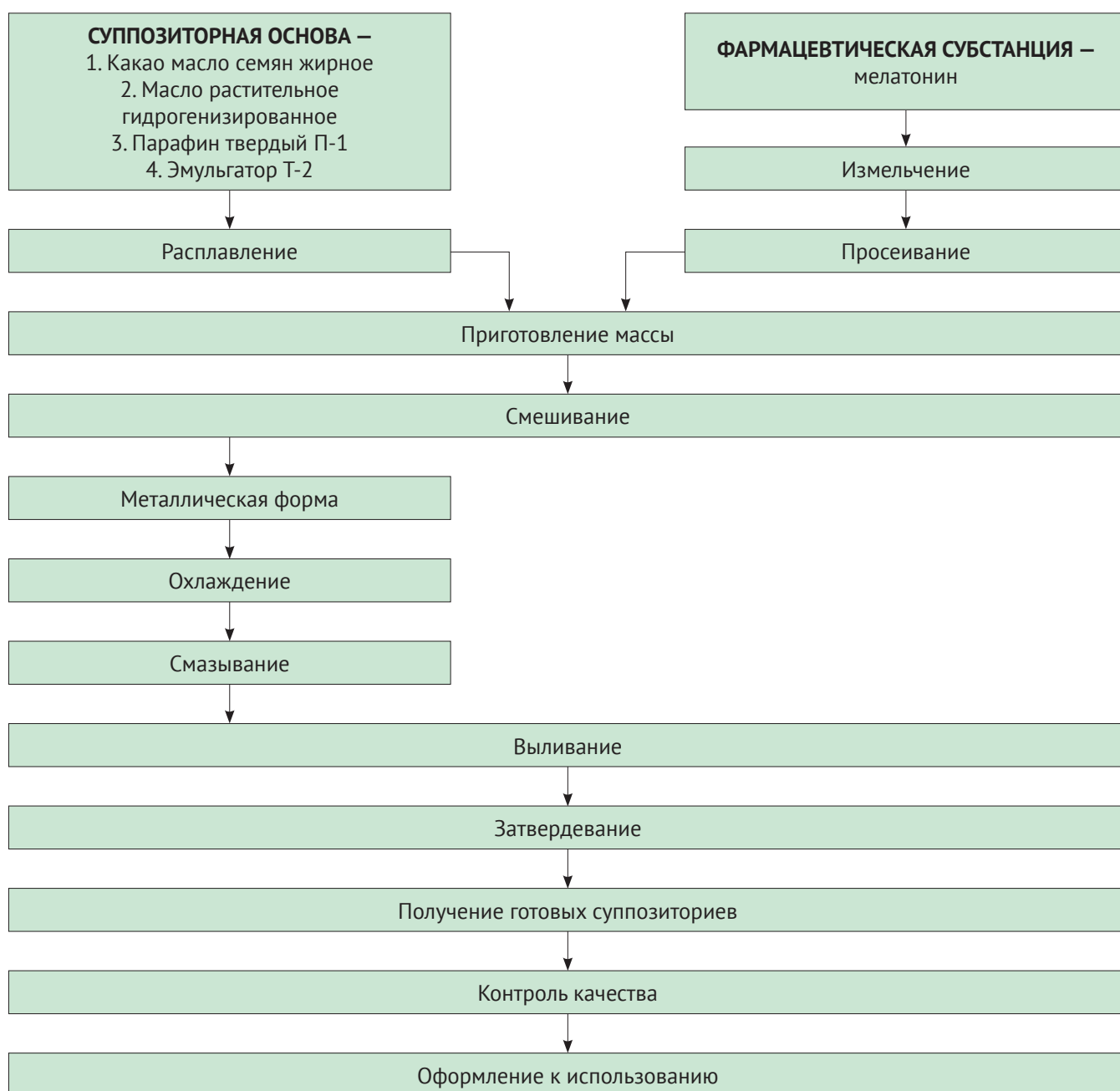


РИС. 4. Технология получения суппозитория МТ методом выливания

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ С МЕЛАТОНИНОМ

Показатель	Нормируется	Метод	Результат
Описание	Суппозитории светло-желтого цвета, однородные на поперечном срезе	Визуальный	Светло-желтый цвет
Подлинность	На хроматограмме должна обнаруживаться зона адсорбции с флуоресценцией желтого цвета	ТСХ	Соответствует
Размер частиц	Округлые частицы до 50 мкм	Оптическая микроскопия	Не более 100 мкм
Растворение	Через 15 мин. в раствор должно перейти не менее 75% (Q) мелатонина	ОФС «Суппозитории»	75,5%
Температура плавления	Не более 37°C	ОФС «Суппозитории»	35,7°C
Средняя масса и однородность дозирования	В соответствии с требованиями	ОФС «Суппозитории»	Средняя масса – 2,82 г
ВПД	Не более 15 мин.	ОФС «Суппозитории»	8 мин. 30 сек.
Количественное определение	Мелатонин в 1 суппозитории 0,08–0,1 г	УФ-спектрофотометрия	0,095 г
Микробиологическая чистота	Категория 3А	ОФС Лекарственные формы»	Соответствует

зафиксировано увеличение частоты дефекаций, снижение массы тела на 7–10% от исходной, наличие примеси крови в кале, что нашло отражение в значимом увеличении DAI на третьи, пятые и восьмые сутки. Кроме того, в данной группе животных зафиксировано увеличение содержания в кале кальпротектина на третьи, пятые и восьмые сутки, в динамике TNBS-ИК содержание в кале кальпротектина на 5-е сутки выше ($p<0,05$), чем на 3-и сутки, а на 8-е сутки выше ($p<0,05$), чем на 3-и и 5-е сутки. Таким образом, на основании оценки клинических признаков и содержания кальпротектина в кале TNBS-ИК соответствовал проявлениям ВЗК [19].

В условиях применения МТ в составе ректальных суппозиториях при TNBS-ИК на третьи, пятые и восьмые сутки наблюдения у животных отмечалась оформленная консистенция кала без визуальной примеси крови, DAI значимо снижался на 5-е и 8-е сутки по сравнению с группой 2, при этом показатель DAI был выше, чем в группе интактных животных, во все сутки наблюдения. В динамике на 5-е и 8-е сутки не обнаружено значимых изменений DAI по сравнению с тремя

сутками, а на 8-е сутки – по сравнению с пятью сутками. В условиях применения МТ в составе ректальных суппозиториях при TNBS-ИК на третьи, пятые и восьмые сутки было зафиксировано снижение содержания кальпротектина в кале, при этом содержание кальпротектина в кале было выше, чем в группе интактных животных, во все сутки наблюдения. В динамике содержание кальпротектина в кале на 8-е сутки снижалось по сравнению с 5-ю сутками.

В условиях применения ректальных суппозиториях с 5-АСК у животных с TNBS-ИК параметр DAI снижается на третьи, пятые и восьмые сутки наблюдения по сравнению с группой 2, при этом показатель DAI был выше, чем в группе интактных животных, во все сутки наблюдения. Содержание кальпротектина в кале уменьшается на 3-и и 8-е сутки, при этом содержание кальпротектина в кале было выше, чем в группе интактных животных, во все сутки наблюдения. В динамике у животных с TNBS-ИК при применении 5-АСК на 5-е и 8-е сутки не обнаружено значимых изменений DAI и содержания кальпротектина в кале по сравнению с 3-мя сутками, а на 8-е сутки – по сравне-

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С МТ ПРИ TNBS-ИК (МЕ [Q₁; Q₃])

Показатели	Группа 1 Интактные (n=18)	Группа 2 TNBS-ИК (n=18)			Группа 3 TNBS-ИК + МТ (n=18)			Группа 4 TNBS-ИК + 5-АСК (n=18)		
		3 суток (n=5)	5 суток (n=7)	8 суток (n=6)	3 суток (n=5)	5 суток (n=8)	8 суток (n=5)	3 суток (n=5)	5 суток (n=8)	8 суток (n=5)
DAI, у.е.	0	8,0 [3,0; 8,0]*	9,0 [7,0; 11,0]*	12,0 [12,0; 12,0]*	6,0 [5,0; 6,0]*	5,0 [5,0; 5,0]*#	5,0 [3,0; 5,0]*#	6,0 [5,0; 6,0]*	5,0 [5,0; 6,0]*#	5,0 [3,0; 5,0]*#
Кальпро- тектин, нг/мл	1,12 [0,43; 1,38]	1,82 [1,78; 1,99]*	2,22 [2,16; 2,35]*€	2,81 [2,68; 3,09]*€€	1,64 [1,64; 1,66]*#	1,73 [1,46; 1,89]*#	1,15 [1,04; 1,33]*#€€	1,73 [1,73; 1,73]*#	1,91 [1,64; 2,38]*	1,64 [1,64; 1,82]*#

Примечания: * – значимые ($p \leq 0,05$), согласно критерию Манна – Уитни, различия с группой 1, # – с группой 2; \$ – с группой 3; & – с группой 4; € – различия в группах с 3-мя сутками, €€ – с 5-ю сутками. TNBS-ИК – TNBS-индуцированный колит, МТ – мелатонин, 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

нию с 5-ю сутками. Показательно, что показатель DAI, а также содержание кальпротектина в кале при TNBS-ИК в условиях применения МТ и применения 5-АСК статистически значимо не отличались на третьи, пятые и восьмые сутки наблюдения.

Полагаем, что отмеченные нами противовоспалительные эффекты МТ в составе ректальных суппозиторий при TNBS-ИК могут быть обусловлены его антиоксидантными свойствами в очаге повреждения, антиапоптогенными, ограничивающими альтерацию, иммуномодулирующими, стимулирующими репарацию эффектами за счет взаимодействия с рецепторами MT1, MT2, MT3, ROR α [3,16,17].

ВЫВОДЫ

1. На основании сравнительных фармацевтико-технологических исследований представлена оптимальная композиция состава суппозиторных основ, обеспечивающая необходимые технологические и биофармацевтические характеристики суппозиторий ректальных с МТ для проведения доклинических исследований на крысах в количестве на 1 суппозиторий: МТ – 0,09 г, какао семян масло жирное – 1,0 г, масло растительное гидрогенизированное – 1,4 г, парафин твердый П-1–0,3 г, эмульгатор Т-2–0,03 г.

2. Установлен противовоспалительный эффект ежедневного применения суппозиторий

ректальных с МТ при экспериментальном TNBS-ИК за счет снижения индекса активности болезни DAI и уменьшения содержания в кале кальпротектина на третьи, пятые и восьмые сутки наблюдения. При сравнительной оценке эффективности применения при TNBS-ИК ректальных суппозиторий с МТ и ректальных суппозиторий с 5-АСК противовоспалительные эффекты МТ сопоставимы с эффектами 5-АСК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zetner D., Andersen L.P. K., Alder R., Jessen M.L., Tolstrup A., Rosenberg J. Pharmacokinetics and Safety of Intravenous, Intravesical, Rectal, Transdermal, and Vaginal Melatonin in Healthy Female Volunteers: A Cross-Over Study // *Pharmacology*. 2021; 106(3–4): 169–176. DOI: 10.1159/000510252. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32937627.
2. Cho J.H., Bhutani S., Kim C.H., Irwin M.R. Anti-inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Brain Behav. Immun*. 2021 Mar; 93: 245–253. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.01.034. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33581247; PMCID: PMC7979486
3. Патифизиология плейотропных эффектов и перспективы применения мелатонина / М.В. Осиков, И.В. Грекова, В.А. Ушакова и др. // *Современные проблемы науки и образования*. –

2023. — №1. — С. 91. — DOI 10.17513/spno.32443. — EDN LMLSNZ.
4. Lee K., Zawadzka A., Czarnocki Z., Reiter R.J., Back K. Molecular cloning of melatonin 3-hydroxylase and its production of cyclic 3-hydroxymelatonin in rice (*Oryza sativa*) // *J. Pineal. Res.* 2016 Nov; 61(4): 470–478. DOI: 10.1111/jpi.12361. Epub 2016 Aug 31. PMID: 2750055
5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. 2024. — URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 04.09.2024).
6. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. — М.: Мир, 1991, с. 17.
7. Улащик В.С. Мелатонин и его место в современной медицине / Улащик В.С. // *Российский медицинский журнал*. — 2006. — Т. 14, №4, с. 269–273.
8. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. — Текст: электронный // Council of Europe [сайт]. — Страсбург, 1986. — URL: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007a6a8>
9. Best W.R. Development of a Crohn's disease activity index / W.R. Best, J.M. Beckett, J.W. Singleton, F.Jr. Kern // *Gastroenterology*. — 1976. — Vol. 70, №3. — P. 439–444.
10. Bryce C., Bucaj M. Fecal Calprotectin for the Evaluation of Inflammatory Bowel Disease // *Am.Fam. Physician*. 2021 Sep 1; 104(3): 303–304. PMID: 34523882.
11. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020; 10(1): 19–28. <https://www.vedomostincesmp.ru/jour/article/view/279>
12. Зырянов О.А. Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана, потенциально-го модулятора AMPA-рецептора: дисс. ... канд. фарм. наук: специальность 14.04.01 — Технология получения лекарств / Зырянов Олег Анатольевич; Моск. гос. ун-т им. И.М. Сеченова. — Москва, 2021. — 186 с. — Текст: непосредственный.
13. Орлова Т.В. Выбор суппозиторной основы в технологии суппозиторий / Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева // *Фармация*. — 2014. — №1. — С. 34–38.
14. Патент №2819721 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/02, А61К 31/4045, А61Р 29/00. Средство с мелатонином для терапии воспалительных заболеваний кишечника в форме ректальных суппозиторий: №2023114954: заявл. 07.06.2023; опубл. 23.05.2024 / М.В. Осиков, В.А. Ушакова, И.В. Грекова и др.; заявитель — Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ. — EDN HVCXRS.
15. Immunological aspects of the use of melatonin in experimental thermal trauma / M.V. Osikov, A.A. Ageeva, M.S. Boyko, Yu.I. Ageev // *Medical Immunology (Russia)*. — 2023. — Vol. 25, №3. — P. 715–720. — DOI: 10.15789/1563-0625-IAO-2706. — EDN TXXKKZ.
16. The Effectiveness of Local Application of Melatonin in the Original Dermal Film in Experimental Thermal Trauma / M.V. Osikov, A.A. Ageeva, Yu.I. Ageev et al. // *International Journal of Biomedicine*. — 2021. — Vol. 11, №4. — P. 581–589. — DOI: 10.21103/Article11(4)_OA30.
17. Gerald P. Morris, Paul L. Beck, Margaret S. Herridge, William T. Depew, Myron R. Szewczuk, John L. Wallace, Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon // *Gastroenterology*. Vol. 96, №3, 1989, Pp. 795–803, DOI: 10.1016/0016-5085(89)90904-9.
18. Stidham R.W., Xu J., Johnson L.A., Kim K., Moons D.S., McKenna B. J., Rubin J.M., Higgins P.D. Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2011. 141(3): 819–826. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.027.

SELECTION OF THE OPTIMAL COMPOSITION AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF RECTAL SUPPOSITORIES WITH MELATONIN

M.V. Osikov^{1,2}, V.A. Ushakova¹, I.V. Grekova¹, M.S. Boyko¹, I.A. Makeikina¹, A.V. Shelomentsev¹

¹ South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Chelyabinsk

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk

Currently, as part of the development of new dosage forms of melatonin (MT), as well as import substitution, it is of interest and importance to create rectal suppositories with MT of optimal composition for possible use in inflammatory bowel diseases. The purpose of the study is to select the optimal composition based on a complex of biopharmaceutical and pharmaceutical-technological studies, to evaluate the anti-inflammatory effect of rectal suppositories with MT. To select the optimal composition, fatty cocoa seed oil, hydrogenated vegetable oil, solid paraffin, emulsifier T-2, polyethylene glycol (PEG) – 1500, PEG-6000, colliphor P 407, cremophor RH 40 were used as excipients. For the manufacture of suppositories with MT, the method of pouring with the introduction of a medicinal substance according to the type of suspension was used. To determine the rate and completeness of MT release from suppositories, a "Dissolution" test was used, and an OFS test was used to assess the quality of suppositories 1.4.1.0013 "Suppositories". The MT content in the samples was assessed using UV spectrophotometry. The anti-inflammatory effect of MT suppositories was studied on a 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid – induced colitis (TNBS-IC) model in 72 Wistar rats. In the comparison group, suppositories with 5-amino-salicylic acid (5-ASA) were used. Suppositories with MT and 5-ASA were used rectally every 24 hours for 7 days. The studies were conducted on the 3rd, 5th and 8th days. The disease activity index (DAI) was calculated, and the activity of calprotectin in the fecal supernatant was analyzed by enzyme immunoassay. Statistical processing of the obtained data was carried out using the program IBM SPSS Statistics v. 23. Based on comparative pharmaceutical and technological studies, an optimal composition of the composition of suppository bases is presented, providing the necessary technological and biopharmaceutical characteristics of rectal suppositories with MT, per 1 suppository: MT 0.09 mg, cocoa seed oil 1.0 g, vegetable hydrogenated oil 1.4 g, solid paraffin P-1 0.3 g, emulsifier T-2 0.03 g. The anti-inflammatory effect of daily use of rectal suppositories with MT in experimental TNBS-IC was established due to a decrease in the disease activity index DAI and a decrease in calprotectin content in feces on the 3rd, 5th and 8th days of observation. In a comparative assessment of the effectiveness of the use of rectal suppositories with MT and rectal suppositories with 5-ASA in TNBS-IC, the anti-inflammatory effects of MT are comparable to those of 5-ASA.

Keywords: melatonin, rectal suppositories, composition, anti-inflammatory effect, experimental colitis

УДК 616.899.2; 676.014.33

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.40.92.005>

ВЛИЯНИЕ ПЕКТИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ ЛИСТЬЕВ ОМЕЛЫ БЕЛОЙ НА РЕАКЦИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Д.И. Поздняков, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

pozdniackow.dmitry@yandex.ru

С.Л. Аджиахметова, канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

similla503@mail.ru

Болезнь Альцгеймера – хроническое нейродегенеративное заболевание, требующее разработки новых терапевтических стратегий, одной из которых может являться применение растительных полисахаридов. В данной работе исследовано влияние пектиновых веществ листьев омелы белой на изменение реакций нейровоспаления в мозговой ткани у крыс с β -амилоидиндуцированной болезнью Альцгеймера. В итоге было показано, что курсовое введение пектиновых веществ листьев омелы белой в дозах 50, 75 и 100 мг/кг (перорально) способствует снижению концентрации фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и интерлейкина-1. Также отмечено уменьшение содержания тау-белка и когнитивного дефицита, что позволяет предполагать наличие у пектиновых веществ листьев омелы белой нейропротекторной активности.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, нейропротекция, полисахариды, пектиновые вещества, омела белая

Болезнь Альцгеймера (БА) – заболевание, представляющее собой терминальную форму деменции, носящее прогрессирующий характер. На сегодняшний день заболеваемость БА имеет тенденцию к увеличению, при этом отмечается омоложение данной патологии, что диктует необходимость поиска новых средств лечения БА [1].

Комплексный каскад патофизиологических механизмов, происходящих в ткани головного мозга при наличии нейродегенеративного процесса, усложняет разработку новых лекарственных препаратов для лечения БА. Так, было показано, что патогенез БА связан с накоплением агрегатов

β -амилоида (А β) и тау-белка в мозговой ткани, развитием окислительного стресса, нейровоспаления, синаптической дисфункции, нарушением биоэнергетики нейронов и дисбалансом реакций мито/аутофагии [2]. В этой связи первоначальные терапевтические стратегии лечения БА были сосредоточены на коррекции когнитивного дефицита как одного из основных симптомов заболевания. Устранение когнитивной симптоматики достигалось за счет рационального использования препаратов антихолинэстеразного действия (донепезил) или блокаторов NMDA-рецепторов (мемантин) [3].

Однако исследование особенностей патогенеза БА позволило сместить вектор научных разработок в сторону целенаправленного создания средств патогенетической терапии [4]. Благодаря открытию значимой роли А β в прогрессировании БА, стало возможным создание антиамилоидных средств – донанемаба и леканемаба [5]. Также антиамилоидной активностью характеризуется олигоманин натрия (GV-971), находящийся в процессе III фазы клинических испытаний. Данное соединение представляет собой олигосахарид, выделенный из бурых водорослей *Ecklonia kurome*, подавляющий процесс агрегации частиц А β в ткани головного мозга. При этом важно, что, проникая в головной мозг, GV-971 не только предотвращает образование новых амилоидных агрегатов, но и дестабилизирует уже сформировавшиеся конгломераты, переводя их в растворимую мономерную форму [6].

Кроме того, применение GV-971 способствует уменьшению выраженности реакций воспаления посредством прямого подавления инфильтрации ткани мозга иммунными клетками, а также через

снижение продукции бактериальных токсинов микробиотой кишечника, влияя тем самым на патогенетическую ось «кишечник — головной мозг», изучению которой посвящено достаточно большое количество современных исследований [7].

Таким образом, в патогенетическом лечении БА находят свое применение как иммунотерапевтические средства, так и препараты на основе малых молекул, некоторые из которых могут иметь природное происхождение. В этой связи перспективным для изучения средством патогенетической терапии БА можно считать комплекс полисахаридов, выделенный из омелы белой (*Viscum album* L., *Viscaceae*), характеризующийся большим спектром фармакологической активности [8].

Цель исследования — оценить влияние пектиновых веществ листьев омелы белой (*Viscum album* L., *Viscaceae*) на изменение реакций нейровоспаления в ткани головного мозга у крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве биологической модели в работе использовали 70 крыс-самцов *Wistar* весом 230–250 граммов. Животные получены от питомника лабораторных животных «Рапполово». На время эксперимента крыс размещали в полипропиленовых боксах по 5 особей и содержали в контролируемых условиях экспериментального вивария при температуре воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$, влажности воздуха 60–70% и суточном цикле 12 часов день / 12 часов ночь. Оперативные вмешательства и забор биоматериала выполнены под хлоралгидратной анестезией (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата, 350 мг/кг). Содержание животных и проводимые с ними манипуляции соответствовали требованиям Директивы 2010/63/EU.

БА спорадического фенотипа моделировали у крыс путем введения агрегатов $A\beta_{1-42}$ (Sigma-Aldrich, Германия) в конечной концентрации 1 ммоль/л в CA1 фрагмент гиппокампа (стереотаксические координаты согласно Paxinos G.: переднезадняя — 3,8 мм, медиально-латеральная — 2 мм, дорсально-вентральная — 2,6 мм от брегмы; установка RWD Life Science, КНР) [9].

Животных разделяли на 7 равных групп по 10 особей в каждой: ЛО — ложнооперированные животные, к которым применялись все описанные процедуры моделирования БА, за исключением введения агрегатов $A\beta_{1-42}$; НК — группа

негативного контроля, которой моделировали БА, но лишали терапевтической поддержки; GV-971 — группа животных с экспериментальной БА, получавшая GV-971 в дозе 100 мг/кг; PSVA — группы крыс с экспериментальной БА, которым вводили пектиновые вещества омелы белой в дозах 25 мг/кг; 50 мг/кг; 75 мг/кг и 100 мг/кг (в совокупности сформировано 4 группы крыс, получавших PSVA).

PSVA выделяли из листьев омелы белой, произрастающей на яблоне домашней (*Malus domestica* (Suckow) Borkh, *Rosaceae*), методом гравиметрии с последующим центрифугированием, как было описано ранее [10].

PSVA и GV-971 вводили перорально через атравматичный зонд на протяжении 60 дней после моделирования БА. По истечении указанного времени у животных оценивали изменение когнитивного дефицита в тесте Y-образный лабиринт. При этом фиксировались спонтанные чередующиеся заходы в рукава (1-2-3, 3-1-2, 2-3-1) лабиринта. На основании полученных данных по формуле (1) определяли процент спонтанного чередования, который отражает изменение когнитивных способностей животных [11].

$$\text{Процент спонтанного чередования} = \frac{\text{Число поочередных заходов в рукава}}{\text{Общее число перемещений}} \times 100 \quad (1)$$

Далее крыс декапитировали под хлоралгидратной анестезией, извлекали головной мозг и выделяли гиппокамп. Гиппокамп гомогенизировали в фосфатно-солевом буферном растворе с pH=7,4. Полученный гомогенат центрифугировали в режиме 10 000g в течение 10 минут и в полученном супернатанте определяли содержание тау-белка, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6.

Концентрацию тау-белка и цитокинов оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением видоспецифичных реактивов (Cloudclone, США) и системы микропланшетного ридера Infinite F50 (Tecan, Австрия).

Полученные результаты обрабатывали статистически. В ходе статистического анализа использовали пакет прикладных программ StatPlus 7.0 (AnalystSoft, США). Нормальность распределения данных оценивали с применением теста Шапиро — Уилка. Однородность дисперсий определяли тестом Левене. Статистически значимые отличия между группами оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа с посттестом

Ньюмена – Кейлса (при нормальном распределении данных) или в тесте Краскелла – Уоллиса с постобработкой по Данну (при распределении данных, отличных от нормального) при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

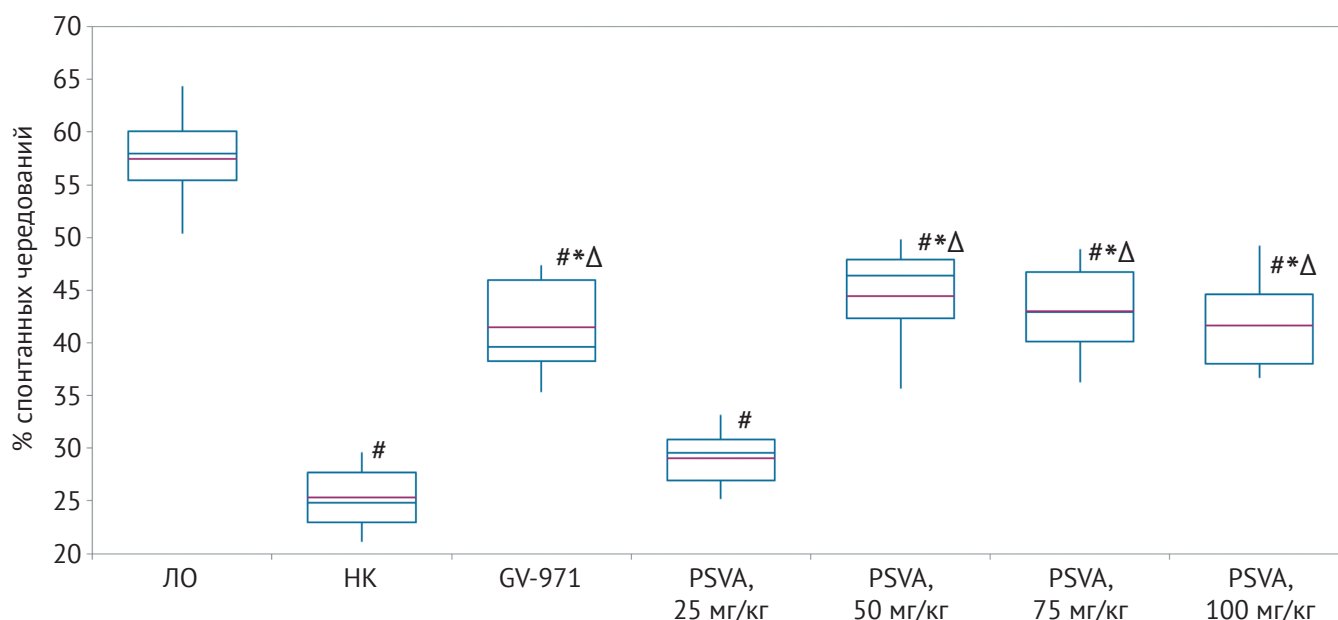
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке когнитивного дефицита у крыс с БА было установлено, что у НК группы животных наблюдалось уменьшение числа спонтанных чередований рукавов (рис. 1) лабиринта на 56,0% ($p < 0,05$). У животных, получавших GV-971, наблюдалось увеличение количества спонтанных чередований на 63,9% ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичным показателем НК группы животных. На фоне применения PSVA в дозах 50 мг/кг, 75 мг/кг и 100 мг/кг отмечено повышение числа спонтанных чередований рукавов лабиринта по отношению к НК группе крыс на 75,8% ($p < 0,05$); 70,0% ($p < 0,05$) и 64,8% ($p < 0,05$) соответственно. При применении PSVA в дозе 25 мг/кг достоверных отличий поведения животных в тесте Y-образный лабиринт в сравнении с НК группой крыс не зафиксировано (рис. 1).

При анализе изменений концентрации тау-белка в ткани головного мозга животных с БА

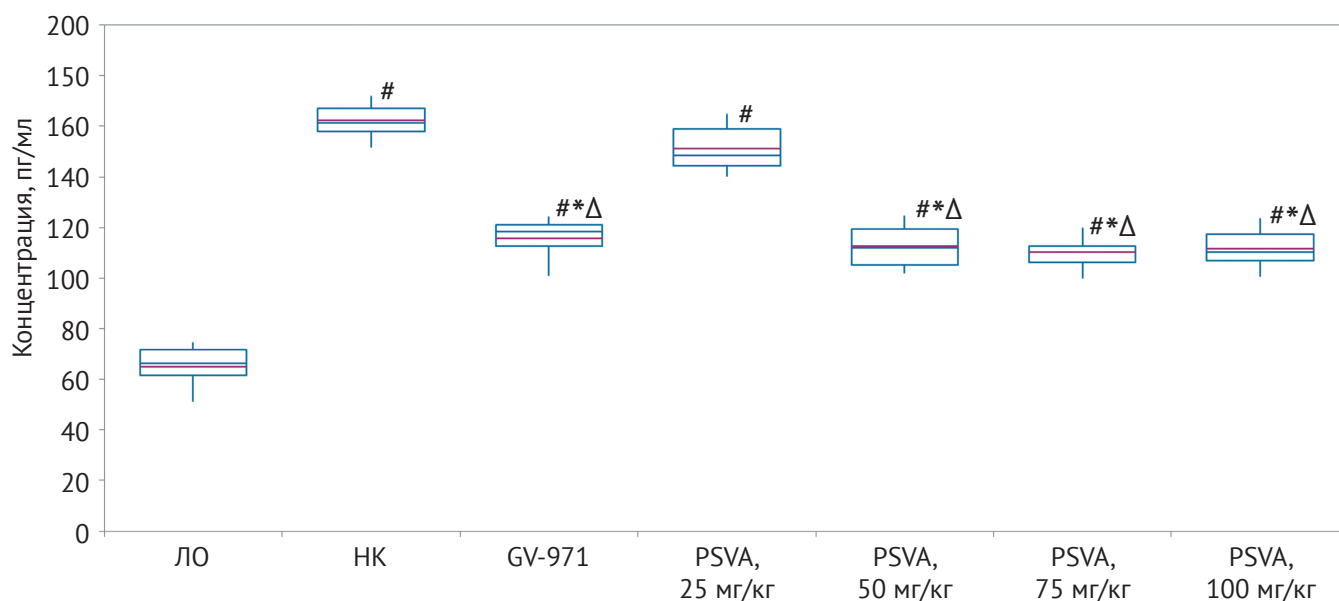
установлено, что у крыс НК группы содержание тау-белка (рис. 2) в мозговой ткани было в 2,5 раза ($p < 0,05$) выше, чем у ЛО животных. Применение GV-971 способствовало уменьшению концентрации тау-белка в ткани головного мозга на 26,7% ($p < 0,05$) по отношению к НК группе крыс. У животных, которым вводили PSVA в дозах 50, 75 и 100 мг/кг, содержание тау-белка в мозговой ткани было ниже аналогичного у НК группы крыс на 30,6% ($p < 0,05$); 32,1% ($p < 0,05$) и 31,3% ($p < 0,05$) соответственно, тогда как введение PSVA в дозе 25 мг/кг не оказало значимого влияния на изменение концентрации тау-белка в головном мозге крыс с БА.

При оценке изменений уровня провоспалительных цитокинов в ткани головного мозга крыс с БА (табл. 1) выявлено, что у НК крыс в сравнении с ЛО животными наблюдалось увеличение содержания ФНО- α в 2,0 раза ($p < 0,05$); ИЛ-6 – в 2,1 раза ($p < 0,05$) и ИЛ-1 – в 1,7 раза ($p < 0,05$). У крыс, получавших GV-971, по отношению к НК группе крыс концентрация ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 в мозговой ткани уменьшилась на 22,0% ($p < 0,05$); 32,0% ($p < 0,05$) и 26,7% ($p < 0,05$) соответственно. Аналогичные изменения были зафиксированы при применении PSVA. Так, у животных, которым вводили PSVA в дозе 50 мг/кг, содержание ФНО- α уменьшилось (относительно НК группы



Примечания: синяя линия – медианное значение; красная линия – среднее значение; ЛО – ложнооперированные животные; НК – группа крыс негативного контроля; PSVA – группа животных, получавшая пектиновые вещества листьев омелы белой; GV-971 – группа крыс, которой вводили GV-971; # – достоверно относительно ЛО группы животных (тест Даннета, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы крыс (тест Данна, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно группы крыс, получавших PSVA в дозе 25 мг/кг (тест Данна, $p < 0,05$).

РИС. 1. Влияние пектиновых веществ листьев омелы белой и GV-971 на изменение когнитивного дефицита у крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера



Примечания: синяя линия — медианное значение; красная линия — среднее значение; ЛО — ложнооперированные животные; НК — группа крыс негативного контроля; PSVA — группа животных, получавшая пектиновые вещества листьев омелы белой; GV-971 — группа крыс, которой вводили GV-971; # — достоверно относительно ЛО группы животных (тест Даннета, $p < 0,05$); * — достоверно относительно НК группы крыс (тест Ньюмена — Кейлса, $p < 0,05$); Δ — достоверно относительно группы крыс, получавших PSVA в дозе 25 мг/кг (тест Ньюмена — Кейлса, $p < 0,05$)

РИС. 2. Влияние пектиновых веществ листьев омелы белой и GV-971 на изменение концентрации тау-белка в мозговой ткани у крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера

крыс) на 17,0% ($p < 0,05$); ИЛ-6 — на 28,0% ($p < 0,05$) и ИЛ-1 — 31,1% ($p < 0,05$). На фоне введения PSVA в дозе 75 мг/кг отмечено снижение концентрации ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1 в ткани головного мозга на 16,1% ($p < 0,05$); 28,0% ($p < 0,05$) и 28,9% ($p < 0,05$) соответственно, тогда как применение PSVA в дозе 100 мг/кг приводило к уменьшению содержания ФНО-α на 14,1% ($p < 0,05$); ИЛ-6 — на 24,0% ($p < 0,05$) и ИЛ-1 — на 26,7% ($p < 0,05$). Следует отметить, что у животных, получавших PSVA в дозе 25 мг/кг, концентрация провоспалительных цитокинов в ткани головного мозга достоверно не отличалась от таковой у НК группы крыс (табл.).

Полисахариды, в частности пектиновые вещества, активно изучаются в качестве нейропротекторных средств, применяемых при БА. Например, использование полисахаридов, выделенных из корней *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, способствует улучшению пространственной памяти у крыс с амилоидиндуцированной БА за счет повышения активности пути BDNF/TrkB/CREB, играющего значимую роль в нейрональной пластичности, памяти и выживаемости нейронов [12]. Fu et al., 2023, продемонстрировали, что полисахариды *Schisandra chinensis* устраняли когнитивный дефицит у крыс с БА посредством уменьшения интенсивности реакций воспаления и окислительного стресса [13].

Таким образом, полисахариды, выделенные из растений, способны оказывать многофакторное влияние на течение БА в эксперименте за счет модификации нескольких патофизиологических механизмов развития заболевания. Проведенное исследование показало, что курсовое применение пектиновых веществ, выделенных из листьев омелы белой, уменьшает выраженность реакций нейровоспаления в ткани головного мозга у крыс с β-амилоидиндуцированной БА. При этом также наблюдалось снижение концентрации тау-белка и когнитивного дефицита, что позволяет судить о наличии у пектиновых веществ листьев омелы белой нейропротекторной активности. Важным параметром для реализации нейрозащитного действия полисахаридных комплексов является их моносакхаридный состав. Пектиновые вещества листьев омелы белой характеризуются наличием галактозы (4,13%) и арабинозы (15,2%), что также подразумевает наличие арабиногалактана. По данным Hou et al., 2024, именно наличие арабиногалактана в структуре полисахаридов обеспечивает развитие нейропротекторного действия, связанного с подавлением реакций воспаления и апоптоза [14]. Также необходимо подчеркнуть, что применение пектиновых веществ листьев омелы белой в дозах 50, 75 и 100 мг/кг было сопоставимо по уровню эффек-

Таблица

ВЛИЯНИЕ ПЕКТИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ ЛИСТЬЕВ ОМЕЛЫ БЕЛОЙ И GV-971 НА ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В МОЗГОВОЙ ТКАНИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Группы	ФНО-α, пг/мл	ИЛ-6, нг/мл	ИЛ-1, нг/мл
ЛО	72±10,06	1,2±0,03	2,7±0,15
НК	143,9±17,68 [#]	2,5±0,13 [#]	4,5±0,11 [#]
GV-971	112,2±11,16 ^{**Δ}	1,7±0,06 ^{**Δ}	3,3±0,07 ^{**Δ}
PSVA, 25 мг/кг	138,5±13,32 [#]	2,4±0,02 [#]	4,3±0,1 [#]
PSVA, 50 мг/кг	119,4±12,88 ^{**Δ}	1,8±0,04 ^{**Δ}	3,1±0,04 ^{**Δ}
PSVA, 75 мг/кг	120,7±12,53 ^{**Δ}	1,8±0,03 ^{**Δ}	3,2±0,13 ^{**Δ}
PSVA, 100 мг/кг	123,6±17,54 ^{**Δ}	1,9±0,08 ^{**Δ}	3,3±0,09 ^{**Δ}

Примечания: синяя линия — медианное значение; красная линия — среднее значение; ЛО — ложнооперированные животные; НК — группа крыс негативного контроля; PSVA — группа животных, получавшая пектиновые вещества листьев омелы белой; GV-971 — группа крыс, которой вводили GV-971; # — достоверно относительно ЛО группы животных (тест Даннета, $p < 0,05$); * — достоверно относительно НК группы крыс (тест Ньюмена — Кейлса, $p < 0,05$); Δ — достоверно относительно группы крыс, получавших PSVA в дозе 25 мг/кг (тест Ньюмена — Кейлса, $p < 0,05$)

тивности с полисахаридным комплексом GV-971, вводимым в дозе 100 мг/кг. Полученные результаты позволяют считать дозу пектиновых веществ листьев омелы белой, равную 50 мг/кг, наиболее оптимальной, поскольку с увеличением вводимой дозы данного полисахаридного комплекса не наблюдалось значимого повышения терапевтического эффекта.

ВЫВОДЫ

1. Как показало проведенное исследование, курсовое применение полисахаридов листьев омелы белой (оптимально в дозе 50 мг/кг, перорально) способствует уменьшению интенсивности реакций нейровоспаления, что выражается в снижении концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1) в мозговой ткани.

2. Применение изучаемого пектинового комплекса приводит к уменьшению концентрации тау-белка в ткани головного мозга и снижению выраженности когнитивного дефицита у крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера.

3. Полученные данные позволяют судить о возможном нейропротекторном действии полисахаридов листьев омелы белой, связанном, по всей видимости, с наличием в структуре арабиногалактана.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Scheltens P., De Strooper B., Kivipelto M., Holstege H., Chételat G., Teunissen C.E., Cummings J., van der Flier W.M. Alzheimer's disease // *Lancet*. — 2021. — Vol. 397(10284). — P. 1577–1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
2. Khan S., Barve K.H., Kumar M.S. Recent Advances in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease // *Curr. Neuropharmacol.* — 2020. — Vol. 18(11). — P. 1106–1125. DOI: 10.2174/1570159X18666200528142429.
3. Monteiro A.R., Barbosa D.J., Remião F., Silva R. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs // *Biochem. Pharmacol.* — 2023. — Vol. 211. — P. 115522. DOI:10.1016/j.bcp.2023.115522.
4. Ogbodo J.O., Agbo C.P., Njoku U.O. et al. Alzheimer's Disease: Pathogenesis and Therapeutic Interventions // *Curr. Aging. Sci.* — 2022. — Vol. 15(1). — P. 2–25. DOI: 10.2174/1874609814666210302085232.
5. Boxer A.L., Sperling R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials // *Cell*. — 2023. — Vol. 186(22). — P. 4757–4772. DOI: 10.1016/j.cell.2023.09.023.
6. Jiang R.W., Du X.G., Zhang X. et al. Synthesis and bioassay of β-(1,4)-D-mannans as potential agents against Alzheimer's disease // *Acta*.

- Pharmacol. Sin.* – 2013. – Vol. 34(12). – P. 1585–1591. DOI: 10.1038/aps.2013.104.
7. Wang X., Sun G., Feng T., Zhang J., Huang X., Wang T. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression // *Cell Res.* – 2019. – Vol. 29(10). – P. 787–803. DOI: 10.1038/s41422-019-0216-x.
 8. Аджахметова С.Л., Червонная Н.М., Поздняков Д.И., Попова О.И., Оганесян Э.Т. Компонентный состав и некоторые особенности биологической активности *Viscum album* (Viscaceae) // *Растительные ресурсы.* – 2023. – Т. 59, №3. – С. 228–248. – DOI: 10.31857/S0033994623030044.
 9. Kim H.Y., Lee D.K., Chung B.R., Kim H.V., Kim Y. Intracerebroventricular Injection of Amyloid- β Peptides in Normal Mice to Acutely Induce Alzheimer-like Cognitive Deficits // *J. Vis. Exp.* – 2016. – Vol. 109. – P. 53308. DOI: 10.3791/53308.
 10. Аджахметова С.Л., Червонная Н.М., Поздняков Д.И., Оганесян Э.Т. Полисахариды листьев омелы белой (*Viscum album* L.) // *Традиционная медицина.* – 2024. – №1(73). – С. 19–25. DOI: 10.54296/18186173_2024_1_19.
 11. Amani M., Zolghadrnasab M., Salari A.A. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease // *Physiol. Behav.* – 2019. – Vol. 202. – P. 52–61. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.01.005.
 12. Du Q., Zhu X., Si J. Angelica polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2020. – Vol. 245(1). – P. 1–10. DOI: 10.1177/1535370219894558.
 13. Fu J., Li J., Sun Y., Liu S., Song F., Liu Z. In-depth investigation of the mechanisms of Schisandra chinensis polysaccharide mitigating Alzheimer's disease rat via gut microbiota and feces metabolomics // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2023. – Vol. 232. – P. 123488. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123488.
 14. Hou B.Y., Wu M.H., Hsu H.Y., Lin Y.C., Yang D.I. Polysaccharides from *Basella alba* Protect Post-Mitotic Neurons against Cell Cycle Re-Entry and Apoptosis Induced by the Amyloid-Beta Peptide by Blocking Sonic Hedgehog Expression // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25(13). – P. 7316. DOI: 10.3390/ijms25137316.

THE EFFECT OF PECTIN SUBSTANCES FROM WHITE MISTLETOE LEAVES ON NEUROINFLAMMATION IN BRAIN TISSUE OF RATS WITH EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S DISEASE

D.I. Pozdnyakov, S.L. Adjiakhmetova

Pyatigorsk medical and pharmaceutical institute, branch of Volgograd state medical university, Pyatigorsk, Russia

Alzheimer's disease is a chronic neurodegenerative disorder that requires the development of novel therapeutic strategies. One potential approach is the use of plant-derived polysaccharides. This study investigated the effect of pectins from white mistletoe leaves on neuroinflammatory responses in brain tissue of rats with amyloid- β -induced Alzheimer's disease. The results showed that white mistletoe leaves pectins at a dosage of 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg orally reduced the concentration of inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α and interleukin-6, as well as interleukin-1. Additionally, there was a reduction in tau protein levels and cognitive impairment, suggesting neuroprotective effects of white mistletoe leaves pectins. This research showed the potential use of white mistletoe leaves pectins in the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, neuroprotection, polysaccharides, pectins, white mistletoe

УДК 615.014.21

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.95.62.006>

СВЯЗУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ГРАНУЛИРОВАНИИ

В.А. Еремин, аспирант Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

eryvova@yandex.ru

Е.В. Блынская, доктор фарм. наук, заведующая лабораторией технологии лекарственных препаратов, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», доцент института биохимической технологии нанотехнологии, ФГАОУ ВУ «Российский Университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>, eLIBRARY Author ID: 668905

К.В. Алексеев, доктор фармацевтических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3506-9051>, eLIBRARY AuthorID: 625715
alekseev_kv@academpharm.ru

Статья посвящена обзору связующих веществ, используемых в фармацевтическом гранулировании. Описаны основные типы связующих веществ, такие как гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), метилцеллюлоза (МЦ), повидон (ПВП), гипромеллоза (ГПМЦ), этилцеллюлоза, коповидон и предварительно желатинизированный крахмал (ПЖК). Рассмотрены их физико-химические свойства, методы применения, а также эффективность в различных процессах гранулирования. Особое внимание уделено влиянию связующих веществ на механические свойства таблеток и их растворимость.

Ключевые слова: фармацевтическое гранулирование, связующие вещества, гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), метилцеллюлоза (МЦ), повидон (ПВП), гипромеллоза (ГПМЦ), этилцеллюлоза, коповидон, предварительно желатинизированный крахмал (ПЖК)

Процессы гранулирования являются одними из наиболее применяемых в производстве лекарственных препаратов (ЛП). Гранулирование (также называемое агломерацией) может использоваться для улучшения текучести порошка и уменьшения количества мелкой пыли за счет увеличения размера и уплотнения, что улучшает таблетирование. Часто гранулирование обеспечивает возможность тщательного сочетания термопластичного связующего с другими компонентами рецептуры, улучшая уплотняемость (компактность) таблетированных форм [1]. Гранулирование также используется для предотвращения разделения порошка, обеспе-

чивая равномерное распределение лекарственного средства (ЛС), что особенно важно для ЛП с низкими дозировками. Наконец, гранулирование используется для улучшения растворимости и диспергируемости порошков и таблеток в воде.

Гранулирование может осуществляться путем добавления растворителя в качестве связующей жидкости, однако в большинстве случаев также используются и связующие вещества (обычно полимерные), которые либо предварительно растворяются в подходящей жидкости для гранулирования, либо предварительно смешиваются с другими компонентами состава. Далее следует перемешивание с подходящим растворителем для гранулирования.

Основная функция связующего заключается в содействии связыванию первичных частиц состава, тем самым обеспечивая прочность и плотность гранул. Кроме того, не менее важно, чтобы связующее обеспечивало необходимую термопластичность и прочность для улучшения уплотняемости всех веществ в составе без ущерба для времени растворения таблеток. Очень часто ЛС и вспомогательные вещества (ВВ) обладают неидеальными свойствами уплотнения, такими как чрезмерная хрупкость и эластичность, что приводит, как правило, к неудовлетворительным характеристикам таблеток. Это особенно верно при прессовании с высокой скоростью деформации, типичной для высокоскоростных таблеточных прессов. Таким образом, идеальное связующее для таблеток и гранул должно обладать необходимыми термопластичными характеристиками для преодоления неблагоприятных механических

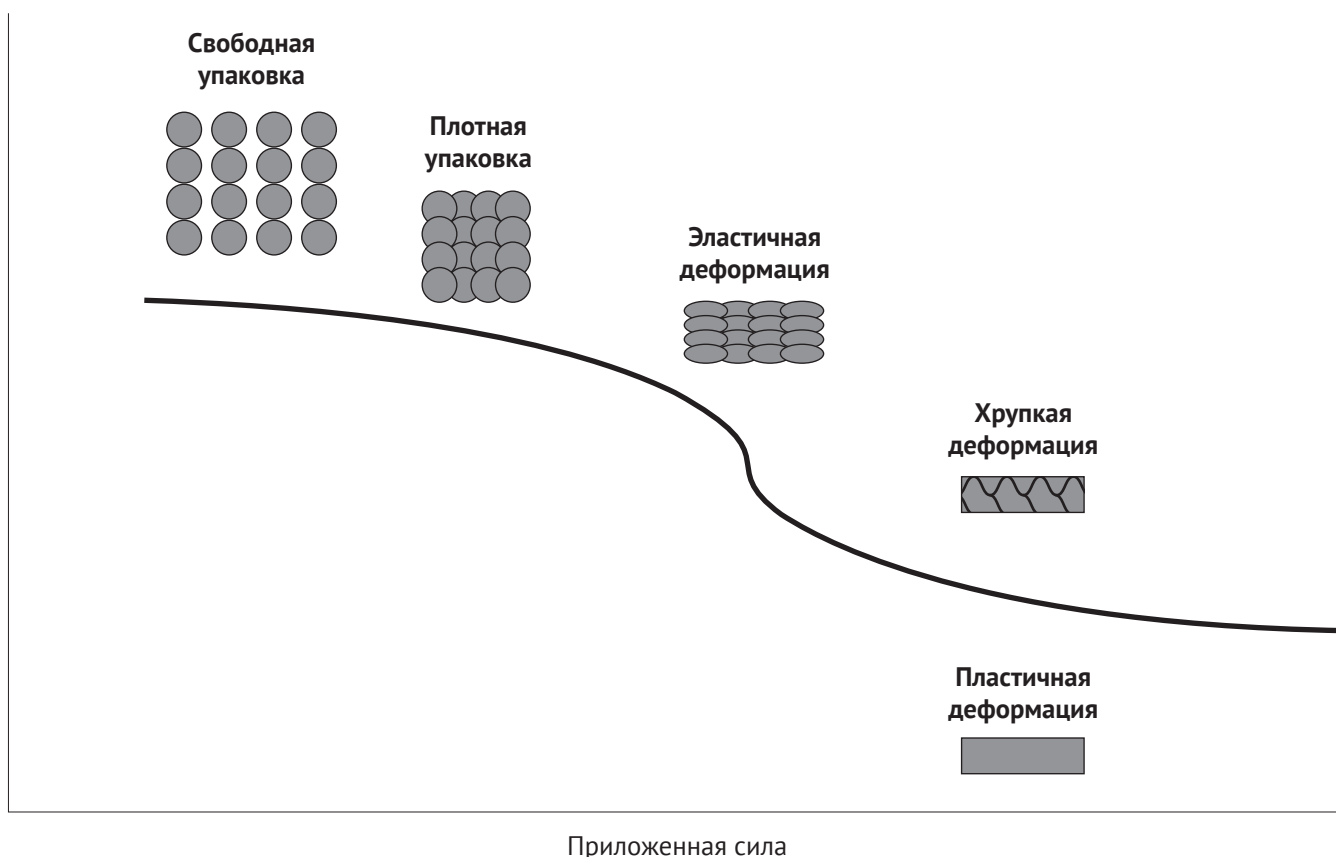


РИС. 1. Механизмы уплотнения таблеток [1]

свойств составов, обеспечивая плотную прессовку при минимальном прикладываемом усилии. Различные режимы уплотнения при формировании таблеток показаны на **рис. 1**.

Выбор связующего традиционно осуществлялся эмпирическим путем и часто зависел от опыта и предпочтений исследователей, однако за последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в применении количественных и механистических подходов к разработке технологий фармацевтических порошков. Таким образом, **целью** данной статьи является обзор основных связующих веществ, используемых в настоящее время в фармацевтической технологии, и обсуждение практических соображений при выборе и использовании связующих веществ в контексте их ключевых физических и химических свойств.

ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СВЯЗУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Ранее в качестве связующих веществ использовалось множество различных типов материалов, включая природные полимеры, такие как желатин, гуммиарабик, крахмал, а также сахара, такие

как сахароза и глюкоза. За исключением крахмала, другие более традиционные материалы по большей части были вытеснены из современной фармацевтической практики различными производными целлюлозы, поливинилпирролидона (повидон, или PVP) и модифицированным крахмалом. Данные связующие находят все большее применение, поскольку они, как правило, менее изменчивы и вызывают меньше проблем при использовании, чем некоторые из традиционных материалов.

Среди наиболее часто используемых связующих веществ – повидон и коповидон (PVP и PVA), модифицированные крахмалы, такие как частично желатинизированный крахмал (PGS), различные эфиры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), метилцеллюлоза (MC), гипромеллоза (HPMC), реже этилцеллюлоза (EC) и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (NaCMC). В **табл. 1** приведены некоторые из наиболее часто используемых связующих веществ во влажном гранулировании, типичное процентное содержание в составах и подходящие растворители.

Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ)

ГПЦ производится взаимодействием щелочной целлюлозы с оксидом пропилена при повышенном давлении и температуре. Это высокозамещенный

Таблица 1

ПРИМЕРЫ СВЯЗУЮЩИХ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ВО ВЛАЖНОМ ГРАНУЛИРОВАНИИ

Связующее	Рекомендуемое содержание	Особенности использования
Гидроксипропил-целлюлоза	2–6%	Используется с водой, водно-спиртовыми и чистыми полярными органическими растворителями; одинаково эффективна при добавлении как во влажном, так и в сухом виде благодаря высокой пластичности и смачиваемости.
Метилцеллюлоза	2–10%	Используется с водой или водно-спиртовыми растворителями; для сухого добавления обычно требуется большее количество, чем для влажного добавления.
Гипромеллоза	2–10%	Используется с водой или водно-спиртовыми растворителями; сухое добавление требует большее количество.
Этилцеллюлоза	2–10%	Используется с полярными и неполярными органическими растворителями; не растворяется, если содержание воды превышает 20% от общего количества растворителя. Гидрофобное покрытие может замедлить высвобождение менее растворимых лекарств; таким образом, его лучше всего использовать для высокодозных, хорошо растворимых лекарств и чувствительных к влаге лекарств.
Повидон	2–10%	Используется с водой, водно-спиртовыми и чистыми полярными органическими растворителями; для сухого добавления требуется более высокий уровень использования; марки со сверхнизкой вязкостью обеспечивают высокую концентрацию раствора (20%).
Коповидон	2–8%	Используется с водой и водно-спиртовыми растворителями; более термопластичен, чем ПВП; сухое добавление требует большее количество.
Предварительно желатинизированный крахмал	5–15%	Может использоваться только с водой; также действует как разрыхлитель; эффективность использования в основном выше, чем у других связующих (8–20%).

эфир целлюлозы, содержащий от 3,4 до 4,1 молей гидроксипропилового заместителя на моль анги-дроглюкозы [2]. Таким образом, гидроксипропиловые группы заместителей составляют до 80% массы ГПЦ. Такой высокий уровень замещения делает ГПЦ более термопластичным и менее гигроскопичным по сравнению с другими эфирами целлюлозы. ГПЦ имеет статус фармакопейного стандарта в Национальном формуляре (USP/NF), Европейской фармакопее (Ph. Eur.), Японской фармакопее (JP) и Кодексе пищевой химии (FCC). Она полностью растворима в воде и полярных органических растворителях, таких как метанол, этанол, изопропиловый спирт и ацетон. ГПЦ является настоящим термопластичным полимером, показывает эффективность связывания и хорошую уплотняемость

при добавлении в виде раствора или в виде сухого порошка перед гранулированием [3]. Доступны различные марки с молекулярной массой в диапазоне от 60 до 1000 кДа; однако в качестве связующих чаще всего используются низкомолекулярные марки (табл. 2). Кроме того, для сухого добавления предпочтительны марки с мелким размером частиц (средний диаметр 60–80 мкм) из-за более быстрой гидратации, равномерного перемешивания и распределения. Для добавления в раствор предпочтительны крупнозернистые сорта, поскольку они легче диспергируются без образования комков, чем сухие сорта. Водные растворы без комков лучше всего готовить путем диспергирования порошка в 30% от требуемого конечного объема воды при температуре 65°C. Благодаря своей высокой

эффективности связывания, ГПЦ особенно хорошо подходит для таблеток с высокой дозировкой, которые трудно прессовать и куда можно добавлять лишь небольшие количества связующего. Как правило, уровни использования выше 8% не рекомендуются, поскольку они приводят к чрезмерному замедлению дезинтеграции и времени растворения. ГПЦ также часто используется для нанесения пленочных покрытий и в методе экструзии расплава.

Метилцеллюлоза (МЦ)

МЦ является продуктом реакции метилхлорида и щелочной целлюлозы. В отличие от ГПЦ, она менее замещена, метоксигруппы составляют от 27% до 32% от массы полимера. МЦ растворима в горячей воде примерно до 55°C и обратимо

превращается в гель при повышенных температурах, также растворима в полярных органических растворителях, таких как этанол, метанол и изопропиловый спирт, при условии добавления небольшого количества воды (10%) в качестве со-растворителя. Как и все эфиры целлюлозы, МЦ доступна в широком диапазоне марок с различной молекулярной массой, но обычно исключительно низкомолекулярная марка с номинальной вязкостью 15 cps при концентрации 2% используется в качестве связующего для таблеток (табл. 2). Низкомолекулярная МЦ — универсальное связующее с хорошей термопластичной текучестью и способностью к смачиванию. Она также является хорошим пленкообразователем. Хотя МЦ можно добавлять в смесь для гранулирования

Таблица 2

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТДЕЛЬНЫХ МАРКАХ СВЯЗУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Связующее	Торговое наименование/сорт/поставщик	Номинальная вязкость
Гидроксипропил-целлюлоза	Klucel1 hydroxypropylcellulose ELF, EF, and LF Pharm also available as fine particle grades EXF and LXF Pharm	2% вязкости 5, 8, и 12 cps
	Nisso1 HPC SL and L also available as fine grades	2% вязкости 5 и 8 cps
Метилцеллюлоза	MethocelTM E3, E5, E6, and E15 Premium LV Hypromellose	2% вязкости 3, 5, 6 и 15 cps
	Benecel1 Hypromellose E3, E5, E6, and E15 Pharm	2% вязкости 3, 5, 6 и 15 cps
	Pharmacoat1 603, 605, 606, and 615 hypromellose	2% вязкости 3, 5, 6 и 15 cps
Гипромеллоза	Methocel A15 Premium LV methyl cellulose	2% вязкости 15 cps
	Denecel A15 LV Pharm methyl cellulose	2% вязкости 15 cps
Этилцеллюлоза	Aqualon1 ethyl cellulose N7, N10, N14, and N22 Pharm	5% вязкости 4, 7, 10, 14 и 22 cps
	EthocelTM Standard Premium ethyl cellulose NF	5% вязкости 4, 7, 10 и 20 cps
NaCMC	Aqualon NaCMC 7L2P, and 7LF Pharm	2% вязкости 20 и 50 cps
	Blanose1 NaCMC 7L2P, and 7LF Pharm	2% вязкости 20 и 50 cps
Повидон	Kollidon1 25,30, and 90F Povidone	5% вязкости 2, 2,5 и 55 cps
	Plasdone1 K12, K17, K25, K29/32, and K90 povidone	5% вязкости 1, 1,8, 2, 2,5 и 55 cps
Коповидон	Kolidon VA 64 copovidone	5% вязкости 2,5 cps
	Plasdone S630 copovidone	5% вязкости 2,5 cps
Предварительно желатинизированный крахмал	Starch 15001 partially pregelatinized starch	N/A
	Lycatab1 pregelatinized starch partially pregelatinized starch	N/A

в сухом виде перед влажным гранулированием, она, как правило, более эффективна, если ее предварительно растворить и добавить в виде раствора [3]. Водные растворы можно приготовить аналогичным образом, как описано выше для ГПЦ. МЦ внесена в списки USP/NF, Ph. Eur., JP и FCC.

Повидон (ПВП)

Повидон признан универсальным наполнителем, который используется для комплексообразования, солюбилизации и нанесения пленок, а также является одним из наиболее широко используемых связующих для гранулирования. ПВП производится путем радикальной полимеризации N-винилпирролидона. ПВП выпускается в нескольких марках с молекулярной массой от 2 до 1500 кДа. Известно, что марки с высокой молекулярной массой обладают очень высокой эффективностью связующего, однако марки со средней и низкой молекулярной массой чаще всего используются в качестве связующих для гранулирования, поскольку высокое содержание может

препятствовать растворению (табл. 2). Повидон хорошо растворим в воде и свободно растворим во многих полярных органических растворителях, таких как этанол, метанол, изопропиловый спирт и бутанол, но нерастворим в неполярных органических растворителях. ПВП обычно используется в виде раствора, где его низкая вязкость позволяет достигать концентрации твердых веществ от 15% до 20%. ПВП также можно добавлять в сухом виде в порошковую смесь, а затем гранулировать только с растворителем, но, как и в случае с МЦ и ГПМЦ, эффективность связующего в этом случае значительно ниже [3]. Хотя уровни использования в литературе указаны от 2% до 5% [4], в сложных, плохо уплотняемых составах, возможно, придется использовать более высокие уровни – до 10%. ПВП обладает высокой гигроскопичностью, и при относительной влажности 50% типичное равновесное содержание влаги превышает 15% по массе (рис. 2), поэтому рекомендуется принимать меры предосторожности против неконтролируемого и нежелательного воздействия атмосферной влаги.

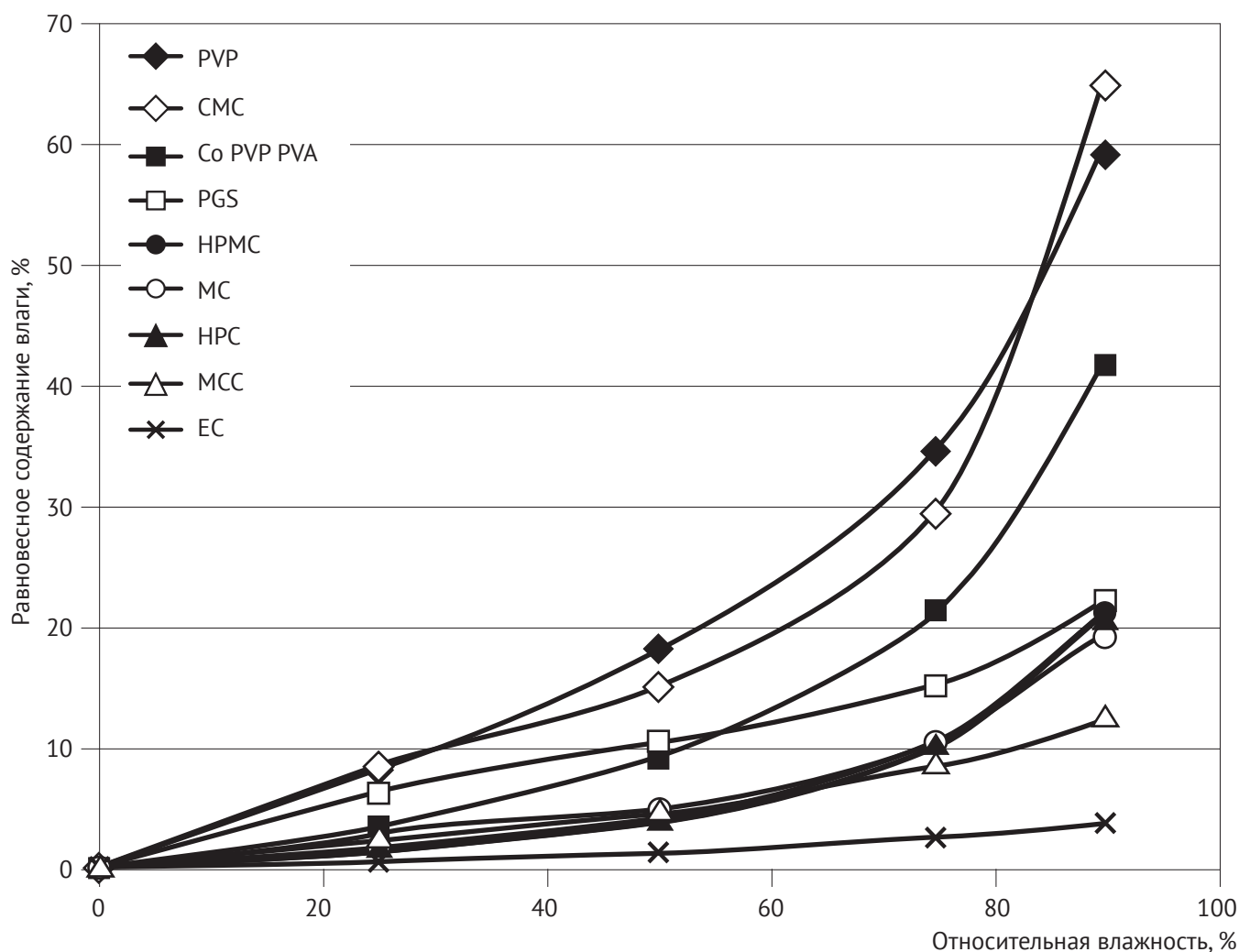


РИС. 2. Равновесное содержание влаги при 25°C для упомянутых в табл. 1 полимерных связующих

Гипромеллоза (ГПМЦ)

ГПМЦ является одним из наиболее широко используемых ВВ в целом, а также часто используется в качестве связующего для таблеток. Она также известна как гидроксипропилметилцеллюлоза и образуется в результате взаимодействия щелочной целлюлозы с хлористым метилом и оксидом пропилена. Доступны различные соотношения замещения и марки с различной молекулярной массой. В качестве связующих для таблеток используются преимущественно низковязкие марки с типом замещения «2910» (28–30 масс. % метоксигрупп и 4–12% гидроксипропильных групп) (табл. 2). Эти марки также очень популярны для получения пленочных покрытий. ГПМЦ указан в USP/NF, Ph. Eur., JP и FCC. Свойства ГПМЦ во многом аналогичны свойствам МЦ, за исключением того, что ГПМЦ менее термопластична и чуть более гидрофильна. Хотя непластифицированные пленки являются хорошими пленкообразователями, они более хрупкие, чем МЦ и ГПЦ, и температура помутнения у них выше. Например, НРМС типа «2910» имеет температуру помутнения около 65°C, что требует более высоких температур воды для приготовления раствора. Как и МЦ, ГПМЦ растворима в водно-спиртовой среде с содержанием спирта не менее 10%. Ее можно использовать в виде раствора или добавлять в сухом виде, но в последнем виде она менее эффективна [3].

Коповидон (ПВА-ПВП)

Коповидон представляет собой случайный линейный сополимер N-винил-2-пирролидона и винилацетата в соотношении 60:40, следовательно, он является производным ПВП. Винилацетат несколько снижает гидрофильность и гигроскопичность гомополимера ПВП. При относительной влажности 50% типичное равновесное содержание влаги составляет приблизительно 10% (рис. 2). Добавление винилацетата также повышает пластичность полимера, тем самым снижая температуру стеклования и улучшая совместимость и адгезию. В дополнение к использованию в качестве влажного и сухого связующего ПВА-ПВП также может быть включен в состав пленочных покрытий вместе с ГПМЦ [5]. ПВА-ПВП используется для влажного гранулирования либо в растворенном виде, либо в сухом виде в порошковую смесь с последующим влажным гранулированием. Эффективность связующего примерно одинакова для данных двух методов введения. Коповидон растворим в воде и полярных органических растворителях и указан в USP/NF и Ph. Eur., а также имеет монографию в JPE.

Предварительно

желатинизированный крахмал (ПЖК)

Предварительно желатинизированный крахмал классифицируется как модифицированный крахмал. Химическая и механическая обработка используется для разрушения всех или части гранул исходного крахмала. Предварительная желатинизация повышает растворимость крахмала в холодной воде, а также улучшает уплотняемость и сыпучесть. ПЖК продается как многофункциональный наполнитель, обеспечивающий связывание, дезинтеграцию, хорошую текучесть и смазывание. Монографии ПЖК можно найти в USP/NF, Ph. Eur. и JPE [6]. Обычно его используют из раствора при влажном гранулировании; его также можно добавлять сухим способом, но это значительно снижает эффективность. Кроме того, уровень использования ПЖК обычно выше на 15–20% по сравнению с другими связующими. ПЖК несовместим с органическими растворителями и, таким образом, используется только в водных системах связующих. Хотя он имеет тенденцию к высокому равновесному уровню влажности (рис. 2), известно, что крахмал удерживает воду в различных состояниях, то есть только часть сорбированной воды будет доступна в виде свободной воды. Степень предварительной желатинизации определяет растворимость в холодной воде. Частично желатинизированный крахмал обычно содержит около 20% предварительно желатинизированного или водорастворимого крахмала. Холодная водорастворимая часть действует как связующее, в то время как остальная часть способствует дезинтеграции таблеток. По этой причине полностью предварительно желатинизированные крахмалы, как правило, обладают более высокой эффективностью связующего, но не обязательно хорошими дезинтегрирующими свойствами.

Крахмал

Ранее крахмал традиционно был одним из наиболее широко используемых связующих веществ для таблеток, но в настоящее время часто отдают предпочтение ПЖК. Крахмал — это полисахаридный углевод, состоящий из мономеров глюкозы, соединенных гликозидными связями. Основные источники крахмала для наполнителей — кукуруза и картофель. Крахмал является материалом, включенным в список GRAS, и имеет монографии в USP/NF, Ph. Eur. и JP. Крахмал не растворяется в холодной воде или спирте; традиционно его используют путем желатинизации в горячей воде с образованием пасты. Крах-

мальную пасту можно приготовить путем нагревания суспензии крахмала до температуры кипения при постоянном перемешивании. Уровни использования связующего вещества для крахмала обычно относительно высоки (5–25%). Высокая вязкость крахмальной пасты может затруднить гранулирование, эффективное распределение связующего и смачивание подложки, однако преимуществом крахмала является то, что он имеет тенденцию усиливать дезинтеграцию таблеток.

Камедь акации

Камедь акации также известна как гуммиарабик; это натуральный материал, изготовленный из затвердевшего экссудата акации сенегальской и акации сейял. Это сложная смесь полисахаридов и гликопротеинов, которая сегодня используется главным образом в пищевой промышленности в качестве стабилизатора эмульсий. Камедь является высокофункциональным связующим, поскольку известно, что она образует прочные таблетки и гранулы; однако время растворения часто ограничено. Дополнительные причины, по которым сегодня это связующее редко используется (за исключением составляющих пищевых добавок органического происхождения, подверженных ферментативному и бактериальному разложению), — большая естественная изменчивость и сложности транспортировки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ И ПРИМЕНЕНИЮ СВЯЗУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА

Общие рекомендации для использования связующего вещества описаны в **табл. 1**, но уровни использования, как правило, зависят от конкретного ЛС и ВВ и могут значительно отличаться от приведенных типичных значений. Обычно увеличение концентрации связующего приводит к увеличению среднего размера гранул и их прочности, а также к снижению хрупкости гранул. Увеличение концентрации связующего укрепляет связи между частицами [7]. Эффективность связующего может быть определена как минимальный уровень использования связующего, необходимый для достижения определенной прочности на раздавливание и хрупкости таблеток, хотя абсолютного стандарта для этих критериев не существует. Наиболее прочные таблетки и гранулы не всегда могут быть наиболее желательными; скорее, часто выбирается минимальное количество связующего,

необходимое для достижения минимально приемлемой прочности или максимально приемлемой хрупкости. Это позволит свести к минимуму стоимость и размер таблеток, поскольку более прочные гранулы и таблетки, как правило, соотносятся с замедленным высвобождением ЛС. Что касается максимально допустимой прочности, то, как правило, хрупкость должна быть достаточно низкой, чтобы можно было использовать формы для нанесения покрытия на таблетки промышленного производства (например, формы диаметром 48 и 60 дюймов). Таким образом, хрупкость таблеток меньшего размера (500 мг или менее) должна составлять менее 0,8%. Таблетки большего размера (1000 мг) должны иметь хрупкость менее 0,3%, чтобы при обращении с ними не возникало проблем и дефектов, а покрытие наносилось в промышленных масштабах.

СТАБИЛЬНОСТЬ И СОВМЕСТИМОСТЬ

Хорошо известно, что химическая или физическая несовместимость фармацевтических субстанций (ФС) и ВВ или их примесей может поставить под угрозу стабильность и безопасность ЛС. Связующие вещества вступают в тесный контакт с ФС во время смешивания, влажного гранулирования и сушки; поэтому стабильность конечного состава является основным фактором при выборе связующего. Как и все ВВ, связующие вещества, как правило, должны быть инертными; таким образом, прямые химические реакции между функциональными группами связующего и молекулами ЛС относительно редки. Чаще взаимодействие включает примеси, которые могут быть введены в конечный ЛП самим ЛС, ВВ или упаковочными материалами [8]. Большинство таких несовместимостей, вызванных примесями в твердых лекарственных формах (ЛФ), можно отнести к особой группе малых молекул, включая воду, электрофилы, такие как альдегиды, и часто связанные с ними карбоновые кислоты и пероксиды.

Гигроскопичность связующего и содержание воды

Вода хорошо известна как основной дестабилизирующий фактор для ЛП. Снижение стабильности может возникать при участии химических и физических факторов. В качестве примера химического взаимодействия можно привести гидролиз, а примерами физических взаимодействий с участием воды являются: пластификация (снижение температуры стеклования), связующие

вещества при фармацевтическом гранулировании, вызывающие перекристаллизацию, затвердевание или размягчение таблеток и замедление процесса растворения [8–11]. Вода — наиболее часто используемый растворитель при гранулировании и нанесении пленочных покрытий. Наконец, адсорбция атмосферной влаги является хорошо известным путем попадания воды в готовые ЛФ. Поэтому связующие с высоким равновесным содержанием воды и высокой гигроскопичностью (особенно при использовании в количествах, превышающих 5%) могут вызывать проблемы. Как правило, влажность в производственных помещениях контролируется на уровне 50% относительной влажности или менее. При данном условии равновесные уровни влажности ПВЦ и NaСМС составляют приблизительно 18 и 15 весовых процентов соответственно. Равновесный уровень влажности коповидона и ПФС составляет 10%, в то время как влажность остальных эфиров целлюлозы, ГПМЦ, МЦ, ГПЦ и ЭЦ составляет 5% или менее. Наиболее примечательно, что ЭЦ является наименее гигроскопичным связующим.

Гигроскопичные вспомогательные вещества потенциально способны обуславливать такие нежелательные явления, как размягчение таблеток и сокращение времени распада из-за чрезмерного поглощения влаги таблетками ранитидина, содержащими ПВП в качестве связующего для влажного гранулирования [9]. Было замечено, что ПВП преимущественно находится в стеклообразном состоянии при комнатной температуре и относительной влажности ниже 55°C. При более высокой влажности температура стеклования значительно снижается, что приводит к переходу в эластичное состояние, где молекулярная подвижность увеличивается, что приводит к затвердеванию таблеток, приготовленных из ПВП [10]. В другом примере [11] говорится о значительном снижении скорости растворения таблетированного состава нового химического вещества при влажном гранулировании с использованием ПВП и хранении в ускоренных условиях (40°C и относительная влажность 75%). Таблетки, хранящиеся при более низких температурах, например, 30°C, и относительной влажности 60%, а также таблетки,

Таблица 3

**КОЛИЧЕСТВО МУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ И ФОРМАЛЬДЕГИДА
ДЛЯ НЕКОТОРЫХ СВЯЗУЮЩИХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ [12]**

Вспомогательное вещество	Поставщик	Партия	Содержание, ppm	
			Муравьиная кислота	Формальдегид
Лактоза	A	1	1,0	<0,2
Микрокристаллическая целлюлоза, ср.р. 50 мкм	D	1	9,3	<0,2
Микрокристаллическая целлюлоза, ср.р. 100 мкм	D	2	23,9	0,9
Микрокристаллическая целлюлоза, ср.р. 100 мкм	D	3	11,8	1,0
Крахмал 1500	E	1	3,0	<0,2
Повидон К-25	H	1	3080,3	<0,2
Повидон К-90	H	2	630,0	<0,2
Повидон К-25	I	1	1990,5	0,4
Гипромеллоза	J	1	58,3	11,1
Гипромеллоза	J	2	86,4	15,7
Полиэтиленгликоль 4000	N	3	14,0	3,6
Полиэтиленгликоль 400	O	2	469,0	85,8

Таблица 4

ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ПЕРОКСИДОВ ВО ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВАХ [14]

Вспомогательное вещество	Количество проверенных партий	Среднее содержание (nmol/g)
Повидон	5	7300
Полиэтиленгликоль 400	4	2200
Полисорбат 80	8	1500
Гидроксипропил-целлюлоза	21	300
Полиэтиленгликоль жидкий	4	20
Микрокристаллическая целлюлоза	5	<10
Лактоза	5	<10

изготовленные с использованием ГПЦ в качестве влажного связующего, оставались стабильными и не демонстрировали снижения скорости растворения. Изменение было связано с уменьшением температуры перехода из стекловидного состояния и повышением сорбции влаги.

Альдегиды и карбоновые кислоты

Низкомолекулярные альдегиды и карбоновые кислоты содержатся во многих ВВ, включая сахара, полимеры и ненасыщенные жиры [8]. Формальдегид и соответствующая ему муравьиная кислота вызывают затруднения при разработке твердых ЛФ. В табл. 3 приведено стандартное количество примесей для различных связующих, ВВ для гранулирования и наполнителей для таблетирования. Карбоновые кислоты не рекомендуется вводить в состав фармацевтических композиций как по причине определенных ограничений в сфере утилизации отходов производства, так и за счет автоокисления ВВ, что, например, приводит к образованию формальдегида, который затем, в свою очередь, окисляется с образованием муравьиной кислоты. Присутствие этих примесей необходимо учитывать в кислотоустойчивых ЛС, а также в ЛП с нуклеофильными функциональными группами, например, первичными и вторичными аминами и гидроксильными группами [8,12]. Было установлено, что формальдегид и муравьиная кислота вызывают особую проблему при использовании полисорбата, повидона и полиэтиленгликоля [13].

Пероксиды

Пероксиды являются окисляющими веществами. Их можно найти в ряде ВВ, включая связующие. Пероксиды встречаются в виде органически связанного пероксида (ROOH), где R – атом углерода, или пероксида водорода (H₂O₂), который является более подвижной, свободно доступной и летучей формой. Пероксиды могут непосредственно вступать в реакцию с ЛС, чувствительными к окислению, а также образовывать радикалы, которые инициируют цепные реакции радикалов, или сами вступать в реакцию с ФС [8,14].

ВВ, наиболее часто связанные с примесями пероксидов, можно разделить на две основные группы. Первая группа включает полимерные эфиры, такие как полиэтиленгликоли, полиэтиленоксиды и полисорбаты. Как правило, в качестве связующего используется только высокомолекулярный полиэтиленгликоль, хотя в качестве смачивающих агентов в растворах связующих часто используют-

ся полисорбаты. В данных полимерах содержится некоторое количество пероксида, но он также может образовываться в больших количествах из-за самоокисления. Часто эти вещества поставляются с небольшими количествами антиоксидантов и используются в качестве стабилизаторов.

Вторая группа состоит в основном из ПВП и полимеров, связанных с ПВП, таких как кросповидон и коповидон. ВВ на основе ПВП обычно содержат относительно высокие уровни пероксидов. В табл. 4 перечислено общее количество пероксида (пероксид водорода и органически связанный пероксид) для ряда распространенных связующих для таблеток и сопутствующих ВВ для таблетирования. ПВП подвергается автоокислению – и в условиях, типичных для гранулирования и таблетирования, может образовываться в больших количествах [8]. Существует ряд сообщений о корреляции несовместимости ЛС и ВВ с уровнем пероксида в ПВП [15,16]. В случае ралоксифена примеси пероксида, связанные с ПВП, приводили к образованию высоких уровней N-оксидного производного ралоксифена. Хартлауэр и др. [16] смогли определить критические дестабилизирующие количества пероксида, что позволило провести исследование на предельное содержание пероксида, гарантирующее стабильность продукта. Кроме того, пероксиды также могут образовываться, хотя и в более низких концентрациях, в эфирах целлюлозы, таких как ГПЦ.

ВЫВОДЫ

Подробно рассмотрены последние достижения в понимании технологии гранулирования и конструкции частиц, в частности, важность выбора связующих веществ с акцентом на стабильность конечного продукта, смачиваемость (влажность) и поверхностную энергию системы гранулирования, а также термомеханические свойства. Процессы гранулирования играют ключевую роль в производстве ЛП, обеспечивая улучшение физических свойств порошка и равномерность состава.

Выбор связующего вещества является важным шагом, в статье представлены различные связующие, такие как гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гипромеллоза, этилцеллюлоза, повидон, коповидон и предварительно желатинизированный крахмал. Однако, несмотря на эмпирический подход к выбору связующих веществ, в настоящее время наблюдается значительный прогресс в применении количественных и механистических методов для оптимизации процессов производства.

При практическом выборе связующего важны уровни использования и эффективность. Оптимальное использование и эффективность связующего обеспечивают равномерное распределение в составе, улучшение компрессии и обеспечение совместимости с другими компонентами. Данные факторы важны для создания стабильных, эффективных и безопасных ЛП. Правильный выбор и использование связывающих веществ важны для достижения желаемых характеристик конечного продукта. Основываясь на современных знаниях в области технологии гранулирования и материаловедения, можно принимать обоснованные решения, обеспечивая качество и эффективность ЛП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rudnic E., Schwartz J.B. Oral solid dosage forms. In: Genaro A.R., ed. *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*. 19th ed. Vol. 2. — Easton: Mack Publishing Company, 1995:1629.
2. Klucel1 Hydroxypropyl Cellulose. *Physical and Chemical Properties*. Ashland Aqualon Functional Ingredients, — Wilmington, DE 2001.
3. Skinner G.W., Harcum W.W. Evaluation of low-viscosity polymers in a model high-dose, acetaminophen formulation // *Aqualon Pharmaceutical Technology Report PTR 11*, 1998. Available at: <http://www.herc.com/aqualon/product/data/ptr/ptr011>. Accessed March 2009.
4. Soluble Kollidon1 grades, Povidone Ph.Eur., USP, JP. Technical Information. August 2008. BASF SE, Care Chemicals Division, Limburgerhof.
5. Plasdone1 S-630 Copovidone Product Guide. International Specialty Products, — Wayne, NJ.
6. Starch 15001. Partially Pregelatinized Maize Starch. Product Brochure, 1999. — Colorcon, Westpoint, PA.
7. Cutt T., Fell J.T., Rue P.J. et al. Granulation and compaction of a model system. I. Granule properties // *Int.J. Pharm.* 1986; 33: 81–87.
8. Waterman K.C., Adami R.C., Hong J. Impurities in drug products. In: Ahuja S., Alsante K.M., eds. *Handbook of Isolation and Characterization of Impurities in Pharmaceuticals // Separation Science and Technology*. Vol. 5. — Amsterdam: Academic Press, 2003: 75–88.
9. Uzunarslan K., Akbuga J. The effect of moisture on the physical characteristics of ranitidine hydrochloride tablets prepared by different binders and techniques // *Drug.Dev. Ind. Pharm.* 1991; 17(8): 1067–1081.
10. Kiekens F., Zelko R., Remon J.P. Effect of the storage conditions on the tensile strength of tablets in relation to the enthalpy relaxation of the binder // *Pharm. Res.* 2000; 17(4): 490–493.
11. Fitzpatrick S., McCabe J. F., Petts C.R. et al. Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone in accelerated stability testing // *Int.J. Pharm* 2002; 246: 143–151.
12. del Barrio M.A., Hu J., Zhou P. et al. Simultaneous determination of formic acid and formaldehyde in pharmaceutical excipients using headspace GC/MS // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006; 41: 738–743.
13. Nassar M.N., Nesarikar V.N., Lozano R. et al. Influence of formaldehyde impurity in polysorbate 80 and PEG-300 on the stability of a parenteral formulation of BMS-204352: identification and control of the degradation product // *Pharm. Dev. Technol.* 2004; 9: 189–195.
14. Wasylaschuk W., Harmon P.A., Wagner G. et al. Evaluation of hydroperoxides in common pharmaceutical excipients // *J. Pharm. Sci.* 2007; 96(1): 106–116.
15. Huang T., Garceau M.E., Gao P. Liquid chromatographic determination of residual hydrogen peroxide in pharmaceutical excipients using platinum and wired enzyme electrodes // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2003; 31:1203–1210.
16. Hartauer K.J., Arbuthnot G.N., Baertschi S.W. et al. Influence of peroxide impurities in povidone and crospovidone on the stability of raloxifene hydrochloride in tablets: Identification and control of an oxidative degradation product // *Pharm. Dev. Tech.* 2000; 5(3): 303–310.

BINDER EXCIPIENTS IN PHARMACEUTICAL GRANULATION

V.A. Eremin², E.V. Blynskysya^{1,2}, K.V. Alekseev¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center For Innovator And Emerging Biomedical And Pharmaceutical Technologies", Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

The article provides a review of binders used in pharmaceutical granulation. It describes the main types of binders such as hydroxypropyl cellulose (HPC), methyl cellulose (MC), povidone (PVP), hypromellose (HPMC), ethyl cellulose, copovidone, and pregelatinized starch (PGS). Their physicochemical properties, application methods, and effectiveness in various granulation processes are examined. Special attention is given to the impact of binders on the mechanical properties of tablets and their solubility.

Keywords: pharmaceutical granulation, binders, hydroxypropyl cellulose (HPC), methyl cellulose (MC), povidone (PVP), hypromellose (HPMC), ethyl cellulose, copovidone, pregelatinized starch (PGS)

УДК 615.014.23

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.19.57.007>

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОИСК АДЬЮВАНТНОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ПТИЧЬЕГО ГРИППА

Д.В. Компанцев, доктор фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ВолгГМУ) Минздрава России, г. Пятигорск, Россия; ORCID 0000-0002-5074-808X

farmacontractp@bk.ru

В.А. Чахирова, преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ВолгГМУ) Минздрава России, г. Пятигорск, Россия; ORCID: 0000-0001-9039-4717

vchakhirova@mail.ru

А.А. Чахирова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ВолгГМУ) Минздрава России, г. Пятигорск, Россия; ORCID: 0000-0002-5265-9478

annachakhirova@gmail.com

Статья посвящена разработке составов адъювантных композиций для приготовления стабильных эмульсионных вакцин. Объектом исследования являлись минеральное масло МХ-150, моноолеат стеариновой кислоты, твин-80, сорбитан стеарат, эмульгатор Т2. Стабильность адъювантных композиций оценивали на клеточном отливе вируса птичьего гриппа H5N1. Определение типа эмульсии осуществляли капельным методом. Стабильность эмульсии определяли центрифугированием, а также путем выдерживания препаратов при температурах 2–8°C в течение 18 месяцев и 37°C и 25°C в течение 14 дней (ГОСТ 29188.3-91 Метод определения стабильности эмульсии. Изделия косметические). Разработаны и исследованы составы эмульсионных вакцин. Установлено, что группа адъювантов с минеральным маслом, моноолеатом стеариновой кислоты и твином-80 обеспечивали стабильность эмульсионной вакцины, а группа адъювантов с сорбитан стеаратом и эмульгатором Т2 обеспечивала стабильность только первые сутки наблюдения. Статистический анализ показал, что стабильность вакцины после центрифугирования при использовании адъювантов с минеральным маслом, моноолеатом стеариновой кислоты и твином в разных соотношениях не показали существенной разницы, но значительно отличались в группе адъювантов, приготовленных с сорбитан стеаратом и эмульгатором Т2. Все используемые в работе адъюванты

и вспомогательные вещества широко используются в фармацевтической технологии и биотехнологии, могли индуцировать высокие титры антител после иммунизации птиц, между ними не было существенной разницы. В ходе эксперимента установлено, что более стабильными при хранении оказались препараты, приготовленные с использованием моноолеата стеариновой кислоты. Эти результаты свидетельствуют о том, что данная композиция может быть новым адъювантом в составе вакцины против птичьего гриппа.

Ключевые слова: адъювант, вакцина, птичий грипп, стабильность, эмульсия

Проблема создания высокоиммуногенных и безопасных вакцин, обеспечивающих иммунитет, способный защитить от вируса птичьего гриппа, является актуальной. С развитием современных технологий конструирования адъювантных композиций возобновился интерес к созданию новых вакцинных препаратов, которые могут индуцировать широкий защитный иммунитет.

Вирусы птичьего гриппа H5N1 вызывают тяжелые заболевания и огромные экономические потери для птицеводческих ферм. Высокопатогенный вирус может преодолевать видовой барьер и заражать млекопитающих, в том числе человека [1,5]. Поэтому важная задача эпиднадзора – усиление

мер по профилактике и контролю за птичьим гриппом. Вакцинация является экономичной и эффективной стратегией в борьбе с распространением этого заболевания. Несмотря на значительные успехи в области вакцинации, ни одна из существующих в настоящее время вакцин не обеспечивает абсолютный профилактический или лечебный эффект. Поэтому особое внимание уделяется поиску способов повышения эффективности вакцинации и усилению иммуногенных свойств вакцин. При проведении исследований объектом нашего изучения стали адъюванты, а именно их композиции на основе минерального масла [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вирусный клеточный отлив – штамм H5N1 против птичьего гриппа. Все эксперименты с вирусом гриппа подтипа H5N1 проводились в лаборатории с уровнем биобезопасности 3+.

Антиген птичьего гриппа H1 подтипа H5 и адъюванты, содержащие минеральное масло, моноолеат стеариновой кислоты, твин-80, сорбитан стеарат, эмульгатор T2 [1]. Для приготовления масляных адъювантов использовали масло MX-150. Сначала производили отвешивание масла, затем добавляли эмульгатор в количестве 8–12% по массе, тщательно гомогенизировали, стерилизовали при 120°C течение 30 минут, охлаждали до температуры 18–20°C и использовали в работе.

Приготовление вакцины

Вирус птичьего гриппа H5N1, инактивированный 1% формалином, смешивали с адъювантом на минеральном масле в соотношении 40:60 (объем/объем) и затем эмульгировали, как описано в протоколах Serpic: образцы масляных адъювантов смешивали с водным антигеном и эмульгировали, используя гомогенизатор.

Вначале в емкость вносили адъювант, перемешивали со скоростью 1000 об/мин и медленно добавляли антиген. После добавления рассчитанного

количества антигена перемешивание проводили при 8000 об/мин. Общее время эмульгирования 10 минут. Получали эмульсию типа «вода-масло». Определение типа эмульсии осуществляли капельным методом. Эмульсию относили к типу «вода-масло», если она в холодной деминерализованной воде (t воды -5°C) формировала на ее поверхности каплю с четко очерченными границами.

Стабильность эмульсии определяли центрифугированием [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные эмульсионные вакцины, содержали следующие адъювантные композиции:

Образцы вакцин помещали в центрифужные пробирки, отмечали высоту 100 мм и наблюдали во времени. Центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 минут. Эмульсию считали стабильной, если после центрифугирования в процессе визуального контроля внешний вид препарата не изменялся. Также стабильность определяли путем выдерживания препаратов при температурах 2–8°C в течение 18 месяцев и 37°C и 25°C в течение 14 дней [2,3]. При определении стабильности эмульсионных вакцин наблюдали за отслоением следующих фракций:

- М – прозрачное масло в верхней фракции;
- В – отслоение водной фракции в нижней части пробирки;
- Э – плотная эмульсия.

Результаты определения стабильности эмульсионных вакцин против вируса гриппа H5N1 представлены в табл. 2, 3, 4.

ВЫВОДЫ

Эффективная вакцина нуждается не только в высокоэффективных антигенах, но и в оптимальном адъюванте для усиления иммуногенности антигена. Анализ данных табл. 2 показал, что на этапе

Таблица 1

СОСТАВЫ МАСЛЯНЫХ АДЪЮВАНТОВ

№	Масло MX-150	Моноолеат стеариновой кислоты	Твин-80	Сорбитан стеарат	Эмульгатор T2
Состав № 1	+	+	+	–	–
Состав № 2	+	+	–	+	–
Состав № 3	+	+	–	–	+

Таблица 2

**СТАБИЛЬНОСТЬ ЭМУЛЬСИОННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ГРИППА H5N1
ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ 37°C**

Время наблюдения	Образцы вакцины								
	№ 1			№ 2			№ 3		
	Высота расслоившейся фракции, мм								
	М	В	Э	М	В	Э	М	В	Э
1 сутки	–	–	–	1,1	2,17	–	–	–	–
3 суток	–	–	–	2,45	4,89	–	–	–	–
7 суток	–	–	–	2,81	5,17	–	2,0	–	–
14 суток		–	–	2,82	5,40	–	2,54	1,0	–
30 суток	1,0	–	–	2,9	5,51	–	3,91	1,0	–

Таблица 3

**СТАБИЛЬНОСТЬ ЭМУЛЬСИОННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ГРИППА H5N1
ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ 25°C**

Время наблюдения	Образцы вакцины								
	№ 1			№ 2			№ 3		
	Высота расслоившейся фракции, мм								
	М	В	Э	М	В	Э	М	В	Э
1 сутки	–	–	–	–	–	–	–	–	–
3 суток	–	–	–	1,7	–	–	–	2,0	–
7 суток	–	–	–	2,54	–	–	–	2,5	–
14 суток	–	–	–	3,8	0,5	–	–	15,0	–
30 суток	0,3	–	–	4,0	0,5	–	–	17,9	82,1

Таблица 4

**СТАБИЛЬНОСТЬ ЭМУЛЬСИОННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ГРИППА H5N1
ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ 2–8°C**

Время наблюдения	Образцы вакцины								
	№ 1			№ 2			№ 3		
	Высота расслоившейся фракции, мм								
	М	В	Э	М	В	Э	М	В	Э
1 сутки	–	–	–	–	–	–	–	–	–
3 суток	–	–	–	1,0	–	–	–	–	–
7 суток	–	–	–	2,5	–	–	–	–	–
1 месяц	–	–	–	2,5	–	–	–	1,7	
3 месяца	–	–	–	3,12	0,5	–	–	4,0	96,0
6 месяцев	–	–	–	4,5	0,5	–	0,5	6,5	93,5
12 месяцев	0,3	–	–	4,9	0,5		1,0	7,0	92,0
18 месяцев	0,5	–	–	5,0	0,5		1,0	7,0	92,0

центрифугирования эмульсии у образца № 1 обнаружили незначительное отслоение масляной фракции на 30-е сутки хранения, спустя 14 суток хранения при 37°C эмульсии были стабильными. Образец № 2 оказался нестабильным уже в первые сутки, расслоение на три фракции увеличивалось при хранении. Образец № 3 расслоился спустя неделю.

Данные **табл. 3** свидетельствуют о стабильности образцов эмульсии № 1 в процессе хранения при 25°C на протяжении всего эксперимента.

Из данных, представленных в **табл. 4**, следует, что у образца № 1 незначительное отслоение масляной фазы наблюдается спустя год, а у образца № 2 – на третьи сутки и в последующем происходит разделение на три фракции. Образец № 3 был стабилен в течение месяца в условиях холодильника, но затем происходило расслоение с выделением плотной эмульсии. Образец № 1 сохранял стабильность на протяжении всего эксперимента.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что из всех экспериментальных образцов вакцин образец № 1 обладает лучшей стабильностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тищенко А.С. Влияние минерального и масляного адъювантов на иммуногенность комплексного эшерихиозного анатоксина / Инновационные технологии в сельском хозяйстве: материалы III Междунар. науч. конф. (г. Казань, май 2017 г.). – Казань, 2017. – С. 34–40.
2. ГОСТ 29188.3-91 Метод определения стабильности эмульсии. Изделия косметические.
3. Машкин Е.С., Хоружий К.И., Шатохина Е.М. Стабилизация и разрушение эмульсий / Материалы МСНК «Студенческий научный форум 2024». – 2024. – №9. – С. 126–129.
4. Способ получения адъюванта для вирусных вакцин / Красильников И.В., Николаева А.М., Иванов А.В. Патент на изобретение RU 2545714 C1, 10.04.2015. Заявка №2014100973/10 от 14.01.2014.
5. Адъюванты на масляной основе / Доминовски П.Д., Вильмес Л., Фосс Д.Л., Мор К., Галло Г., Хардхам Д.М., Кребс Р.Ли., Лайтли С.Э. М., Махан С., Медиратта С., Мванги Д., Рай Ш.К., Сэлмон С.А., Вора Ш., Фонтэйн М.К., Смит Д.Д.Э., Фитцпатрик Д.Л., Доначи У., Ягларж А.Д. Патент на изобретение RU 2730011 C2, 14.08.2020. Заявка №2016109925 от 19.09.2014.
6. Позднякова Т.А., Пучкова О.М. Изучение влияния различных эмульгаторов на качество эмульсий экстенпорального изготовления // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – №2. – С. 102–108.
7. Осипова Н.И. Получение и характеристика экспериментальной вакцины против вирусов птичьего гриппа H5N1 // Ветеринария. Реферативный журнал. – 2010. – №4. – С. 911.

TECHNOLOGICAL SEARCH FOR AN ADJUVANT COMPOSITION FOR AVIAN INFLUENZA VACCINE

D.V. Kompantsev, V.A. Chakhirova, A.A. Chakhirova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pyatigorsk, Russia

The article is devoted to the development of adjuvant compositions for the preparation of stable emulsion vaccines. The object of the study was mineral oil MX-150, steric acid monoleate, twin 80, sorbitan stearate, emulsifier T2. The stability of adjuvant compositions was evaluated on the cellular ebb of the H5N1 avian influenza virus. The type of emulsion was determined by the drip method. The stability of the emulsion was determined by centrifugation, as well as by holding the preparations at temperatures of 2–8°C for 18 months and 37°C and 25°C for 14 days. The compositions of emulsion vaccines have been developed and studied. It was found that a group of adjuvants with mineral oil, stearic acid monoleate and twin 80 provided stability of the emulsion vaccine. As a result of the experiment, it was found that preparations prepared using stearic acid monoleate were more stable during storage. These results indicate that this composition may be a new adjuvant for the preparation of a vaccine against avian influenza.

Keywords: adjuvant, vaccine, avian influenza, stability, emulsion

удк 615.15

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.63.82.008>

ЗНАЧИМОСТЬ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О.В. Соколова, канд. фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (ЯГМУ) Минздрава России, г. Ярославль
sova293@yandex.ru

О.А. Куликова, ст. преподаватель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (ЯГМУ) Минздрава России, г. Ярославль
kulikova0a@mail.ru

К.С. Алексеева, преподаватель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (ЯГМУ) Минздрава России, г. Ярославль
sokolovaks89@mail.ru

И.Ю. Исаева, зав. аптекой ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2, г. Ярославль»
isaeva.ilona@bk.ru

Статья посвящена вопросам применения информационных систем в аптечных организациях для обеспечения качества лекарственных средств. Авторами проведен анализ требований по соблюдению цифровой грамотности при осуществлении профессиональной деятельности фармацевтических работников аптечных организаций, применения и использования информационных технологий. Выявлена потребность фармацевтических работников в повышении компьютерной грамотности. Предложены направления повышения квалификации фармацевтических работников для улучшения знаний и развития навыков использования информационных систем.

Ключевые слова: информационные системы, информационные технологии, аптечная организация, фармацевтический работник

Государственная политика РФ определяет стратегическое направление цифровой трансформации системы здравоохранения. Постановлением Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. №1640 (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2023) [1] утверждена государственная программа «Развитие здравоохранения», одной из задач которой является повышение качества и доступности медицинской помощи, включая вакцинацию и лекарственное обеспечение. Для решения данной задачи требуется совершенствование организационных процессов, в том числе внедрение таких систем, как мониторинг движения лекарственных препаратов (ЛП) в медицинских и фармацевтических организациях;

электронный рецепт; информация о фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных лекарственных средствах (ЛС) и др.

Развитие цифровых технологий и активное использование диктуют необходимость более широкого использования digital-инструментов [2], это предполагает активное применение в медицине и фармации новых информационных систем (ИС) и информационных технологий (ИТ), что позволит оценивать качество ЛС и, как результат, качество лечения.

Целью исследования явилось изучение применения ИС и ИТ в аптечных организациях для обеспечения качества ЛС. Для достижения обозначенной цели поставлены задачи изучения и анализа требований по соблюдению цифровой грамотности при осуществлении профессиональной деятельности фармацевтических работников (ФР) аптечных организаций, применения и использования ИТ, оснащенности рабочего места ФР и потребности ФР в повышении уровня компьютерной грамотности, а также обоснования направлений формирования компьютерной грамотности ФР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования использовались методы контент-анализа, социологического анализа, сравнительного анализа, математико-статистические методы, ранжирование.

Проведен анализ научной литературы по теме исследования и нормативно-правовых актов.

Поиск литературы проводился в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU, а нормативно-правовых актов — в информационно-правовых справочных системах «Гарант», «КонсультантПлюс». В качестве материалов исследования для осуществления контент-анализа отобраны профессиональные стандарты ФР для выявления требований по соблюдению цифровой грамотности.

Проведено социологическое исследование методом анкетирования, в котором приняли участие 251 ФР, из них 86 респондентов занимают руководящие должности, работают в должности провизора 51 респондент, в должности фармацевта — 114.

Анкетирование проводилось с использованием гугл-форм (Google Forms) по разработанной анкете, которая состоит из четырех разделов. Первый включает фильтр-вопросы (пол, возраст, образование, место работы, должность и др.), с помощью которых выявляются социально-демографические характеристики респондентов. Во втором разделе представлены основные вопросы, сформированные на основе анализа литературных данных, требований нормативно-правовых актов, интернет-ресурсов, включающие две группы: 1) информационные системы (ИС), используемые ФР в профессиональной деятельности (8 факторов); 2) аспекты фармацевтической информации в повседневной деятельности аптечных организаций (9 факторов). Для оценки показателей использовали шкалу, которая соответствовала числовым значениям: «постоянно использую» (+1,0); «иногда использую» (+0,5); «затрудняюсь ответить» (0,0); «очень редко использую» (–0,5); «совершенно не использую» (–1,0).

Степень использования и степень необходимости данных факторов рассчитывали с помощью методики многокритериального анализа аспектов фармацевтической информации, предложенной А.Г. Хворостяновой и И.А. Филиной. Индекс использования (Исп) и индекс необходимости (Инеобх) рассчитывались по формуле 1 [3]:

$$I = 1,0 \times n1 + 0,5 \times n2 + (-0,5) \times n3 + (-1,0) \times n4 / n1 + n2 + n3 + n4, \quad (1)$$

где $n1, n2, n3, n4$ — соответствующее число респондентов, объединенных по одному из четырех возможных вариантов ответов.

Третий раздел анкеты содержал вопросы по самооценке навыков работы на персональном компьютере (ПК) по четырем уровням. Начальный (или базовый) уровень включает владение простыми операциями с файлами и текстами. Средний

уровень — умение уверенно работать с основными элементами пакета прикладных программ Microsoft Office, электронной почтой, использовать различные браузеры. Уровень «уверенный пользователь» — умение работать с полным пакетом офисных программ Microsoft Office, специфическим программным обеспечением и уверенное владение любыми браузерами; решение рабочих задач при помощи ПО, исправление программных ошибок. И четвертый уровень «продвинутый пользователь» — владение навыками программирования, устранение ошибок программного обеспечения и т. д.

Четвертый раздел анкеты включал изучение оснащенности рабочего места ФР и потребностей в повышении компьютерной грамотности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимость знать и уметь пользоваться ИС и ИТ регламентирована профессиональными стандартами «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью» [4], «Провизор» [5] и «Фармацевт» [6].

Согласно профессиональному стандарту «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью» [4], от руководящих работников требуется только знание ИС и ИТ, которое обозначено при осуществлении лишь четырех из шести трудовых функций. Знать ИС и оборудование ИТ, используемые в аптечной организации, необходимо при выполнении трудовых функций «Планирование деятельности фармацевтической организации», «Организация ресурсного обеспечения фармацевтической организации» и «Управление финансово-экономической деятельностью фармацевтической организации». Знать методы поиска и оценки фармацевтической информации нужно при осуществлении трудовых функций «Организация ресурсного обеспечения фармацевтической организации» и «Организация информационной и консультационной помощи для населения и медицинских работников».

Профессиональный стандарт «Провизор» [5] при осуществлении всех 5 трудовых функций провизора в качестве необходимых требует знания информационно-коммуникационных технологий и компьютеризированных систем, современных методов поиска и оценки фармацевтической информации. К обязательным навыкам провизора относятся умение пользоваться компьютеризированными системами, использующимися в аптечных организациях, современными

информационно-коммуникационными технологиями, прикладными программами обеспечения фармацевтической деятельности для решения профессиональных задач.

Профессиональный стандарт «Фармацевт» [6] при выполнении всех трех обобщенных трудовых функций фармацевта требует знать методы поиска и оценки фармацевтической информации, ИС и особенности функционирования компьютерного оборудования, ИС и оборудования ИТ, используемых в аптечной организации, порядок работы в системе мониторинга движения ЛП, методы поиска и оценки информации, в том числе ресурсы с информацией о фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных ЛС и товарах аптечного ассортимента. Кроме того, необходимо уметь пользоваться специализированными программами и продуктами ИС, использовать технические средства, технологии, включая программное обеспечение и информационно-справочные системы, применять современные информационно-коммуникационные технологии, прикладные программы обеспечения фармацевтической деятельности для решения профессиональных задач, пользоваться оборудованием и информационными технологиями, включая оборудование системы мониторинга движения ЛП.

Проведенный анализ показал, что в профессиональных стандартах содержатся требования к знаниям и умениям пользоваться ИС и ИТ, но они обозначены не во всех трудовых функциях и имеют различия в зависимости от должности ФР.

Анализ факторов использования ИС в профессиональной деятельности показал, что ФР используют как внутренние, так и внешние ИС. При этом лидирует портал НМиФО (Исп 0,83), что объясняется обязательным требованием к постоянному повышению квалификации ФР. Следующий ранг присвоен (Исп 0,74) ИС, которые выдают информацию непосредственно о ЛП, что является необходимыми знаниями при осуществлении трудовых функций по консультированию при реализации безрецептурных ЛП и ЛП по рецепту медицинского работника. Система цифровой маркировки «Честный знак» занимает 3-й ранг (Исп 0,69), что связано с передачей данных о движении маркируемого товара в подсистему «Мониторинг движения лекарственных препаратов». Достаточно часто ФР применяют ИС, используемые для осуществления государственных и муниципальных функций (Министерство здравоохранения, Росздравнадзор, Роспотребнадзор, департамент здравоохранения и фармации субъекта РФ) (Исп 0,66), что соответствует

рангу 4. При этом не все опрошенные ФР указали, что используют в своей повседневной деятельности внутрикорпоративные программные продукты «1С:Предприятие», «СБИС++» и др. (Исп 0,52; ранг 5), с помощью которых выполняются организационные, бухгалтерские и управленческие задачи. Респонденты мало используют электронные специализированные периодические издания (журналы, газеты) (Исп 0,44; ранг 6). Справочно-правовые системы («КонсультантПлюс», «Гарант» и др.), которые предназначены для качественного и оперативного снабжения нормативно-правовой информацией, опрошенные ФР используют в своей работе тоже недостаточно (Исп 0,36; ранг 7). Анкетированные практически не пользуются ИС Евразийского экономического союза (Исп –0,18; ранг 8), притом что ФР для выполнения своих функций должны знать и руководствоваться положениями о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках данного союза.

Проведен анализ необходимости фармацевтической информации в повседневной деятельности АО. Установлено, что ФР чаще используют инструкции по медицинскому применению ЛС как источник информации (Инеобх 0,93). На второе место вышли информационные письма о недоброкачественных, фальсифицированных, контрафактных и незарегистрированных ЛС и медицинских изделиях (МИ) (Инеобх 0,92), что очень важно для качественного и безопасного обеспечения населения товарами аптечного ассортимента. Информация из нормативно-правовых актов соответствует третьему рангу (Инеобх 0,88), потому что для осуществления фармацевтической деятельности необходима полная, актуальная и достоверная информация о действующем законодательстве, правилах его применения и готовящихся поправках. Четвертому рангу соответствует информация по мониторингу ассортимента и цен на ЖНВЛП (Инеобх 0,70) с целью соблюдения порядка ценообразования на ЛС. Также в повседневной деятельности ФР отметили необходимость информации о регистрации МИ (Инеобх 0,67) и мониторингу безопасности ЛС и МИ (Инеобх 0,66), что соответствует рангам 5 и 6. При этом недостаточно полно в своей работе ФР используют информацию о декларировании и сертификации других товаров аптечного ассортимента (Инеобх 0,59; ранг 7). К информации электронных сервисов Росздравнадзора «Сведения об ЛС, вводимых в гражданский оборот» и «Реестр разрешений на ввод в гражданский оборот иммунобиологических ЛП» обращаются не все респонденты: ранг 8 (Инеобх 0,50) и ранг 9 (Инеобх 0,46) соответственно.

В ходе исследования проведен анализ оснащенности рабочего места ФР. Установлено, что имеют свой кабинет 66,3% заведующих и 34,5% провизоров и фармацевтов. Наличие рабочего стола указали 97,7% заведующих и 80,1% провизоров и фармацевтов. ПК имеют 98,8% заведующих и 93,5% провизоров и фармацевтов.

Установлено, что все ФР в профессиональной деятельности используют ИС и ИТ, но уровень владения различается. Самооценку «продвинутый пользователь» дали лишь 1,9% опрошенных. Средний уровень владения оценили 52,6% специалистов. Уверенным пользователем себя считают 31,1% респондентов, начальный уровень имеют 14,4%.

ФР осознают необходимость в повышении собственной компьютерной грамотности. Установлено, что 69,8% заведующих и 68,1% провизоров и фармацевтов хотели бы повысить свой уровень владения ПК. Остальные удовлетворены своей компьютерной компетенцией.

Результаты проведенного исследования подтверждают необходимость разработки направлений для улучшения знаний и развития навыков использования ИС и ИТ в деятельности ФР, что обусловлено расширением сферы их применения и регулярным обновлением.

Образовательным организациям, опираясь на основные подходы и принципы подготовки фармацевтических кадров, необходимо разрабатывать программы и методические рекомендации в системе НМиФО, направленные на формирование навыков работы с ИС и ИТ и повышение цифровой активности ФР.

ВЫВОДЫ

Участие ФР в основных процессах деятельности аптечной организации различается в зависимости от должности, однако владение ИС и ИТ необходимо всем. Важно сформировать у ФР потребность, осознание полезности и значимости внедрения ИС и ИТ, а также повысить

оперативность взаимодействия не только внутри аптечной организации, но и с внешними организациями-контрагентами для повышения качества ЛС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 №1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»; URL: <https://base.garant.ru/71848440/#friends> (дата обращения: 20.01.2023).
2. Лаврентьева Л.И., Петров О.М. Цифровые технологии в маркетинговой деятельности аптечных организаций // Вестник ПГФА. – 2021. – №26. – С. 70–72. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_47964570_18456399.pdf (дата обращения: 20.01.2023).
3. Филина И.А., Хворостянова А.Г. Многокритериальный анализ аспектов фармацевтической информации // Ведомости БГУ. Серия «Медицина. Фармация». – 2018. – №3(41). – С.484–494. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36423983> (дата обращения: 20.01.2023). DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-3-484-494.
4. Приказ Минтруда России от 22.05.2017 №428н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью»; URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_217941/ (дата обращения: 29.01.2023).
5. Приказ Минтруда России от 09.03.2016 №91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор»; URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_196697/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddd518/ (дата обращения: 29.01.2023).
6. Приказ Минтруда России от 31.05.2021 №349н «Об утверждении профессионального стандарта «Фармацевт»; URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_389037/ (дата обращения: 29.01.2023).

THE IMPORTANCE OF INFORMATION SYSTEMS IN PHARMACY ACTIVITIES

O.V. Sokolova¹, O.A. Kulikova¹, K.S. Alekseeva¹, I.Yu. Isayeva²

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl Clinical hospital № 2, Yaroslavl, Russia

The article is devoted to the application of information systems in pharmacies to ensure the quality of medicines. The authors analyzed the requirements for compliance with digital literacy in the professional activities of pharmacists, the application and use of information technologies. The need of pharmacists to improve computer literacy has been identified. The directions of advanced training of pharmacists to improve knowledge and develop skills in the use of information systems are proposed.

Keywords: information systems, information technologies, pharmacy, pharmacist

УДК 334.021

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.31.55.009>

ОТЗЫВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ: ПРИЧИНЫ, АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССОМ

Т.А. Угрюмова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

UgryumovaTA@tyumsmu.ru

Н.Д. Бреднева, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

bredneva@tyumsmu.ru

Н.П. Фирсенко, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

FirsenkoNP@tyumsmu.ru

Т.Г. Анисимова, канд. фарм. наук, ассистент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

AnisimovaTG@tyumsmu.ru

Анализ причин изъятия недоброкачественной продукции у заводов – производителей лекарственных средств остается важным процессом для регулирования системы качества и соответствия ее требованиям GMP. В ходе изучения причин изъятия лекарственных препаратов из гражданского оборота сформирована классификация видов отзыва, разработаны алгоритмы изъятия, адаптированные для каждого вида отзывов, предложена систематизированная номенклатура стандартных операционных процедур.

Ключевые слова: алгоритм действий, лекарственные средства, отзыв продукции, причины отзыва продукции, управление процессом

Производители лекарственных средств акцентируют основное внимание на ключевых этапах производственного процесса и недостаточно уделяют внимания вопросам управления жизненным циклом лекарственных средств после их введения в гражданский оборот, не учитывают готовность к процедурам отзыва продукции, изъятия ее из обращения, временного хранения и последующего уничтожения. Изучение причин изъятия лекарственных препаратов из гражданского оборота, разработка алгоритмов действий производителей представляют в настоящее время особую актуальность в организационно-методическом подходе к управлению процессом отзыва. Данный подход направлен на обеспечение оперативного реагирования на выявленные несоответствия качества

продукции, минимизацию рисков для здоровья населения, а также на соблюдение требований надлежащих фармацевтических практик (GMP) и действующего законодательства в сфере обращения лекарственных средств. Интеграция организационно-методического подхода в систему менеджмента качества предприятий по средствам стандартизации процесса способствует повышению эффективности отзыва.

Цель исследования – изучение причин отзывов фармацевтической продукции, разработка алгоритмов действий и предложений по стандартизации процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов исследования использована нормативно-правовая база, регулирующая процесс отзыва лекарственных средств в Российской Федерации, ЕЭС, Руководства и стандарты по качеству фармацевтической продукции, Правила надлежащих фармацевтических практик (GMP), литературные источники, официальные письма Росздравнадзора, полученные с использованием электронных сервисов «Поиск писем по контролю качества лекарственных средств» и «Поиск изъятых из обращения лекарственных средств», размещенных на официальных ресурсах Росздравнадзора (www.roszdravnadzor.ru) и Государственного реестра лекарственных средств (www.drugreg.ru). Для анализа нормативно-правовой базы, регла-

ментирующей порядок изъятия из обращения недоброкачественных лекарственных средств, изучения и систематизации данных о причинах отзыва применен аналитический метод исследования. Для обработки данных, содержащихся в письмах Росздравнадзора, использованы статистический анализ и разработки алгоритмов действий при отзыве продукции – метод моделирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Термин «отзыв продукции» в различных документах имеет различную интерпретацию. В одном из документов ЕЭС отзыв характеризуется как любой выявленный брак (дефект качества) продукции в обращении после ее выпуска из производства. Это касается любых случаев возврата продукции у субъектов обращения по причине проблем с качеством [4].

Другой документ ЕЭС дает понятие «отзыв» применительно к лекарственным средствам и идентифицирует его как действие, направленное на изъятие продукции из цепи поставок по причине установления их ненадлежащего качества или выявления серьезных нежелательных реакций, инициированных как самими производителями, так и дистрибьюторами или уполномоченным органом [5].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, под отзывом лекарственного средства подразумевается процедура его удаления с рынка. Это происходит в случаях выявления несоответствия лекарственного средства стандартам качества или когда возникают подозрения в его фальсификации.

Отзыв лекарственных средств может быть инициирован регуляторным органом, производителем или организациями оптовой торговли [1].

В других руководствах отзыв продукции определяется как корректирующее действие, предпринятое изготовителями на постпроизводственных этапах ее обращения [2].

В основу классификации отзывов могут быть положены различные критерии. С точки зрения целей исследования наибольшую значимость представляет классификация, основанная на типологии отзывов, которые могут быть идентифицированы как «внешние отзывы» (принудительные) и «внутренние отзывы» (добровольные) [2,3].

Отзыв продукции уполномоченным органом (Росздравнадзором) может быть инициирован

на основании подтвержденных данных о нежелательных эффектах, выявленных несоответствиях качества лекарственных средств установленным требованиям, нарушениях стандартов GMP или лицензионных требований, а также сведений испытательных лабораторий о несоответствии качества препаратов стандартам. На основе полученных данных Росздравнадзор принимает решение об изъятии продукции из гражданского оборота с указанием обязательных действий: приостановление обращения, возврат поставщикам или уничтожение. Соответствующее решение уполномоченный орган трансформирует в письма, публикуемые на своем официальном сайте.

Получателями информации, содержащейся в письмах, являются все субъекты обращения лекарственных средств, территориальные органы Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, организации, осуществляющие экспертизу качества лекарственных средств, медицинские организации и органы управления здравоохранением субъектов РФ.

На основе анализа данных, полученных с использованием электронных сервисов «Поиск писем по контролю качества лекарственных средств» и «Поиск изъятых из обращения лекарственных средств» официального сайта Росздравнадзора (источники: www.roszdravnadzor.ru; www.drugreg.ru), была проведена экспертиза информации, что позволило разработать их классификацию и предложить алгоритмы изъятия лекарственных средств из обращения с обязательным участием производителей.

Классификация писем Росздравнадзора и анализ изъятия лекарственных препаратов из гражданского оборота в 2024 году приведены в **табл. 1**.

Анализ структуры инициации отзывов лекарственных препаратов показал, что 50% случаев обусловлены решениями надзорного органа по результатам выборочного контроля качества, тогда как 46% отзывов инициированы производителями в процессе реализации процедур внутреннего аудита системы менеджмента качества и работы с претензиями.

Процентное распределение показателей брака по результатам выборочного контроля качества лекарственных средств, полученное в результате анализа писем Росздравнадзора «О прекращении обращения лекарственного средства», отражено в **табл. 2**.

Наибольшую долю в общем объеме брака занимает показатель «Растворение», составляющий 36% от всех выявленных несоответствий качества.

Таблица 1

**АНАЛИЗ ИЗЪЯТИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРАЖДАНСКОГО ОБОРОТА
НА ОСНОВАНИИ ПИСЕМ РОСЗДРАВНАДЗОРА В 2024 ГОДУ**

Наименование письма	Причина изъятия	Доля изъятых ЛП, %
«О выявлении лекарственного препарата»	Не введен в гражданский оборот в установленном порядке	2
«О прекращении обращения лекарственного средства	Отрицательное экспертное заключение по результатам выборочного контроля	47
«О выявлении партии недоброкачественного лекарственного средства»	Несоответствие стандарту качества партии серии ЛП, выявленное по результатам независимой испытательной лаборатории	2
«О выявлении фальсифицированного лекарственного препарата»	Признан фальсифицированным лекарственным средством	1
«Об отзыве из обращения лекарственного средства»	Отзыв производителем	46
«О приостановлении реализации лекарственного средства»	Отрицательное экспертное заключение о соответствии производителя лекарственных средств требованиям Правил надлежащей производственной практики	2

Следующими по значимости являются показатели «Посторонние примеси» и «Родственные примеси», которые в совокупности составляют 28% от общего числа отклонений от нормативных требований. Несоответствие по показателю «Маркировка» составляет 19% от общего объема нарушений показателей качества, что указывает на необходимость улучшения процессов маркировки для обеспечения правильной идентификации лекарственных средств. Показатель «Количественное определение» составляет 9%, что также требует внимания для обеспечения точности дозирования активных

ингредиентов. Остальные показатели, такие как «Однородность дозирования», «Средняя масса таблетки», «Описание» и «Упаковка», имеют относительно низкую долю в браке: по 2% каждый. Несмотря на их меньшую значимость в общем объеме дефектов качества, они требуют мониторинга и улучшения для поддержания надлежащего уровня качества продукции. В целом данные проведенного анализа подчеркивают направления по улучшению качества в части растворимости, чистоты лекарственного препарата, а также совершенствования маркировки.

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БРАКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ВЫБОРОЧНОГО
КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Показатель качества	Доля в браке, %	Показатель качества	Доля в браке, %
Растворение	36	Однородность дозирования	2
Маркировка	19	Средняя масса таблетки	2
Посторонние примеси; родственные примеси	28	Описание	2
Количественное определение	9	Упаковка	2

Алгоритм действий по изъятию лекарственных препаратов на основании писем Росздравнадзора приведен в **табл. 3**.

Структура инициации возвратов лекарственных средств (50% – Росздравнадзор, 46% – производители) определила основные подходы к разработке алгоритмов действий по их отзыву

с позиции производителей. Алгоритм действий производителя при получении информации о несоответствии партии лекарственного средства в результате выборочного контроля представлен на **рис. 1**.

Анализ показал, что работа с претензиями является основанием инициации внутреннего аудита

Таблица 3

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПО ИЗЪЯТИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВАНИИ ПИСЕМ РОСЗДРАВНАДЗОРА

Наименование письма	Содержание письма	Алгоритм исполнения
«О выявлении лекарственного препарата»	Ввод серии (ий) ЛП в гражданский оборот в установленном порядке не осуществлялся	Всем субъектам обращения провести проверку наличия упаковок указанной серии (ий) ЛП, проинформировать территориальный орган Росздравнадзора и вернуть поставщику
«О прекращении обращения лекарственного средства»	Несоответствие качества партии/серии ЛП, выявленное по результатам выборочного контроля	Владельцу партии изъять серии ЛП из обращения, уничтожить и проинформировать территориальный орган Росздравнадзора об уничтожении. Производителям ЛП прекратить обращение серии ЛП в целом. Другим субъектам обращения, владельцам ЛП указанной серии, проинформировать территориальный орган Росздравнадзора и вернуть поставщикам
«О выявлении партии недоброкачественного лекарственного средства»	Несоответствие качества партии/серии ЛП, выявленное по результатам испытательной лаборатории	Владельцу партии изъять ЛП из обращения, вернуть поставщику и проинформировать территориальный орган Росздравнадзора об изъятии. Другим субъектам обращения, владельцам ЛП указанной серии проинформировать территориальный орган Росздравнадзора и вернуть поставщикам
«О выявлении фальсифицированного лекарственного препарата»	Признаки фальсификации серии ЛП	Всем субъектам обращения провести проверку наличия упаковок указанной серии ЛП, проинформировать территориальный орган Росздравнадзора и уничтожить. Проинформировать территориальный орган Росздравнадзора об уничтожении (направить акт уничтожения)
«Об отзыве из обращения лекарственного средства»	О принятом производителем решении отозвать из обращения серию (ии) ЛП в связи с выявлением в рамках внутреннего контроля несоответствия их качества	Всем субъектам обращения провести проверку наличия упаковок указанной серии (ий) ЛС. Проинформировать территориальный орган Росздравнадзора об изъятии серии (ий) ЛС, изъять из обращения и вернуть поставщикам. Проинформировать территориальный орган Росздравнадзора об изъятии и вернуть поставщикам
«О приостановлении реализации лекарственного средства»	О принятом производителем решении приостановить реализацию серии (ий) ЛП на основании результатов инспектирования, проведенного Минпромторгом России	Всем субъектам обращения провести проверку наличия упаковок указанной серии (ий) ЛС. Проинформировать территориальный орган Росздравнадзора о приостановлении серии (ий) ЛС, приостановить реализацию (карантинная зона) Проинформировать территориальный орган Росздравнадзора о перемещении серии (ий) ЛС в карантинную зону

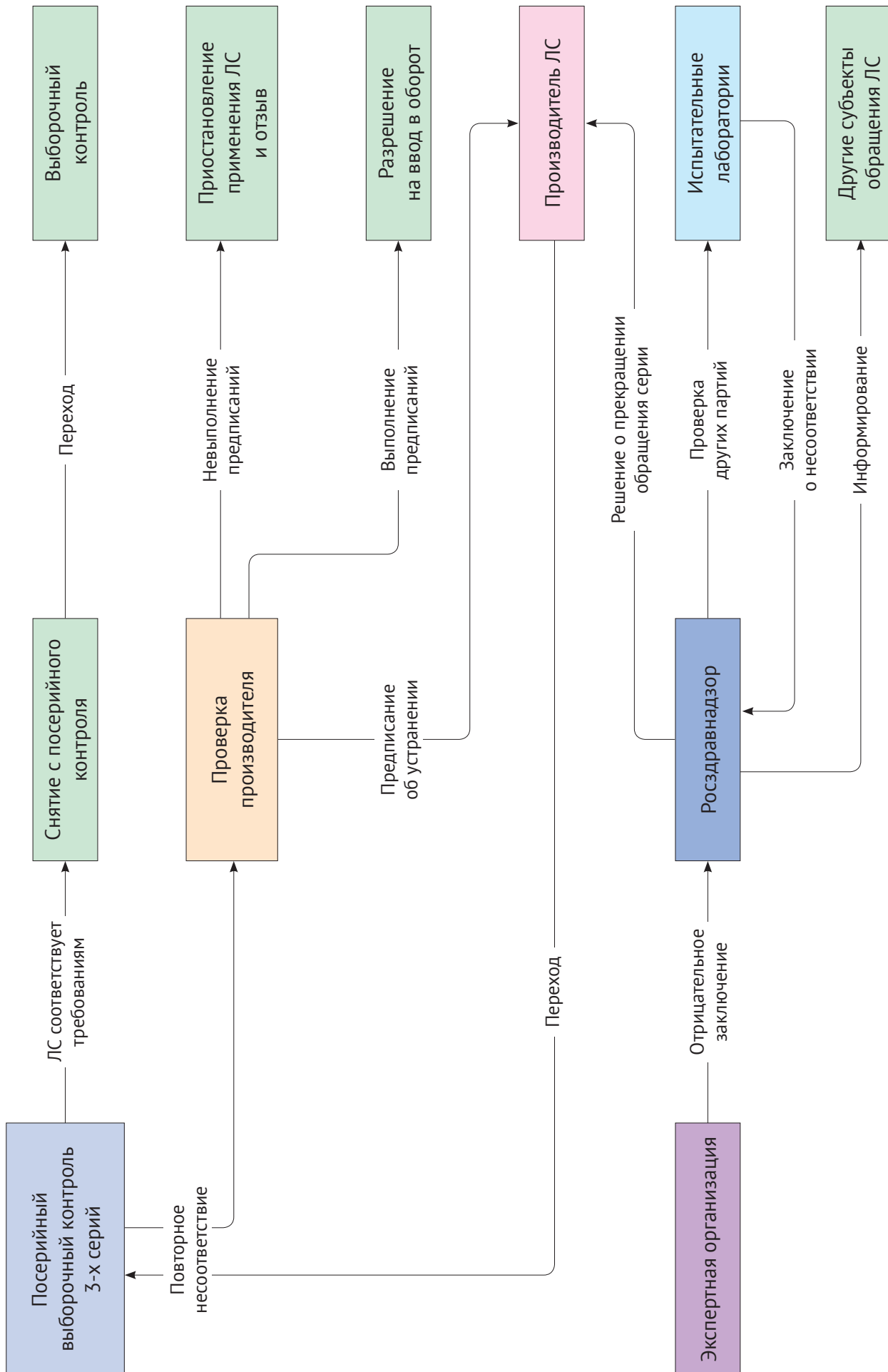


РИС. 1. Алгоритм действий производителя при получении информации о несоответствии партии лекарственного средства в результате выборочного контроля

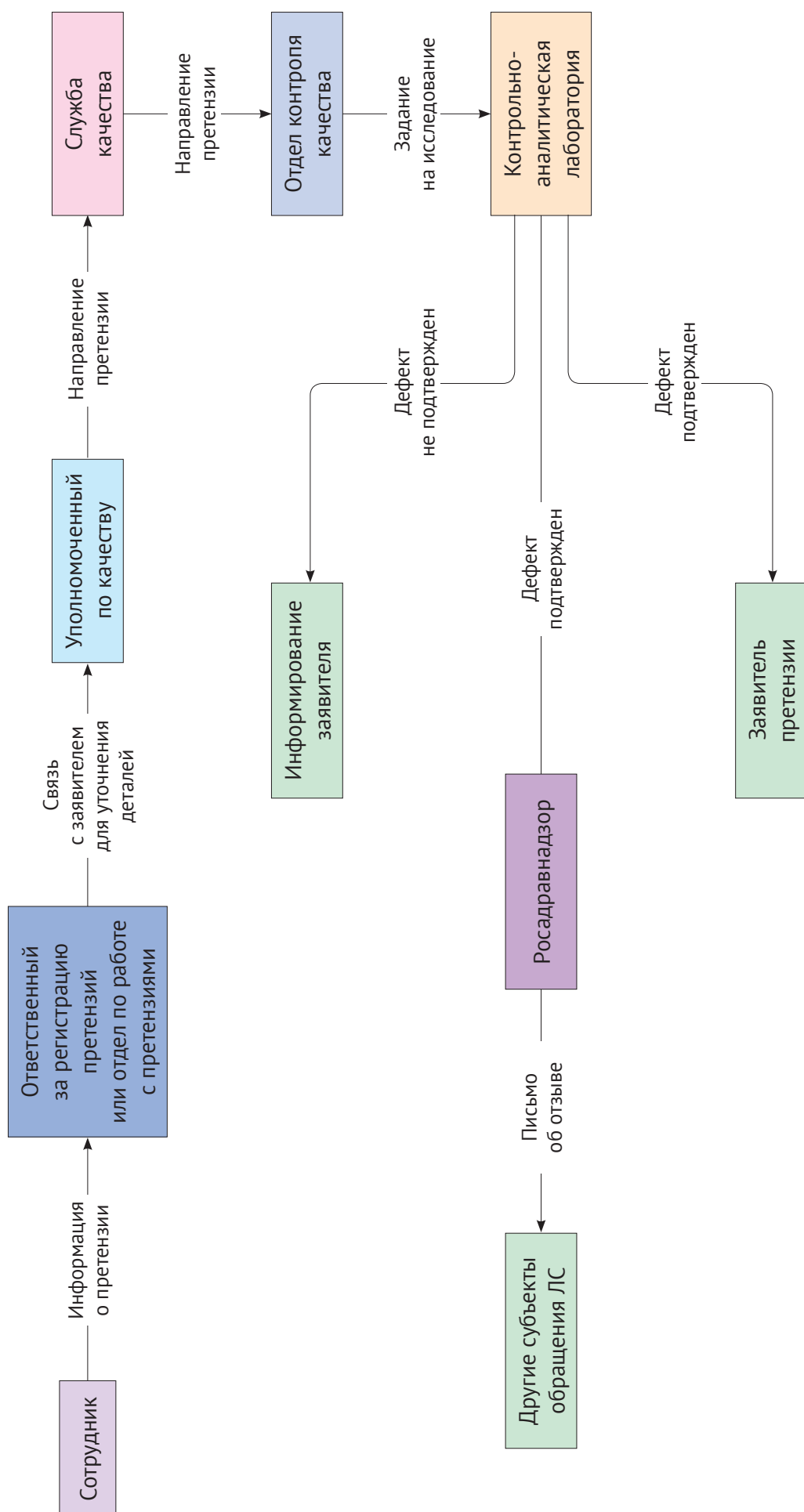


РИС. 2. Алгоритм работы с претензиями при несоответствии качества лекарственного средства

та системы менеджмента качества, что обуславливает 46% отзывов лекарственных препаратов производителями. В соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики [4], производители должны разработать стандартизированные регламенты, инструкции по работе с претензиями и выявлению потенциальных отклонений показателей качества лекарственных препаратов. Это определяет необходимость создания алгоритма работы с претензиями как основы стандартных операционных процедур. Алгоритм работы с претензиями при несоответствии качества лекарственного средства приведен на **рис. 2**.

В соответствии с алгоритмом обработки претензий при несоответствии качества лекарственного средств были выделены ключевые этапы данного процесса и разработан перечень стандартных операционных процедур (СОП), направленных на систематизацию и регламентацию работы с претензиями. Указанный перечень представлен в **табл. 4**.

На основании разработанного алгоритма действий производителя при получении информации

о несоответствии качества лекарственных средств по результатам выборочного контроля разработан и систематизирован комплекс стандартных операционных процедур, регламентирующих процесс изъятия лекарственных препаратов из обращения. Структурированная номенклатура СОП представлена в **табл. 5**.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ причин отзыва лекарственного средства из обращения, разработка алгоритмов действий производителей на основе результатов выборочного контроля и обработки претензий являются ключевыми элементами формирования организационно-методического подхода к управлению процессом отзыва лекарственного препарата. Данный подход предусматривает последующую интеграцию в систему менеджмента качества предприятий посредством предложенной и систематизированной номенклатуры стандартных операционных процедур.

Таблица 4

ПЕРЕЧЕНЬ СТАНДАРТНЫХ ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР (СОП) ДЛЯ РАБОТЫ С ПРЕТЕНЗИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С НЕСООТВЕТСТВИЕМ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

№	Название СОП	Основные этапы (процедуры)
1	«Порядок приема и регистрации претензий»	Прием претензий от дистрибьюторов; регистрация претензий в журнале или системе
2	«Порядок проведения внутреннего расследования претензий»	Сбор информации о несоответствии; анализ причин; взаимодействие с ответственными подразделениями
3	«Порядок отбора и анализа образцов лекарственных средств»	Отбор образцов из партии; проведение лабораторных исследований для подтверждения или опровержения несоответствия
4	«Порядок разработки и внедрения корректирующих и предупреждающих действий»	Определение корректирующих действий; разработка мер для предотвращения повторения проблемы
5	«Порядок информирования регуляторного органа о выявленных несоответствиях»	Форма и порядок уведомления Росздравнадзора; сроки и форма подачи информации
6	«Порядок отзыва продукции с рынка»	Алгоритм отзыва партии лекарственного средства; взаимодействие с другими участниками обращения ЛС
7	«Порядок документирования и хранения информации о претензиях»	Ведение отчетности по претензиям; сроки и условия хранения документации
8	«Порядок обучения персонала работе с претензиями»	Программа обучения сотрудников; оценка знаний и навыков персонала

**СИСТЕМАТИЗИРОВАННАЯ НОМЕНКЛАТУРА СТАНДАРТНЫХ
ОПЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ПРОЦЕССОМ ОТЗЫВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ОБРАЩЕНИЯ**

№	Категория СОП	Наименование СОП
1	Основные процедуры	«Действия при получении информации о несоответствии качества ЛС»
		«Порядок отзыва продукции с рынка»
		«Управление несоответствующей продукцией»
2	Оценка и анализ	«Классификация несоответствий качества»
		«Анализ причин несоответствия качества»
		«Оценка рисков при отзыве продукции»
3	Коммуникации	«Подготовка уведомлений об отзыве»
		«Информирование уполномоченных органов»
		«Коммуникация с потребителями»
4	Корректирующие действия	«Подготовка отчета по отзыву»
		«Оценка эффективности отзыва»
		«Разработка CAPA»
5	Уничтожение	«Порядок уничтожения несоответствующей показателям качества продукции»
		«Порядок документирования процесса уничтожения»
6	Вспомогательные процедуры	«Порядок формирования комиссии по отзыву»
		«Порядок ведения записей при отзыве»

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- ВОЗ / Публикации / Обзор / TRS 1025 – Приложение 7: Надлежащие практики хранения и распределения медицинской продукции. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/who-technical-report-series-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations/trs1025-annex7.pdf?sfvrsn=9b8f538c_2&download=true (дата обращения: 08.05.2024).
- ГОСТ Р ИСО 10393–2014. Национальный стандарт Российской Федерации. Отзыв потребительских товаров. Руководство для поставщиков: Нац-й стандарт Российской Федерации: утвержден и введен в действие приказом Росстандарта от 25.04.2014 №416-ст: дата введения 2015-02-01 / Кодекс: электрон. фонд нормативных и норматив.-техн. документов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200110784> (дата обращения: 12.06.2024).
- Морозов К. Спасибо за ваш отзыв! Организация отзыва продукции в соответствии с требованиями GMP: экспертный материал. URL: <https://pharmprom.ru/spasibo-za-vash-otzyv-organizaciya-otzyva-produkcii-v-sootvetstviis-trebovaniyami-gmp/>
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.consultant.ru/> (дата обращения: 03.02.2025).
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №80 «Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.consultant.ru/> (дата обращения: 03.02.2025).

RECALL OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS: CAUSES, ACTION ALGORITHMS, AND PROCESS MANAGEMENT

T.A. Ugryumova, N.D. Bredneva, N.P. Firsenko, T.G. Anisimova

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

The analysis of the reasons for the withdrawal of substandard products from pharmaceutical manufacturers remains an important process for regulating the quality system and ensuring its compliance with GMP requirements. In the course of studying the reasons for the withdrawal of medicinal products from civil circulation, a classification of recall types was developed, withdrawal algorithms adapted for each type of recall were created, and a systematic nomenclature of standard operating procedures was proposed.

Keywords: action algorithm, medicinal products, product recall, reasons for product recall, process management

УДК 615.4

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.84.52.010>

РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА НА ОСНОВЕ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА

А.Е. Позднякова, кандидат фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

Techno.nastya2015@yandex.ru

Е.О. Сергеева, кандидат фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

maklea@yandex.ru

Исследование новых лекарственных форм для терапии синдрома раздраженного кишечника с использованием высокоактивного тримебутина малеата, особенно ректальных суппозиторий, представляет собой многообещающее направление. Целью настоящей работы являлось обоснование состава суппозиторий с тримебутина малеатом. Получение ректальной лекарственной формы осуществляли способом выливания. На основании биофармацевтических и микробиологических тестов разработан состав суппозиторий, включающий тримебутина малеат в количестве 100 мг, комбинированную гидрофильную основу из полиэтиленоксидов различной степени полимеризации и консервирующего агента метилпарабена.

Ключевые слова: тримебутина малеат, суппозитории ректальные, синдром раздраженного кишечника

Воспалительные заболевания кишечника охватывают ряд расстройств, включая болезнь Крона, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника (СРК), а также некоторые другие функциональные расстройства, которые характеризуются хроническим рецидивирующим воспалением желудочно-кишечного тракта. Широкое распространение этих патологий приводит к снижению качества жизни большого количества людей.

СРК характеризуется повторяющимися болями в области живота. Частота — чаще одного раза в неделю в течение трех месяцев, дополнительно сопутствуют нарушения работы кишечника.

Для снижения болевых ощущений часто назначают спазмолитики, которые расслабляют гладкую

мускулатуру или препятствуют передаче возбуждения по нервно-мышечным связям. Для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), с начала 1960-х применяется тримебутина малеат. Действие тримебутина обусловлено его влиянием на опиатные рецепторы, проявляя агонистический эффект на периферические рецепторы, а также модулируя высвобождение пептидов в желудочно-кишечном тракте. Он также влияет на моторику кишечника и регулирует висцеральную чувствительность. Патенты на интеллектуальную собственность и зарегистрированные лекарственные формы тримебутина малеата представлены на гранулы, таблетки, порошки и гель для перорального приема.

Опираясь на результаты анализа фармацевтического рынка лекарственных форм с тримебутина малеатом, можно сделать вывод, что разработка суппозиторий ректальных с этой активной фармацевтической субстанцией является весьма перспективным направлением [1,2].

Целью исследования явилось обоснование и разработка состава суппозиторий с тримебутина малеатом для терапии синдрома раздраженного кишечника.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тримебутина малеат (ФС.2.1.0494, «Аллиум», Россия). Вспомогательные вещества — полиэтиленоксиды: ПЭО-6000, ПЭО-4000, ПЭО-1500, ПЭО-400 (ТУ 20.16.40-008-71150986-2019), Witepsol®H15 (Oleo GmbH, Германия, НД 42-

9584-88), новата, метилпарабен (Китай), пропилпарабен (Китай), вода очищенная (система водоподготовки ПМФИ, Россия, ФС.2.2.0020.18).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Образцы суппозиторий получали методом выливания в разъемные формы массой $2,85 \pm 0,14$ г. Комбинированные основы предварительно подготавливали путем сплавления компонентов в соответствии с температурой плавления от 57°C до 42°C .

Микробиологическая чистота оценивалась в асептических условиях с применением методик и питательных сред для контроля качества всех типов нестерильных лекарственных средств в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» Государственной фармакопеи РФ XIV издания [3].

Биофармацевтические исследования. Применяли метод диализа с использованием диализатора и полупроницаемой мембраны. Процесс осуществляли в термостатируемом устройстве при температуре 37°C . Среда для диализа – вода очищенная с pH 6,8. После достижения температуры $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ на целлофановую мембрану помещали суппозиторий [4].

Отбор проб диализата осуществлялся с помощью пипетки через 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 и 120 минут после начала исследования. Объем каждой пробы составлял 5 мл, при этом сразу же возвращалось эквивалентное количество очищенной

воды. Полученные пробы анализировали с использованием метода обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФВЭЖХ), согласно ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография» (рис. 1).

Приготовление растворителя. 0,24 г безводного натрия дигидрофосфата растворили в 180 мл воды. Затем с помощью 10% раствора фосфорной кислоты отрегулировали pH раствора до $2,5 \pm 0,05$. После этого объем раствора довели до 200 мл, долив необходимое количество воды, и добавили 50 мл ацетонитрила.

Раствор стандартного образца тримебутина малеата. Примерно 10 мг (точная масса) стандартного образца тримебутина малеата (Франция, содержание 100,3%) помещали в мерную колбу объемом 50 мл, добавляли 30 мл растворителя, перемешивали до полного растворения и довели объем раствора до метки с помощью растворителя.

Испытуемый раствор. Суппозиторий помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл растворителя и перемешивали в течение 15 минут, довели объем раствора растворителем до метки и перемешивали. Полученный раствор центрифугировали при скорости 3000 об/мин в течение 5 минут. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 5,0 мл полученного раствора и довели объем раствора растворителем до метки.

Хроматографировали раствор стандартного образца тримебутина малеата и испытуемый раствор лекарственной формы.

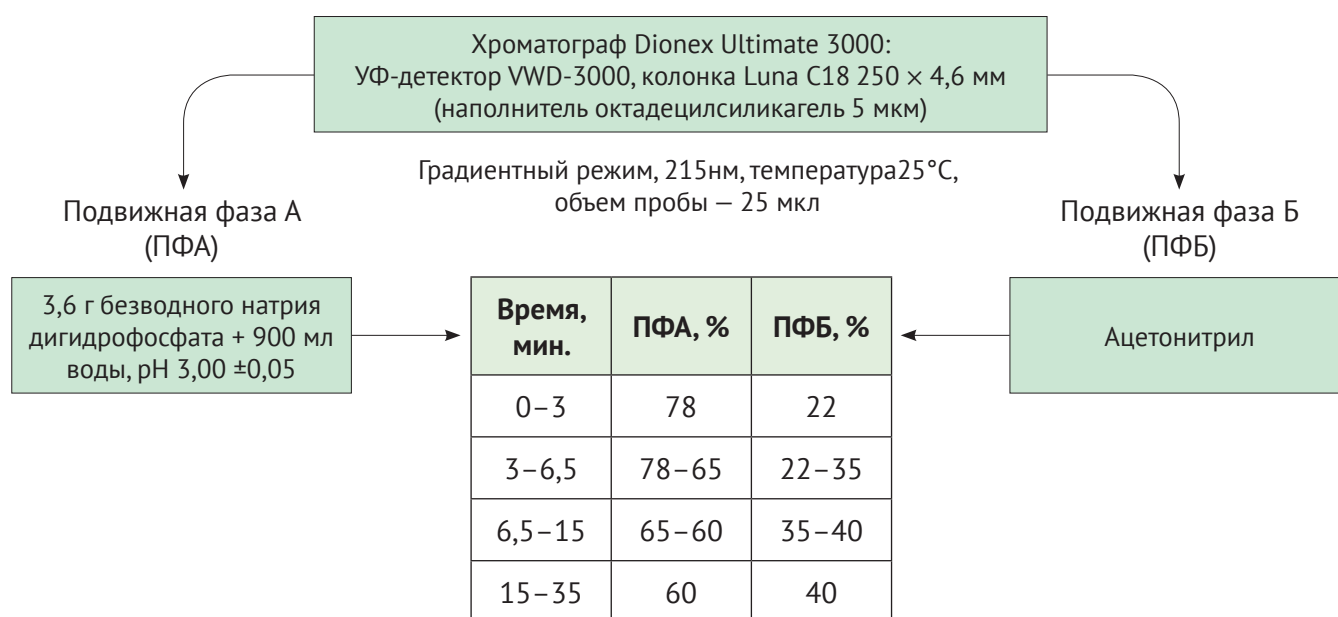


РИС. 1. Основные характеристики хроматографического анализа

Таблица 1

РАСТВОРИМОСТЬ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

Растворители	НД	Растворимость
Вода очищенная	ФС.2.2.0020	Малорастворим при t=20°C
Спирт этиловый 96%	ФС.2.1.0036	Малорастворим при t=20°C
Ацетонитрил	ТУ 2636-092-44493179-04	Растворим при t=20°C
Ацетон	ГОСТ 2603-79	Умеренно растворим при t=20°C
Полиэтиленоксид-400	ТУ 2226-061-05766801-2006	Умеренно растворим при t=20°C
Полиэтиленоксид-1500	ТУ 2483-167-05757587-2000	Растворим при t=42°C

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы были проведены исследования, посвященные изучению растворимости активной фармацевтической субстанции (АФС) тримебутина малеата (ТМ) в различных вспомогательных веществах с целью определения оптимального состава и способа введения АФС в основу. Результаты отражены в **табл. 1**.

На основании приведенных в литературе достижений многофакторных доклинических исследований терапевтически установленная дозировка единичной ЛФ (одного суппозитория) предлагается 100,00 мг [5].

Для оценки эффективности ректальной лекарственной формы необходимо было подобрать оптимальную основу для суппозитория, которая бы

обеспечивала максимальное высвобождение ТМ, имела заданные свойства, а также соответствовала всем требованиям нормативной документации [6]. Выбор основы на первом этапе проводили исходя из литературных данных, а далее – по итогам биофармацевтического исследования по методу Кривчинского [7]. Результаты представлены в **табл. 2**.

Время удерживания ТМ на хроматограмме раствора испытуемого образца совпадает со временем удерживания на хроматограмме (**рис. 2, 3**) раствора стандартного образца (около 4,7 минут).

Липофильные основы № 4 (Новата) и № 5 (Витепсол Н-15) обеспечивали высвобождение АФС не более чем на 26% за весь период эксперимента. Показатели степени высвобождения ТМ из комбинированной основы № 3 (ПЭО-4000 +

Таблица 2

СТЕПЕНЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА ИЗ МОДЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ

Время, мин.	Состав модельных основ				
	ПЭО-400 / ПЭО-6000 (0,5:9,5)	ПЭО-400 / ПЭО-1500 (2:8)	ПЭО-400 / ПЭО-1500 / ПЭО-4000 (2:7:1)	Витепсол Н-15	Новата
15	4,4±0,8	5,3±0,5	8,1±0,7	0±0	0±0
30	7,6±1,2	10,5±1,1	13,2±1,4	3,4±0,3	3,4±0,7
45	10±1	15,1±0,6	24,3±0,8	5,7±0,8	5,7±0,6
60	24,3±1,4	29,3±1,1	36±1,1	7,6±0,8	7,6±1,2
75	33±1,9	37,5±2,2	47,6±1,7	15,2±1,6	15,2±1,9
105	54,6±1,6	56,8±2,5	67,2±1,8	17,3±2,2	17,3±1,6
120	68,3±2,4	76,2±2,4	86,4±2	25,8±2	25,8±2

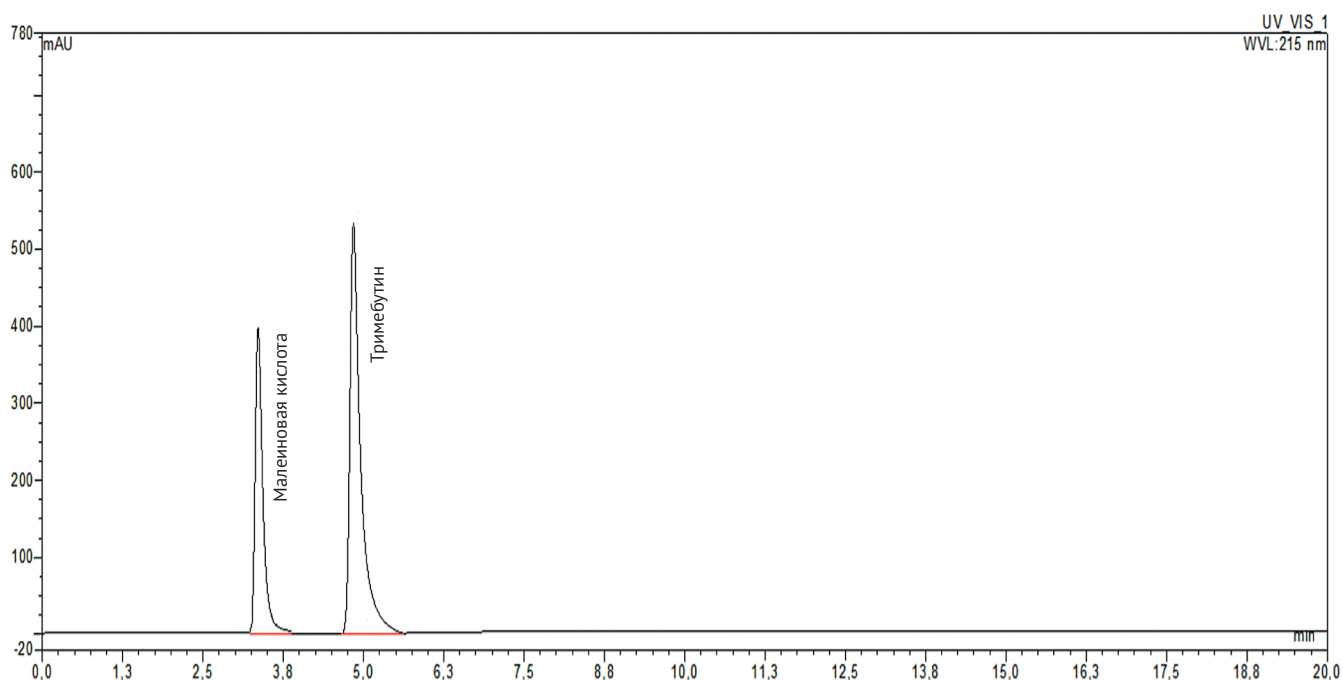


РИС. 2. Примерная хроматограмма модельного раствора № 3

ПЭО-1500 + ПЭО-400 в соотношении 2:7:1) были максимальны и составили более 86% на 120-й минуте исследования.

Основа № 3 состава будет использована нами в дальнейшем эксперименте по разработке состава суппозитория с ТМ.

Для обеспечения требуемых параметров микробиологической чистоты было необходимо установить оптимальный консервирующий агент,

выбор основан на литературных данных [8]. Были подготовлены следующие модельные образцы, предложенные в **табл. 3**.

Результаты микробиологических исследований представлены в **табл. 4**.

Результаты исследований роста микрофлоры по показателю контроля качества «Микробиологическая чистота» показали, что все предложенные составы ректальных суппозитория

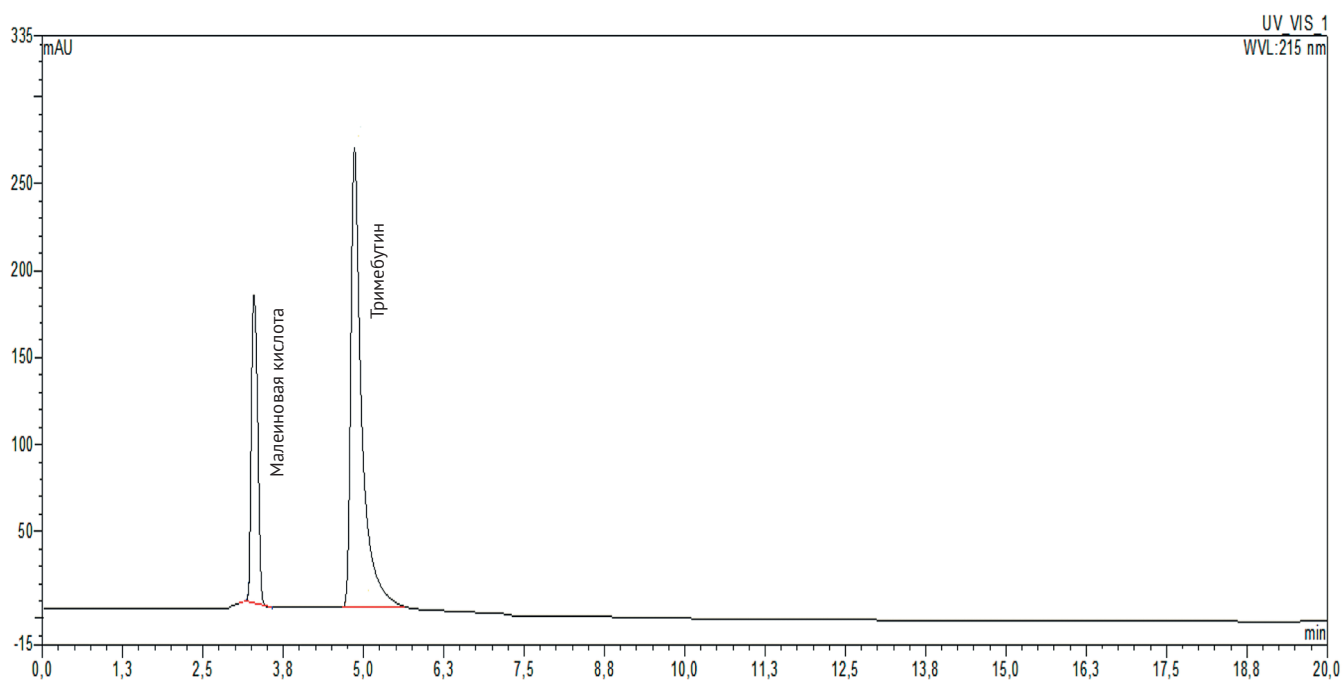


РИС. 3. Примерная хроматограмма раствора стандартного образца тримебутина малеата

Таблица 3

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОБРАЗЦЫ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
ТМ, мг	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Метилпарабен, мг	0,003	0,006	–	–	0,002	0,0015	0,003
Пропилпарабен, мг	–	–	0,003	0,006	0,001	0,0015	0,002
ПЭО-400: ПЭО-1500: ПЭО-4000 (2:7:1)	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ МОДЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ

Состав №	Определение количества аэробных бактерий в 1,0 г пробы		Определение общего числа грибов в 1,0 г пробы		Определение E.coli в 1,0 г пробы
	Количество выросших аэробных бактерий при разведении 1:10	Число бактерий в 1,0 г	Количество грибковых колоний при разведении 1:10	Количество грибов в пробе 1,0 г	
1	3	3×10 ¹	–	–	–
2	–	–	–	–	–
3	2	2×10 ¹	–	–	–
4	–	–	–	–	–
5	3	3×10 ¹	–	–	–
6	–	–	–	–	–
7	–	–	–	–	–
Контроль разводящей жидкости	Рост микроорганизмов не выявлен				
Контроль среды	Рост микроорганизмов не выявлен				

соответствуют требованиям, установленным ГФ РФ. Общее количество аэробных бактерий и грибковых микроорганизмов в 1,0 г лекарственного средства не превышало 10², что соответствует требованиям ОФС.1.2.4.0002.18 для суппозитория категории 3А [3].

На основании полученных данных предложен состав на один суппозиторий, для которого будут проведены дальнейшие испытания в соответствии с требованиями нормативной документации: три-мелутина малеат – 0,1; нипагин – 0,006; основа

гидрофильная ПЭО-4000 + ПЭО-1500 + ПЭО-400 (2:7:1) – 2,85.

ВЫВОДЫ

В ходе биофармацевтических и микробиологических исследований установлен оптимальный состав суппозитория для терапии синдрома раздраженного кишечника. Предлагаемый состав обеспечивает высокий уровень биодоступности

относительно остальных модельных образцов и соответствует требованиям микробиологической чистоты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анодченко Л.И., Позднякова А.Е. Тримебутина малеат в лечении синдрома раздраженного кишечника (обзор) // Крымский терапевтический журнал. – 2024. – №1. – С. 41–44.
2. Белоусов Е.А., Белоусова О.В. и др. Суппозитории на локальном фармацевтическом рынке // Медицинское образование сегодня. – 2023. – №1(21). – С. 42–47.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 2018. – Электронный ресурс: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14>.
4. Позднякова А.Е. Исследования по разработке состава суппозиториев для лечения синдрома раздраженного кишечника // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, №56. – С. 128.
5. Патент №2821790 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/24, А61Р 29/00, А61Р 1/00. Применение тримебутина малеата для профилактики и лечения воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта: №2024102976: заявл. 06.02.2024; опубл. 26.06.2024 / И.М. Рабинович, Е.А. Кулес, Г.В. Кучерова и др.; заявитель – ООО «БИННОФАРМ ГРУПП».
6. Смехова И.Е., Шигарова Л.В. и др. Применение подхода Quality-by-Design для обоснования состава и технологии двухкомпонентных суппозиториев // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, №4. – С. 142–149.
7. Шевченко А.И., Никифорова Е.Б. Разработка состава, технологии и испытания поликомпонентных суппозиториев с экстрактом посконника конопляного // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т. 25, №11. – С. 49–56.
8. Зубова С.Н. Микробиологическое исследование суппозиториев с антивагинитным действием // Вестник Воронежского государственного университета. Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2007. – №1. – С. 147–149.

DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES FOR THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME BASED ON TRIMEBUTIN MALEATE

A.E. Pozdnyakova, E.O. Sergeeva

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Pyatigorsk, Russia

The study of new dosage forms for the treatment of irritable bowel syndrome using highly active trimebutin maleate, especially rectal suppositories, is a promising area. The purpose of this work was to substantiate the composition of suppositories with trimebutin maleate. The rectal dosage form was obtained by pouring. Based on biopharmaceutical and microbiological tests, a composition of suppositories has been developed, including trimebutin maleate in an amount of 100 mg, a combined hydrophilic base based on polyethylene oxides of various degrees of polymerization and the preservative agent methylparaben.

Keywords: trimebutin maleate, rectal suppositories, irritable bowel syndrome

УДК 617-089.844: 616.728

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.30.83.011>

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Е.В. Зонова, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск; ORCID: 0000-0001-8529-4105

elena_zonova@list.ru

А.С. Кабаргина, врач ревматолог ООО «Медицинский центр «Здоровая семья», Россия, ORCID 0000-0001-8722-2447

Обоснования методологии повышения эффективности лечения боли у пациентов с остеоартритом проводятся в клинических и наблюдательных исследованиях. Получение новых технологий и обоснование существующих методологий терапии определяет улучшение течения остеоартрита (ОА) как заболевания, ассоциированного с возрастом и снижением функции жизненно важных органов в связи с сопутствующими заболеваниями.

Цель исследования: в наблюдательном исследовании оценить эффективность многокомпонентного подхода в лечении пациентов с ОА коленных суставов препаратами Траумель® С и Цель® Т в срок до 12 месяцев при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы: наблюдательное исследование с включением пациентов с ОА (n=30), получивших терапию биорегуляционными препаратами в срок до 12 месяцев, в сравнении с группой пациентов на терапии, соответствующей стандартам лечения ОА (n=30). Методом анкетирования регистрировались боль, функциональные возможности, количество обострений и потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Отмечено сохранение полученного результата терапии биорегуляционными препаратами в отдаленный 12-месячный период времени, что характеризуется меньшим уровнем боли и потребностью в НПВП, лучшими функциональными возможностями при потенциально высокой безопасности у коморбидного пациента. Результаты исследования подтверждают высокий и продолжительный обезболивающий эффект препаратов Траумель® С и Цель® Т с уменьшением потребности в НПВП в продолжительный период наблюдения у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: остеоартрит, Траумель® С, Цель® Т, эффективность, безопасность, наблюдательное исследование

Хроническая боль является наиболее распространенным страданием и сопровождается различными болезнями у 20% населения планеты. Скелетно-мышечные заболевания представляют собой основную группу болезней с сопутствующей хронической болью, требующих лечения, причем количество лиц пожилого и старческого возраста с болями составляет преобладающее большинство [1,2]. Последний факт накладывает определенную ответственность на специалистов, которые осуществляют выбор терапии потенциально коморбидному пациенту.

Остеоартрит (ОА) — наиболее значимая ревматологическая и геронтологическая болезнь, которая требует пожизненного лечения пациента с вариантами использования подходов в зависимости от особенностей течения заболевания, называемых фенотипами, а также статусом ОА в текущий момент времени. Коварность ОА проявляется в непредсказуемости формирования эпизодов декомпенсации с болью различной степени выраженности, снижением качества жизни и функциональных возможностей, что требует усиления терапии с высоким риском декомпенсации сопутствующих заболеваний. Тем не менее боль является важным клиническим проявлением ОА, и ее лечение играет важную роль в благополучии пациентов [3,4].

Боль при остеоартрите определяет связь между сопутствующей патологией и исходами общего состояния здоровья пациента. Неудовлетворительный контроль боли приводит к избыточному использованию препаратов с анальгетическим

действием, формированию зависимости и разнообразным побочным эффектам [5]. Сами сопутствующие заболевания определяют особенности развития ОА и клинического полиморфизма болезни, к которым применим термин «фенотип» с основным значением подбора селективной терапии.

Выбор метода лечения боли требует всесторонней оценки пациента, которая включает в себя множество факторов: индивидуальные характеристики боли, свойства планируемого к назначению медикаментозного средства с выделением центрального или периферического компонента как преимущественного в зависимости от конкретной клинической ситуации. Далее необходимо рассмотреть факторы, влияющие на формирование или усугубление рисков сердечно-сосудистых, почечных или желудочно-кишечных нежелательных явлений, для подтверждения безопасности терапии провести комплекс диагностических процедур [6].

Под эгидой Международного общества по исследованию ОА была создана инициатива реализации программ лечения до 2028 года, в которой основой для предоставления пациентам медицинской помощи высочайшего класса рассматривается получение дополнительных обоснований, базирующихся на фактических данных и накоплении практического опыта [4]. В настоящее время перспективным направлением в лечении ОА является биорегуляционная системная медицина (БрСМ), ее основу составляет саморегуляция организма путем устранения нарушений, лежащих в основе заболеваний [7]. Биорегуляционная системная медицина – это эволюция системной медицины, направленная на использование низких доз лекарственных средств с точными, целенаправленными и синергетическими биорегуляционными возможностями. Относящиеся к БрСМ лекарственные препараты включают в себя многокомпонентные составы с воздействием на большое количество мишеней и отличающиеся благоприятным профилем безопасности. Основываясь на правильной оценке анамнеза и особенностей пациента, стадии прогрессирования патологического процесса, БрСМ определяет выбор терапевтической стратегии, позволяющей более полно и системно подойти к процессу лечения [8,9]. Концептуальной основой БрСМ является терапевтический подход, направленный на коррекцию нарушений в регуляции патологического процесса и содействие восстановлению физиологического гомеостатического состояния, равновесия. Дисрегуляция – начальная фаза

эволюции заболевания, предшествующая симптоматическому проявлению. Биорегуляционное направление формирует воздействие на дисрегуляцию в целом, но не на отдельные проявления болезни [8,9].

Нестероидные противовоспалительные препараты, основной мишенью которых является циклооксигеназа-2, обладают мощным обезболивающим и противовоспалительным действием, но могут препятствовать разрешению проблемы принудительным подавлением активности PGE2 [10]. Многокомпонентный препарат Траумель® С отличается по механизму действия от НПВП, модулируя эффекты PGE2, что способствует более физиологическому разрешению патологического процесса [11]. Многокомпонентные препараты с низкой концентрацией действующих веществ Траумель® С и Цель® Т длительное время применяются в терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и ОА. Эти препараты применяются в России с 1995 года. Траумель® С – многокомпонентный гомеопатический препарат, содержащий 14 природных компонентов, воздействующих на разные звенья воспалительного процесса, обоснованный в терапии ОА [12].

Эффективность и хороший профиль безопасности препарата доказаны двойными слепыми и когортными исследованиями [13]. По данным литературного обзора 2018 г., Траумель® С является эффективной альтернативой НПВП, обеспечивает обезболивающий результат, уменьшает отек и возвращает физическую активность после травм опорно-двигательного аппарата и мягких тканей. При включении препарата Траумель® С в комплексную терапию заболеваний опорно-двигательного аппарата доказано уменьшение длительности приема, суточной и суммарной доз НПВП, что важно для пациентов с коморбидностью [14]. В ряде клинических исследований оценивалась эффективность и безопасность Цель® Т, отмечено значимое уменьшение выраженности клинических симптомов ОА, улучшение функции сустава, качества жизни пациентов при хорошей переносимости и благоприятном профиле безопасности [15].

С учетом вышесказанного проведена оценка влияния терапии препаратами Траумель® С и Цель® Т на количество рецидивов ОА коленного сустава, сопровождающегося болью, у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы в течение года по окончании лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В наблюдательном ретроспективном исследовании проводилось анкетирование пациентов с ОА. Для участия в исследовании были приглашены пациенты с ОА и разделены на две группы. Группа 1 включала 30 пациентов, которые завершили терапию препаратами Траумель® С и Цель® Т при внутримышечном введении с последующей терапией препаратом Цель® Т в форме таблеток и дальнейшим наблюдением в амбулаторном звене в течение года. В реальной клинической практике в этот период времени назначалась терапия ОА. Группа 2 включала 30 пациентов, которым проводилась стандартная терапия ОА (препараты хондроитина, глюкозамина). Осуществлен расчет размера оптимальной выборки для исследования, отражающей информацию о генеральной совокупности, который определен числом 60 респондентов. Все пациенты имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию.

Анкета включала данные о пациенте с характеристикой ОА, сопутствующих заболеваниях, количестве обострений за последние 12 месяцев, используемой терапии в период обострения и вне обострения, статусе по основному заболеванию (оценка боли по ВАШ, шкале WOMAC). Для последующего анализа данные из медицинской документации переносились врачом-исследователем в специально разработанную электронную индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК).

Критерии включения: пациенты в возрасте 45–80 лет с подтвержденным заболеванием сердечно-сосудистой системы, подписавшие информированное согласие; наличие диагноза ОА, соответствующего критериям ACR; наличие данных рентгенологического исследования, позволяющих оценить стадию болезни по Kellgren-Lawrence; с уровнем боли в целевом суставе по 100 мм ВАШ после прохождения 15 м (15-метровый прогулочный тест) без посторонней помощи ≥ 40 мм < 90 мм; с уровнем боли в нецелевом коленном суставе по 100 мм ВАШ после прохождения 15 м (15-метровый прогулочный тест) без посторонней помощи ≤ 30 мм; приверженность процедурам протокола и готовность выполнять рекомендации врача-исследователя.

Критерии исключения: любые серьезные травмы или оперативное вмешательство на поврежденном коленном суставе в течение 12 месяцев до начала лечения препаратами Траумель® С и Цель® Т / стандартной терапии ОА;

хирургическое лечение ОА коленного сустава до начала терапии; ИМТ > 38 кг/м² до начала терапии; нестабильность мениска или значительная вальгусная/варусная деформация, требующая корректирующей остеотомии до начала терапии; значительная нестабильность связочного аппарата коленного сустава до начала терапии ОА.

Статус пациентов оценивался по основным параметрам, принятым для ОА: 1) боль по ВАШ (0–100 мм); 2) опросник WOMAC по трем категориям измерения: боль, подвижность и функции сустава.

Количество собранных анкет – 60, взятых для анализа валидированных анкет – 60 (по 30 пациентов в каждой группе лечения, 100%-ная популяция). В обеих группах пациентов отмечается одинаковый гендерный состав, в каждой группе женщин в 4 раза больше, чем мужчин: группа 1 – женщин 24 (80%), мужчин 6 (20%) и группа 2 – женщин 24 (80%), мужчин 6 (20%) (табл. 1).

Медиана возраста составила 68,5 [62,0; 72,75] лет в первой группе и 65,0 [59,5; 68,75] лет во второй группе; индекс массы тела (ИМТ) – 27,8 [24,96; 32,44] кг/м² в первой группе, 28,7 [26,62; 29,75] кг/м² во второй группе. Группа 1 и группа 2 оценивались рентгенографическим методом в качестве основного подтверждения диагноза ОА коленных суставов. В группе 1 по рентгенограммам правого коленного сустава у 1 (3,55%) пациента выявлены изменения, соответствующие 1-й стадии по классификации Келлгрена – Лоуренса, у 19 (63,33%) больных – стадия 2 и стадия 3 – у 10 (33,34%) пациентов. У 23 (76,67%) пациентов группы 1 рентгенологические изменения левых коленных суставов соответствуют стадии 2 и у 7 (23,33%) – стадии 3. Среди пациентов группы 2 в правом коленном суставе у 4 (13,34%) пациентов рентгенологические изменения соответствовали стадии 1 заболевания, у 19 (63,33%) – стадии 2 и у 7 (23,33%) пациентов – стадии 3. В группе 2 в левом коленном суставе стадия 1 у 2 (6,67%) больных, стадия 2 – у 22 (73,33%), стадия 3 – у 6 (20,0%).

Спектр сопутствующих заболеваний был довольно разнообразным. Гипертоническая болезнь (артериальная гипертензия) значительно преобладала в структуре заболеваемости: в группе 1 – у 29 (55,77%) и группе 2 – у 30 (56,6%) пациентов. Сердечная недостаточность неуточненная наблюдалась у 7 (13,46%) больных в группе 1 и у 15 (28,3%) – в группе 2; у 9 (17,32%) пациентов группы 1 и 8 (15,1%) отмечались другие нарушения обмена липопротеинов (дислипидемия). Часть пациентов обеих групп принимала больше

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

одного препарата из группы сердечно-сосудистых средств. Так, прием антигипертензивных средств отмечен у всех 30 (27,78%) больных группы 1 и у всех 30 (32,26%) пациентов в группе 2. Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, в группе 1 принимали 24 (22,22%) и в группе 2 – 21 (22,58%) пациент. Прием диуретиков отмечен в группе 1 у 14 (12,96%) и в группе 2 у 25 (26,88%) больных; гиполипидемических средств – у 13 (12,04%) в группе 1 и у 7 (7,53%) больных группы 2; блокаторов кальциевых каналов – у 12 (11,11%) в группе 1 и у 8 (8,6%) в группе 2.

За период 12 месяцев наблюдения в исследовании в группе 1 отмечены 2 обострения ОА у 1 (20%) пациента, 3 – у 2 (40%) и 4 обострения у 2 (40%) пациентов. В группе 2 – одно обострение ОА у 7 (100%) больных. Критерий Хи-квадрат для частоты количества обострений (0, 1, 2, 3, 4) ОА коленного сустава в группах терапии показал отсутствие статистически значимых различий распределений между количеством обострений и группой терапии (при уровне значимости $p=0,05$). Значение критерия 10, Р-значение – 0,12 (табл. 1).

Для статистического анализа использовался Python 3.12.6 и пакеты для статистической обработки и визуализации данных: Numpy, Scipy, а также MS Office Excel и R version 4.4.1. Использовались методы описательной статистики (частотный анализ и расчет процентной доли встречаемости признака для качественных шкал; среднее значение, мода и медиана для количественных шкал; стандартное отклонение, значения минимума и максимума как показатели меры рассеивания количественных данных; 25, 50 и 75 перцентили для разделения респондентов на равновеликие группы), анализ различий (одновыборочный критерий Колмогорова – Смирнова для определения соответствия распределения данных количественных шкал нормальному распределению; критерий Манна – Уитни для сравнения пациентов по количественным признакам), анализ связей (непараметрический критерий Хи-квадрат для выявления связи между качественными признаками с построением таблиц совместного распределения (сопряженности). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОА ($n=60$)

Показатель	Значение	
	Группа 1 ($n=30$)	Группа 2 ($n=30$)
Женщины/мужчины (%)	80/20	80/20
Возраст, годы		
М	66,17	63,07
Ме [25-й; 75-й перцентили]	68,5 [62,0–72,75]	65,0 [59,5–68,75]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,8 [24,96–32,44]	28,7 [26,62–29,75]
Рентгенологическая стадия по Kellgren – Lawrence, %:	справа/слева	справа/слева
I	3,33/0,00	13,34/6,67
II	63,66/76,76	63,33/73,33
III	33,34/23,33	23,33/20,00
Обострение заболевания (количество 1/2/3/4)	0/1/2/2	7/0/0/0
Средний балл оценки интенсивности боли по ВАШ в группах терапии		
М	29,9	38,76
Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,00 [18,5–41,5]	38,0 [32,0–45,25]

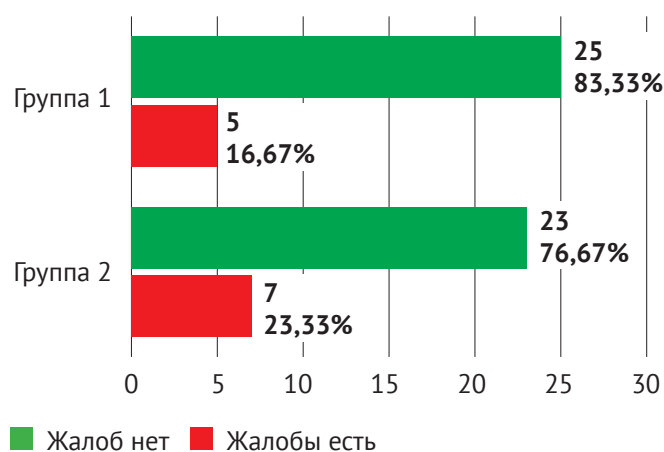


РИС. 1. Распределение пациентов групп 1 и 2 по критерию наличия/отсутствия жалоб на момент осмотра врачом

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки отдаленной эффективности терапии препаратами Траумель® С и Цель® Т в сравнении с группой пациентов, принимающих стандартную терапию ОА, был использован анализ анкетирования по индексам ВАШ и WOMAC.

Как показал анализ, в 25 (83,33%) анкетах пациентов группы 1 никаких жалоб не указано, и только у 5 (16,67%) жалобы имеются; в группе 2 жалобы указаны в 7 (23,33%) анкетах пациентов и не указаны – в 23 (76,67%) анкетах. Несмотря на то что большее число пациентов группы 2 имели жалобы, тем не менее статистически достоверных отличий между отсутствием/наличием жалоб у пациентов различных групп терапии не выявлено (при уровне значимости $p=0,05$). Значение критерия Хи-квадрат для частоты наличия/отсутствия жалоб в группах терапии 0,96; P -значение 0,32 (рис. 1).

Интенсивность боли по ВАШ определялась в мм, где 10 мм = 1 см = 1 балл. Среди пациентов группы 1 средний балл оценки боли по ВАШ составил 29,9 мм = 2,99 балла (медианное значение 30,0), интерквартильный размах (18,5–41,5), что соответствует нижнему показателю 1–3 балла (легкая боль) до верхнего значения 4–6 баллов (умеренная боль). У пациентов группы 2 средний балл равен 38,76 мм = 3,876 балла (медианное значение 38,0), интерквартильный размах (32,0–45,25). Таким образом, в группе 2 показатель нижней границы интенсивности боли ≥ 3 баллов, верхний показатель 4–6 баллов свидетельствует об умеренной боли (табл. 1, рис. 2).

Для сравнения баллов шкалы интенсивности боли по ВАШ в двух группах терапии использо-

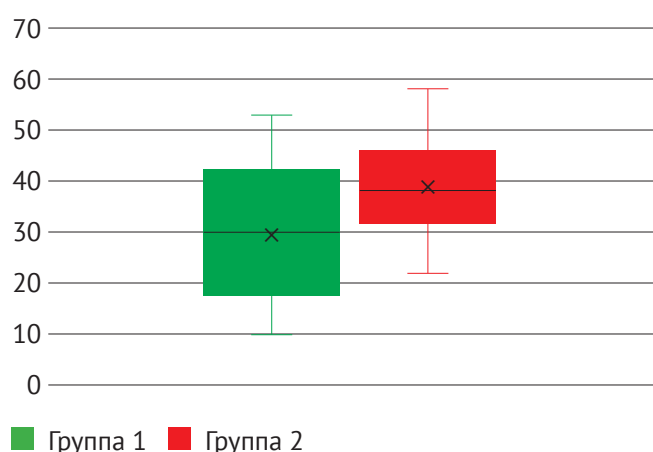


РИС. 2. Оценка боли по визуальной аналоговой шкале интенсивности боли ВАШ в группах терапии (10 мм = 1 см = 1 балл)

вался статистический U-критерий Манна – Уитни. За количественно измеряемый признак выбран балл шкалы ВАШ в двух группах терапии. Средний балл интенсивности боли по ВАШ в группе терапии Траумель® С и Цель® Т статистически значимо меньше, чем в группе стандартной терапии (при уровне значимости $p=0,05$), значение критерия 607,5, P -значение 0,02.

В группе 1 с момента окончания приема препаратов исследования 12 (40,0%) пациентов отметили улучшение самочувствия, у 18 (60,0%) больных самочувствие не изменилось, ни одного случая ухудшения самочувствия не наблюдалось (рис. 3).

В группе 1 текущую терапию ОА НПВП получали 8 (26,67%), не получали 22 (73,33%); в группе 2

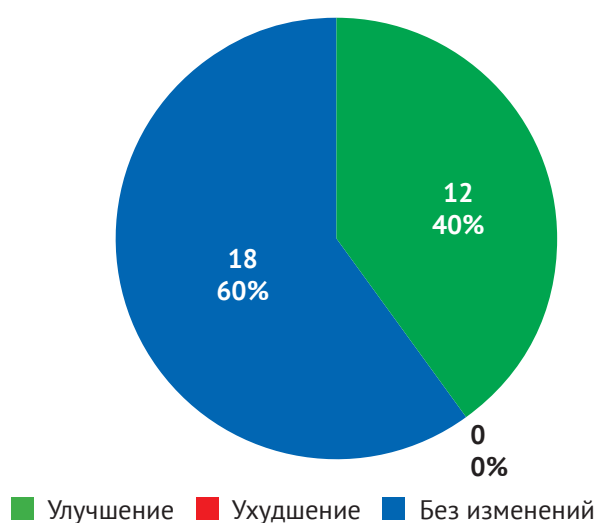


РИС. 3. Распределение пациентов в группе 1 по показателю «изменение самочувствия» с момента окончания приема препаратов исследования

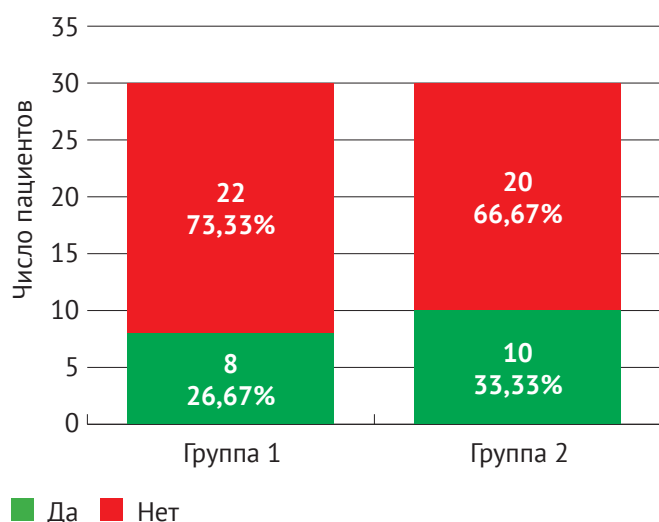


РИС. 4. Распределение пациентов в группах 1 и 2 по факту получения или не получения текущей терапии ОА НПВП

терапию получали 10 (33,33%) больных и не получали 20 (66,67%) (рис. 4).

На момент последнего обращения к врачу / последнего посещения врача 8 (100%) больных в группе 1 применяли НПВП по потребности, в то время как в группе 2 принимали НПВП на постоянной основе 10 пациентов.

Для оценки влияния терапии (достоверность) на балл шкалы-опросника WOMAC (по общему

баллу и 3 категориям измерений: боль, тугоподвижность, физические функции) в группах терапии 1 и 2 использовался критерий Манна – Уитни. Значение критерия (общий балл) – 617,0, P -значение 0,02; категория «боль» – значение критерия 470,5, P -значение 0,76; категория «тугоподвижность (скованность)» – значение критерия 687,5, P -значение 0,00; категория «физические функции» – значение критерия 611,0, P -значение 0,02. Среднее значение общего балла шкалы WOMAC и средние баллы категорий «тугоподвижность (скованность)» и «физические функции» по шкале-опроснику WOMAC в группе терапии Траумель® С и Цель® Т оказались статистически значимо меньше, чем в группе стандартной терапии (при уровне значимости $p=0,05$).

Проанализированы анкеты пациентов из групп 1 и 2, у которых в установленный период наблюдения 12 месяцев отмечалось обострение ОА коленных суставов, проведен расчет среднего балла интенсивности боли по ВАШ. В группе 1 средний балл – 42,0 (медиана 43,0), в группе 2 – 50,28 (медиана 52,0).

По анкетам пациентов из групп 1 и 2, имеющих обострение ОА коленных суставов за период наблюдения 12 месяцев, по шкале WOMAC рассчитаны 4 позиции (средний общий балл и баллы по боли, тугоподвижности-скованности,

Таблица 2

КРИТЕРИЙ МАННА – УИТНИ ДЛЯ СРАВНЕНИЯ БАЛЛОВ ШКАЛЫ-ОПРОСНИКА WOMAC В ГРУППЕ ТЕРАПИИ ТРАУМЕЛЬ® С И ЦЕЛЬ® Т И ГРУППЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ (ПО ОБЩЕМУ БАЛЛУ И ТРЕМ КАТЕГОРИЯМ ИЗМЕРЕНИЙ)

	Значение критерия	Р-значение
Общий балл	617,0	0,02
Категория «боль»	470,5	0,76
Категория «тугоподвижность (скованность)»	687,5	0,00
Категория «физические функции»	611,0	0,02

Таблица 3

СРЕДНИЙ БАЛЛ ОЦЕНКИ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ ПО ВАШ СРЕДИ АНКЕТ ПАЦИЕНТОВ ГРУПП 1 И 2, У КОТОРЫХ ОТМЕЧАЛОСЬ ОБОСТРЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Первый квартиль (Q1)	Третий квартиль (Q3)
Группа 1 (n=5)	42,0	3,1	43,0	40,0	45,0
Группа 2 (n=7)	50,28	6,9	52,0	48,5	54,5

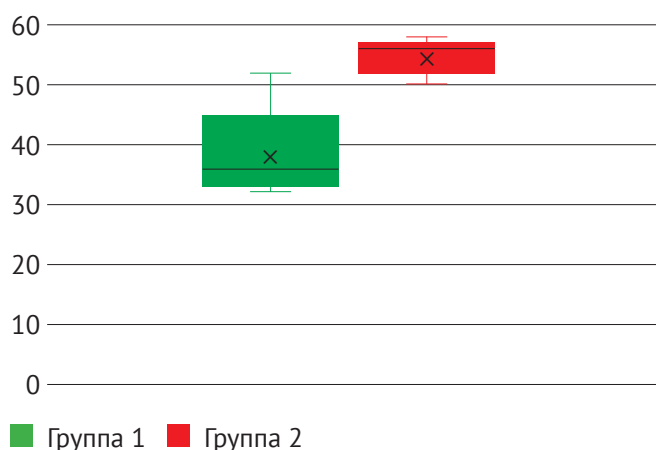


РИС. 5. Среднее значение общего балла по шкале-опроснику изменения состояния здоровья пациента WOMAC, исходя из анкет в группах терапии 1 и 2

физическим функциям). В группе 1 среднее значение общего балла — 38,4 (медиана 36,0), в группе 2 — 54,60 (медиана 56,0), что продемонстрировало преимущества группы пациентов, принимавших Траумель® С и Цель® Т, в сравнении со стандартной терапией (**рис. 5**).

На основе анализа анкет пациентов группы 1 (терапия Траумель® С и Цель® Т) и группы 2 (стандартная терапия ОА) с обострением ОА проведена оценка влияния терапии на физические функции по шкале WOMAC, демонстрирующие преимущества пациентов в периоде пролонгированного наблюдения БрСМ. Средний общий балл шкалы WOMAC и средние баллы в категории измерения «физические функции» (ответы на 17 вопросов) среди анкет пациентов, в которых отмечалось обострение ОА, в группе терапии Траумель® С и Цель® Т статистически значимо меньше, чем в группе стандартной терапии (при уровне значимости $p = 0,05$). Средний балл категории измерения «боль» шкалы WOMAC (ответы на 5 вопросов) среди анкет пациентов с обострением ОА в группе терапии Траумель® С и Цель® Т статистически значимо больше, чем в группе стандартной терапии (при уровне значимости $p=0,05$) (**рис. 6**).

ОБСУЖДЕНИЕ

Боль является основным клиническим проявлением ОА со значимым влиянием на качество жизни. Медикаментозное лечение направлено на уменьшение боли с улучшением ежедневного статуса пациента, физической подвижности, сохранением социальной независимости. Важнейшим

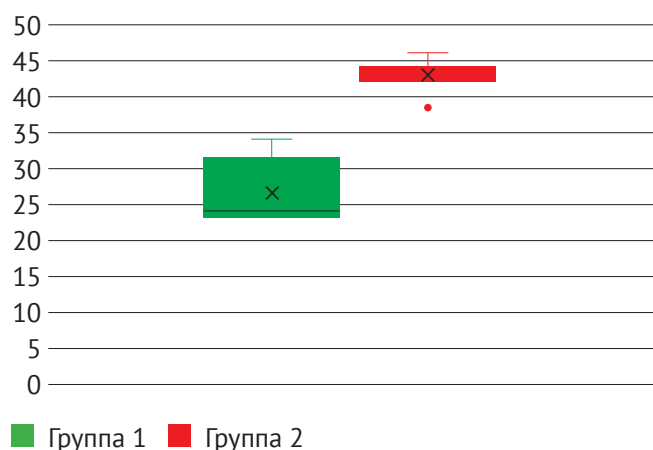


РИС. 6. Среднее значение балла в категории «физические функции» по шкале WOMAC на основании анкет пациентов групп 1 и 2

аспектом, определяющим выбор терапии пациенту с ОА, является соблюдение принципов безопасности, определенных правильным выбором терапии потенциально коморбидному пациенту из старших возрастных групп. Наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии существенно сужает возможности выбора препаратов с обезболивающим эффектом, а на определенных этапах жизни и статуса декомпенсации по сопутствующей патологии лишает возможности использования НПВП. Назначение препаратов группы SYSADOA является первой линией медикаментозной терапии с отсроченным обезболивающим эффектом.

ОА как заболевание с потенциально непредсказуемым течением, характеризующимся обострениями, нуждается в использовании лекарственных средств, способных принести облегчение в ранние сроки применения, тем самым профилируя формирование хронической боли со сложными множественными компонентами участия центральных и периферических механизмов. Таким образом, необходимо выделить два основных аспекта в решении вопроса компенсации боли у пациента с ОА. Во-первых, это воздействие с минимальным риском декомпенсации по системам жизнеобеспечения. Второй требующий рассмотрения вопрос — о снижении риска формирования многокомпонентной боли, сложной для последующей курации.

Область лечения ревматических заболеваний расширяется обоснованием комплементарных и альтернативных методов. Американская коллегия ревматологов включила в свои рекомендации гомеопатические препараты, обосновывая их использование преимуществами хорошей

переносимости [16]. Использование гомеопатических лекарственных препаратов, средств с биорегуляционными воздействиями, обосновано при разных ревматологических заболеваниях [17].

Целью настоящего наблюдательного исследования была оценка сравнительной эффективности терапии остеоартрита в двух группах. Первая группа пациентов наблюдалась в течение года после завершения лечения препаратами Траумель® С и Цель® Т в реальной клинической практике амбулаторного ревматологического наблюдения с возможностью ситуационного лечения. Вторая группа пациентов была сопоставима с первой группой по основным параметрам статуса ОА и здоровья в целом, принимающих терапию основного заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями ведения пациентов с ОА коленного сустава. Обращает на себя внимание наличие более легкой оценочной боли у пациентов первой группы, что определило прием НПВП по потребности, в отличие от пациентов, принимающих только SYSADOA, без опыта приема биорегуляционных препаратов в течение 12 месяцев перед анкетированием. Многокомпонентная система оценки статуса пациента WOMAC выявила достоверно лучший общий балл по ОА, что связано с показателями физического функционирования и тугоподвижности, демонстрирующими стабильность полученного эффекта терапии препаратами Траумель® С и Цель® Т в динамике наблюдения.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного наблюдательного исследования подтверждают клинический эффект биорегуляционных препаратов Траумель® С и Цель® Т в лечении остеоартрита: уменьшение боли, потребности в НПВП, стабилизации функциональных возможностей на длительный период времени, что определило преимущества перед изолированным применением симптоматической терапии, определенной как первая линия медикаментозной терапии ОА. Биорегуляционные препараты создают потенциал безопасности для лечения пациента с коморбидностью. Перспективными являются прогнозируемые экономические показатели снижения общей стоимости лечения пациента за счет уменьшения потребности в частом обезболивании, соответствующем меньшем риске декомпенсации сопутствующих заболеваний и их медикаментозной коррекции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Petersen K.K., O'Neill S., Blichfeldt-Eckhardt M.R., Neame S., Arendt-Nielsen L., Wegter H.B. Pain profiles and variability of temporal pain summation and conditioned pain modulation in pain-free subjects and patients with low back pain, osteoarthritis, and fibromyalgia // *Eur.J. Pain.* 2025 Mar; 29(3): e4741. DOI: 10.1002/EJP.4741. Epub 2024 Oct 10. PMID: 39387150; PMCID: PMC11755398.
2. Лула А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики // *Современная ревматология.* 2021; 15(5): 68–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75.
3. Saxer F., Hollinger A., Bjurström M.F., Conaghan P.G., Neogi T., Schieker M., Berenbaum F. Pain-phenotyping in osteoarthritis: Current concepts, evidence, and considerations towards a comprehensive framework for assessment and treatment // *Osteoarthr. Cartil. Open.* 2024 Jan 5; 6(1): 100433. DOI: 10.1016/j.ocarto.2023.100433. PMID: 38225987; PMCID: PMC10788802.
4. Bowden J.L., Hunter D.J., Mills K., Allen K., Bennell K., Briggs A.M., Dziedzic K., Hinman R.S., Kim J.S., Martinez N., Quicke J.G., Tan Yijia B., van der Esch M., Verges J., Eyles J. The OARSI Joint Effort Initiative: Priorities for osteoarthritis management program implementation and research 2024–2028 // *Osteoarthr. Cartil. Open.* 2023 Sep 16; 5(4): 100408. DOI: 10.1016/j.ocarto.2023.100408. PMID: 37771392; PMCID: PMC10522998.
5. Cao B., Xu Q., Shi Y., Zhao R., Li H., Zheng J., Liu F., Wan Y., Wei B. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions // *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2024; Jun 8; 9(1): 155. DOI: 10.1038/s41392-024-01845-w.
6. Magni A., Agostoni P., Bonezzi S., Massazza G., Mene P., Savarino V., Fornasari D. Treatment of osteoarthritis: an expert opinion on NSAIDs // *Bolter. December* 2021; 10(2): 783–808. DOI: 10.1007/S40122-021-00260-1. Epub 2021 Apr 19 PMID: 33876393; PMCID: PMC8586433.
7. Междисциплинарная проблема воспаления. Совет экспертов // *Consilium Medicum.* 2020; 22(9): 96–101. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.2 00453.
8. Goldman A.W., Burmeister Y., Cesnulevicius K. et al. *Bioregulatory Systems Medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with*

- the patient's autoregulatory capacity? // *Front. Physiol.* 2015; 6:225. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00225>; PMID: 26347656; PMCID: PMC4541032.
9. Fioranelli M., Del Prete M., Aracena J.C., Rocchia M.G., Dal Lin C., Tomella C. *Integrative Cardiology*. Editor: Massimo Fioranelli. *LowDose Therapy for the Treatment of Low-Grade Chronic Inflammation* // Springer International Switzerland, 2017. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40010-5_3. PMID: 28801812.
 10. Serhan C.N., Levy B.D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators // *J. Clin. Invest.* May 2018. <https://doi.org/10.1172/JCI97943>. PMID: 29757195; PMCID: PMC6025982.
 11. St Laurent G., Toma I., Seilheimer B. et al. Differential effects of Tr14 versus diclofenac on COX/LOX pathways revealed by RNASeq // *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(2): 238–239. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.3779>.
 12. Холодова И.Н. Биорегуляционная системная медицина: от теории к практике // *Медицинский совет.* – 2019(20) – С. 103–106. DOI: 10.215218/2079-701X-2019-20-103-106.
 13. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С (Traumeel S®) рег. № ЛП – № (000269) – (ПФ-РУ) от 08.06.21.
 14. Alex P. Keim, Justin R. Slis, Uziel Mendez, Emily M. Stroup, Yvonne Burmeister, Natalie Tsolaki, Oliver Gailing and Jeremy Goldman. *The Multi-component Medication Lymphomyosot Improves the Outcome of Experimental Lymphedema* // *Lymphatic Research And Biology*. Volume 11, Number 2, 2013. Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/lrb.2012.0024.
 15. Grech D., Velagala, J., Dembek D.J. and Tabaac B. (2018) Critical Literature Review of the Homeopathic Compound Traumeel for Treatment of Inflammation // *Pharmacology & Pharmacy*, 9, 67–83. <https://doi.org/10.4236/pp.2018.93006>.
 16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цель Т (Zeel T). Регистрационный номер ЛП – № (000209) – (ПФ-РУ) от 29.03.23.
 17. Bhoi D., Jain D., Garg R., Iyengar K.P., Hoda W., Vaishya R., Jain V.K. Complementary and Alternative Modalities (CAM) for pain management in musculoskeletal diseases (MSDs) // *J. Clin. Orthop. Trauma*. 2021 Apr 29; 18: 171–180. DOI: 10.1016/j.jcot.2021.04.021. PMID: 34017678; PMCID: PMC8113975.
 18. Freire de Carvalho J., Lerner A., Benzvi C. Homeopathy for Rheumatological Diseases: A Systematic Review // *Eur.J. Rheumatol.* 2024 Oct 14; 11(3): 378–384. DOI: 10.5152/eurjrheum.2024.23123. PMID: 39479968; PMCID: PMC11562247.

RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND CONCOMITANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

E.V. Zonova¹, A.S. Kabargina²

¹ ORCID: 0000-0001-8529-4105

² ORCID 0000-0001-8722-2447

The rationale for the methodology to enhance pain management in patients with osteoarthritis is supported by clinical and observational studies. The development of new technologies and the justification of existing therapeutic methodologies contribute to the improvement of the course of osteoarthritis (OA) as a disease associated with aging and the decline in the function of vital organs due to comorbidities.

Objective of the study: To evaluate the effectiveness of a multi-component approach in treating patients with OA of the knee joints using Traumeel® S and Zeel® T over a period of up to 12 months in the presence of concomitant cardiovascular pathology in an observational study.

The preservation of the therapeutic results achieved with bioregulatory medications over a long-term period of 12 months was noted, characterized by lower levels of pain and reduced need for NSAIDs, as well as improved functional capabilities with potentially high safety in comorbid patients. The study results confirm the significant and prolonged analgesic effect of Traumeel® S and Zeel® T, with a decreased need for NSAIDs during the extended follow-up period in comorbid patients.

Keywords: osteoarthritis, Traumeel® S, Zeel® T, efficacy, safety, observational study.

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 повторений.

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 ОБ-

СУЖДЕНИЕ; 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, эхogramмы 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 бо-

лее 50. В список литературы не включают неопубликованные работы.

10. Нумерацию источников литературы начинают с цифры 1. В тексте статьи ссылки даются в ква-

дратных 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.

