Volume 10, No. 1 2020

ISSN 1991-2919 (Print)
ISSN 2619-1172 (Online)

ВЕДОМОСТИ

НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

THE BULLETIN OF THE SCIENTIFIC CENTRE FOR EXPERT EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS

www.vedomostincesmp.ru

Том 10, №1 2020

Архив журнала размещен в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), КиберЛенинка, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar) и др.

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ — 0,403.

К публикации принимаются статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала www.vedomostincesmp.ru.

Все статьи проходят рецензирование не менее чем двумя рецензентами.
Используется модель двойного слепого рецензирования.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.
Ускоренная публикация не допускается.

Материалы заочных конференций не публикуются.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством Российской Федерации.

ВЕДОМОСТИ
НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит четыре раза в год

Основан **в 2005 году**

Главный редактор доктор медицинских наук Ю. В. Олефир

Москва

«Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» – рецензируемый научно-практический журнал ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Основан в 2005 г. В журнале освещаются передовые достижения по вопросам стандартизации и оценки качества лекарственных препаратов различных групп, разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа, методологии экспертизы лекарственных средств, в том числе по установлению их взаимозаменяемости, обсуждаются новые высокотехнологичные методы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фармакологии, клинической медицины, вопросы рационального применения лекарственных препаратов на основе принципов персонализированной терапии.

К публикации в журнале принимаются обзорные и оригинальные статьи, краткие сообщения, методические материалы, тематика которых соответствует следующим научным специальностям:

- 14.04.00 Фармация (14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 14.04.01 Технология получения лекарств);
- 14.03.00 Медико-биологические науки (14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология);
- 14.01.00 Клиническая медицина (14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.01.02 Эндокринология, 14.01.05 Кардиология, 14.01.06 Психиатрия, 14.01.09 Инфекционные болезни, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.12 Онкология, 14.01.22 Ревматология, 14.01.28 Гастроэнтерология).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Олефир Юрий Витальевич, главный редактор, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Романов Борис Константинович, заместитель главного редактора, д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Корсун Лилия Владимировна, ответственный секретарь, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Агатонович-Куштрин Снежана, д-р фарм. наук, проф., Университет Ла Троба (Бендиго, Австралия)

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Дурнев Андрей Дмитриевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., НИИ фармакологии им. В. В. Закусова (Москва, Россия)

Иванов Максим Борисович, д-р мед. наук, Институт токсикологии (Санкт-Петербург, Россия)

Киселева Нина Михайловна, д-р биол. наук, проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область, Россия)

Ордабаева Сауле Кутымовна, д-р фарм. наук, проф., Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Прокофьева Вера Ивановна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Пятигорская Наталья Валерьевна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Саканян Елена Ивановна, д-р фарм. наук, проф., АО НПО «Микроген» (Москва, Россия)

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РМАНПО (Москва, Россия)

Титова Анна Васильевна, д-р фарм. наук, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора (Москва, Россия)

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)

Якушева Елена Николаевна, д-р мед. наук, проф., РязГМУ (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алешкин Владимир Андрианович, д-р биол. наук, проф., МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского (Москва, Россия)

Бобизода Гуломкодир Мукаммал, д-р биол. наук, д-р фарм. наук, проф., ТГПУ им. С. Айни (Душанбе, Республика Таджикистан)

Борисевич Игорь Владимирович, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ЦСП» Минздрава России (Москва, Россия)

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Лепахин Владимир Константинович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Муляр Александр Георгиевич, д-р мед. наук, проф., МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, проф., ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Хохлов Александр Леонидович, д-р мед. наук, проф., ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Шимановский Николай Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Яворский Александр Николаевич, д-р мед. наук, проф., ПущГЕНИ (Пущино, Россия)

РЕДАКЦИЯ

Калиничев Сергей Анатольевич, редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Губарева Ольга Николаевна, редактор перевода, канд. филол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Молчан Нина Валерьевна, научный редактор, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Хрущева Мария Леонидовна, научный редактор, канд. хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

© ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2020

"The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" is a peer-reviewed journal covering topics related to applied sciences, which is published by the Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The journal was founded in 2005. It covers the latest achievements in standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of pharmaceutical test methods, approaches to medicine quality evaluation, including approaches to establishment of medicine interchangeability. The journal discusses new high-tech methods used in preclinical and clinical studies, current pharmacological and clinical medicine issues, rational use of drugs based on personalised medicine principles.

The journal publishes original research articles, reviews, brief communications, and methodical approaches pertaining to one of the following specialist fields:

- 14.04.00 Pharmacy (14.04.02 Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy, 14.04.01 Formulation of medicines);
- 14.03.00 Medical and biological sciences (14.03.06 Pharmacology, clinical pharmacology);
- 14.01.00 Clinical medicine (14.01.01 Obstetrics and gynaecology, 14.01.02 Endocrinology, 14.01.05 Cardiology, 14.01.06 Psychiatry, 14.01.09 Infectious diseases, 14.01.11 Nervous diseases, 14.01.12 Oncology, 14.01.22 Rheumatology, 14.01.28 Gastroenterology).

EDITORIAL BOARD

Yuri V. Olefir, Editor-in-chief, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Boris K. Romanov, Deputy Editor-in-chief, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Lilia V. Korsun, Executive Editor, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Snezana Agatonovic-Kustrin, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., La Trobe University (Bendigo, Australia)

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Andrey D. Durnev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Maxim B. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Institute of Toxicology (Saint Petersburg, Russia)

Nina M. Kiseleva, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Scientific-Production Association «HOME OF PHARMACY» (Leningrad Oblast, Russia)

Saule K. Ordabaeva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Republic of Kazakhstan)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vera I. Prokofieva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Natalia V. Pyatigorskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena I. Sakanyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific and Production Association Microgen (Moscow, Russia)

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Anna V. Titova, Dr. Sci. (Pharm.), Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of the Circulation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Elena N. Yakusheva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Vladimir A. Aleshkin, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology (Moscow, Russia)

Gulomkodir M. Bobizoda, Dr. Sci. (Biol.), Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Ayni Tajik State Pedagogical University (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Igor V. Borisevich, Dr. Sci. (Med.), Prof., Centre for Strategic Planning (Moscow, Russia)

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Edwin E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Vladimir K. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Alexander G. Mulyar, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Alexander L. Khokhlov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexander N. Yavorsky, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pushchino State Institute of Natural Sciences (Pushchino, Russia)

EDITORIAL OFFICE

Sergey A. Kalinichev, Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Olga N. Gubareva, Translation Editor, Cand. Sci. (Philology), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Nina V. Molchan, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Maria L. Khrushcheva, Science Editor, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

© Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2020

ВЕДОМОСТИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

Том 10, № 1 2020

ОБЗОРЫ

Обеспечение качества этилового спирта как лекарственного средства
Ю. В. Олефир, А. Ю. Хубиева, Е. Л. Ковалева, Л. И. Митькина, А. А. Стружкова, Е. В. Савин 6

Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз
Е. В. Шекунова, М. А. Ковалева, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров 19

Сравнительный анализ номенклатуры лекарственного растительного сырья, используемого в отечественной и мировой фармакопейной практике
Л. Н. Фролова, Е. Л. Ковалева, Е. И. Саканян, В. Ю. Кутейников, В. В. Шелестова, М. А. Черемисина 29

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах растительных препаратов российского фармацевтического рынка
В. М. Щукин, Н. Е. Кузьмина, Ю. Н. Швецова, А. И. Лутцева 41

Экспертные подходы к оценке биоэквивалентности препаратов лозартана
Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев 51

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

Проблема проявления динамических процессов при решении задачи подтверждения подлинности органических соединений методом ЯМР-спектроскопии
Н. Е. Кузьмина, С. В. Моисеев, А. И. Лутцева 63

Журнал «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-53169 от 14 марта 2013 г.

Учредитель: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Адрес учредителя и редакции: 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — Т57942, в каталоге «Издания органов НТИ» агентства «Роспечать», агентства «Урал-Пресс» — 57942. Тираж 100 экз. Цена свободная.

Издатель ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5
Типография ООО «Буки Веди»: 115093, Москва, Партийный пер., д. 1, корп. 58, стр. 2.

Подписано в печать: 20.01.2020.

https://www.vedomostincesmp.ru, e-mail: vedomosti@expmed.ru

VEDOMOSTI NAUCHNOGO TSENTRA EKSPERTIZY SREDSTV MEDITSINSKOGO PRIMENENIYA

[The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products]

Volume 10, No. 1 2020

CONTENTS

REVIEWS

Quality Control of Ethyl Alcohol Used as a Medicinal Product
Yu. V. Olefir, A. Yu. Khubieva, E. L. Kovaleva, L. I. Mit'kina, A. A. Struzhkova, E. V. Savin 6

Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion
E. V. Shekunova, M. A. Kovaleva, M. N. Makarova, V. G. Makarov 19

Comparison of the Nomenclatures of Herbal Substances Used in the Russian and Foreign Pharmacopoeial Texts
L. N. Frolova, E. L. Kovaleva, E. I. Sakanyan, V. Yu. Kuteynikov, V. V. Shelestova, M. A. Cheremisina 29

ORIGINAL ARTICLES

Comparative Analysis of Heavy Metal and Arsenic Content in Various Herbal Dosage Forms Marketed in Russia
V. M. Shchukin, N. E. Kuz'mina, Yu. N. Shvetsova, A. I. Luttseva 41

Expert Approaches to the Assessment of Losartan Drugs Bioequivalence
D. P. Romodanovsky, D. V. Goryachev 51

METHODICAL APPROACHES

The Problem of Dynamic Process Manifestation in Identification of Organic Compounds by NMR Spectroscopy
N. E. Kuz'mina, S. V. Moiseev, A. I. Luttseva 63

Journal "Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-53169 dated March 14, 2013

Founder: Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Postal address of the founder and editorial office: 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Subscription indices are provided in the catalogue "Pressa Rossii"—T57942, in the Rospechat agency' catalogue "Izdaniya organov NTI"—57942. Print run: 100 copies. Free price

Publisher "NEICON ISP" LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114
Printing office "Buki Vedi" LLC: 1/58 Partiyny lane, Moscow 115093

Passed for printing: January 20, 2020

https://www.vedomostincesmp.ru, e-mail: vedomosti@expmed.ru

УДК 615.07
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-6-18

CC BY 4.0

Обеспечение качества этилового спирта как лекарственного средства

Ю. В. Олефир[1], А. Ю. Хубиева[2], Е. Л. Ковалева[1], Л. И. Митькина[1,*], А. А. Стружкова[1], Е. В. Савин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

[2] Министерство здравоохранения Российской Федерации,
Рахмановский пер., д. 3, Москва, 127994, Российская Федерация

Резюме. Требования, предъявляемые к обеспечению качества спирта этилового, применяемого в фармацевтической промышленности, определяются технологией его производства, источником получения (используемым сырьем), материалом первичной упаковки. Цель работы — анализ зависимости качества спирта этилового, используемого в составе лекарственных препаратов, от исходного сырья, способа и технологии его получения, назначения, выбора первичной упаковки. В результате проведенного информационно-аналитического исследования качества спирта этилового обобщены данные о возможных примесях, обусловленных технологией получения спирта этилового и используемым исходным сырьем. Установлено, что российские производители в качестве сырья используют в основном зерновые культуры — пшеницу и рожь, а также побочный продукт сахарного производства — мелассу. В исторической перспективе рассмотрен процесс совершенствования стандартов качества спирта этилового. Сравнительный анализ требований отечественной и ведущих зарубежных фармакопей к качеству фармацевтической субстанции спирт этиловый 95%, 96% показал необходимость включения в соответствующую фармакопейную статью Государственной фармакопеи Российской Федерации идентификацию субстанции методом ИК-спектрометрии и контроль примесей по величине оптической плотности в УФ-области. Определены требования для выбора материала упаковки спирта этилового, не влияющего на его качество в процессе хранения и транспортирования.

Ключевые слова: спирт этиловый; технология производства спирта; хранение спирта; примеси; качество фармацевтической субстанции; упаковка

Для цитирования: Олефир ЮВ, Хубиева АЮ, Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ, Стружкова АА, Савин ЕВ. Обеспечение качества этилового спирта как лекарственного средства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):6–18. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-6-18

[*]**Контактное лицо:** Митькина Лидия Ивановна; Mitkina@expmed.ru

Quality Control of Ethyl Alcohol Used as a Medicinal Product

Yu. V. Olefir[1], A. Yu. Khubieva[2], E. L. Kovaleva[1], L. I. Mit'kina[1,*], A. A. Struzhkova[1], E. V. Savin[1]

[1] Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

[2] Ministry of Health of the Russian Federation,
3 Rakhmanovsky Lane, Moscow 127994, Russian Federation

Abstract. The manufacturing process, the source (raw materials), and primary packaging materials dictate requirements for the quality of ethyl alcohol used in the pharmaceutical industry. The aim of the paper was to analyse how the quality of ethyl alcohol used as a component of medicinal products depends on the starting materials, production method and technology, intended use, and the choice of the primary packaging. The paper analyses available information on ethyl alcohol quality and summarises data on potential impurities associated with the ethyl alcohol production technology and the starting materials used. It was established that Russian manufacturers mainly use grain crops (wheat and rye), as well as molasses—a by-product of the sugar industry, as raw materials. The paper addresses the process of improving the quality standards for ethyl alcohol from a historical perspective. A comparative study of the requirements of the Russian and the world's leading pharmacopoeias for the pharmaceutical substance—ethyl alcohol 95%, 96% demonstrated the need to include identification by IR-spectrometry and impurity control by UV absorbance into the respective monograph of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. The authors formulated requirements for the choice of packaging material for ethyl alcohol, which will not affect its quality during transportation and storage.

Key words: ethyl alcohol; alcohol production method; alcohol storage; impurities; pharmaceutical substance quality; packaging

For citation: Olefir YuV, Khubieva AYu, Kovaleva EL, Mit'kina LI, Struzhkova AA, Savin EV. Quality control of ethyl alcohol used as a medicinal product. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):6–18. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-6-18

[*]**Corresponding author:** Lidia I. Mit'kina; Mitkina@expmed.ru

Спирт этиловый (этанол) широко используется в медицине и фармацевтическом производстве. В медицинской практике спирт этиловый применяют преимущественно как наружное антисептическое, дезинфицирующее (активен в отношении вирусов, грамположительных и грамотрицательных бактерий) и как местнораздражающее средство[1], за рубежом спирт этиловый в качестве действующего вещества входит в состав инъекционных препаратов, предназначенных для ослабления сильной и хронической боли, в том числе вызванной невралгией тройничного нерва, и применяется внутривенно при остром отравлении метанолом[2]. Спирт этиловый в различных концентрациях широко применяется для производства и изготовления настоек, экстрактов и лекарственных форм для наружного применения, используется также в качестве растворителя, может выполнять функцию консерванта[3].

Производство и контроль качества этилового спирта описаны во многих работах, значительное место среди которых занимают труды, посвященные производству и контролю биоэтанола (этанола, производимого путем ферментации) [1–7]. Биоэтанолом называют этиловый спирт низкой степени очистки, получаемый из биомассы [6] и используемый в основном в качестве топлива или добавки к нему [4, 6].

Публикации посвящены также аналитическому контролю питьевого этилового спирта с целью определения его происхождения и распознавания фальсифицированной продукции [7–9].

Обзоры по вопросам качества спирта этилового, применяемого в фармацевтической промышленности, в том числе в качестве фармацевтической субстанции, в литературе отсутствуют.

Цель работы — анализ зависимости качества спирта этилового, используемого в составе лекарственных препаратов, от исходного сырья, способа и технологии его получения, назначения, выбора первичной упаковки.

Различают спирт этиловый технический (гидролизный), синтетический, пищевой и фармакопейный. Для каждого из этих видов существуют свои стандарты качества.

Нами проведен анализ способов получения и используемого исходного сырья для производства спирта этилового, применяемого в фармацевтической промышленности. В фармацевтической промышленности долгое время применялся спирт этиловый ректификованный марок «Экстра», «Люкс» или «Альфа», имеющих наиболее низкое содержание токсичных примесей, получаемый из пищевого сырья. Спирт марки «Люкс» вырабатывают из различных видов зерна, «Экстра» — из различных видов зерна, смеси зерна и картофеля, «Альфа» — из пшеницы, ржи или их смеси[4].

В 1996 г. в связи с дефицитом дешевого в производстве, но высококачественного этилового спирта для медицинских целей и парфюмерно-косметической промышленности было принято решение об использовании в качестве лекарственного средства спирта этилового из непищевого сырья, на который была разработана и утверждена временная фармакопейная статья ВФС 42-2761-96 «Этол 96% (Спирт этиловый 96% медицинский)». Для получения Этола 96% на базе НПО «Химсинтез» была разработана технология доочистки на существующих ректификационных установках спирта, получаемого из непищевого сырья ферментативным способом или гидратацией этилена. При разработке ВФС 42-2761-96 были значительно усовершенствованы методы определения примесей: вместо качественных реакций на токсичные примеси (альдегиды, метанол, фурфурол, органические основания) предусмотрено их количественное определение методом газовой хроматографии, а также определение примесей ацетона, этилацетата, бутеналя-2, ацетальдегида и фурфурола хроматомасс-спектрометрическим методом, введен контроль примеси бензола.

В дальнейшем Фармакологический государственный комитет Минздрава России принял решение, что синтетический этиловый спирт не может применяться для производства лекарственных средств. Таким образом, в настоящее время в составе лекарственных препаратов используется только спирт, получаемый из пищевого крахмал- и сахаросодержащего сырья.

Нами установлено, что в качестве исходного сырья для получения фармацевтической субстанции спирта этилового отечественные производители используют:

- пшеницу — 9 предприятий;
- рожь — 7 предприятий;
- мелассу (побочный продукт сахарного производства) — 8 предприятий;
- кукурузу — 6 предприятий;
- тритикале (гибрид ржи и пшеницы) — 3 предприятия;
- ячмень — 2 предприятия;
- просо — 1 предприятие;
- разбавляют спирт этиловый, полученный по ГОСТ 5962-2013, — 7 предприятий.

[1] Государственный реестр лекарственных средств.
[2] Dehydrated Alcohol Injection, USP. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=470b8865-6c71-4bf0-bb5d-ea88e5ea7bd4
[3] Государственный реестр лекарственных средств.
[4] ГОСТ 5962-2013. Спирт этиловый ректификованный из пищевого сырья. М.: Стандартинформ; 2014. Введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 июля 2014 г. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 28 июня 2013 г. № 345-ст.

Ряд предприятий используют для получения спирта несколько видов сырья.

Анализ материалов регистрационных досье на лекарственные средства показал, что в зависимости от способа получения субстанции спирта этилового 96% и 95% (из крахмал- и сахаросодержащего сырья или путем разбавления спирта этилового 96%) лицензия на производство спирта этилового выдавалась на производство, хранение и реализацию фармацевтических субстанций, получаемых согласно Положению о лицензировании производства лекарственных средств[5] методами:

- выделения из химического сырья — 24% предприятий;
- выделения из источников растительного происхождения — 16% предприятий;
- химического синтеза — 24% предприятий;
- биотехнологического синтеза — 32% предприятий;
- производство, хранение и реализация: фармацевтическая субстанция спирта этилового (этанол) — 4% предприятий.

Методы, указанные в лицензии, существенно различаются, хотя по существу возможны всего два способа получения спирта этилового в фармацевтическом производстве: разбавление спирта 96% по ГОСТ Р 51652-2000 «Спирт этиловый ректификованный из пищевого сырья» или осуществление технологической цепочки получения из пищевого сырья в полном объеме.

Согласно Приказу Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14 июля 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» термин «биотехнологический процесс» относится к использованию клеток или организмов, полученных или модифицированных посредством технологии рекомбинантной ДНК, гибридомной или другой технологии с целью производства фармацевтической субстанции. По мнению А.К. Дороша и В.С. Лысенко, процесс получения спирта из сахаро- и крахмалсодержащего пищевого сырья является скорее биохимическим [2].

Ввиду неоднозначности применения названий перечня работ, составляющих деятельность по производству лекарственных средств, Постановлением Правительства Российской Федерации от 20 июня 2018 г. № 702 в Положение о лицензировании производства лекарственных средств дополнительно включен пункт «Производство, хранение и реализация фармацевтической субстанции спирта этилового (этанола)»[6].

Технология производства спирта из крахмалсодержащего пищевого сырья предусматривает гидролиз крахмала, содержащегося в сырье, сбраживание образующихся при гидролизе углеводов дрожжами и состоит из следующих основных технологических стадий [1, 2]:

1) подготовка сырья и его разваривание для разрушения клеточной структуры и перевода крахмала в растворенное состояние;

2) гидролиз крахмала и получение сбраживаемых сахаров под действием амилолитических ферментов (получение сусла);

3) сбраживание сахаров (глюкозы, сахарозы или мальтозы в зависимости от исходного сырья) в этиловый спирт и углекислый газ под действием ферментов дрожжей для получения зрелой бражки, содержащей 7–10% спирта;

4) выделение спирта-сырца, содержащего около 88% об. этилового спирта, из бражки путем ее перегонки с паром;

5) повторная перегонка спирта-сырца на ректификационном аппарате для получения ректификованного спирта крепостью 96–96,5% об.

Использование сахаросодержащего сырья упрощает производство этанола, так как из технологического процесса исключаются процессы разваривания и осахаривания. Независимо от сырья, используемого для приготовления сусла, превращение его сахаров в спирт происходит в общих чертах идентично.

Проведенный нами анализ данных литературы по содержанию возможных примесей в спирте этиловом показал, что в спирте-сырце может присутствовать свыше 70 летучих веществ, бóльшая часть которых образуется в процессе брожения, некоторые вносятся с исходным сырьем, некоторые образуются в процессе перегонки[7] [1, 2]. Присутствующими летучими примесями в зрелой бражке являются спирты, карбоновые кислоты (основным представителем является уксусная кислота), простые и сложные эфиры (в основном диэтиловый и уксусноэтиловый), вода, углекислый газ, фурфурол, ацетали (в основном диэтилацеталь (ацеталь)), альдегиды (ацетальдегид и др.). В случае присутствия в зрелой бражке или продуктах ее перегонки метилового спирта и атомарного кислорода может образовываться формальдегид.

Летучие органические вещества, выделяющиеся из бражки в процессе ее перегонки и имеющие температуры кипения более высокие, чем у этилового спирта, придающие водно-спиртовому раствору мутный (сивый) оттенок, относят к сивушному

[5] Постановление Правительства Российской Федерации от 6 июля 2012 г. № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств».
[6] Постановление Правительства Российской Федерации от 20 июня 2018 г. № 702 «О внесении изменений в Положение о лицензировании производства лекарственных средств».
[7] Яровенко ВЛ, Устинников БА, Богданов ЮП. Справочник по производству спирта. Сырье, технология и технохимконтроль. М.: Легкая и пищевая промышленность; 1981.

маслу. В сивушном масле преобладают изоамиловый, изобутиловый и *н*-пропиловый спирты. Остальные компоненты сивушного масла, уксусная и другие карбоновые кислоты, фурфурол и сложные эфиры присутствуют в существенно меньших количествах.

Согласно данным литературы, состав сивушного масла зависит от исходного сырья и его качества [2]. В сравнении со спиртом-сырцом из зерновых культур и картофеля спирт-сырец из сахарной свеклы содержит относительно много изобутилового и *н*-пропилового спиртов. Очистка спирта-сырца путем ректификации от изобутилового и *н*-пропилового спиртов намного сложнее, чем очистка от изоамилового. По этой причине в Российской Федерации сахарная свекла практически не используется в промышленном производстве спирта этилового фармакопейного качества.

Большинство вторичных и побочных продуктов спиртового брожения оказывают вредное воздействие на организм человека, и поэтому остаточное количество и состав примесей влияют на качество спирта-ректификата. Многие из них не только ухудшают органолептические качества этилового спирта, но и являются сильнодействующими ядами. В частности, метиловый спирт и фурфурол более чем в 80 раз, пропиловый спирт — в 4 раза, изобутиловый спирт — в 8, амиловый спирт — в 19 раз токсичнее этилового спирта. Особенно опасен метиловый спирт, наибольшие количества которого находятся в бражке из сахарной свеклы, топинамбура, некоторых плодов и ягод. Меньше метилового спирта в зрелой бражке из картофеля, намного меньше в бражке из зерновых злаков, и полностью метанол отсутствует в бражке из сахара [1, 2].

В некоторых случаях спирт-сырец перед ректификацией предварительно подвергают химической обработке для освобождения от примесей: раствором натрия гидроксида омыляют сложные эфиры и превращают их в соли летучих кислот; раствором калия перманганата окисляют альдегиды в непредельные соединения [2].

Нами проведен сравнительный анализ фармакопейных стандартов качества на спирт этиловый. До 1994 г. лекарственное средство спирт этиловый контролировалось в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи СССР X изд. (ГФ X) ст. 631 «Спирт этиловый 95%»[8]. В 1994 г. взамен ст. 631 ГФ X была утверждена фармакопейная статья ФС 42-3072-94 «Спирт этиловый 95%», в которую было включено определение прозрачности: «смесь равных объемов спирта этилового 95% и воды должна быть прозрачной». При разбавлении водой нерастворимые в воде органические примеси могут вызвать помутнение раствора. Согласно ФС 42-3072-94 изменена методика испытания на альдегиды: вместо качественной реакции с серебра нитратом введено нормирование оптической плотности раствора после проведения цветной реакции с фуксинсернистой кислотой, величина оптической плотности не более 0,250 соответствовала содержанию альдегидов не более 0,0004%. Введено определение метанола и других летучих примесей методом газовой хроматографии. В ФС 42-3072-00 «Спирт этиловый 95%» (с Изменениями № 1, 2, 3) декларировалось, что спирт этиловый 95%, применяемый в медицинских целях, получают из спирта этилового ректификованного пищевого по ГОСТ Р 51652-2000[9] (позднее ГОСТ 5962-2013) путем его разбавления. В отличие от спирта этилового по ГОСТ 5962-2013 фармацевтическая субстанция по ФС 42-3072-00 контролировалась по таким характерным для субстанции показателям, как растворимость (смешиваемость), подлинность, хлориды, сульфаты, тяжелые металлы, прозрачность, цветность (контроль цветности введен в ФС 42-3072-00 впервые). Показатель «Микробиологическая чистота» не был предусмотрен. Однако при изучении бактерицидности, фунгицидности и спороцидности растворов этилового спирта 40, 70 и 95% было показано, что для образцов всех указанных концентраций выявлена бактерицидность и не обнаружена спороцидность. Фунгицидность обнаружена для растворов с концентрацией 95% [10]. В связи с полученными результатами было решено ввести показатель «Микробиологическая чистота» для оценки качества лекарственного средства спирт этиловый.

В 2015 г. Приказом Минздрава России[10] взамен ФС 42-3072-00 утверждена ФС.2.1.0036.15 «Спирт этиловый 95%, 96%», включенная в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII и XIV изданий (ГФ РФ XIII и ГФ РФ XIV). В данной фармакопейной статье указано, что фармацевтическая субстанция спирта этилового может вырабатываться только из пищевого сахар- и крахмалсодержащего сырья.

В таблице 1 приведены сравнительные данные показателей качества спирта этилового, получаемого из пищевого сырья по требованиям ГОСТ 5962–2013 на спирт этиловый 96%, ФС.2.1.0036.15 ГФ РФ XIV на спирт этиловый 95% и 96%, монографий зарубежных фармакопей[11]: Европейской

[8] Ст. 631 «Спирт этиловый 95 %». Государственная фармакопея СССР. X изд. М.: Медицина; 1968.
[9] ГОСТ Р 51652-2000. Спирт этиловый ректификованный из пищевого сырья. Технические условия. М.: Издательство стандартов; 2000. Документ утратил силу с 15 февраля 2015 г. в связи с изданием Приказа Росстандарта от 28 июня 2013 г. № 345-ст. Взамен введен в действие ГОСТ 5962-2013.
[10] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 октября 2015 г. № 771 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».
[11] European Pharmacopoeia 9.6.
British Pharmacopoeia 2016.
United States Pharmacopeia USP 41-NF 36.

Таблица 1. Сравнение требований к качеству спирта этилового по ГОСТ 5962–2013 марки «Экстра», ГФ РФ XIV и монографий зарубежных фармакопей

Table 1. Comparison of quality requirements for ethyl alcohol as specified in GOST 5962–2013 (for the brand "Extra"), Ph. Rus. 14 ed., and other pharmacopoeias

Показатель качества Quality attribute	ГОСТ 5962-2013 «Экстра» GOST 5962-2013 "Extra"	ГФ РФ XIV ФС.2.1.0036.15 «Спирт этиловый 95%, 96%» Ph. Rus. 14 ed. FS.2.1.0036.15 Ethyl alcohol 95%, 96%	Ph. Eur./BP «Этанол 96%» Ethanol (96 per cent)	USP «Спирт» (от 94,9 до 96,0%) Alcohol NLT 94.9% and NMT 96.0%
Описание Appearance	**Внешний вид: прозрачная жидкость без посторонних частиц.** **Цвет: бесцветная жидкость** **Вкус и запах: характерные для этилового ректификованного спирта конкретного наименования, выработанного из соответствующего сырья, без привкуса и запаха посторонних веществ** Appearance: clear liquid without foreign particles. Colour: colourless liquid Taste and odour: characteristic of rectified ethyl alcohol of this brand produced from appropriate raw materials, having no foreign taste and odour	**Прозрачная бесцветная подвижная жидкость с характерным спиртовым запахом** Clear colourless mobile liquid with a characteristic alcoholic odour	**Бесцветная прозрачная, летучая, легковоспламеняющаяся жидкость, гигроскопична** Colourless, clear, volatile, flammable liquid, hygroscopic	**Прозрачная бесцветная, подвижная летучая жидкость. Обладает характерным запахом и вызывает жжение на языке. Легко улетучивается даже при низких температурах и кипит при температуре около 78 °С. Легковоспламеняющаяся (Reference Tables)** Clear, colourless, mobile volatile liquid with a characteristic odour and burning taste. It is highly volatile even at low temperatures and has a boiling point of about 78 °C. Flammable (Reference Tables)
Растворимость Solubility	–	**Смешивается с водой, хлороформом, ацетоном и глицерином во всех соотношениях** Miscible with water, chloroform, acetone, and glycerol in any proportion	**Смешивается с водой и метиленхлоридом** Miscible with water and with methylene chloride	**Смешивается с водой и практически со всеми органическими растворителями** Miscible with water and with almost any organic solvent
Подлинность Identification	**Показатель отсутствует** No such test parameter	**Качественные реакции:** **1. С уксусной кислотой ледяной и серной кислотой концентрированной (по характерному запаху этилацетата).** **2. С раствором натрия гидроксида и раствором йода.** Identification tests: 1. Glacial acetic acid and concentrated sulfuric acid reaction (characteristic ethyl acetate odour) 2. Sodium hydroxide solution and iodine solution reaction	**1-я идентификация: A, B** **2-я идентификация: A, C, D.** **A. По относительной плотности.** **B. ИК-спектроскопия (согласно референсному спектру).** **C. Качественная реакция с перманганатом калия.** **D. Качественная реакция с раствором натрия гидроксида и раствором йода** First identification: A, B Second identification: A, C, D A. Relative density. B. Infrared absorption spectrophotometry (reference spectrum). C. Potassium permanganate reaction. D. Sodium hydroxide solution and iodine solution reaction	**A. По плотности.** **B. ИК-спектроскопия** A. Absorbance. B. IR spectroscopy
Плотность, г/см^3 Density, g/cm^3	**Определение плотности проводят при определении объемной доли спирта** Density determination is performed alongside with alcohol by volume determination	**От 0,808 до 0,812 (95% спирт).** **От 0,804 до 0,811 (96% спирт)** **(при 20,0 °С)** 0.808 to 0.812 (alcohol 95%). 0.804 to 0.811 (alcohol 96%) (at 20.0 °C)	**От 0,805 до 0,812** **(при 20,0 °С)** 0.805 to 0.812 (at 20.0 °C)	**От 0,812 до 0,816** **(при 15,56 °С)** 0.812 to 0.816 (at 15.56 °C)

Продолжение таблицы 1

Показатель качества Quality attribute	ГОСТ 5962-2013 «Экстра» GOST 5962-2013 "Extra"	ГФ РФ XIV ФС.2.1.0036.15 «Спирт этиловый 95%, 96%» Ph. Rus. 14 ed. FS.2.1.0036.15 Ethyl alcohol 95%, 96%	Ph. Eur./BP «Этанол 96%» Ethanol (96 per cent)	USP «Спирт» (от 94,9 до 96,0%) Alcohol NLT 94.9% and NMT 96.0%
Прозрачность Clarity	–	**Смесь равных объемов субстанции и воды должна быть прозрачной** A mixture of the substance and water taken in equal proportions is clear	**Субстанция без разбавления и разбавленная в 20 раз водой должна быть прозрачной по сравнению с водой** An undiluted substance as well as a substance after 20-fold dilution with water is clear when compared to water	**Субстанция без разбавления и разбавленная в 20 раз водой должна быть прозрачной по сравнению с водой или стандартным раствором** An undiluted substance as well as a substance after 20-fold dilution with water is clear compared to water or to the reference solution
Цветность Colour	–	**Субстанция должна быть бесцветной** The substance is colourless	**Субстанция должна быть бесцветной по сравнению с водой** The substance is colourless when compared to water	**Субстанция должна быть бесцветной по сравнению с водой или не более интенсивно окрашена, чем стандартный раствор (состав стандартного раствора отличается от эталона B_9 по ГФ РФ XIV)** The substance is colourless when compared to water or is not more intensely coloured than the reference solution (the composition of the reference solution is different from that of the reference solution described in the Ph. Rus. 14 ed.)
Кислотность или щелочность Acidity or alkalinity	**Не более 12 мг/дм^3** NMT 12 mg/dm^3	**К 20 мл субстанции прибавляют 25 мл свежепрокипяченой и охлажденной воды и 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина. Раствор остается бесцветным и окрашивается в розовый цвет, устойчивый в течение 30 с, при прибавлении не более 0,2 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида** To 20 mL of the substance add 25 mL of freshly boiled and cooled water and 0.1 mL of phenolphthalein solution 1%. The solution is colourless. Add NMT 2.0 mL of 0.05 M sodium hydroxide. The solution turns pink and remains pink for 30 s	**К 20 мл субстанции прибавляют 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, и 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина. Раствор должен быть бесцветным. Раствор становится розовым (30 ppm, в пересчете на уксусную кислоту) при добавлении 1,0 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида** To 20 mL of the substance add 20 mL of carbon dioxide-free water and 0.1 mL of phenolphthalein solution 1%. The solution is colourless. Add 1.0 mL of 0.01 M sodium hydroxide. The solution is pink (30 ppm, expressed as acetic acid)	**К 20 мл субстанции прибавляют 20 мл свежепрокипяченой воды и 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина. Раствор должен быть бесцветным. Раствор становится розовым (30 ppm, в пересчете на уксусную кислоту) при добавлении 1,0 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида** To 20 mL of the substance add 20 mL of freshly boiled water and 0.1 mL of phenolphthalein solution 1%. The solution is colourless. Add 1.0 mL of 0.01 M sodium hydroxide. The solution is pink (30 ppm, expressed as acetic acid)
Хлориды, не более, % Chlorides, NMT, %	–	**Не более 0,001** NMT 0.001	–	–
Сульфаты, не более, % Sulfates, NMT, %	–	**Не более 0,005** NMT 0.005	–	–
Тяжелые металлы, не более, % Heavy metals, NMT, %	–	**Не более 0,0005** NMT 0.0005	–	–

Продолжение таблицы 1

Показатель качества Quality attribute	ГОСТ 5962-2013 «Экстра» GOST 5962-2013 "Extra"	ГФ РФ XIV ФС.2.1.0036.15 «Спирт этиловый 95%, 96%» Ph. Rus. 14 ed. FS.2.1.0036.15 Ethyl alcohol 95%, 96%	Ph. Eur./BP «Этанол 96%» Ethanol (96 per cent)	USP «Спирт» (от 94,9 до 96,0%) Alcohol NLT 94.9% and NMT 96.0%
Метанол, не более, % об. Methanol, NMT, % V/V	0,02	0,02	**0,02 (при определении летучих примесей)** 0.02 (determination of volatile impurities)	**0,02 (при определении органических примесей)** 0.02 (determination of organic impurities)
Альдегиды, не более, % об. (в EP и USP суммарно ацетальдегид и ацеталь) Aldehydes, NMT, % V/V (the sum of acetaldehyde and acetal in Ph. Eur. and USP)	0,00025	0,00025	**0,001 (суммарно ацетальдегид и ацеталь) в пересчете на ацетальдегид (при определении летучих примесей)** 0.001 (the sum of acetaldehyde and acetal) expressed as acetaldehyde (determination of volatile impurities)	**0,001 (суммарно ацетальдегид и ацеталь) в пересчете на ацетальдегид (при определении органических примесей)** 0.001 (the sum of acetaldehyde and acetal) expressed as acetaldehyde (determination of organic impurities)
Сложные эфиры, не более, % об. Esters, NMT, % V/V	**0,0011 (метилацетат и этилацетат в сумме)** 0.0011 (the sum of methyl acetate and ethyl acetate)	**0,0011 (метилацетат и этилацетат в сумме)** 0.0011 (the sum of methyl acetate and ethyl acetate)	–	–
Сивушное масло, не более, % об. Fusel oil, NMT, % V/V	**0,0006 (пропанол, 2-пропанол, изобутиловый спирт, 1-бутанол и изоамиловый спирт в сумме)** 0.0006 (the sum of propanol, 2-propanol, isobutyl alcohol, 1-butanol, and isoamyl alcohol)	**0,0006 (пропанол, 2-пропанол, изобутиловый спирт, 1-бутанол и изоамиловый спирт в сумме)** 0.0006 (the sum of propanol, 2-propanol, isobutyl alcohol, 1-butanol, and isoamyl alcohol)	–	–
Фурфурол Furfural	**Качественная реакция с анилином** Aniline reaction	**Качественная реакция с анилином** Aniline reaction	–	–
Восстанавливающие вещества Reducing substances	**Окислительно-восстановительная реакция с калия перманганатом (не менее 20 мин)** Potassium permanganate redox reaction (minimum 20 min)	**Окислительно-восстановительная реакция с калия перманганатом (не менее 20 мин)** Potassium permanganate redox reaction (minimum 20 min)	–	–
Нелетучие вещества, не более, % Nonvolatile substances, NMT, %	**Не нормируется** Not controlled	0,01	0,0025	0,0025

Продолжение таблицы 1

Показатель качества Quality attribute	ГОСТ 5962-2013 «Экстра» GOST 5962-2013 "Extra"	ГФ РФ XIV ФС.2.1.0036.15 «Спирт этиловый 95%, 96%» Ph. Rus. 14 ed. FS.2.1.0036.15 Ethyl alcohol 95%, 96%	Ph. Eur./BP «Этанол 96%» Ethanol (96 per cent)	USP «Спирт» (от 94,9 до 96,0%) Alcohol NLT 94.9% and NMT 96.0%
Проба на чистоту с серной кислотой Purity test with sulfuric acid	**Выдерживает** Passes the test	–	–	–
Объемная доля спирта, % Alcohol by volume, %	**Не менее 96,3 (по плотности)** NLT 96.3 (calculated from density)	**От 95,1 до 96,9 (по плотности для 96% спирта).** **От 94,9 до 96,0 (по плотности для 95% спирта)** 95.1 to 96.9 (calculated from density, for alcohol 96%). 94.9 to 96.0 (calculated from density, for alcohol 95%)	**От 95,1 до 96,9 (по плотности)** 95.1 to 96.9 (calculated from density)	**От 94,9 до 96,0 (по плотности)** 94.9 to 96.0 (calculated from density)
Органические примеси, не более, % Organic impurities, NMT, %	**Проба на чистоту с серной кислотой** Purity test with sulfuric acid	**Показатели «Метанол», «Альдегиды», «Сложные эфиры», «Сивушное масло», «Фурфурол»** The controlled parameters: Methanol, Aldehydes, Esters, Fusel oil, Furfural	**Метанол — 0,02, ацетальдегид и ацеталь — 0,001 в пересчете на ацетальдегид, бензол — 0,0002; все прочие органические примеси — 0,03 (при определении летучих примесей)** Methanol—0.02, acetaldehyde and acetal—0.001 expressed as acetaldehyde, benzene—0.0002; total of other organic impurities—0.03 (determination of volatile impurities)	**Метанол — 0,02, а ацетальдегид и ацеталь — 0,001 в пересчете на ацетальдегид, бензол — 0,0002; все прочие примеси — 0,03 (при определении органических примесей)** Methanol—0.02, acetaldehyde and acetal—0.001 expressed as acetaldehyde, benzene—0.0002; total of other impurities—0.03 (determination of organic impurities)
Оптическая плотность Absorbance	–	–	**Не более 0,40 при 240 нм.** **Не более 0,30 от 250 до 260 нм.** **Не более 0,10 от 270 до 340 нм (при толщине слоя 5 см).** **В области от 235 до 340 нм наблюдается ровная кривая поглощения** Maximum 0.40 at 240 nm, 0.30 between 250 nm and 260 nm, and 0.10 between 270 nm and 340 nm (in a 5 cm cell). Between 235 nm and 340 nm there is a steady absorption curve	**Не более 0,40 при 240 нм.** **Не более 0,30 от 250 до 260 нм.** **Не более 0,10 от 270 до 340 нм (при толщине слоя 5 см).** **Спектр представляет собой устойчивую нисходящую кривую без заметных пиков или плеч** NMT 0.40 at 240 nm, NMT 0.30 between 250 nm and 260 nm, NMT 0.10 between 270 nm and 340 nm (in a 5 cm cell). The spectrum shows a steadily descending curve with no observable peaks or shoulders

Примечание. ГФ РФ XIV — Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд.; Ph. Eur. — Европейская фармакопея 9.6; BP — Британская Фармакопея, 2016; USP — Фармакопея США 41-NF 36; «–» означает отсутствие показателя в данном нормативном документе.
Note. Ph. Rus.14 ed.—State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14 ed.; Ph. Eur.—European Pharmacopoeia 9.6; BP—British Pharmacopoeia, 2016; USP—United States Pharmacopoeia 41-NF 36; — no such test in the specification.

(Ph. Eur.) и Британской (BP) на спирт этиловый 96% (в BP используется монография Ph. Eur.), а также Фармакопеи США (USP) на спирт этиловый 95%.

Результаты сравнительного анализа показали, что монографии в Ph. Eur. и USP являются гармонизированными (с 2012 г.), но есть некоторые различия: например, в USP приводится норма по плотности, измеряемой при 15,56 °C, тогда как согласно Ph. Eur. определение проводят при температуре 20 °C, требования к прозрачности и цветности этилового спирта в Ph. Eur. более жесткие, так как сравнение осуществляется с водой, а согласно USP допускается сравнение с эталонами.

Требования Ph. Eur. и USP включают идентификацию спирта этилового методом ИК-спектрометрии и по величине относительной плотности. Причем согласно Ph. Eur. сравнение методом ИК-спектрометрии осуществляют со стандартным рисунком ИК-спектра безводного этанола. В Ph. Eur. это так называемая первая идентификация (основная), и она может быть использована всегда. Вторая идентификация по требованиям Ph. Eur. предназначается для тех случаев, когда подтверждена прослеживаемость с серией, сертифицированной с применением процедуры первой идентификации, а субстанция используется для изготовления лекарственных препаратов в аптеке. Вторая идентификация согласно Ph. Eur. — это определение плотности и две качественные реакции. По ГФ РФ XIV подлинность устанавливается только на основе двух качественных реакций; в более ранних изданиях фармакопей (USP 22 — 1990 г., BP — 1993, 1998 гг.; в Ph. Eur. монография Ethanol 96% включена только с 1999 г.) также использовали только качественные реакции.

Оценка прозрачности этилового спирта проводится как на неразбавленном образце, так и после разбавления водой (согласно USP 22 показатель назывался «Нерастворимые в воде вещества», определение проводили после смешения равных объемов спирта и воды и охлаждения до 10 °C).

В отличие от монографий Ph. Eur. и USP, в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV используемый при производстве лекарственного препарата в качестве фармацевтической субстанции спирт этиловый 95%, 96% дополнительно контролируют по показателям «хлориды», «сульфаты», «тяжелые металлы», «восстанавливающие вещества» и «сложные эфиры». Следует отметить, что содержание восстанавливающих веществ было предусмотрено BP 1993 г., в BP 1998 г. и последующих изданиях данный показатель уже не содержится. Контроль по показателям «хлориды», «сульфаты» и «тяжелые металлы» включен в ФС.2.1.0036.15, поскольку в процессе производства используются соответствующие кислоты и, кроме того, процесс получения спирта из пищевого сырья сложный и многофазный, предусматривает использование больших количеств воды, а тяжелые металлы могут попадать в готовый продукт из сырья, реактивов и оборудования.

В зарубежных фармакопеях предъявляются более высокие требования по содержанию нелетучих веществ и, кроме того, предусмотрен контроль величины оптической плотности в УФ-области при 240, 250–260, 270–340 нм и контроль содержания бензола при определении летучих примесей методом газовой хроматографии (согласно BP 1993, 1998 гг. содержание бензола определяли методом УФ-спектрометрии).

По ГФ РФ XIV предусмотрено количественное определение следующих органических примесей: метанол, альдегиды, сложные эфиры (метилацетат, этилацетат), компоненты сивушного масла (пропанол, 2-пропанол, изобутиловый спирт, бутанол и изоамиловый спирт). Для контроля данных примесей (по аналогии с ГОСТ 5962-2013) используется градуировочная смесь РС-3 МСО 1748:2011 «Стандартные образцы состава растворов токсичных микропримесей в этиловом спирте» или аналогичная. Кроме того, предусмотрена качественная реакция на отсутствие примеси фурфурола. Требования по содержанию органических летучих примесей в монографиях Ph. Eur. и USP унифицированы: введены нормы по содержанию метанола, суммы ацетальдегида и ацеталя в пересчете на ацетальдегид, бензола и других примесей (расчет проводят по внутреннему стандарту 4-метилпентан-2-ола). В монографии Ethanol (96%) Ph. Eur. 3 (Suppl. 2000 г.), так же как и в Ph. Eur 9.6, в качестве возможных летучих примесей, помимо этанола, ацеталя, ацетальдегида, ацетона, бензола и метанола, указаны циклогексан, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, пропанол, изопропанол, бутанол, изобутанол (2-метилпропан-1-ол), фурфурол, 2-метилпропан-2-ол, 2-метилбутан-2-ол, пентан-2-ол, пентанол, гексанол, гептан-2-ол, гексан-2-ол, гексан-3-ол (для информации в ранних изданиях Ph. Eur. приведен рисунок хроматограммы). Согласно BP 1993 г. определение летучих примесей также проводили методом газовой хроматографии, но без идентификации отдельных веществ с нормами содержания единичной примеси — не более 0,02%, суммы примесей — не более 0,04% с использованием внутреннего стандарта бутан-2-она, для определения альдегидов использовали колориметрический метод (норма содержания — не более 10 ppm). По требованиям USP 22 альдегиды и другие органические вещества, амиловый спирт и нелетучие карбонильные соединения определяли с помощью цветных реакций, сивушные масла — по запаху, ацетон и изопропиловый спирт — по реакции с калия перманганатом (в сумме не более 1,0% по ацетону), для контроля содержания метанола использовали качественную реакцию.

В таблице 2 приведены сравнительные данные по контролю органических примесей этилового

Таблица 2. Контроль органических примесей этилового спирта согласно требованиям ГФ РФ XIV и зарубежных фармакопей

Table 2. Control of organic impurities in ethyl alcohol as specified in the Ph Rus. 14 edition and other pharmacopoeias

Примесь Impurity	ГФ РФ XIV Ph. Rus. 14	Ph. Eur./USP
Ацетальдегид Acetaldehyde	+	+
Метанол Methanol	+	+
Изопропанол Isopropanol	+	+
Изобутанол Isobutanol	+	+
Бутанол Butanol	+	+
Фурфурол Furfural	+	+
Ацетон Acetone	–	+
2-метилпропан-2-ол 2-methylpropan-2-ol	–	+
Метилэтилкетон Methyl ethyl ketone	–	+
Циклогексан Cyclohexane	–	+
Бензол Benzene	–	+
Ацеталь Acetal	–	+
Метилизобутилкетон Methyl isobutyl ketone	–	+
Пентанол Pentanol	–	+
Бутан-2-ол Butan-2-ol	–	+
Октанол Octanol	–	+
Пропанол Propanol	+	–
Метилацетат Methyl acetate	+	–
Этилацетат Ethyl acetate	+	–
Изоамиловый спирт Isoamyl alcohol	+	–
2-метилбутан-2-ол 2-methylbutan-2-ol	–	–
Пентан-2-ол Pentan-2-ol	–	–
Гексанол Hexanol	–	–
Гептан-2-ол Heptan-2-ol	–	–
Гексан-2-ол Hexan-2-ol	–	–
Гексан-3-ол Hexan-3-ol	–	–

Примечание. ГФ РФ XIV — Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд.; Ph. Eur. — Европейская фармакопея 9.6; USP — Фармакопея США 41-NF 36; «+» определение предусмотрено; «–» означает, что определение не предусмотрено.
Note. Ph. Rus. 14—State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14 ed.; Ph. Eur.—European Pharmacopoeia 9.6; BP—British Pharmacopoeia, 2016; USP—United States Pharmacopoeia 41-NF 36; + test is required; — no test is required.

спирта согласно ГФ РФ XIV и действующих изданий Ph. Eur./USP.

Согласно ГФ РФ XIV в спирте этиловом определяется содержание ацетальдегида, тогда как по требованиям Ph. Eur. и USP нормируется суммарное допустимое содержание ацеталя и ацетальдегида. Вместо качественной реакции на фурфурол, указанной в ГФ РФ XIV, по Ph. Eur./USP его содержание контролируют методом газовой хроматографии в числе других органических примесей.

Профиль примесей, как было показано выше, зависит от исходного сырья и технологии получения спирта. Данные по источнику происхождения и технологии получения спирта этилового 96% и 95%, описанного в монографиях зарубежных фармакопей, отсутствуют.

Исходя из результатов сравнительного анализа стандартов качества отечественной и зарубежных фармакопей (табл. 1) на субстанцию спирта этилового, представляется целесообразным включение в Государственную фармакопею Российской Федерации идентификации спирта этилового методом ИК-спектрометрии — приоритетного метода идентификации фармацевтических субстанций, дополнительного определения прозрачности для неразбавленного спирта и измерения оптической плотности в УФ-области для контроля содержания ароматических соединений. Это связано с тем, что испытание на содержание сивушных масел или органических соединений по действующим требованиям ГФ РФ XIV позволяет контролировать в основном алифатические соединения и, кроме того, контроль содержания бензола, поглощающего в УФ-области, по ГФ РФ XIV не предусмотрен.

Помимо технологических примесей в лекарственном средстве могут появляться примеси, привносимые из материала упаковки. Качество используемой упаковки для фармацевтической субстанции спирт этиловый в Российской Федерации регулируется ГОСТами, ОСТами и другими документами, регламентирующими вопросы производства, хранения и перевозки этилового спирта, используемого для производства лекарственных препаратов, и предусматривающими возможность использования для хранения и транспортирования спирта этилового тары из стекла, полимерных материалов и стали.

В качестве тары из стекла производители фармацевтических субстанций спирта этилового используют флаконы из стекломассы с винтовой горловиной, технические характеристики которых регламентируются нормативными документами[12]. Не менее устойчивым и надежным материалом является сталь. Производители используют бочки стальные и емкости стальные[13]. Хранение и перевозка спирта в стальных оцинкованных или алюминиевых бочках и бидонах не допускается[14].

Наиболее используемой разрешенной для хранения спирта этилового является полимерная тара: флаконы[15], бочки[16], бутылки[17], канистры[18], контейнеры[19] из полиэтилена низкого давления марок 273-79, 276-73, 273-73[20] или 273-83[21] либо бутылки из полиэтилентерефталата[22].

Для других материалов первичной упаковки для хранения и транспортирования спирта этилового должна быть доказана возможность их использования — должно быть показано отсутствие экстрагируемых и вымываемых токсичных веществ из полимерной упаковки в процессе хранения и транспортирования лекарственного средства.

Для обоснования возможности хранения спирта в заявленном виде упаковки должны быть представлены:

- регистрационное удостоверение на первичную упаковку, если заявленная упаковка зарегистрирована как медицинское изделие (при наличии), и сертификаты качества на первичную упаковку (для подтверждения соответствия качества первичной упаковки требованиям регламентирующих нормативных документов);

- документы, подтверждающие возможность хранения этилового спирта в заявленных видах

[12] ОСТ 64-2-71-80. Банки и флаконы из стекломассы с винтовой горловиной. Типы и размеры.
ОСТ 64-2-82-85. Банки и флаконы из стекломассы для лекарственных средств. Общие технические условия.
[13] ГОСТ 13950-91. Бочки стальные сварные и закатные с гофрами на корпусе. Технические условия. М.: Издательство стандартов; 2002.
ГОСТ 6247-79. Бочки стальные сварные с обручами катания на корпусе. Технические условия. М.: Издательство стандартов; 1998.
[14] Инструкция по приемке, хранению и отпуску, транспортированию и учету спирта этилового (утв. Минпищепромом СССР 25.09.1985).
[15] СТО 49745042-001-2013. Тара полимерная. Флаконы из полиэтилена для лекарственных препаратов. Технические условия. Воронеж: ООО ПП ИНПЛАСТ; 2013.
[16] ТУ 2297-001-54011141-01. Бочки полиэтиленовые. Технические условия. Самара: ЗАО Завод Тарных Изделий; 2006.
ТУ 2293-003-54011141-06. Тара потребительская из полимерных материалов. Технические условия. Самара: ЗАО Завод Тарных Изделий; 2006.
[17] ТУ 2297-001-00303930-2008. Тара потребительская полимерная. Технические условия. Самара: ОАО СПК Роман; 2008.
ТУ 2297-007-45521943-2015. Бутылка полиэтиленовая. Технические условия. СПб: ООО Росбио; 2015.
[18] ТУ 2297-001-00303930-2008. Тара потребительская полимерная. Технические условия. Самара: ОАО СПК Роман; 2008.
ТУ 2297-043-05757601-98. Канистры полиэтиленовые. Технические условия. Саратов: ООО Саратоворгсинтез; 1998.
ТУ 2297-001-57592523-2002. Канистры полиэтиленовые. Технические условия. Самара: ООО НПП Технохим; 2002.
[19] ТУ 22.22.19-006-03273230-2017. Контейнер комбинированный среднетоннажный. Пермь: ООО Грайф Пермь; 2017.
ТУ 3177-003-74578453-2014. Контейнеры комбинированные среднетоннажные для массовых грузов «GCUBE». Казань: ООО Грайф Казань; 2014.
ГОСТ Р 53210-2008. Контейнеры комбинированные. Общие технические условия. М.: Стандартинформ; 2010.
[20] ГОСТ 16338-85. Полиэтилен низкого давления. Технические условия. М.: Стандартинформ; 2005.
[21] ТУ 2243-1040020-3335-2005. Композиция полиэтилена низкого давления марок 273-83 и 273-95. Технические условия. Казань: ОАО Казаньоргсинтез; 2005.
[22] ТУ 2297-002-45521943-2011. Бутылки полимерные. СПб: ООО Росбио; 2011.

первичной упаковки (санитарно-эпидемиологическое заключение с указанием, что спирт этиловый может храниться в заявленном виде упаковки);

- данные по изучению стабильности спирта в заявленном виде упаковки в целях подтверждения обоснованности выбора материала и вида упаковки.

Нередко производители лекарственных средств для первичной упаковки приводят сертификат соответствия по Техническому регламенту Таможенного союза[23], тогда как согласно п. 6 ст. 1 настоящего регламента данный документ не распространяется на упаковку для лекарственных средств.

Актуальным является вопрос о таре/упаковке на спирт этиловый фармацевтическую субстанцию — автоцистерны и железнодорожные вагоны-цистерны. В ГОСТ 17768-90 «Лекарственные средства. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение»[24], в ОФС.1.1.0025.18 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» ГФ РФ XIV данная тара не описана в качестве первичной упаковки. В соответствии с Инструкцией по приемке, хранению и отпуску, транспортированию и учету спирта этилового данную тару нельзя рассматривать в качестве первичной упаковки. Согласно настоящей инструкции по прибытии цистерны в пункт назначения спирт выкачивается в спиртохранилища, что позволяет рассматривать цистерны как транспортную единицу, предназначенную только для перемещения продукции грузополучателю в установленном порядке.

Нормативно-правовой базой Российской Федерации введены требования по ограничению оборота спирта этилового: производители фармацевтической субстанции спирта этилового (этанола) обязаны осуществлять реализацию (передачу в установленном законодательством Российской Федерации порядке) фармацевтической субстанции спирта этилового (этанола) производителям лекарственных средств для производства лекарственных средств в емкостях объемом не более 1 литра и (или) не менее 1000 литров[25].

Производство и оборот фармацевтической субстанции спирта этилового регулируются Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», лицензирование его производства осуществляет Минпромторг России, а производство и оборот этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции регулируется Федеральным законом Российской Федерации от 22 ноября 1995 г. № 171-ФЗ «О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции», лицензирование его производства осуществляет Росалкогольрегулирование. Ввиду широкого применения медицинского спирта для производства нелегальной алкогольной продукции в настоящее время в Правительстве Российской Федерации рассматривается вопрос об обязательном лицензировании производства всего этилового спирта в соответствии с законодательством в области производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и возможность производства фармацевтической субстанции спирта этилового (этанола) только путем разбавления спирта этилового ректификованного по ГОСТ 5962-2013.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информационно-аналитические исследования по вопросам производства и стандартизации спирта этилового показали, что качество спирта этилового определяется способом и технологией его получения и исходным сырьем, используемым для производства спирта. Анализ данных литературы показал, что наилучшим исходным сырьем являются зерновые культуры (пшеница, рожь), смесь зерна и картофеля. Несмотря на то что спирт этиловый как лекарственное средство известен давно и является относительно простым органическим соединением, требования к стандарту, регламентирующему его качество, постоянно совершенствуются. Сравнительный анализ отечественной нормативной документации с монографиями зарубежных фармакопей на спирт этиловый показал целесообразность включения в фармакопейную статью на фармацевтическую субстанцию спирта этилового 95% и 96% метода ИК-спектрометрии для идентификации, дополнительного определения прозрачности для неразбавленного спирта и оптической плотности для контроля примесей, поглощающих в УФ-области. Установлено, что для хранения спирта этилового должна использоваться тара из стекла, стали (кроме оцинкованной и алюминиевой), из полиэтилена низкого давления марок 273-79, 276-73, 273-73 или 273-83. Применение других материалов первичной упаковки должно быть обосновано — доказано отсутствие вымываемых токсичных веществ в процессе хранения спирта.

Вклад авторов. ***Ю. В. Олефир*** — управление и координация планирования и выполнения исследовательской работы; ***А. Ю. Хубиева*** — идея, консультация по отдельным вопросам исследования; ***Е. Л. Ковалева*** — концепция и дизайн исследования, анализ данных, редактирование текста; ***Л. И. Митькина*** — анализ данных, написание статьи, редактирование текста; ***А. А. Стружкова***, ***Е. В. Савин*** — сбор данных.

[23] ТР ТС 005/2011. О безопасности упаковки. Технический регламент Таможенного союза.
[24] ГОСТ 17768-90. Лекарственные средства. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение. М.: Стандартинформ; 1992.
[25] Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», п. 9, ст. 45.
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 февраля 2017 г. № 47н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в отношении которых устанавливаются требования к объему тары, упаковке и комплектности».

Authors' contributions. ***Yuri V. Olefir***—management and coordination of research planning and implementation; ***Asiyat Yu. Khubieva***—idea, consultation on individual aspects of the research; ***Elena L. Kovaleva***—research concept and design, data analysis, editing of the text; ***Lidia I. Mit'kina***—data analysis, writing and editing of the text; ***Anastasia A. Struzhkova, Evgeniy V. Savin***—data collection.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яровенко ВЛ, ред. *Технология спирта*. М.: Колос; 2002. [Yarovenko VL. *Ethanol technology*. Moscow: Kolos; 2002 (In Russ.)]
2. Дорош АК, Лысенко ВС. *Производство спиртных напитков*. Киев: Либідь; 1995. [Dorosh AK, Lysenko VS. *The production of alcoholic beverages*. Kiev: Lybid'; 1995 (In Russ.)]
3. Onuki S, Koziel JA, van Leeuwen J, Jenks WS, Grewell DA, Cai L. Ethanol production, purification, and analysis techniques: a review. *Agricultural and Biosystems Engineering Conference Proceedings and Presentations*. Iowa State University; 2008.
4. Вильданов ФШ, Латыпова ФН, Чанышев РР, Николаева СВ. Современные методы получения биоэтанола. *Башкирский химический журнал*. 2011;18(2):128–34. [Vildanov FSh, Latypova FN, Chanyshev RR, Nikolaeva SV. Modern methods of production of bioethanol. *Bashkirskiy khimicheskiy zhurnal = Bashkir Chemical Journal*. 2011;18(2):128–34 (In Russ.)]
5. Черепов ЕВ, Лобода АВ, Короткова ТГ. Технология производства биоэтанола и абсолютного спирта для пищевой и медицинской промышленности. *Известия вузов. Пищевая технология*. 2010;(5–6):47–50. [Cherepov EV, Loboda AV, Korotkova TG. Production technology bioethanol and absolute alcohol for food and medical industry. *Izvestiya vuzov. Pischevaya tekhnologiya = Food Technology*. 2010;(5–6):47–50 (In Russ.)]
6. Чачина СБ, Двоян АВ. Получение биоэтанола из пищевого сырья. *Омский научный вестник*. 2014;(2):224–8. [Chachina SB, Dvoyan AV. Production of bioethanol from food raw materials. *Omskiy nauchny vestnik = Omsk Scientific Bulletin*. 2014;(2):224–8 (In Russ.)]
7. Рудаков ОБ, Никитина СЮ. Тренды в аналитическом контроле качества питьевого этанола. *Аналитика и контроль*. 2017;21(3):180–96. [Rudakov OB, Nikitina SYu. Trends in the analytical quality control of the potable ethanol. *Analitika i kontrol' = Analytics and Control*. 2017;21(3):180–96 (In Russ.)]
8. Савчук СА, Колесов ГМ. Маркеры природы этилового спирта: хроматографические методы их обнаружения. *Журнал аналитической химии*. 2005;60(12):1239–50. [Savchuk SA, Kolesov GM. Markers of the Nature of Ethyl Alcohol: Chromatographic Techniques for Their Detection. *Journal of Analytical Chemistry*. 2005;60(12):1102–13. https://doi.org/10.1007/s10809-005-0251-2]
9. Муратшин АМ, Шмаков ВС, Тырсин ЮА. Определение природы этанола методом хромато-масс-спектрометрии. *Пиво и напитки*. 2005;(6):40–2. [Muratshin AM, Shmakov VS, Tyrsin YuA. Determination of the nature of ethanol by chromatography-mass spectrometry. *Pivo i napitki = Beer and Beverages*. 2005;(6):40–2 (In Russ.)]
10. Гунар ОВ, Сахно НГ. *Антисептические лекарственные средства: применение в медицинской практике, экспертиза и контроль качества*. М.: Полиграф-Плюс; 2014. [Gunar OV, Sakhno NG. *Antiseptic drugs: use in medical practice, evaluation and quality control*. Moscow: Polygraph-Plus; 2014 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник. *Yuri V. Olefir*, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate. **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-7652-4642

Хубиева Асият Юнусовна, канд. фарм. наук. *Asiyat Yu. Khubieva,* Cand. Sci. (Pharm.).

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук. *Elena L. Kovaleva,* Dr. Sci. (Pharm.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-4163-6219

Митькина Лидия Ивановна, д-р фарм. наук. *Lidia I. Mit'kina,* Dr. Sci. (Pharm.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-7174-570X

Стружкова Анастасия Александровна. *Anastasia A. Struzhkova.*

Савин Евгений Вадимович. *Evgeniy V. Savin.*

Статья поступила 28.09.2018
После доработки 08.10.2019
Принята к печати 20.01.2020

Article was received 28 September 2018
Revised 8 October 2019
Accepted for publication 20 January 2020

УДК: 615.01:57.084.1
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

CC BY 4.0

Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз

Е. В. Шекунова, М. А. Ковалева*, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н,
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

Резюме. Проблема экстраполяции данных, полученных на животных, в дальнейшие клинические исследования является одним из барьеров трансляционной медицины. В основном в научной литературе рассматривается проблема выбора дозы лекарственного средства для инициации клинических исследований (1 фаза). При проведении доклинических исследований также необходимо решать вопросы о выборе доз для изучения токсических и фармакологических эффектов препаратов. Основные подходы, которые применяются для трансляции доз в клинические исследования, могут быть применимы также для выбора и обоснования доз при планировании и проведении доклинических исследований. Представлен обзор основных методов, которые могут быть использованы для выбора и обоснования доз при планировании и проведении доклинических исследований: межвидовой перенос доз с применением коэффициента, учитывающего разницу в площади поверхности тела; рассмотрены случаи, когда возможен прямой перенос доз в пересчете на единицу массы тела; отдельное внимание уделено вопросу межвидового переноса доз на основании данных фармакокинетических исследований. Отмечено, что универсального подхода для межвидовой трансляции доз не существует, всегда необходимо учитывать весь объем информации относительно изучаемого препарата, в том числе особенности его химической структуры, способ его планируемого применения, фармакокинетические параметры, данные доклинического и клинического изучения фармакодинамических параметров, наличие межвидовых особенностей фармакокинетики и фармакодинамики.

Ключевые слова: доклинические исследования; выбор доз; межвидовой перенос доз; эквивалентные дозы; аллометрический подход; компартментная модель

Для цитирования: Шекунова ЕВ, Ковалева МА, Макарова МН, Макаров ВГ. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):19–28. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

***Контактное лицо:** Ковалева Мария Александровна; kovaleva.ma@doclinika.ru

Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion

E. V. Shekunova, M. A. Kovaleva, M. N. Makarova, V. G. Makarov

Research and Manufacturing Company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky, Vsevolozhsky District, Leningrad Oblast
188663, Russian Federation

Abstract. One of the major obstacles to effective translational medicine is the challenge of translating animal research results into clinical studies. Scientific literature mainly addresses the selection of the drug dose at initiation of clinical trials (Phase 1). Appropriate selection of doses is also essential for preclinical toxicology and pharmacology studies. Some basic principles that are used when translating dosages from animal models to humans are applicable to selection and justification of doses when planning and conducting preclinical studies. The paper provides an overview of the main methods that can be used for selection and justification of animal doses in preclinical studies, e.g. cross-species dose conversion using body surface area scaling. It summarises situations when doses may be directly converted based on body weight. The paper gives special attention to cross-species dose translation according to pharmacokinetic data. There is no one-size-fits-all approach to cross-species translation; dose conversion must be scientifically justified taking into consideration all information available on the test drug, i.e. its chemical structure, intended route of administration, pharmacokinetic parameters, preclinical and clinical data on pharmacodynamics, and inter-species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Key words: preclinical studies; dose selection; cross-species dose translation; equivalent doses; allometric approach; compartmental model

For citation: Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):19–28. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

***Corresponding author:** Maria A. Kovaleva; kovaleva.ma@doclinika.ru

Проблематичность экстраполяции данных, полученных на животных, на клиническую ситуацию является одним из барьеров трансляционной медицины [1]. При планировании клинических исследований (КИ) одним из ключевых вопросов остается выбор эффективной и безопасной дозы для человека на основании результатов доклинических исследований, при этом принимаются во внимание все полученные на этапе доклинических исследований результаты, оцениваются все возможные риски с тем, чтобы клинические исследования были максимально безопасны для участников.

В основном в научной литературе, нормативных документах и методических рекомендациях[1] рассматривается проблема выбора дозы лекарственного препарата для инициации клинических исследований. Но при проведении доклинических исследований также встают вопросы о выборе доз для изучения как токсических, так и фармакологических эффектов препаратов. Некоторые принципы выбора доз для изучения общего токсического действия лекарственных средств представлены в ГОСТ 56701-2015. В связи с тем что в Российской Федерации на фармацевтический рынок поступают воспроизведенные лекарственные препараты, этот вопрос особенно актуален. Корректный выбор доз для проведения доклинических исследований позволяет максимально эффективно провести сравнительное изучение фармакологических и токсических свойств изучаемых препаратов.

Цель работы — обобщение основных методов, которые могут быть использованы для выбора и обоснования доз лекарственных средств при планировании и проведении доклинических исследований.

В целом, в настоящее время существует несколько подходов для определения эквивалентной дозы для человека (ЭДЧ — human equivalent dose, HED) на основании данных доклинических исследований, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Основные из них перечислены ниже.

1. Определение ЭДЧ с применением коэффициента межвидового переноса доз. Это эмпирический подход, в котором для расчетов используется уровень доз без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДБНОЭ — no observed adverse effect level, NOAEL), установленный при проведении доклинических исследований токсических свойств лекарственного препарата. Таким образом, во внимание принимаются токсические, а не фармакологические эффекты препарата.

2. Определение ЭДЧ на основании данных, полученных при клиническом применении аналогичных препаратов. Могут быть использованы имеющиеся данные, в том числе и по фармакокинетике (ФК), для уже применяемого в клинике препарата той же фармакологической группы и/или схожего по химической структуре.

3. Определение ЭДЧ на основании данных ФК. При таком подходе в первую очередь принимаются во внимание данные по ФК лекарственного препарата, и на их основании прогнозируются клинические параметры.

4. Определение ЭДЧ путем сравнительного анализа. Используются рассчитанные различными методами значения ЭДЧ, которые затем сравниваются, и обосновывается выбор оптимального значения дозы для начала клинических исследований лекарственного препарата [2].

Основные подходы, которые применяются для трансляции доз в клинические исследования, могут быть применимы также для выбора и обоснования доз препарата при планировании и проведении его доклинических исследований. На практике используются:

1) межвидовой перенос доз с применением коэффициентов, учитывающих разницу в площади поверхности тела животных;

2) прямой перенос доз, выраженных в мг/кг;

3) межвидовой перенос доз на основании данных ФК лекарственного средства.

В ряде случаев действующие дозы лекарственных средств или химических соединений (при изучении степени их токсичности) рассчитываются на единицу массы тела человека или животного. Вместе с тем в фармакологии четко установлено, что для достижения изоэффективной реакции у мелких и крупных животных дозы препарата не изменяются пропорционально массе тела животного. Как правило, дозы для крупных животных возрастают значительно меньше, чем можно было бы ожидать при их пересчете с массы тела мелких животных, и, наоборот, для животных с малой массой тела следует применять относительно большие дозы. Стратегия межвидового переноса доз во многом обусловлена наличием определенной связи между массой тела и скоростью основного обмена, поскольку именно основной обмен является основополагающим звеном в сравнительной физиологии.

Первые шаги по изучению зависимости скорости метаболизма от массы тела были сделаны немецким физиологом Максом Рубнером. В 1883 году он опубликовал статью, в которой предположил, что зависимость скорости основного обмена (basal metabolic rate, *BMR*) и массы тела (*M*) описывается

[1] ГОСТ Р 56701-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств. М.: Стандартинформ; 2016.
Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Guidance for Industry. Rockville: Food and Drug Administration; 2005.
Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2013.

степенной функцией $BMR = aM^{2/3}$, где a — это эмпирически определяемый коэффициент. Поскольку рассеивание тепла происходит с поверхности тела, предполагается, что интенсивность основного обмена зависит от площади поверхности тела [3]. Данное представление о зависимости интенсивности основного обмена и массы тела существовало без изменений около 50 лет, до тех пор пока швейцарский ученый Макс Клайбер не опубликовал в 1932 году свою работу, в которой скорость основного метаболизма описывается также степенной функцией, но с показателем степени не 2/3, а 3/4 [4].

За последующие 30 лет были предприняты многочисленные попытки теоретического обоснования данного эмпирического правила. При этом споры, какая именно функция лучше описывает взаимосвязь параметров тела и скорости основного метаболизма, не утихают. Ряд ученых считает, что правило, выдвинутое М. Рубнером, в большей степени соответствует действительности. Например, было показано, что эмпирическая зависимость, предложенная М. Клайбером, по большей части основана на данных, полученных с использованием сельскохозяйственных домашних животных (парнокопытных, в том числе и жвачных), которые имеют большие размеры и свои особенности пищеварения. Проанализировав с помощью математических методов данные литературы о взаимосвязи скорости основного метаболизма с массой тела, с температурой тела, полученные на 619 видах млекопитающих (представлено 19 отрядов), австралийские ученые пришли к выводу, что скорость основного обмена лучше описывается функцией, предложенной М. Рубнером, с показателем степени 2/3 [5]. Несколько позднее авторы уточнили, что с учетом основных параметров, которые могут оказывать влияние на скорость основного обмена, наиболее точно описывает взаимосвязь массы тела и скорости обмена степенная функция с показателем степени 0,686 [6]. Также разработаны модели, в которых скорость метаболизма рассматривается в зависимости не только от массы тела, но и от длины тела (Mass, metabolism and length explanation, MMLE) [7].

МЕЖВИДОВОЙ ПЕРЕНОС ДОЗ НА ОСНОВАНИИ КОЭФФИЦИЕНТОВ, УЧИТЫВАЮЩИХ РАЗНИЦУ В ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА

Именно зависимость скорости основного метаболизма от массы тела и, следовательно, площади поверхности тела стала отправной точкой при разработке эмпирического правила для межвидового переноса доз фармакологических веществ. Основа этому подходу была заложена прежде всего в работах E. J. Freireich с соавт. [8] и P. S. Schein с соавт. [9], в которых были выведены некоторые закономерности межвидового переноса доз для противоопухолевых препаратов. Выяснилось, что дозы, вызывающие токсические эффекты у грызунов и у негрызунов, хорошо коррелировали с вызывающими нежелательные эффекты дозами препарата в клинике, когда дозы были выражены в мг/м^2. Данный метод описан в руководстве, опубликованном Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA), «Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Guidance for Industry»[2] (далее — руководство FDA).

Подход, при котором межвидовой перенос доз осуществляется с учетом разницы в площади поверхности тела, часто используется в экспериментальных исследованиях, если надо установить дозу препарата на основании данных, полученных на другом виде животных. Данный метод хорошо применим для веществ, которые мало подвергаются метаболизму в печени, имеют низкий объем распределения и выводятся почками [2].

Как указано в руководстве FDA, для большинства системно вводимых терапевтических средств определение ЭДЧ должно основываться на перерасчете доз, исходя из разницы в площади поверхности тела (ППТ — body surface area, BSA) лабораторных животных и человека. Экстраполяцию дозы, установленной в доклинических исследованиях, на клиническую проводят путем деления NOAEL, полученной на каждом из изученных видов животных, на соответствующий коэффициент. Этот коэффициент пересчета представляет собой число, которое преобразует дозу мг/кг для определенного вида животных в дозу мг/кг для человека, что эквивалентно NOAEL животного, если ее выразить в мг/м^2. Аналогичный подход может быть применен и для переноса дозы в мг/кг для одного вида животных в дозу мг/кг для другого вида животных.

При этом необходимо понимать, что межвидовые различия эффективности того или иного препарата могут быть очень существенными. Так, при изучении токсических свойств леналидомида — представителя нового класса противоопухолевых иммуномодуляторов — в доклинических исследованиях крысы удовлетворительно переносили препарат при внутрижелудочном введении в течение 26 недель в диапазоне доз 75–300 мг/кг. Единственным нежелательным эффектом при введении препарата во всех дозах (в основном у самок) являлось развитие умеренной минерализации почечной лоханки, обратимое после отмены препарата. У обезьян пероральное введение препарата в дозах 4 и 6 мг/кг в течение 20 недель привело к развитию выраженной картины интоксикации и даже случаям гибели. Токсические эффекты отмечены и при введении более низкой дозы — 1 мг/кг, NOAEL составила менее 1 мг/кг. Таким образом, для данного

[2] https://www.fda.gov/media/72309/download

препарата крысы оказались малочувствительным видом, выбор доз для клинических исследований был основан на данных, полученных на обезьянах[3]. В клинике препарат применяется в максимальной дозе 25 мг/сут (0,4 мг/кг).

В руководстве FDA указывается, что поскольку межвидовой перенос доз относительно площади поверхности тела применим для установления ЭДЧ, факторы, используемые для преобразования доз для каждого вида, должны быть стандартизированы. В качестве стандарта рекомендуются коэффициенты пересчета, представленные как в зарубежных, так и в отечественных рекомендациях (табл. 1). В отечественном руководстве[4] подробно описан алгоритм межвидового переноса доз, суммирующий данные литературы и результаты собственных исследований авторов-составителей руководства, приведены иллюстрирующие этот процесс примеры.

Следует отметить, что приведенные в таблице 1 коэффициенты применимы для животных и человека стандартной массы. Недостатком данных коэффициентов является невозможность пересчета на животных с массой тела выше или ниже стандартной. Например, в случае, когда в эксперименте используются

Таблица 1. Преобразование доз, установленных в исследованиях на животных, в эквивалентные дозы для человека на основе площади поверхности тела[5]

Table 1. Conversion of animal doses to human equivalent doses based on body surface area[5]

Вид Species	**Для пересчета дозы для животных или человека (мг/кг) в дозу с учетом площади поверхности тела (мг/м²) нужно дозу в мг/кг умножить на:** To convert an animal/human dose in mg/kg to a dose based on body surface area in mg/m², multiply it by k_m	**Для пересчета дозы для животных (мг/кг) в ЭДЧ* (мг/кг) нужно либо:** To convert an animal dose in mg/kg to a HED* in mg/kg, either:	
		разделить дозу для животного на: divide the animal dose by	**умножить дозу для животного на:** multiply the animal dose by
Человек / Human **Ребенок (20 кг)**** / Child (20 kg)**	37 25		
Мышь / Mouse	3	12,3	0,08
Хомяк / Hamster	5	7,4	0,13
Крыса / Rat	6	6,2	0,16
Хорек / Ferret	7	5,3	0,19
Морская свинка Guinea pig	8	4,6	0,22
Кролик / Rabbit	12	3,1	0,32
Собака / Dog	20	1,8	0,54
Приматы: / Primates: **Мартышковые***** Monkeys***	12	3,1	0,32
Мартышки**** Marmoset ****	6	6,2	0,16
Беличьи обезьяны Squirrel monkey	7	5,3	0,19
Павиан Baboon	20	1,8	0,54
Карликовая свинья (микро-пиг) Micro-pig	27	1,4	0,73
Карликовая свинья (мини-пиг) Mini-pig	35	1,1	0,95

* Исходя из предположения, что масса человека 60 кг.
** Значение приведено справочно (дети практически никогда не участвуют в клинических исследованиях 1 фазы).
*** Приматы семейства мартышковые, например макаки-крабоеды, макаки-резусы, медвежьи макаки.
**** Приматы рода мартышки семейства мартышковые.
* Assumes 60 kg human.
** This k_m value is provided for reference only since healthy children will rarely be volunteers for Phase 1 trials.
*** Monkey family primates, for example, cynomolgus, rhesus, and stumptail.
**** Guenon-like monkeys of the Old World monkey family.

[3] Revlimid. Scientific discussion. EMEA; 2007. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/revlimid-epar-scientific-discussion_en.pdf
[4] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1, гл. 58. М.: Гриф и К; 2013.
[5] Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Guidance for Industry. Rockville: Food and Drug Administration; 2005.

животные с маленькой массой тела при изучении препаратов, предназначенных для педиатрической практики, или, наоборот, используются животные с большой массой тела при изучении препаратов, предназначенных для гериатрической практики. Для видов, не указанных в таблице 1, или если масса тела выходит за пределы стандартных диапазонов, ЭДЧ можно рассчитать по следующей формуле[6]:

$$\text{ЭДЧ} = \text{доза для животного в мг/кг} \times \times \left(\frac{\text{масса животного в кг}}{\text{масса человека в кг}} \right)^{0,33}. \quad (1)$$

Так, например, если в эксперименте на крысах, средняя масса которых составляет 450 г, получено значение NOAEL 2 мг/кг, то ЭДЧ для человека массой 70 кг составит:

$$\text{ЭДЧ} = 2 \text{ мг/кг} \times (0,45 \text{ кг} / 70 \text{ кг})^{0,33} = 0,39 \text{ мг/кг}.$$

Если использовать стандартизованные коэффициенты таблицы 1, данная доза составила бы:

$$\text{ЭДЧ} = \frac{2 \text{ мг/кг}}{6,2} = 0,32 \text{ мг/кг},$$

где 6,2 — соответствующий коэффициент из таблицы 1 (столбец 3).

Этот метод в ряде случаев применим и для межвидового переноса доз, если требуется определить диапазон доз препарата для проведения экспериментальных исследований с использованием определенного вида животных на основании данных о клинических терапевтических дозах или на основании данных об эффективных дозах препарата/субстанции, полученных в экспериментах на другом виде животных.

Так, например, если необходимо найти диапазон доз препарата для проведения экспериментального исследования на крысах, при этом имеются данные о токсических дозах, полученных в исследованиях на кроликах (например, 200 мг/кг), то для расчета предположительной дозы, вызывающей сопоставимые эффекты у крыс, проводят следующие вычисления:

$$\text{Эквивалентная доза для крысы} = \frac{200 \times 12}{6} = 400 \text{ мг/кг},$$

где 200 — токсическая доза, установленная в исследованиях на кроликах (мг/кг); 12 — коэффициент для пересчета дозы в мг/м^2 для кролика; 6 — коэффициент для пересчета дозы в мг/м^2 для крысы.

Если необходимо выполнить межвидовой перенос доз на основании данных, полученных в экспериментах на животных нестандартной массы, то можно воспользоваться формулой:

$$\text{Эквивалентная доза для вида B} = \text{доза для животного вида A в мг/кг} \times \left(\frac{\text{масса животного вида A в кг}}{\text{масса животного вида B в кг}} \right)^{0,33}. \quad (2)$$

При выборе дозы для проведения доклинического исследования важно учитывать межвидовую вариабельность в чувствительности к фармакологическому/токсическому действию препаратов, обусловленную, например, различиями в биодоступности[7].

Таким образом, межвидовой перенос доз должен проводиться с учетом специфических особенностей того или иного вида животных.

Ограничения метода межвидового переноса доз с применением коэффициентов, учитывающих разницу в площади поверхности тела. Метод трансляции доз, основанный на разнице в ППТ, широко используется, при этом надо учитывать, что он не универсален и имеет некоторые ограничения. По мнению ряда авторов, концепция о четкой взаимосвязи различных физиологических параметров с величиной площади поверхности тела сформировалась в XIX веке из-за отсутствия в то время корректных методов и стандартов измерений.

Однако не все физиологические параметры изменяются пропорционально ППТ. Например, объем крови мало различается между биологическими видами, если его рассматривать по отношению к массе тела. Так, для мыши и человека объем крови составляет 5–8% от массы тела, но будет серьезно отличаться, если рассматривать его как пропорциональный ППТ, в этом случае у человека объем крови составит 5% от массы тела, а у крысы при пересчете пропорционально разнице в ППТ — 40% от массы тела [10]. Концентрация белков в плазме крови сходна у крыс, мышей и людей — около 60 г/л, при этом 40–50% приходится на альбумины. В целом же объем плазмы крови, а также концентрация белков плазмы наиболее тесно связаны с мышечной массой [10]. Нельзя утверждать, что и функциональная активность органов сопряжена с ППТ, поскольку гораздо большее значение могут иметь видовые особенности физиологии, оказывающие иногда критическое влияние на метаболизм изучаемого лекарственного средства. Так, у грызунов присутствует ряд специфических механизмов, которые позволяют им адаптироваться к изменениям окружающей среды, что совершенно не зависит от ППТ. Например, они способны накапливать мочу в условиях отсутствия достаточного количества воды (увеличивается медуллярная зона почек) [11]. Клиренс ряда молекул у крыс и мышей выше, чем у человека, это зависит от скорости кровотока в печени и почках, которая у грызунов в 4 раза превышает скорость кровотока человека [10], что также непропорционально разнице в ППТ.

Надо отметить, что среди ученых-токсикологов нет однозначного мнения о том, какой именно подход предпочтительнее. Одни утверждают,

[6] Там же.
[7] Там же.

что межвидовой перенос доз с использованием коэффициентов, основанных на разнице ППТ, может быть использован практически в любом случае [12], другие приводят аргументы, подтверждающие, что данный метод надо использовать с большой осторожностью, и он применим далеко не всегда [10].

Действительно, подход для межвидового переноса доз, основанный на разнице ППТ, не лишен недостатков. При выборе дозы для первой фазы клинического исследования на основании данных, полученных в экспериментах на животных, всегда существует риск того, что межвидовые различия в физиологии, которые существенным образом могут изменить фармакодинамический профиль препарата, могут привести к негативным последствиям. В литературе описаны подобные случаи. Одним из таких примеров было проведение клинических исследований 1 фазы препарата TGN1412 (разработчик «TeGenero», Германия), представляющего собой моноклональные антитела к белку CD28. В доклинических моделях стимуляция CD28 TGN1412 (или аналогами мышиных антител) приводила к временному лимфоцитозу без каких-либо токсических или провоспалительных эффектов. Исследования проводили на макаках-крабоедах и макаках-резусах, поскольку у этих видов обезьян и у людей аффинность TGN1412 к CD28-рецептору сходна благодаря 100% гомологии последовательности внеклеточного домена рецептора CD28. По полученным на этих видах обезьян данным NOAEL составляла 50 мг/кг. До начала клинических испытаний был проведен необходимый комплекс доклинических исследований как *in vivo*, так и *in vitro*, на основании чего было получено разрешение от регуляторных органов Великобритании и Германии на проведение клинических испытаний фазы 1. Но при проведении клинических исследований внутривенное введение дозы, которая составляла 1/500 от NOAEL, полученной в исследованиях на животных, привело к развитию полиорганной недостаточности у шести здоровых добровольцев (100% получивших препарат), которые участвовали в этом исследовании. Эти люди провели от 8 до 16 суток в отделении интенсивной терапии. Это говорит о том, что если бы в данном случае был использован коэффициент безопасности 10 для расчета начальной дозы для проведения КИ, то, вероятно, спасти этих людей было бы уже невозможно. У людей, как выяснилось, внутривенная инфузия TGN1412 вызвала внезапное и быстрое высвобождение провоспалительных цитокинов, чего не наблюдалось в ходе проведения доклинических исследований, в том числе и на приматах [13, 14].

При проведении межвидового переноса доз надо учитывать данные о межвидовых различиях ФК препарата. Например, клинические данные по ФК препарата дерамциклан почти на порядок отличались от значений, которые рассчитывались на основании межвидового переноса доз с учетом различий ППТ [10]. В этом исследовании величина *AUC* (площадь под фармакокинетической кривой) составила 0,3, 13 и 21% для крыс, кроликов и собак соответственно по сравнению с клиническими данными, что наглядно демонстрирует существенные межвидовые различия в метаболизме вещества [15]. С другой стороны, ФК препарата Kynamro® (антисмысловой олигонуклеотид для лечения дислипидемии, производитель «Genzyme Corporation», США) была полностью сопоставима между лабораторными животными (мышь, крыса, обезьяна) и человеком при межвидовом переносе доз в мг/кг массы тела [16]. Не исключены и другие крайности: по мнению ряда ученых, при применении подхода, основанного на разнице в ППТ, иногда может происходить занижение доз для первой фазы КИ [17].

Еще одной иллюстрацией некорректной трансляции доз на основе разницы ППТ может служить межвидовой перенос доз для препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств. Крысы — часто используемый вид лабораторных животных — очень чувствительны к эффектам нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), как фармакологическим, так и токсическим. Поэтому, с одной стороны, эти животные являются хорошей и высокочувствительной тест-системой для оценки фармакологических и токсических эффектов НПВП, но с другой стороны, межвидовой перенос доз с учетом разницы в ППТ в данном случае не является информативным. Так, например, в нашей лаборатории при изучении токсических эффектов препарата кеторолака трометамин (из группы НПВП) его внутримышечное введение крысам в течение 1 недели в дозах 5 и 10 мг/кг привело к гибели 5 и 35% животных соответственно. При использовании коэффициентов, основанных на разнице ППТ, доза, соответствующая 48 мг, уже рассматривалась бы как вызывающая угрожающие последствия для человека. Фактически, с учетом того что в данном исследовании на крысах NOAEL не была установлена, для расчета максимальной рекомендованной начальной дозы для клинических исследований применялся бы коэффициент более 10, соответственно клиническая доза составила бы менее 4,8 мг в сутки. На самом же деле в клинической практике препарат применяется парентерально в диапазоне терапевтических доз 30–90 мг в сутки. Для диклофенака показаны схожие закономерности. Доза 4 мг/кг является максимально переносимой при многократном внутрижелудочном введении диклофенака крысам, при использовании дозы 6 мг/кг наблюдались случаи гибели животных. С учетом разницы ППТ и применяемого коэффициента безопасности клиническая доза составила бы около 4 мг диклофенака в сутки, в то время как эта доза, согласно инструкции по медицинскому применению препарата, — 150 мг/кг.

Важно: в руководстве FDA указывается, что применение подхода, основанного на разнице ППТ, не является обязательным. Подчеркивается, что руководство описывает существующие на настоящий момент времени представления специалистов по данной проблематике, и все изложенное в руководстве должно рассматриваться только как рекомендации, а не обязательные требования.

Надо отметить, что эти рекомендации не относятся к эндогенным гормонам и белкам (например, рекомбинантным факторам свертывания крови), используемым в физиологических концентрациях, или к профилактическим вакцинам, а также препаратам генной и клеточной терапии, что связано с особенностями физиологического ответа на терапию вышеописанными препаратами (например, выработка антител).

Как указано в руководстве FDA, межвидовой перенос доз в мг/м^2 рекомендуется для препаратов системного действия и не рекомендуется для следующих категорий лекарственных средств:

1) лекарственные средства (препараты для накожного, интраназального, подкожного, внутримышечного введения и т.д.), для которых доза ограничена развитием местных токсических эффектов в области нанесения/введения (например, раздражающим действием в месте нанесения/введения). Межвидовой перенос доз для таких лекарственных средств должен осуществляться по расчетам концентрации в месте введения (мг/площадь нанесения);

2) если лекарственное средство вводят в анатомически обособленные области, что ограничивает его дальнейшее системное поступление. Примерами являются интратекальное, интравезикальное, внутриглазное или внутриплевральное введения. Межвидовой перенос доз для таких лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с объемами и концентрациями лекарственного препарата;

3) белки с молекулярной массой более 100 кДа, которые предназначены для внутрисосудистого введения. Межвидовой перенос доз для таких лекарственных средств осуществляется путем пересчета количества препарата на единицу массы тела.

ОСНОВАНИЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРЕНОСА ДОЗ, ВЫРАЖЕННЫХ В ЕДИНИЦАХ МАССЫ ТЕЛА

Коэффициенты в таблице 1, которые можно использовать для межвидового переноса доз, основаны на предположении, что дозы соотносятся как 1:1 между биологическими видами с учетом разницы в площади поверхности тела. Однако возможны случаи, когда пересчет доз, основанный на массе тела (то есть доза (мг/кг) для вида А = доза (мг/кг) для вида Б), может быть более целесообразным. Применять этот подход можно, например, если NOAEL в мг/кг одинакова для разных видов лабораторных животных. Тем не менее следует отметить, что одинаковые NOAEL в мг/кг могут быть получены у разных видов только из-за различий в биодоступности, а не одинаковой эффективности препарата. Нужно учитывать, что, например, для крыс пересчет доз на единицу массы (мг/кг), а не на единицу ППТ (мг/м^2) на основе данных, полученных в экспериментах на мышах, приводит к результатам в два раза большим, чем стандартный подход при пересчете в мг/м^2 с мышей на крыс.

Если для межвидового переноса доз используется прямое приравнивание, то отступление от переноса на основе разницы в ППТ должно быть научно обосновано[8].

На настоящий момент можно утверждать, что для межвидового переноса доз подход, основанный на расчете дозы в миллиграммах на килограмм массы тела, в большинстве случаев некорректен. В то же время и подход, основанный на разнице в ППТ, не является универсальным. Интенсивность физиологических процессов, структура тела не находятся в четкой зависимости от площади поверхности тела, еще есть многие факторы, кроме различий в размерах организма, от которых зависят эффекты того или иного лекарственного средства. Например, при энтеральном поступлении абсорбция малых молекул может очень сильно различаться между лабораторными животными и человеком ввиду различий в ферментных системах, участвующих в метаболизме исследуемой субстанции.

В любом случае для корректного межвидового переноса дозы необходимо учитывать все аспекты ФК, включая абсорбцию, распределение, метаболизм, экскрецию, а также имеющиеся данные по фармакологическим и токсическим эффектам препарата.

МЕЖВИДОВОЙ ПЕРЕНОС ДОЗ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРЕПАРАТА

В этом разделе кратко рассмотрены два подхода на основании данных ФК, с помощью которых можно осуществлять межвидовой перенос доз, — аллометрический подход и компартментная модель.

Использование аллометрического подхода для прогнозирования параметров ФК основано на концепции о взаимосвязи интенсивности метаболизма и массы тела согласно формуле $Y = aW^b$, где Y — интересующий параметр ФК, W — масса тела, a, b — коэффициент и показатель степени соответственно. При логарифмировании этого уравнения получаем следующее: $\lg Y = \lg a + b \times \lg W$, где $\lg a$ — точка пересечения с осью y, а b — наклон [18, 19].

Аллометрический подход при прогнозирования параметров ФК для человека требует наличия ФК-

[8] Там же.

данных, полученных по меньшей мере на двух видах лабораторных животных. Тем не менее этот метод при межвидовом переносе доз для малых молекул многими учеными признается как более точный, чем перенос доз на основе разницы в ППТ [18].

В качестве иллюстрирующего примера можно привести прогноз клинических параметров ФК экспериментального препарата бисифадин, который относится к классу ненаркотических анальгетиков, а по химической структуре является производным фенилпиперидина. На основании доклинических данных, полученных в экспериментах на трех видах животных — мышах, крысах и обезьянах, была определена зависимость (определены коэффициент *a* и показатель степени *b*) интересующих параметров ФК (в данном случае, клиренс и объем распределения). Далее были спрогнозированы параметры ФК для человека [20]. На рисунке 1 приведены экспериментальные данные по значению клиренса бисифадина при внутривенном введении животным, а также спрогнозированное значение клиренса для человека.

При наличии ФК данных, полученных на разных видах животных, целесообразно использовать именно аллометрический подход для расчета клинических доз. Этот метод имеет различные модификации и корректирующие факторы для прогнозирования, которые можно использовать для быстрой аппроксимации фармакокинетических параметров, таких как время циркуляции, клиренс или кровоток [18]. Во многих случаях метод себя хорошо зарекомендовал, но необходимо помнить, что он не учитывает межвидовые физиологические особенности.

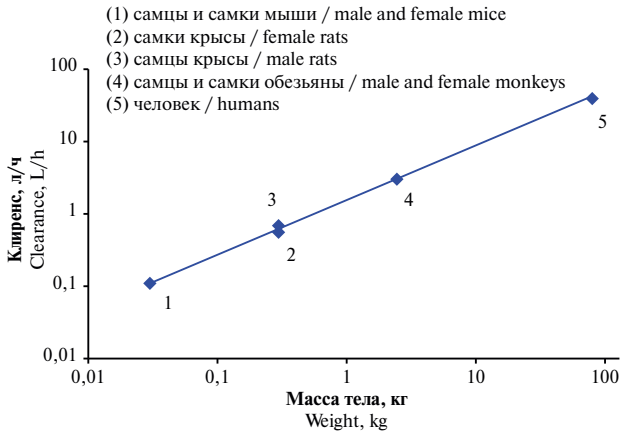


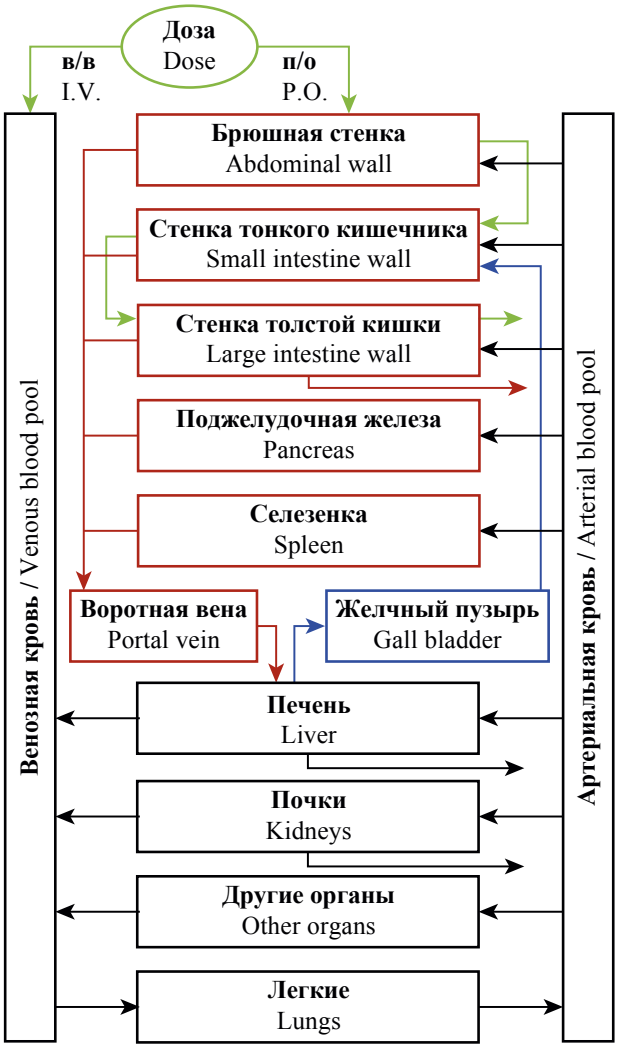
Рис. 1. *Прогнозирование клиренса бисифадина для человека на основании зависимости $1{,}525W^{0{,}742}$ ($R^2 = 0{,}9989$), установленной с использованием данных, полученных на самцах и самках лабораторных животных при внутривенном введении (по N.R. Srinivas с соавт. [20], с изменениями)*

Fig. 1. *Prediction of bicifadine clearance for humans based on the following dependence $1.525W^{0.742}$ ($R^2 = 0.9989$) established based on the data obtained for male and female laboratory animals after intravenous administration (adapted from N.R. Srinivas et al. [20])*

Это может существенно повлиять на точность расчетов и не исключает вероятность ошибки.

Компартментная модель, которая начала развиваться еще в 30-х годах XX века, позволяет учитывать большее количество факторов, которые могут оказывать влияние на параметры ФК [21]. Современные подходы к ФК-моделированию с учетом физиологических особенностей (modern physiologically based pharmacokinetic modeling, PBPK), хотя и являются непростыми с математической точки зрения, стали шире применяться по мере развития компьютерного моделирования.

Этот метод моделирования рассматривает организм как множество компартментов (отдельные органы и ткани). При описании распределения того



в/в — внутривенное введение
I.V.—intravenous administration
п/о — пероральное введение
P.O.—peroral administration

Рис. 2. *Схема компартментной модели организма (по F. Khalil с соавт. [22], с изменениями)*

Fig. 2. *Compartmental model of the organism (adapted from F. Khalil et al. [22])*

или иного соединения в организме учитывается, что органы взаимодействуют между собой посредством системы артериального и венозного кровообращения (рис. 2). Специфическая для каждого органа скорость кровотока обеспечивает характерное для каждого органа изменение концентрации исследуемого вещества. С учетом этих особенностей строится отдельная для каждого органа зависимость «концентрация–время», а также математически описывается взаимосвязь между органами [22]. При этом орган и ткань также могут быть разделены на несколько компартментов. Большинство моделей PBPK включают от одного до четырех компартментов для каждой ткани или органа. Деление на компартменты основано на информации по кинетике исследуемого вещества в ткани и биохимического процесса, который происходит после попадания вещества в ткань. При моделировании принимаются во внимание физические характеристики изучаемого вещества, а также межвидовые особенности его метаболизма. На основании полученных данных, а также установленных экспериментально межвидовых различий создается математическая модель, с помощью которой можно прогнозировать абсорбцию, объем распределения, клиренс и другие параметры ФК в клинических условиях [21, 23]. Преимуществом метода является и то, что он также позволяет оценить степень надежности и точности прогнозирования [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве основных методов, которые могут быть использованы для выбора и обоснования доз при планировании и проведении доклинических исследований, можно рассматривать следующие: межвидовой перенос доз с применением коэффициента, учитывающего разницу в площади поверхности тела, прямой перенос доз в пересчете на единицу массы тела, межвидовой перенос доз на основании данных фармакокинетических исследований.

Все существующие подходы к межвидовому переносу доз нацелены на максимально корректную экстраполяцию безопасной и эффективной клинической дозы лекарственного средства на основании данных, полученных в доклинических исследованиях. Тем не менее использование разработанных подходов по межвидовому переносу доз позволяет провести при необходимости и обратную процедуру — определение диапазона доз для проведения доклинического исследования. В зависимости от целей исследования это может быть прогнозирование диапазона токсических доз (например, для исследований безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов) или установление диапазона терапевтически эффективных доз (например, для изучения фармакологических свойств лекарственного препарата на различных экспериментальных моделях *in vivo* с целью установления предиктивной валидности модели).

Несмотря на широкое использование подхода для межвидового переноса доз, основанного на разнице ППТ, необходимо понимать, что этот подход не всегда дает корректные результаты. Нет каких-либо обязательных требований, которые предписывают применение именно этого метода для межвидового переноса доз. Следует подчеркнуть, что и согласно рекомендациям Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) данный метод не рассматривается как обязательный. В любом случае для корректного межвидового переноса доз нужно учитывать весь объем информации относительно изучаемого препарата, в том числе особенности его химической структуры, способ его планируемого применения, фармакокинетические параметры, данные доклинического и клинического изучения фармакодинамических параметров, наличие межвидовых особенностей фармакокинетики и фармакодинамики.

Вклад авторов. ***Е.В. Шекунова*** — идея, существенный вклад в концепцию работы, написание текста; ***М.А. Ковалева*** — работа с литературными источниками, написание текста, редактирование текста; ***М.Н. Макарова*** — ответственность за все аспекты работы, решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи; ***В.Г. Макаров*** — научное консультирование и утверждение окончательного варианта статьи для публикации
Authors' contributions. ***Elena V. Shekunova***—idea, substantial contribution to the concept of the work, writing the text; ***Maria A. Kovaleva***—literature review, writing the text, revising the text; ***Marina N. Makarova***—overall responsibility for all aspects of work, handling of questions related to the accuracy and integrity of all parts of the paper; ***Valery G. Makarov***—scientific advice and final approval of the version to be published.

Благодарности. Работа проведена без спонсорской поддержки.
Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шляхто ЕВ. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки. *Трансляционная медицина.* 2014;(1):5–18. [Shlyakhto EV. Translational research as a model of progress in current medical science. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine.* 2014;(1):5–18 (In Russ)]
2. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm.* 2016;7(2):27–31. https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703
3. Rubner M. Ueber den Einfluss der Körpergrösse auf Stoff- und Kraftwechsel. *Z Biol.* 1883;19:535–62.

4. Kleiber M. Body size and metabolism. *Hilgardia.* 1932;6(11):315–53. https://doi.org/10.3733/hilg.v06n11p315
5. White CR, Seymour RS. Mammalian basal metabolic rate is proportional to body mass 2/3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(7):4046–9. https://doi.org/10.1073/pnas.0436428100
6. White CR, Seymour RS. Allometric scaling of mammalian metabolism. *J Exp Biol.* 2005;208(Pt 9):1611–9. https://doi.org/10.1242/jeb.01501
7. Frasier CC. An explanation of the relationship between mass, metabolic rate and characteristic length for placental mammals. *Peer J.* 2015;3:e1228. https://doi.org/10.7717/peerj.1228
8. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(4):219–44. PMID: 4957125
9. Schein PS, Davis RD, Carter S, Newman J, Schein DR, Rall DP. The evaluation of anticancer drugs in dogs and monkeys for the prediction of qualitative toxicities in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1970;11(1):3–40. https://doi.org/10.1002/cpt19701113
10. Blanchard OL, Smoliga JM. Translating dosages from animal models to human clinical trials — revisiting body surface area scaling. *FASEB J.* 2015;29(5):1629–34. https://doi.org/10.1096/fj.14-269043
11. al-Kahtani MA, Zuleta C, Caviedes-Vidal E, Garland T Jr. Kidney mass and relative medullary thickness of rodents in relation to habitat, body size, and phylogeny. *Physiol Biochem Zool.* 2004;77(3):346–65. https://doi.org/10.1086/420941
12. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008;22(3):659–61. https://doi.org/10.1096/fj.07-9574LSF
13. Attarwala H. TGN1412: from discovery to disaster. *J Young Pharm.* 2010;2(3):332–6. https://doi.org/10.4103/0975-1483.66810
14. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltsis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355(10):1018–28. https://doi.org/10.1056/NEJMoa063842
15. Klebovich I, Kanerva H, Bojti E, Urtti A, Drabant S. Comparative pharmacokinetics of deramciclane in rat, dog, rabbit and man after the administration of a single oral dose of 3 mg/kg. *Pharm Pharmacol Commun.* 1998;(4):129–36.
16. Yu RZ, Kim TW, Hong A, Watanabe TA, Gaus HJ, Geary RS. Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(3):460–8. https://doi.org/10.1124/dmd.106.012401
17. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer.* 2002;86(8):1297–302. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600139
18. Lin JH. Applications and limitations of interspecies scaling and in vitro extrapolation in pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos.* 1998;26(12):1202–12.
19. Mahmood I, Balian JD. The pharmacokinetic principles behind scaling from preclinical results to phase I protocols. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36(1):1–11. https://doi.org/10.2165/00003088-199936010-00001
20. Srinivas NR, Ahlawat P. Prediction of human pharmacokinetic parameters using animal data and principles of allometry. A case using bicifadine, a non-narcotic analgesic, as an example. *Arzneimittelforschung.* 2009;59(12):625–30. https://doi.org/10.1055/s-0031-1296450
21. Rescigno A. Compartmental analysis and its manifold applications to pharmacokinetics. *AAPS J.* 2010;12(1):61–72. https://doi.org/10.1208/s12248-009-9160-x
22. Khalil F, Laer S. Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:907461. https://doi.org/10.1155/2011/907461
23. Atkinson AJ Jr, Smith BP. Models of physiology and physiologically based models in clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(1):3–6. https://doi.org/10.1038/clpt.2012.67

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шекунова Елена Васильевна, канд. биол. наук. *Elena V. Shekunova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-2689-6891
Ковалева Мария Александровна, канд. биол. наук. *Maria A. Kovaleva*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-0740-9357
Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук. *Marina N. Makarova*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-3176-6386
Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук, проф. *Valery G. Makarov*. Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-2447-7888

Статья поступила 24.07.2019
После доработки 30.09.2019
Принята к печати 20.01.2020

Article was received 24 July 2019
Revised 30 September 2019
Accepted for publication 20 January 2020

УДК 615.07:615.322
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-29-40

CC BY 4.0

Сравнительный анализ номенклатуры лекарственного растительного сырья, используемого в отечественной и мировой фармакопейной практике

Л. Н. Фролова*, Е. Л. Ковалева, Е. И. Саканян, В. Ю. Кутейников, В. В. Шелестова, М. А. Черемисина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Изучение номенклатуры официнального лекарственного растительного сырья и производящих растений важно для поиска возможных путей расширения существующей сырьевой базы для производства лекарственных растительных препаратов. Проведен сравнительный анализ материалов Государственной фармакопеи Российской Федерации, национальных фармакопей государств — членов Евразийского экономического союза, ведущих зарубежных фармакопей по лекарственному растительному сырью и производящим лекарственным растениям, используемым морфологическим группам лекарственного растительного сырья, соотношению культивируемых и дикорастущих лекарственных растений. В историческом аспекте описаны изменения номенклатуры лекарственного растительного сырья, включавшегося в российские фармакопеи. Анализ Государственного реестра лекарственных средств позволил выявить наиболее часто используемые морфологические группы лекарственного растительного сырья, применяемого для производства лекарственных растительных препаратов в Российской Федерации. Приведены сведения о крупнейших российских производителях лекарственных растительных препаратов, сохраняющих традиции отечественной фармации и разрабатывающих новые лекарственные формы. Определены направления совершенствования процедуры стандартизации лекарственного растительного сырья с использованием современных методов анализа для характеристики биологически активных веществ. Проведенный анализ показал возможные пути расширения сырьевой базы лекарственных растений: использование видов, близких к официнальным, увеличение числа используемых морфологических групп сырья за счет комплексного использования заготавливаемых растений, включение растений неофицинальных видов, имеющих многолетнюю историю применения в традиционной медицине, в число официнальных в Российской Федерации.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье; лекарственный растительный препарат; лекарственные растения; сборы лекарственные; Государственная фармакопея Российской Федерации; Государственная фармакопея Республики Беларусь; Государственная фармакопея Республики Казахстан; Европейская фармакопея; Британская фармакопея; Фармакопея США

Для цитирования: Фролова ЛН, Ковалева ЕЛ, Саканян ЕИ, Кутейников ВЮ, Шелестова ВВ, Черемисина МА. Сравнительный анализ номенклатуры лекарственного растительного сырья, используемого в отечественной и мировой фармакопейной практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):29–40. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-29-40

***Контактное лицо:** Фролова Лариса Николаевна; Frolova@expmed.ru

Comparison of the Nomenclatures of Herbal Substances Used in the Russian and Foreign Pharmacopoeial Texts

L. N. Frolova*, E. L. Kovaleva, E. I. Sakanyan, V. Yu. Kuteynikov, V. V. Shelestova, M. A. Cheremisina

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The study of the nomenclature of officinal herbal substances and medicinal plants is important for finding potential ways of expanding the existing range of raw materials used in the production of herbal medicinal products. The authors compared the standards included into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, national pharmacopoeias of the Member States of the Eurasian Economic Union, and the world's leading pharmacopoeias with a focus on herbal substances, medicinal plants, morphological groups of herbal substances, and the proportion of cultivated medicinal plants versus wild medicinal plants. The paper describes historical changes in the nomenclature of herbal substances included in various editions of the Russian Pharmacopoeia. The analysis of the State Register of Medicinal Products revealed the most common morphological groups of herbal substances used in Russia for the production of herbal medicinal products. The paper provides information about the largest Russian manufacturers of herbal medicinal products that preserve national traditions and develop new dosage forms. It outlines ways of improving standardisation of herbal substances using current test methods for characterisation of biologically active substances. The analysis helped to identify potential ways of expanding the range of herbal raw materials: the use of botanical species closely related to officinal ones, increasing the number of morphological groups of substances by integrated use of harvested plants, the inclusion of non-officinal botanical species that have a long history of use in the traditional medicine into the Russian list of officinal species.

Key words: herbal substances; herbal medicinal product; medicinal plants; medicinal herb mixtures; State Pharmacopoeia of the Russian Federation; State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus; State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan; European Pharmacopoeia; British Pharmacopoeia; United States Pharmacopoeia

For citation: Frolova LN, Kovaleva EL, Sakanyan EI, Kuteynikov VYu, Shelestova VV, Cheremisina MA. Comparison of the nomenclatures of herbal substances used in the Russian and foreign pharmacopoeial texts. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2020;10(1):29–40. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-29-40
***Corresponding author:** Larisa N. Frolova; Frolova@expmed.ru

Внимание научных и медицинских работников к лекарственным растениям как источнику эффективных и безопасных лекарственных средств не уменьшается, несмотря на большие успехи в создании синтетических химических и биотехнологических лекарственных препаратов. Это обусловлено особенностями лекарственных средств растительного происхождения: относительно широкий спектр фармакологической активности, высокая эффективность на начальных стадиях болезни и при хронических заболеваниях, гармонизирующее воздействие на все органы и системы организма, относительно невысокая стоимость по сравнению с синтетическими и биологическими препаратами, возможность приготовления конечной лекарственной формы в виде водного извлечения в домашних условиях и некоторые другие[1].

Цель работы — анализ номенклатуры лекарственных растительных препаратов и используемых для их получения лекарственных растений.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1) изучить современную номенклатуру отечественного официнального лекарственного растительного сырья и производящих растений;

2) провести сравнительный анализ лекарственного растительного сырья и производящих растений, входящих в ведущие зарубежные фармакопеи: Европейскую фармакопею[2], Британскую фармакопею[3], Фармакопею США[4];

3) выполнить сравнительный анализ номенклатуры лекарственного растительного сырья и производящих растений, входящих в национальные фармакопеи государств-членов Евразийского экономического союза: Государственную фармакопею Республики Беларусь[5], Государственную фармакопею Республики Казахстан[6];

4) провести анализ отечественных и зарубежных видов лекарственного растительного сырья в сравнительном аспекте;

5) оценить номенклатуру лекарственных растительных препаратов, включенных в Государственный реестр лекарственных средств.

В работе использовали информационно-аналитический метод исследования. Материалами для исследования служили Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС) и официальные документы, определяющие номенклатуру и требования к качеству лекарственных средств:

- Государственная фармакопея СССР X изд. (ГФ X) и XI изд. (ГФ XI), Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. (ГФ РФ XIII) и XIV изд. (ГФ РФ XIV);

- национальные фармакопеи государств-членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС): Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ), Государственная фармакопея Республики Казахстан (ГФ РК);

- ведущие зарубежные фармакопеи: Европейская фармакопея, Британская фармакопея, Фармакопея США.

Методологическую и теоретическую основу исследования составляли законодательные акты в области обращения лекарственных средств, труды ведущих российских ученых в области стандартизация лекарственного растительного сырья.

Результаты анализа представлены в виде абсолютных (число) и относительных (доля в %) показателей.

Основные изучаемые группы: лекарственные растения (ЛР), лекарственное растительное сырье (ЛРС), лекарственные растительные препараты (ЛРП).

Понятийный аппарат в сфере обращения лекарственных средств растительного происхождения можно условно разделить на две группы. Первая — термины, закрепленные Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Государственной фармакопеей Российской Федерации, вторая — термины, используемые при обращении лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС)[7].

Согласно Федеральному закону[8] и ГФ РФ XIV[9] под термином «лекарственное растительное сырье»

[1] Гомеопатия и фитотерапия в лечении сердечно-сосудистых болезней. Т. 1. М.: Мосгорпечать; 1997.
[2] European Pharmacopoeia 9.6.
[3] British Pharmacopoeia. V. 4. London; 2018.
[4] United States Pharmacopeia USP 41-NF 36.
[5] Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. Т. 2. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2016.
[6] Государственная фармакопея Республики Казахстан. Астана: Жибек жолы; 2015.
[7] Информационный справочник понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Pages/pharm_glossary_new.aspx
[8] Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
[9] Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1–4. М.; 2018.

понимаются «свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями — производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». В соответствии с информационным справочником понятий ЕАЭС ЛРС — это «свежие или высушенные растения, водоросли, грибы или лишайники либо их части, цельные или измельченные, используемые для производства лекарственных средств»[10].

ЛРП — «это лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке»[11].

При обращении лекарственных средств в рамках ЕАЭС под термином ЛРП понимается «лекарственный препарат, содержащий в качестве активных компонентов исключительно лекарственное растительное сырье и (или) препараты на его основе»[12]. К ЛРП относятся сборы, представляющие собой «смеси двух и более видов лекарственного растительного сырья различных способов переработки, возможно с добавлением субстанций минерального, синтетического, растительного и животного происхождения»[13].

Вещества или группы веществ, выделенные из ЛРС в чистом виде, химическое строение которых установлено, не относятся к ЛРП.

В ГФ РФ XIII было впервые введено понятие «фармацевтической субстанции растительного происхождения» — это «стандартизованное лекарственное растительное сырье, а также вещество/вещества растительного происхождения и/или их комбинации, продукты первичного и вторичного синтеза растений, в том числе полученные из культуры клеток, суммы биологически активных веществ растений, продукты, полученные путем экстракции, перегонки, ферментации или другим способом переработки лекарственного растительного сырья, и применяемые для профилактики и лечения заболеваний»[14].

В понятийном аппарате ЕАЭС под растительной фармацевтической субстанцией понимается «субстанция, получаемая после обработки растительного сырья с помощью таких методов, как экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование и ферментация. К таким субстанциям относятся мелкоизмельченное или порошкообразное растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные вытяжки»[15]. Понятие «фармацевтическая субстанция растительного происхождения» отсутствует в Федеральном законе Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

На территории России произрастает более 21 000 видов низших и высших растений, из них более чем для 3000 имеются сведения о химическом составе[16], однако не все эти виды растений являются официнальными [1]. Поэтому нам представлялось целесообразным изучить современную номенклатуру официнального ЛРС и производящих растений, применяемых в России, государствах — членах ЕАЭС[17] и описанных в ведущих зарубежных фармакопеях[18].

ЛР занимали важное место во всех изданиях отечественной фармакопеи, однако их состав и количество значительно менялись. В первых десяти изданиях было описано 435 видов ЛР, относящихся к 96 семействам [2].

Наибольшее количество ЛР было описано в фармакопее I издания — 256 видов. В дальнейшем число видов ЛР уменьшается, и в ГФ X их количество составляет лишь 83 [2]. Такая отрицательная динамика объясняется развитием химии, в частности химии синтеза лекарственных веществ, что сопровождается разработкой высокоэффективных синтетических препаратов, заменяющих лекарственные средства природного происхождения.

Из 508 видов ЛР, включенных в четырнадцать изданий отечественной фармакопеи, только 37 видов ЛР были включены в издания с I по X [2] и только 10 видов — во все 14 изданий, то есть разрешены к медицинскому применению более 150 лет (табл. 1).

В ГФ X было включено 45 фармакопейных статей на ЛРС [2]. Наибольшее количество видов ЛРС представлено морфологической группой листья — 22%. Далее в порядке убывания идут плоды и семена — 14%, подземные органы — 13%, травы — 12%, цветки — 11% и кора — 5% (табл. 2).

[10] Информационный справочник понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Pages/pharm_glossary_new.aspx
[11] Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
[12] Информационный справочник понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Pages/pharm_glossary_new.aspx
[13] Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1–4. М.; 2018.
[14] Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1–3. М.; 2015.
[15] Информационный справочник понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Pages/pharm_glossary_new.aspx
[16] Буданцев АЛ, Лесиовская ЕЕ, ред. Дикорастущие полезные растения России. СПб: СПХФА; 2001.
[17] Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. Т. 2. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2016.
Государственная фармакопея Республики Казахстан. Астана: Жибек жолы; 2015.
[18] European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: EDQM; 2018.
British Pharmacopoeia. V. 4. London; 2018.
United States Pharmacopeia USP 41-NF 36.

Таблица 1. Производящие растения и лекарственное растительное сырье, включенные в отечественные фармакопеи с I по XIV издание

Table 1. Medicinal plants and herbal substances included in the Russian Pharmacopoeia (editions 1–14)

Латинское наименование растения Latin name of the plant	**Русское и английское наименование растения** Russian and English name of the plant	**Морфологическая группа сырья** Morphological group of the plant material
Althaea officinalis L.	**Алтей лекарственный** Marshmallow	**Корни** Root
Cassia acutifolia Del. (*Cassia senna* L.)	**Кассия остролистная (сенна)** Alexandrian senna	**Листья** Leaf
Frangula alnus Mill. (*Rhamnus frangula* L.)	**Крушина ольховидная (крушина ломкая)** Frangula	**Кора** Bark
Juniperus communis L.	**Можжевельник обыкновенный** Juniper	**Плоды** Berry
Matricaria recutita L. (*Matricaria chamomilla* L., *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert)	**Ромашка аптечная** Chamomile	**Цветки** Flower
Mentha piperita L.	**Мята перечная** Peppermint	**Листья** Leaf
Pinus silvestris L.	**Сосна обыкновенная (Сосна лесная)** Scotch pine	**Почки** Bud
Salvia officinalis L.	**Шалфей лекарственный** Sage	**Листья** Leaf
Tilia cordata Mill.	**Липа сердцевидная** Lime	**Цветки** Flower
Valeriana officinalis L.s.l.	**Валериана лекарственная** Valerian	**Корневища с корнями** Rhizome and root

По сравнению с ГФ X в ГФ XI наблюдается увеличение числа видов ЛРС: включено 83 частные статьи на 88 видов ЛРС определенных морфологических групп[19]. Несоответствие между числом фармакопейных статей и числом видов ЛРС объясняется тем, что одна статья посвящена стандартизации трех морфологических групп ЛРС ландыша (цветков, травы и листьев) и одна — двум морфологическим группам ЛРС полыни горькой (травы и листьев) [3].

Наибольшее количество видов ЛРС в ГФ XI представлено морфологической группой плоды — 25%. Далее в порядке убывания идут: травы — 19%, цветки — 17%, листья — 14%, подземные органы — 12%, семена — 4%, кора — 3%, а также почки, слоевища и соплодия — по 1%.

ГФ РФ XII фармакопейные статьи на ЛРС не содержит[20].

В ГФ РФ XIII количество фармакопейных статей на ЛРС меньше, чем в ГФ XI: 55 частных статей на 57 видов ЛРС (одна статья посвящена стандартизации трех морфологических групп ЛРС ландыша: цветков, травы и листьев). Однако ГФ РФ XIII содержит фармакопейные статьи на виды ЛРС, не вошедшие в ГФ XI. Например, в ГФ РФ XIII включена фармакопейная статья на кориандра посевного плоды и солодки корни, которые содержались в ГФ IX и ГФ X соответственно и не были включены в ГФ XI [3].

ГФ РФ XIII содержит фармакопейные статьи на новые виды лекарственного растительного сырья, используемые в фармацевтическом производстве, — аронии черноплодной сухие плоды, гинкго двулопастного листья, тополя почки, донника траву [3].

В процентном соотношении преобладает морфологическая группа трава — 26%. Далее: подземные органы — 19%, листья составляют 17%, цветки — 13%, плоды и почки по 10%, кора — 3%, семена и соплодия по 1% (табл. 2).

ГФ РФ XIV объединила статьи по всем видам ЛРС отечественной фармакопеи X–XIII изданий и содержит 107 фармакопейных статей на 109 видов ЛРС, заготавливаемого от 166 производящих растений. Преобладающими морфологическими группами по-прежнему являются трава — 20% и плоды — 18%; листья и цветки составляют по 13%.

Таким образом, в трех отечественных фармакопеях XI, XIII и XIV изданий лидирующей морфологической группой является трава. Далее в порядке убывания идут в ГФ XI — листья, в ГФ РФ XIII — подземные органы и в ГФ XI — плоды.

В отечественной фармакопее с I по X издание были представлены ЛР из 96 семейств. Наибольшее число видов относятся к семейству *Fabaceae* (*Leguminosae*) — 46 видов. Значительное число видов фармакопейных растений являлось представителями

[19] Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. XI изд. Вып. 2. М.: Медицина; 1990.
[20] Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд. Ч. 1. М.; 2008.

Таблица 2. Морфологические группы лекарственного растительного сырья, включенные в отечественную фармакопею X, XI, XIII, XIV изданий

Table 2. Morphological groups of herbal substances included in the Russian Pharmacopoeia (editions 10, 11, 13, and 14)

Морфологическая группа лекарственного растительного сырья Morphological group of the herbal substance	**Количество видов лекарственного растительного сырья, %** Number of herbal substances, %			
	ГФ X Ph. Rus. 10	**ГФ XI** Ph. Rus. 11	**ГФ РФ XIII** Ph. Rus. 13	**ГФ РФ XIV** Ph. Rus. 14
Трава Herb	12	19	26	20
Листья Leaf	22	14	17	13
Цветки Flower	11	17	13	13
Кора Bark	5	3	3	2
Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы Root, rhizome, bulb, tuber, corm	13	12	19	15
Плоды Fruit	14	25	10	18
Семена Seed	14	4	1	7
Почки Bud	–	1	10	5
Побеги Shoot	–	–	–	1
Слоевища Thallus	–	1	–	1
Столбики с рыльцами Style	–	1	–	1
Шишки Cone	–	1	–	1
Соплодия Multiple fruit	–	1	1	2
Березовый гриб Shelf fungus	–	1	–	1
Другие виды сырья Other types of herbal substances	9	–	–	–

Примечание. ГФ X — Государственная фармакопея СССР X изд.; ГФ XI — Государственная фармакопея СССР XI изд.; ГФ XIII — Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд.; ГФ XIV — Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд.; «–» означает, что лекарственное растительное сырье данной группы не описано в фармакопее этого издания.
Note. Ph. Rus. 10—State Pharmacopoeia of the USSR, 10 ed.; Ph. Rus. 11—State Pharmacopoeia of the USSR, 11 ed.; Ph. Rus. 13—State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 13 ed.; Ph. Rus. 14—State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14 ed.; — the herbal substance group is not included in the Ph. Rus. edition.

следующих семейств: *Asteraceae* (*Compositae*) — 33 вида, *Rosaceae* — 30 видов, *Apiaceae* (*Umbelliferae*) — 21 вид, *Lamiaceae* — 19 видов, *Liliaceae* — 17 видов, *Euphorbiaceae* и *Orchidaceae* — 12 видов.

В ГФ XI качественный и количественный состав ЛР по соотношению «количество семейств — число производящих растений» значительно меняется. Фармакопейные статьи содержат описания ЛР, относящихся к 42 семействам. Наибольшее число видов ЛР относится к семействам *Rosaceae* — 31 вид, *Asteraceae* — 10 видов, *Lamiaceae* — 10 видов, *Polygonaceae* — 6 видов, *Apiaceae* (*Umbelliferae*) и *Ericaceae* — по 4 вида. Остальные 36 семейств представлены 1–3 видами ЛР.

В ГФ РФ XIII, в отличие от ГФ XI, номенклатура представлена производящими растениями, относящимися к 31 семейству. Преобладающим по количеству видов является семейство *Asteraceae* (12 видов).

В ГФ XIV описаны ЛР 49 семейств. Большинство производящих растений относится к семействам *Rosaceae* (22 вида) и *Asteraceae* (15 видов).

По источнику получения ЛРС можно отнести к следующим группам:

1) ЛРС, заготавливаемое от естественно произрастающих (дикорастущих) лекарственных растений;

2) ЛРС, заготавливаемое от культивируемых растений;

3) ЛРС, заготавливаемое как от дикорастущих, так и культивируемых растений;

4) ЛРС, получаемое путем выращивания культуры клеток и тканей лекарственных растений.

Из 435 видов ЛР, входивших в I–X издания отечественных фармакопей, 273 вида (63%) являлись отечественными, а 162 вида (37%) составляли импортируемые ЛР [2]. С годами число импортируемых видов снижалось. Так, в I издании фармакопеи их количество составляло 46% по отношению к общему числу фармакопейных видов, в VIII издании — 17%, в IX и X изданиях — около 10% [2]. В ГФ XI количество импортируемых видов еще уменьшается и составляет 0,8%. Это объясняется как развитием отечественного растениеводства, так и совершенствованием фармакогностических исследований по поиску равноценных заменителей импортного ЛРС.

Во все отечественные фармакопеи включены ЛР как отечественной флоры, так и не встречающиеся на территории России, но успешно культивирующиеся. Например, эрва шерстистая, тропическое растение родом из Юго-Восточной Азии (Индия, Цейлон), распространено в Саудовской Аравии, Южной Африке. Интродуцирована в 1977 г. в зоне влажных субтропиков Грузии посевом семян цейлонского происхождения. В настоящее время имеется успешный опыт ее культивирования в Краснодарском крае и Самарской области[21].

Из 273 видов отечественных производящих растений, входивших в фармакопеи I–X изданий, 55% заготавливалось от дикорастущих производящих ЛР, 36% составляло импортируемое ЛРС и 9% — ЛРС, заготавливаемое от дикорастущих и культивируемых ЛР [2]. Наибольшую долю дикорастущие ЛР составляли в ГФ XI — 76%. В ГФ РФ XIV количество используемых дикорастущих видов составляет 24%, а половина приходится на ЛР, заготавливаемые как от дикорастущих, так и от культивируемых растений.

Так, например, дикорастущий женьшень в настоящее время является редчайшим растением. В связи с интенсивной заготовкой его корней в XX веке, а также из-за вырубки лесов и лесных пожаров ареал женьшеня значительно сократился. Его заросли в Китае и Корее почти уничтожены. На территории Российской Федерации имеется ограниченный ареал лекарственного растения, который в основном сосредоточен в азиатской части страны. Поэтому основным источником лекарственного растительного сырья являются культивируемые растения [4].

Перспективным направлением в расширении сырьевой базы следует рассматривать культуру клеток и тканей ЛР, выращиваемых на питательных средах. В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете разработана и внедрена технология выращивания биомассы раувольфии змеиной — сырья для получения эффективного антиаритмического средства аймалина. Результаты исследований использованы для разработки фармакопейной статьи предприятия на фармацевтическую субстанцию промалин (ФСП 42-0166186701), лекарственную форму промалин таблетки, покрытые оболочкой (ФСП 42-0166186801), и промалин — стандартный образец, применяемый для анализа препаратов аймалина (ФС 42-0075-01)[22].

Ведутся исследования высокопродуктивного штамма суспензионной культуры клеток диоскореи дельтовидной[23] (*Dioscorea deltoidea* Wall. ex Griseb.) как возможного источника стероидных сапонинов и их агликона — диосгенина, из которого получают ряд стероидных препаратов [5].

Многие ЛР, входящие в отечественную фармакопею или входившие в ее издания с I по X, описаны в ведущих зарубежных фармакопеях, в национальных фармакопеях государств — членов ЕАЭС.

В настоящее время в Европейскую фармакопею включено 206 монографий на ЛРС[24].

В Британской фармакопее в разделе Herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products приведены частные монографии на 249 видов ЛРС, заготавливаемого от 273 видов производящих растений[25]. Такое большое количество видов ЛРС по сравнению с Европейской фармакопеей обусловлено тем, что Британская фармакопея не только дублирует монографии из Европейской фармакопеи, но и дополнительно включает свои собственные. Например, Британская фармакопея содержит монографии на дудник обыкновенный, корневище и корень (производящее растение *Archangelica officinalis* Hoffm.), ясень обыкновенный, листья (производящее растение *Fraxinus excelsior* L.), артишок испанский, листья (производящее растение *Cynara cardunculus* L.), отсутствующие в Европейской фармакопее.

В национальном формуляре Фармакопеи США монографии на ЛРС содержатся только в разделе Dietary supplements (67 монографий). Описан 91 вид производящих растений, используемых для получения как пищевых добавок, так и лекарственных препаратов[26].

[21] Куркин ВА. *Фармакогнозия*. Самара: Офорт; 2004.
[22] Каухова ИЕ. Теоретические и экспериментальные основы разработки эффективных ресурсосберегающих технологий лекарственных средств растительного происхождения: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. СПб.; 2007.
[23] Ханды МТ. Особенности образования стероидных гликозидов в культурах клеток *Dioscorea deltoidea, Tribulus terrestris* и *Trigonella foenum-graecum*: дис. ... канд. биол. наук. М.; 2016.
[24] European Pharmacopoeia 9.6.
[25] British Pharmacopoeia. V. 4. London; 2018.

Национальные фармакопеи имеются только в трех государствах ЕАЭС из пяти, входящих в союз, — в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан. В настоящее время ведется работа по подготовке фармакопеи ЕАЭС, которая будет определять уровень требований к качеству лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Союза.

Больше всего частных статей на ЛРС из национальных фармакопей стран ЕАЭС содержится в ГФ РБ — 143. Описано ЛРС, заготавливаемое от 194 видов производящих растений, из которых 26 используется для производства лекарственных средств и вспомогательных веществ. Например, для получения эфирного масла чайного дерева используются листья и верхние побеги *Melaleuca altemifolia* (Maiden & Betche) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller и других видов *Melaleuca,* для получения крахмала кукурузного используют зерна *Zea mays* L.[27]

ГФ РБ содержит как статьи, гармонизированные с Европейской фармакопеей, так и национальные монографии, составляющие 40% от общего числа статей на ЛРС, например на чабреца блошиного траву, сабельника болотного корневища с корнями, малины плоды и листья, лабазника вязолистного цветки, рудбекии шершавой цветки, фасоли створки[28].

Второе издание ГФ РК, вышедшее в 2015 г., включает 30 монографий на ЛРС. Монографии на некоторые виды ЛРС, характерные исключительно для флоры Казахстана, не содержатся ни в одной из изученных фармакопей. Это верблюжьей колючки трава (производящее растение *Alhagi kirghisorum* Schrenk) и кермека Гмелина трава (производящее растение *Limonium gmelinii* (Willd.) Kuntze)[29].

Сравнительный анализ ведущих зарубежных и отечественных фармакопей свидетельствует, что все ЛРС условно можно разделить на следующие группы:

1) ЛРС, описанное и в зарубежных фармакопеях, и в фармакопеях государств-членов ЕАЭС, и в отечественных фармакопеях I–XIV изданий;

2) ЛРС, заготавливаемое от одного и того же производящего растения, для которого в зарубежных и в отечественных фармакопеях указаны разные морфологические группы;

3) ЛРС, описанное и в зарубежных фармакопеях, и в отечественных фармакопеях, но для которых предусмотрено использование разных видов производящих растений;

4) ЛРС, описанное и в зарубежных фармакопеях, и в отечественных фармакопеях, но для которого предусмотрено использование разного количества видов производящих растений;

5) ЛРС, описанное в отечественных фармакопеях и не описанное в зарубежных фармакопеях;

6) ЛРС, описанное в зарубежных фармакопеях, не описанное в отечественной фармакопее XI–XIV изданий, но описанное в предыдущих изданиях отечественной фармакопеи.

В отдельную группу было выделено ЛРС, не описанное ни в зарубежных фармакопеях, ни в отечественных фармакопеях, но имеющее длительную история применения в традиционной медицине.

Первая группа является самой многочисленной и представлена более чем 600 видами ЛР. Такие ЛР, как валериана лекарственная, алтей лекарственный, крапива двудомная, включены в ведущие зарубежные фармакопеи и фармакопеи государств-членов ЕАЭС.

Ко второй группе относятся, например, календулы лекарственной цветки, описанные и в Европейской фармакопее, и в ГФ РФ XIV. Однако согласно Европейской фармакопее ЛРС являются краевые цветки без цветоложа, а по ГФ РФ XIV издания — цветочные корзинки. Европейская фармакопея допускает сбор цветков только махровых форм, по фармакопейной статье ГФ РФ XIV допускается использование цветочных корзинок как махровых, так и немахровых форм.

ГФ РФ XIV содержит фармакопейную статью на алтея корни. В то же время в Российской Федерации зарегистрированы лекарственные препараты отечественного производства, содержащие экстракт алтея лекарственного травы[30]. В Европейской фармакопее помимо статьи на корни имеется статья на алтея лекарственного листья. Подобная ситуация наблюдается и в случае с ЛРС эхинацеи пурпурной. Согласно ГФ РФ XIV морфологической группой сырья является трава; по Европейской фармакопее, помимо травы, официнальным видом сырья являются корни.

В ГФ РФ XIV описаны корни дикорастущего многолетнего травянистого растения одуванчика лекарственного. Согласно Британской фармакопее сырьем является смесь надземных и подземных частей одуванчика лекарственного.

К группе ЛР, которые приведены и в ведущих зарубежных фармакопеях, и в отечественных фармакопеях, но для которых описаны разные виды производящих растений, относятся, например, стальника полевого (пашенного) корни. В ГФ РФ XIV описаны корни культивируемого и дикорастущего многолетнего растения стальника полевого (пашенного). В Европейской фармакопее приведена монография на корни стальника другого вида — стальника колючего. Аналогичная ситуация с листьями эвкалипта:

[26] United States Pharmacopeia USP 41-NF 36.
[27] Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. Т. 2. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2016.
[28] Там же.
[29] Государственная фармакопея Республики Казахстан. Астана: Жибек жолы; 2015.
[30] Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru

в ГФ РФ XIV включена фармакопейная статья на листья культивируемого дерева эвкалипта прутовидного, в Европейской фармакопее описаны листья другого вида — эвкалипта шарикового.

В Европейской фармакопее описано ЛРС одного вида пустырника — пустырника сердечного, а согласно ГФ РФ XIV заготовка сырья кроме пустырника сердечного (пустырника обыкновенного) разрешена также от пустырника пятилопастного. В ГФ РФ XIV кроме зверобоя продырявленного, входящего в номенклатуру производящих лекарственных растений Европейской фармакопеи, представлен еще один вид зверобоя — зверобой пятнистый (зверобой четырехгранный).

Разное количество видов описано для ЛРС алтея корни. В соответствии с требованиями ГФ РФ XIV разрешено использование корней двух видов алтея — алтея лекарственного и алтея армянского. В Европейской фармакопее регламентируется качество очищенных или неочищенных корней только алтея лекарственного.

Для цветков липы в ГФ РФ XIV описаны два вида производящих растений — липа сердцевидная и липа широколистная. Европейская фармакопея регламентирует требования к качеству сырья трех видов производящих растений: липы сердцевидной, липы широколистной, липы обыкновенной.

В отечественной фармакопее описаны некоторые виды растений флоры России, не представленные в ведущих зарубежных фармакопеях. Например, мать-и-мачеха обыкновенная; различные виды рода лопух: лопух большой, лопух паутинистый (войлочный), лопух малый; синюха голубая, трутовик косой — чага (березовый гриб); калина обыкновенная и др.

Не менее интересную группу составляют ЛР, входящие в фармакопеи других стран, не включенные в отечественную фармакопею XIV издания, но включенные в предыдущие издания отечественной фармакопеи. Например, в настоящее время в России растения рода *Liquidambar* не являются фармакопейными, а ЛРС ликвидамбара и препараты на его основе не включены в Государственный реестр лекарственных средств. Однако ароматичная камедь, выделяемая ликвидамбаром восточным, входила в отечественную фармакопею IV–VII изданий под названием «бальзам стиракс жидкий» [2]. На сегодняшний день бальзам стиракс жидкий включен в Британскую фармакопею и национальный формуляр Фармакопеи США.

В 1813 г. в Никитский ботанический сад в Крыму был завезен розмарин лекарственный, культивируемый в настоящее время на полях Алуштинского эфиромасличного совхоз-завода. Розмарин лекарственный был включен в отечественную фармакопею с I по VIII издания [2], описан в Европейской фармакопее и Британской фармакопее. Розмарина лекарственного листья входят в состав комбинированного лекарственного препарата Канефрон® Н в лекарственных формах «таблетки, покрытые оболочкой» и «раствор для приема внутрь» (производитель «Бионорика СЕ», Германия). В состав препарата входят также любистока лекарственного корни, которые не включены в ГФ XIV и не являются официнальным ЛРС, однако входили в I издание отечественной фармакопеи и включены в Европейскую и Британскую фармакопеи. Отечественным аналогом Канефрон® Н является лекарственный препарат Фитофрон® в лекарственной форме таблетки, покрытые оболочкой (производитель ООО НПО «ФармВИЛАР», Россия). Еще одним подобным примером являются препараты Синупрет® (производитель «Бионорика СЕ», Германия) и его отечественный аналог ОРВИС® Рино (производитель ЗАО «Эвалар», Россия), которые содержат горечавки желтой корни, являвшиеся официнальным ЛРС в I–IX изданиях отечественной фармакопеи [4].

Значительный потенциал для изучения представляют ЛР, не входившие ни в одно из изданий отечественных фармакопей, ни в фармакопеи зарубежных стран, однако имеющие длительную историю применения в официнальной медицинской практике. К таким ЛР относится, например, облепиха крушиновидная. Облепихи крушиновидной плоды используются для получения жирного масла, применяемого самостоятельно как лекарственный препарат, активизирующий обмен веществ в тканях, улучшающий трофику и стимулирующий процесс регенерации, а также как фармацевтическая субстанция для получения суппозиториев. Листья облепихи крушиновидной используются для получения экстракта сухого, применяемого для производства отечественного лекарственного препарата Гипорамин®, обладающего противовирусной активностью в отношении различных штаммов вирусов гриппа А и В, аденовирусов, вирусов простого герпеса.

ГФ РФ XIV и Европейская фармакопея имеют различия в подходах к стандартизации ЛРС, в том числе к выбору анализируемых групп биологически активных веществ. Это обусловлено многообразием химической природы биологически активных соединений и сложностью химического состава ЛРС, из-за чего не всегда однозначно можно трактовать вклад тех или иных биологически активных веществ в фармакологическую активность. Так, например, противовоспалительное действие лекарственных препаратов, полученных из зверобоя травы, объясняют содержанием в сырье флавоноидов. По ГФ РФ XIV качество ЛРС зверобоя оценивается методом дифференциальной спектрофотометрии по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на рутин. По Европейской фармакопее для этого сырья предусмотрен метод прямой спектрофотометрический оценки содержания суммы антраценпроизводных

в пересчете на гиперицин, которые обусловливают антидепрессантное действие лекарственных препаратов на основе травы зверобоя. По мнению ряда отечественных ученых, стандартизацию зверобоя травы целесообразно проводить по двум группам биологически активных веществ — флавоноидам и антраценпроизводным [6, 7].

Подходы Европейской фармакопеи и ГФ РФ XIV к количественному определению близких групп биологически активных веществ также различны. В соответствии с требованиями Европейской фармакопеи используются унифицированные методы количественного определения близких классов биологически активных веществ в разных видах ЛРС. Так, например, для определения флавоноидов используют две спектрофотометрические методики. Первая из них основана на реакции комплексообразования продуктов кислотного гидролиза с алюминия хлоридом в среде метанол–этилацетат–кислота уксусная и расчете содержания флавоноидов в пересчете на гиперозид (монографии на календулы цветки, бузины цветки, березы листья и др.). Другая методика основана на спектрофотометрическом определении гликозидов флавоноидов после реакции с борно-щавелевым реактивом в муравьиной кислоте и расчете содержания флавоноидов в пересчете на гиперозид (монография на боярышника листья и цветки) или витексин (монография на пассифлоры траву).

Подавляющее большинство монографий Европейской фармакопеи на ЛРС содержит одну или несколько специфических методик количественного определения биологически активных веществ, наиболее характерных для конкретного вида ЛРС, при этом используются современные методы анализа, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография. По требованиям ГФ РФ XIV, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для идентификации и количественного определения предусмотрен только для шести видов ЛРС: донника травы, родиолы розовой корневищ и корней, элеутерококка колючего корневищ и корней, рапонтикума сафлоровидного корневищ с корнями, лимонника китайского плодов и семян. Для идентификации биологически активных веществ трех видов эфиромасличного ЛРС в ГФ РФ XIV используется метод газовой хроматографии: для аниса обыкновенного плодов, тмина обыкновенного плодов, фенхеля обыкновенного плодов.

В настоящее время для отечественной фармакопеи ведется разработка общих фармакопейных статей по оценке качества ЛРС в зависимости от групповой принадлежности биологически активных веществ, содержащихся в производящем растении.

Важнейшим ресурсом для формирования единого информационного пространства в области фармации является Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС), в котором содержатся сведения о торговом и международном непатентованном наименовании, производителе, лекарственной форме, дозировке, фасовке, упаковке, условиях хранения и сроке годности для лекарственных средств как с действующими, так и замененными, истекшими и аннулированными регистрационными удостоверениями [8].

Установлено, что в ГРЛС в Российской Федерации включены ЛРП из 59 видов производящих растений. Для получения ЛРП используется ЛРС различных морфологических групп (табл. 3).

Из данных таблицы 3 следует, что наиболее часто встречающимися морфологическими группами являются трава (37%) и листья (23%), остальные морфологические группы используются значительно реже.

Среди форм выпуска преобладают пачки (65%). Фильтр-пакеты составляют 35% от всей фасованной продукции.

Самыми распространенными ЛРП в форме выпуска «измельченное сырье, фасованное в пачки» являются следующие.

1. В морфологической группе «трава» — зверобоя трава (9%); спорыша трава, череды трехраздельной трава и чистотела трава (по 8%).

2. В морфологической группе «листья» — сенны листья, крапивы двудомной листья, эвкалипта прутовидного листья (по 12%).

3. В морфологической группе «корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы» — девясила высокого корневища и корни (26%), солодки корни и валерианы корневища с корнями (по 23%).

4. В морфологической группе «цветки» — ромашки аптечной цветки (32%), липы цветки (21%).

5. В морфологической группе «плоды» — боярышника плоды и шиповника плоды (по 18%), укропа пахучего плоды (16%).

6. Из морфологических групп «почки», «кора», «семена» каждая представлена двумя видами ЛРС: березы почки (62%) и сосны обыкновенной почки (38%), дуба кора (65%) и крушины ольховидной кора (35%), льна посевного семена (77%) и тыквы обыкновенной семена (23%).

7. Самая немногочисленная группа представлена кукурузы столбиками с рыльцами — 8 ЛРП и ламинарии слоевищами — 4 ЛРП.

Среди ЛРП в форме выпуска «порошок, фасованный в фильтр-пакеты» наиболее распространенными являются следующие препараты.

1. В морфологической группе «трава» — зверобоя трава и череды трехраздельной трава (по 12%), сушеницы обыкновенной трава (9%), душицы обыкновенной трава, мелиссы трава, пустырника трава и чистотела большого трава (по 8%).

2. В морфологической группе «листья» — мяты перечной листья (18%), сенны листья (13%),

Таблица 3. Распределение фасованной продукции* по морфологическим группам лекарственного растительного сырья (ЛРС)

Table 3. Distribution of packaged products* by morphological groups of herbal substances

Морфологическая группа сырья Morphological group of the herbal substances	**Количество препаратов** Number of products		
	общее, % total, %	**измельченное, цельное ЛРС, %** fragmented, whole parts of a plant, %	**порошок, %** powder, %
Травы Herb	37	22	14,5
Листья Leaf	23	13	10
Цветки Flower	10	7	3,5
Плоды Fruit	8,5	8,5	–
Семена Seed	2	2	–
Почки Bud	2	2	–
Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы Root, rhizome, bulb, tuber, corm	10	7	3,5
Кора Bark	5	3	2
Рыльца Style	1,5	1,5	–
Слоевища Thallus	1	1	–
Итого: Total:	**100 (541 наименование)** 100 (541 products)	**67 (363 наименования)** 67 (363 products)	**33 (178 наименований)** 33 (178 products)

Примечание. «–» означает отсутствие препаратов в данной группе сырья.
* По данным Государственного реестра лекарственных средств.
Note. — no products in this group.
* According to the State Register of Medicinal Products.

крапивы двудомной листья и шалфея лекарственного листья (по 13%).

3. В морфологической группе «корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы» — валерианы корневища с корнями (47%), девясила высокого корневища и корни (41%).

4. В морфологической группе «цветки» — ромашки аптечной цветки (29%), липы цветки и пижмы обыкновенной цветки (по 24%).

5. Каждая из морфологических групп «плоды» и «кора» представлена двумя видами ЛРП — боярышника плоды и шиповника плоды, дуба кора и крушины ольховидной кора.

Традиционными ЛРП являются сборы. Доказано, что они более эффективны, чем отдельные виды ЛРС, что обусловлено синергическим влиянием биологически активных веществ: гликозидов, дубильных веществ, горечей, слизей, органических кислот, эфирных масел и др. Среди ЛРП сборы составляют 21%.

ЛРП в форме выпуска «сбор измельченный» по числу зарегистрированных наименований можно расположить следующим образом: Желудочный № 3 (9%), Успокоительный № 3 (7%); Грудной № 1, Грудной № 2 и Желчегонный № 2 (6%). Сборы Слабительный № 1, Арфазетин-Э, Желчегонный № 3, Витаминный № 2 и Противогеморроидальный составляют 5%; сборы Успокоительный № 2, Урологический, Грудной № 4 и Грудной № 3 — 4%; Отхаркивающий — 2%.

Остальные сборы: Мочегонный № 2, Фитогепатол® № 3 и Фитогепатол® № 2, Фитонефрол®, Фитогастрол®, Фитоседан® № 3, Проктофитол®, Элекасол®, Фитантис®, Фитодиарин®, Гипертонплант, Арфазетин-ЭК, Элакосепт®, Седативный № 2, Эвкаром, Ингафитол® № 1 и Ингафитол® № 2, Желудочно-кишечный составляют 1% в ассортименте ЛРП.

Среди зарегистрированных наименований ЛРП в форме выпуска «сбор-порошок» чаще всего встречаются: Грудной № 4 (9%), Арфазетин-Э (9%), Желчегонный № 3 (8%), Успокоительный № 3 (6%), Желудочный № 3 (6%).

В настоящее время в ГФ РФ XIV отсутствуют статьи на ЛРП в виде сборов, однако в скором времени

планируется введение в действие ряда фармакопейных статей на такие лекарственные препараты. В ведущих зарубежных фармакопеях и фармакопеях государств — членов ЕАЭС лекарственные препараты в виде сборов также отсутствуют. В Европейской и Британской фармакопеях имеется общая монография на «Растительный чай», который по характеристикам близок к расфасованному ЛРС и сборам, предназначенным для приготовления водных извлечений для внутреннего применения. В ГФ РБ имеется общая фармакопейная статья на сборы.

Согласно данным ГРЛС в Российской Федерации зарегистрировано 157 производителей лекарственных препаратов из ЛРС. Из них только 6% занимаются производством ЛРП.

Крупнейшими производителями ЛРП, сохраняющими традиции отечественной фармации и совершенствующими выпускаемые лекарственные формы, являются: АО «Красногорсклексредства» (г. Красногорск), ООО Фирма «Здоровье» (Московская обл., пос. Нахабино), ООО «Лек С+» (г. Химки), ЗАО «СТ.-Медифарм» (г. Москва), ООО «ПКФ «Фитофарм» (г. Анапа), ООО фирма «Фито-Бот» (Карачаево-Черкесская Республика).

Наибольшее количество производителей (64%) осуществляет производство лекарственных препаратов из ЛРС в форме выпуска «измельченное сырье, фасованное в пачки», что объясняется низкими затратами на фасовку и приобретение оборудования для сушки и измельчения сырья.

ЛРП в фильтр-пакетах выпускает 9% производителей. Остальные производители, такие как АО «Фармцентр ВИЛАР», АО «Фармстандарт», ООО «Гиппократ», ЗАО «ВИФИТЕХ», ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко», ОАО «Дальхимфарм», ЗАО «Эвалар», ЗАО «Алтайвитамины», специализируются на выпуске фармацевтических субстанций из ЛРС, экстракционных (экстракты, настойки) и комбинированных лекарственных препаратов (таблетки, капсулы твердые, пластыри, сиропы, суппозитории, мази, гели).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из 508 видов ЛР, включенных в четырнадцать изданий отечественной фармакопеи, только 10 видов входили во все 14 изданий, т.е. разрешены к медицинскому применению более 150 лет.

ГФ РФ XIV содержит 107 фармакопейных статей на 166 видов производящих растений. Однако для производства ЛРП используются только 59 видов ЛР.

По данным ГРЛС ассортимент ЛРП насчитывает 684 наименования, из которых 445 наименований сборов и сырья представлено в форме выпуска «измельченное сырье» или «сбор» и 239 — «порошок».

Сырьевая база для получения ЛРП в Российской Федерации представлена ЛРС, заготавливаемым как от дикорастущих, так и от культивируемых видов ЛР. В ведущих зарубежных фармакопеях и фармакопеях государств-членов ЕАЭС сырьевая база не указана.

Изучена номенклатура лекарственного растительного сырья и производящих растений, входящих в зарубежные фармакопеи: Европейскую фармакопею, Британскую фармакопею, Фармакопею США.

Показано, что наибольшее количество монографий на ЛРС приведено в Британской фармакопее — 249 видов ЛРС, заготавливаемого от более чем 273 видов производящих растений.

Изучена номенклатура лекарственного растительного сырья и производящих растений, входящих в национальные фармакопеи государств-членов Евразийского экономического союза: Государственную фармакопею Республики Беларусь, Государственную фармакопею Республики Казахстан.

Показано, что наибольшее количество монографий на ЛРС содержится в Государственной фармакопее Республики Беларусь — 143 монографии на ЛРС, которое заготавливается от 194 видов производящих растений. Наибольшее количество видов ЛРС в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. и в Государственной фармакопее Республики Беларусь представлено морфологической группой «трава».

Проведенный анализ показал возможные пути расширения сырьевой базы ЛР. Одним из направлений увеличения ассортимента ЛРП может служить использование видов, близких к официнальным, имеющих достаточную сырьевую базу.

Еще одним возможным путем расширения сырьевой базы является комплексное использование ЛРС, что наиболее актуально при заготовке подземных органов.

Расширение отечественной номенклатуры ЛРП возможно также за счет включения в число официнальных в Российской Федерации растений неофициальных видов, имеющих многолетнюю историю применения в традиционной медицине.

Ассортимент ЛРС, имеющего длительную историю применения в отечественной народной медицине и включавшегося в ранние издания отечественной фармакопеи, в современной официнальной медицинской практике используется не в полной мере.

При создании отечественных стандартов качества для ЛРС и ЛРП, предназначенных, прежде всего, для включения в Государственную фармакопею Российской Федерации, необходима разработка современных методов анализа, позволяющих в полной мере оценить не только все разнообразие химического состава ЛРС, но и выявить доминирующие и диагностически значимые группы биологически активных веществ, что особенно актуально для контроля качества близкородственных видов ЛРС.

Вклад авторов. Л. Н. Фролова — сбор данных, анализ и интерпретация результатов работы, написание, редактирование текста; **Е. Л. Ковалева** — идея, планирование исследования, ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи, консультация по вопросам проведения отдельных этапов аналитических работ, интерпретация результатов исследования; **Е. И. Саканян** — консультация по вопросам проведения отдельных этапов аналитических работ; **В. Ю. Кутейников** — сбор данных; **В. В. Шелестова** — сбор данных, анализ и интерпретация результатов работы; **М. А. Черемисина** — сбор данных.

Authors' contributions. Larisa N. Frolova—data collection, analysis and interpretation of study findings, writing and editing of the text; **Elena L. Kovaleva**—idea, planning of the study, overall responsibility for all aspects of the study, examination and handling of questions related to the accuracy and integrity of all parts of the paper, consultation on the implementation of individual stages of experimental work, interpretation of study results; **Elena I. Sakanyan**—consultation on the implementation of individual stages of analytical work; **Vladislav Yu. Kuteynikov**—data collection; **Valentina V. Shelestova**—data collection, analysis and interpretation of study findings; **Maria A. Cheremisina**—data collection.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Черепанов СК. *Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР)*. СПб.: Мир и семья-95; 1995. [Cherepanov SK. *Vascular plants of Russia and adjacent states (the former USSR)*. Saint Petersburg: Mir i sem'ya-95; 1995 (In Russ.)]
2. Шретер ГК. *Лекарственные растения и растительное сырье, включенные в отечественные фармакопеи*. М.: Медицина; 1972. [Shreter GK. *Medicinal plants and herbal substances, included in domestic pharmacopoeias*. Moscow: Meditsina; 1972 (In Russ.)]
3. Саканян ЕИ, Ковалева ЕЛ, Фролова ЛН, Шелестова ВВ. Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2018;8(3):170–8. [Sakanyan EI, Kovaleva EL, Frolova LN, Shelestova VV. Current requirements for the quality of herbal medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(3):170–8 (In Russ.)] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-170-178
4. Терехин АА, Вандышев ВВ. *Технология возделывания лекарственных растений*. М.: РУДН; 2008. [Terekhin AA, Vandyshev VV. *Technology of cultivation of medicinal plants*. Moscow: RUDN; 2008 (In Russ.)]
5. Васильева ИС, Пасешниченко ВА. Стероидные гликозиды растений и культуры клеток диоскореи, их метаболизм и биологическая активность. *Успехи биологической химии*. 2000;40:153–204. [Vasil'eva IS, Paseshnichenko VA. Steroid glycosides of plants and cell cultures of Dioskorea, their metabolism and biological activity. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Biological Chemistry Reviews.* 2000;40:153–204 (In Russ.)]
6. Куркин ВА, Шмыгарева АА, Саньков АН. *Антраценпроизводные фармакопейных растений*. Самара: Офорт; 2016. [Kurkin VA, Shmygareva AA, Sankov AN. *Anthracene derivatives of pharmacopoeial plants*. Samara: Ofort; 2016 (In Russ.)]
7. Куркин ВА, Правдивцева ОЕ, Зимина ЛН. Вопросы стандартизации сырья и препаратов зверобоя. *Фармация.* 2007;(4):12–4. [Kurkin VA, Pravdivtseva OE, Zimina LN. Standardization of raw St.-John's wort (*Hypericum perforatum* L.) material and preparations. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2007;(4):12–4 (In Russ.)]
8. Миронов АН, Дигтярь АВ, Сакаева ИВ, Кошечкин КА. Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения — ретроспективный анализ, актуальное состояние и совершенствование требований (аналитический обзор законодательства). *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011;4(2):13–7. [Mironov AN, Digtyar' AV, Sakaeva IV, Koshechkin KA. The State Registry of medicinal products for medical use — retrospective analysis, current state, and improvement of requirements (analytical review of legislation). *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Parmacoeconomics. Modern Parmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2011;4(2):13–7 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Фролова Лариса Николаевна, канд. фарм. наук. *Larisa N. Frolova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-7170-7220
Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук. *Elena L. Kovaleva*, Dr. Sci. (Pharm.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-4163-6219
Саканян Елена Ивановна, д-р фарм. наук, проф. *Elena I. Sakanyan,* Dr. Sci. (Pharm.), Professor. **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-8536-4804
Кутейников Владислав Юрьевич. *Vladislav Yu. Kuteynikov.* **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-6299-4261
Шелестова Валентина Васильевна, канд. фарм. наук. *Valentina V. Shelestova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-3850-5501
Черемисина Мария Александровна. *Maria A. Cheremisina.*

Статья поступила 23.04.2019
После доработки 17.09.2019
Принята к печати 20.01.2020

Article was received 23 April 2019
Revised 17 September 2019
Accepted for publication 20 January 2020

УДК 615.074:54.064
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-41-50

CC BY 4.0

Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах растительных препаратов российского фармацевтического рынка

В. М. Щукин*, Н. Е. Кузьмина, Ю. Н. Швецова, А. И. Лутцева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Введение в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) требований по раздельному определению мышьяка, кадмия, ртути и свинца, а также современных способов пробоподготовки требует актуализации существующих норм по содержанию элементных токсикантов в лекарственном растительном сырье (ЛРС) и лекарственных растительных препаратах (ЛРП) на его основе. **Цель работы:** анализ данных по содержанию элементных токсикантов, полученных при проведении экспертизы качества ЛРП (трав, сборов, экстрактов и настоек) с помощью современных методов анализа и пробоподготовки, а также сравнение полученных результатов с отечественными и зарубежными данными научной и специальной литературы. **Материалы и методы:** собственные экспериментальные данные по содержанию нормируемых тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах лекарственных растительных препаратов, полученные методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой с использованием в качестве пробоподготовки разложения в закрытых сосудах, сравнивались с данными других авторов. **Результаты:** установлено, что содержание свинца, кадмия и ртути во всех исследованных образцах не превышает установленных в ГФ РФ норм и соответствует проанализированным данным литературы. Содержание мышьяка в ряде ЛРП превышает российские нормативы, но удовлетворяет менее жестким нормам Европейской фармакопеи и Фармакопеи США для ЛРС. Изучена зависимость содержания элементных токсикантов от места сбора и морфологических частей растений. Отмечена особенность накопления отдельных элементов различными видами лекарственных растений. Определено содержание нормируемых элементов в экстрактах и настойках. Сделано предположение, что различие содержания элементных токсикантов в отечественных и зарубежных требованиях связано со способом получения экспериментальных данных, которые являются основой нормирования. **Выводы:** проведенные исследования позволяют сделать выводы о пригодности существующих норм содержания элементных токсикантов в ЛРП. Обоснована необходимость пересмотра существующих требований по содержанию мышьяка в ЛРП.

Ключевые слова: лекарственные растительные препараты; лекарственное растительное сырье; экстракты; настойки; содержание тяжелых металлов; нормирование; мышьяк; кадмий; свинец; ртуть; элементные токсиканты; масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой

Для цитирования: Щукин ВМ, Кузьмина НЕ, Швецова ЮН, Лутцева АИ. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах растительных препаратов российского фармацевтического рынка. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020;10(1):41–50. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-41-50

***Контактное лицо:** Щукин Виктор Михайлович; schukin@expmed.ru

Comparative Analysis of Heavy Metal and Arsenic Content in Various Herbal Dosage Forms Marketed in Russia

V. M. Shchukin*, N. E. Kuz'mina, Yu. N. Shvetsova, A. I. Luttseva

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The inclusion of requirements for independent determination of arsenic, cadmium, mercury, and lead, and the current sample preparation techniques into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (Ph. Rus.) requires the revision of the existing limits for elemental toxicants in herbal substances and herbal medicinal products produced from them. **The aim of the study** was to analyse the data on elemental toxicant content obtained during quality control of herbal substances (herbs, medicinal herb mixtures, extracts, and tinctures) using current test methods and sample preparation techniques, and to compare the obtained results with the Russian and foreign scientific and specialist literature. **Materials and methods:** the internal data on the content of critical heavy metals and arsenic in different dosage forms of herbal medicinal products, which were obtained by inductively coupled plasma mass spectrometry after sample preparation by decomposition in closed vessels, were compared with literature data. **Results:** it was demonstrated that the content of lead, cadmium, and mercury in all the test samples did not exceed the Ph. Rus. limits and was consistent with the analysed literature. The arsenic content in some herbal medicinal products was higher than the established Ph. Rus. limits, but complied with the less stringent Ph. Eur. and USP requirements for herbal substances. The authors investigated the link between the content of elemental toxicants and the place of collection and the part of the plant being tested. It was shown that different types of medicinal plants had a tendency to accumulate particular elements. The authors determined the content of the elements to be controlled in extracts and tinctures. The differences in the Russian and foreign requirements for the

content of elemental toxicants may be attributed to the method of obtaining experimental data that form the basis for the setting of limits. **Conclusions:** the results of the study confirm the validity of the existing limits for elemental toxicants in herbal medicinal products. The authors demonstrated the need to revise the existing limits for arsenic in herbal medicinal products.
Key words: herbal medicinal products; herbal substances; extracts; tinctures; heavy metal content; setting limits; arsenic; cadmium; lead; mercury; elemental toxicants; inductively coupled plasma mass spectrometry

For citation: Shchukin VM, Kuz'mina NE, Shvetsova YuN, Luttseva AI. Comparative analysis of heavy metal and arsenic content in various herbal dosage forms marketed in Russia. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2020;10(1):41–50. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-41-50
***Corresponding author:** Victor M. Shchukin; schukin@expmed.ru

В XX веке синтетические лекарственные средства заметно потеснили в лечебной и в профилактической практике исторически применяемые лекарственные препараты на растительной основе. Многим синтетическим сильнодействующим препаратам присущи различные нежелательные, даже опасные побочные эффекты, в то время как для лекарственных растительных препаратов (ЛРП) характерны достаточно высокая безопасность при заметной эффективности, простота приготовления и возможность длительного применения. Таким образом, в настоящее время возрождается интерес к лечебно-профилактическим лекарственным растительным препаратам и наблюдается тенденция роста рынка ЛРП как в национальном, так и в общемировом масштабе [1–3].

Одним из важнейших факторов риска применения ЛРП является потенциальная возможность загрязнения лекарственного растительного сырья (ЛРС), используемого для производства ЛРП, элементными токсикантами: мышьяком, кадмием, ртутью и свинцом (в качестве сырья в Российской Федерации в основном используются дикорастущие растения) [4, 5]. Совершенствование методов элементного анализа и рост объема экспериментальных данных, полученных в ходе изучения антропогенного воздействия на ЛРС, привели к изменению требований нормативной документации, регламентирующей контроль качества ЛРС и ЛРП по показателю «содержание тяжелых металлов и мышьяка» [6]. В первую очередь это касается замены методик суммарного определения содержания элементов в ЛРС и ЛРП калориметрическим методом на методики их селективного определения спектральными методами (атомно-абсорбционной спектроскопией, атомно-эмиссионной спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС), масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС)). Шагом вперед стало включение в отечественную фармакопею способа микроволнового разложения образцов в закрытых сосудах в качестве метода пробоподготовки для арбитражного контроля[1]. Данный метод пробоподготовки ЛРП включен в Европейскую фармакопею (Ph. Eur.)[2], Фармакопею США (USP)[3] и проект фармакопеи ЕАЭС[4]. Государственной фармакопеей Российской Федерации (ГФ РФ) XIII изд. (ОФС.1.5.3.0009.15) были впервые введены нормы по предельной допустимой концентрации (ПДК) мышьяка, кадмия, свинца и ртути в ЛРС и ЛРП без учета лекарственной формы ЛРП, вида и морфологической части ЛРС, используемого для их получения.

Нормы, приведенные в ГФ РФ XIV изд., основаны на требованиях СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» [7] и установлены с помощью методик, использующих открытые методы пробоподготовки образцов для анализа[5]. Использование таких методик, согласно многочисленным исследованиям, не позволяет правильно оценить общее содержание целевых элементов в препаратах из-за существенных потерь при сжигании [8, 9].

В связи с этим актуально проведение сравнительного анализа содержания тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах ЛРП, определенного современными фармакопейными методами с использованием процедуры пробоподготовки, исключающей искажение результатов измерения. Такой анализ важен для критической оценки приведенных в ГФ РФ XIV изд. норм по содержанию элементных токсикантов в ЛРП[6].

Цель работы — анализ собственных экспериментальных данных по содержанию нормируемых тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах лекарственных растительных препаратов и сравнение их с данными литературы.

[1] ОФС.1.5.3.0009.15. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. Т. 2. 2015.
[2] Heavy metals analysis in herbal drugs and herbal drug preparations. General Chapter 2427. European Pharmacopoeia, 9th ed., Supplement 9.2. 2017.
[3] Articles of Botanical Origin. General Chapters 561. United State Pharmacopeia, 40th ed. 2017.
[4] ОФС.2.4.27. Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах (проект). Фармакопея Евразийского экономического союза.
[5] ГОСТ 26929-94. Сырье и продукты пищевые. Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсичных элементов. М.: Издательство стандартов; 1994.
[6] ОФС.1.5.3.009.15. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 2. 2018.

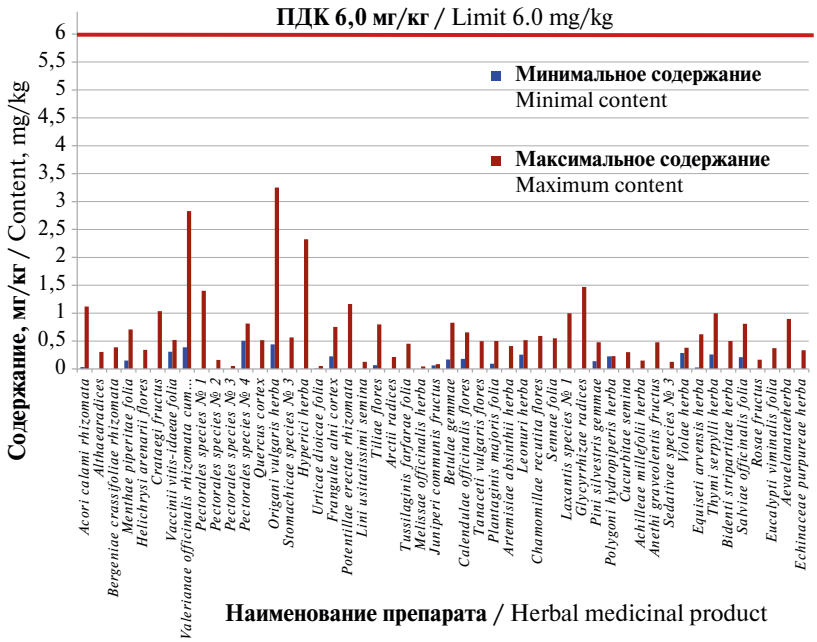


Рис. 1. *Содержание свинца в порошках и сборах*

Fig. 1. *Content of lead in powders and medicinal herb mixtures*

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использованы 197 образцов ЛРП, полученных из различных морфологических частей растений (порошки, сборы, жидкие и твердые экстракты), поступавших на экспертизу качества в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период с 2017 по 2019 год. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в готовой продукции проводили согласно требованиям ГФ РФ XIV изд.[7] по собственной валидированной методике.

Твердые образцы перемалывали с помощью блендера в однородный порошок и просеивали через сито с диаметром отверстий 1 мм, жидкие образцы добавляли непосредственно в сосуд для разложения с помощью мерных пипеток. Испытуемые образцы массой 1 г (точная навеска) помещали в сосуд для микроволнового разложения, добавляли 10 см^3 азотной кислоты концентрированной (Fisher Chemical) и проводили разложение с помощью микроволновой системы Milestone Ethos UP при максимальной температуре 165 °C. После охлаждения растворы фильтровали через фильтр «синяя лента» в мерные колбы объемом 25 см^3, доводили до метки деионизованной водой, очищенной на установке Milli-Q Integral 3, и тщательно перемешивали. Количественное определение содержания тяжелых металлов и мышьяка осуществляли с помощью масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой Agilent 7900, фиксируя интенсивности излучения по следующим атомным единицам массы (а.е.м.): As — 75, Cd — 111, Hg — 202, Pb — 208. Были установлены следующие параметры измерений: мощность высокочастотного генератора плазмы — 1500 Вт, поток плазменного газа (аргон) — 15 л/мин, поток газа-распылителя (аргон) — 1,0 л/мин, скорость подачи пробы — 0,10 об/мин, количество повторностей — 5, время интегрирования — 0,1 с. Калибровку проводили в диапазоне 0,5–1,5 ПДК для каждого элемента, значения меньше нижнего предела калибровки приведены как информационные. Для каждого образца готовили по три параллельных испытуемых раствора. Итоговые величины концентраций определяли как среднее арифметическое измеренных значений. Содержание рассчитывали на массу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отечественное ЛРС, в отличие от ЛРС из стран Европы и Америки, преимущественно заготавливается от дикорастущих лекарственных растений. Потенциальный риск загрязнения дикорастущих растений выше, чем выращенных под контролем человека. Объекты исследования включали в себя ЛРП, полученные из ЛРС, поставленного отечественными и зарубежными производителями. Следует отметить, что в большинстве случаев производитель не предоставляет информацию о месте сбора лекарственных растений, что существенно затрудняет сравнение содержания нормируемых элементных токсикантов в дикорастущих и окультуренных растениях. Кроме того, отсутствует информация о прослеживаемости ЛРС и полученных из них ЛРП.

Свинец. В соответствии с ГФ РФ XIV изд. ПДК свинца в ЛРС и ЛРП составляет 6 мг/кг. На рисунке 1

[7] Там же.

отражены результаты исследований по содержанию свинца в различных видах порошков и сборов (186 объектов). Если отдельный вид ЛРП был представлен образцами различных производителей, то на графике приведены границы диапазона измеренных концентраций (красным цветом — верхняя, синим — нижняя).

Содержание свинца в исследованных порошках и сборах составляет 0–3,25 мг/кг (рис. 1), то есть удовлетворяет существующей норме, приведенной в ГФ РФ XIV изд. Наибольшие количества свинца обнаружены в траве душицы обыкновенной (*Origani vulgaris herba*) (3,25 мг/кг), корнях и корневищах валерианы (*Valerianae officinalis rhizomata cum radicibus*) (2,83 мг/кг) и траве зверобоя (*Hyperici herba)* (2,32 мг/кг) некоторых производителей. В то же время, в траве душицы обыкновенной и в корнях и корневищах валерианы других производителей свинец вообще не обнаружен. Следовательно, различие в содержании данного токсиканта в образцах связано не со спецификой концентрирования элемента в различных морфологических частях ЛРС, а с местом произрастания растения.

Содержание свинца в экстрактах и настойках (0–0,295 мг/кг) существенно ниже, чем в порошках и сборах (табл. 1), следовательно, свинец характеризуется низкой степенью извлечения из ЛРС при получении данных лекарственных форм ЛРП.

Таблица 1. Результаты определения содержания нормируемых элементов в экстрактах и настойках

Table 1. Content of controlled elements in extracts and tinctures

Препарат Herbal medicinal product	**Содержание нормируемых элементов, мг/кг** Content, mg/kg			
	As 75 а.е.м./a.m.u.	**Cd 111 а.е.м.**/a.m.u.	**Hg 202 а.е.м.**/a.m.u.	**Pb 208 а.е.м.**/a.m.u.
Валерианы экстракт сухой Valerian dry extract	0,111	0,008	0,005	0,062
Зверобоя экстракт сухой Hypericum dry extract	0,070	0,056	0,018	0,296
Экстракт почек березы сухой Birch bud dry extract	0,073	0,008	0,005	0,144
Силимарин экстракт сухой Silymarin dry extract	0,018	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	0,015	0,114
Якорцев стелющихся травы экстракт сухой Tríbulus terrestris dry extract	0,115	0,010	0,002	0,019
Пустырника экстракт сухой Motherwort dry extract	0,119	0,005	0,022	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection
Валерианы экстракт густой Valerian soft extract	0,217	0,043	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	0,108
Элеутерококка экстракт жидкий Производитель 1 Eleutherococcus liquid extract Manufacturer 1	0,003	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection
Элеутерококка экстракт жидкий Производитель 2 Eleutherococcus liquid extract Manufacturer 2	0,011	0,001	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	0,105
Чабреца экстракт жидкий Thyme liquid extract	0,018	0,002	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection
Валерианы настойка спиртовая Valerian alcohol tincture	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	0,015
Боярышника настойка спиртовая Hawthorn alcohol tincture	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	0,001	**Ниже предела обнаружения** Below limit of detection	0,021

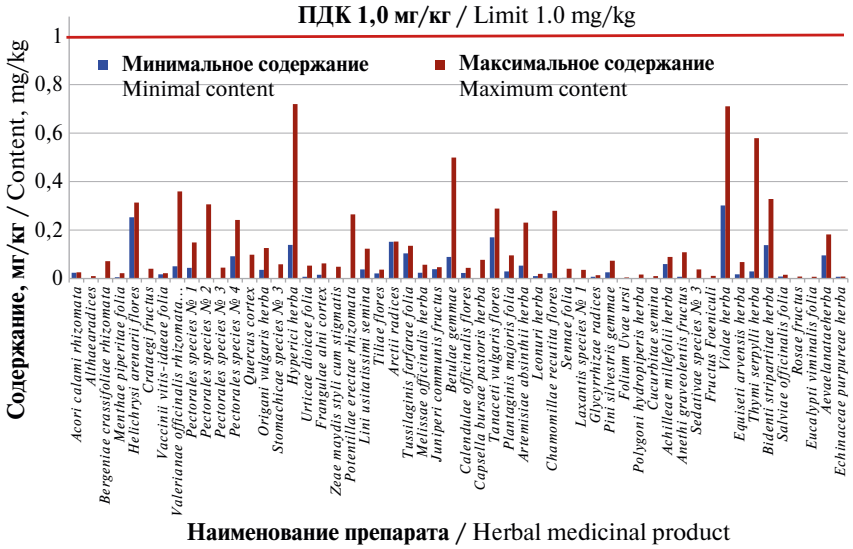


Рис. 2. *Содержание кадмия в проанализированных образцах лекарственных растительных препаратов*

Fig. 2. *Content of cadmium in the herbal medicinal products tested*

Полученные данные о содержании свинца в ЛРП хорошо согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей [10–16], что свидетельствует об отсутствии существенных различий в контаминации свинцом дикорастущих и выращиваемых растений. Следует отметить, что содержание свинца в растениях очень чувствительно к влиянию антропогенного фактора [17, 18], так, например, повышенное содержание свинца в ЛРП наблюдается в местах разработки свинцовых руд и в районе расположения металлообрабатывающих предприятий [19, 20], отмечено увеличение содержания свинца (до 25 мг/кг) в образцах ЛРС из Кемеровской области [4].

Кадмий. Предельно допустимое содержание кадмия в ЛРС и ЛРП согласно ГФ РФ XIV изд. составляет 1 мг/кг. Ни в одном из исследуемых препаратов данных лекарственных форм содержание кадмия не превышает 80% от ПДК (рис. 2). Максимальные значения (0,72 мг/кг) зафиксированы для травы зверобоя и травы фиалки (*Violae herba*). Полученные результаты хорошо согласуются с российскими и иностранными данными литературы, согласно которым содержание кадмия в препаратах на основе индивидуальных растений редко превышает значение 0,8 мг/кг [21–26].

Исключение составляет ромашка (*Chamomillae recutita flores*), которая обладает способностью накапливать большое количество кадмия [27]. Имеются работы, показывающие, что при добавлении в почву легкодоступных форм кадмия его накопление может достигать 300 мг/кг в побегах ромашки без заметных внешних изменений, а максимальное накопление составляет 702 мг/кг [28]. Устойчивость ромашки к контаминации кадмием объясняют тем, что ее общий метаболизм незначительно изменяется при поступлении высоких концентраций этого металла из почв. Также в данной работе был сделан вывод о том, что содержание кадмия в ЛРС зависит от морфологической части растения: бóльшая часть биодоступного кадмия накапливается в корнях, меньше в листьях, и лишь малая часть доходит до цветков (коэффициент перехода около 30%).

Результаты нашего исследования противоречат этому утверждению: отличие содержания кадмия в различных морфологических частях ЛРС не превышает разброса значений в ЛРС различных производителей. Например, содержание кадмия (мг/кг) составляет 0,15–0,72 для травы зверобоя; 0,05–0,36 для корней и корневищ валерианы, 0,25–0,5 для почек березы (*Betulae gemmae)*, 0,25–0,31 для цветков бессмертника (*Helichrysi arenarii flores*). Следовательно, содержание данного контаминанта в ЛРП зависит в большей мере от места сбора соответствующего ЛРС, чем от морфологической части исходного ЛРС, что имеет подтверждение в современных исследованиях [14, 29]. Наблюдаемая зависимость содержания кадмия от морфологической части растений в ранних исследованиях [28, 30], по-видимому, связана с тем, что кадмий вносился в почву в легкодоступной для растений форме.

Выводы о зависимости содержания кадмия в ЛРС от места сбора образцов хорошо согласуются с данными литературы, согласно которым содержание кадмия, превышающее норму, зафиксировано в некоторых образцах ЛРП и ЛРС из ближневосточного региона [31–33], а также из регионов, отягощенных антропогенным влиянием [4, 34, 35].

Содержание кадмия в экстрактах и настойках составляет 0–0,056 мг/кг (табл. 1), что существенно ниже, чем в порошках и сборах. Следовательно, кадмий, как и свинец, незначительно извлекается из ЛРС при получении жидких лекарственных форм ЛРП.

Ртуть. Следы ртути были обнаружены лишь в 23% исследованных ЛРП, и ни в одном из случаев

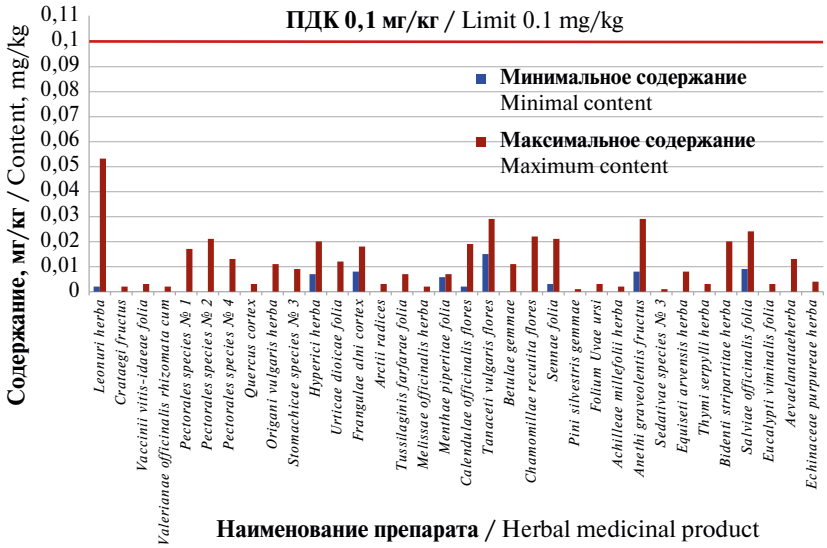


Рис. 3. *Содержание ртути в проанализированных образцах сборов и порошков*

Fig. 3. *Content of mercury in the medicinal herb mixtures and powders tested*

ее содержание не превышало значения 0,05 мг/кг, что составляет 0,5 ПДК. Максимальное содержание ртути обнаружено в траве пустырника (*Leonuri herba*) (0,053 мг/кг).

Следует отметить, что данных литературы, отражающих содержание ртути в ЛРС и ЛРП, сравнительно немного, что обусловлено трудностями, возникающими при ее определении (низкие нормируемые концентрации, сложная пробоподготовка и необходимость дополнительного аппаратного обеспечения). Имеющиеся немногочисленные данные литературы не противоречат результатам нашего исследования. Так, в [10] отмечено, что ни в одном из исследованных образцов растений содержание ртути не превышает 0,2 мг/кг. Схожие данные приведены в работах [36–39].

Содержание ртути превышает нормируемые значения главным образом в морской биоте [40, 41] и в искусственно созданных биодобавках [41–45]. В связи с этим USP[8] рекомендует определять содержание ртути на уровне 1,0 мг/кг (наиболее токсичную ее форму — метилртуть на уровне 0,2 мг/кг). Следует отметить, что данное решение USP обусловлено, по-видимому, тем, что бóльшая часть ЛРС производится на участках с контролируемым содержанием контаминантов. В России, где для производства ЛРП применяют дикорастущие растения, может наблюдаться повышенное содержание ртути, если сбор растения проводился в условиях сильного загрязнения. Например, повышенное содержание ртути в ЛРС (до 4,7 мг/кг) отмечено на территориях, соседствующих с металлургическими комбинатами и шахтами [4, 46–49].

В экстрактах и настойках содержание ртути меньше, чем в порошках и сборах, и не превышает 0,022 мг/кг (пустырника экстракт сухой). Следовательно, при получении этих видов ЛРП из ЛРС не происходит концентрирования ртути.

Мышьяк. В 98% случаев содержание мышьяка в исследованных видах ЛРП не превышает норму, установленную ГФ РФ XIV изд. (0,5 мг/кг) (рис. 4). Этот результат хорошо согласуется с данными литературы по среднему уровню содержания мышьяка в растениях, произрастающих на суше [16, 47, 50–54]. Однако некоторые виды ЛРП содержат общий мышьяк в количествах, превышающих нормы, указанные в отечественной фармакопее. Например, повышенное содержание мышьяка обнаружено в корнях и корневищах валерианы (0,98 мг/кг), в листьях мяты (*Menthae piperitae folia*) (0,93 мг/кг), в грудном сборе № 1 (*Pectorales species № 1*) (0,67 мг/кг). Выявленная нами способность корней и корневищ валерианы и листьев мяты[9] к накоплению заметного количества мышьяка хорошо согласуется с данными литературы [55, 56].

Были установлена корреляция между высоким содержанием мышьяка в корнях и корневищах валерианы и высоким фоновым содержанием данного элемента в почвах [56]. Высокое природное содержание мышьяка в объектах окружающей среды оказывает очень сильное влияние на уровень контаминации ЛРС мышьяком. Например, трава хвоща полевого (*Equiseti arvensis herba*), собранная в районе активной золотодобычи (мышьяк является сопутствующим элементом в золотосодержащих рудах), способна накопить до 740 мг/кг общего мышьяка [57]. Максимально известное содержание общего мышьяка в травах составляет 6640 мг/кг [47].

Отдельно следует остановиться на слоевищах ламинарии (*Laminariae thallus*). В исследованных нами

[8] Articles of Botanical Origin. General Chapters 561. United State Pharmacopoeia, 43th ed. 2019.
[9] Flora SJS. *Handbook of arsenic toxicology*. Academic Press; 2014.

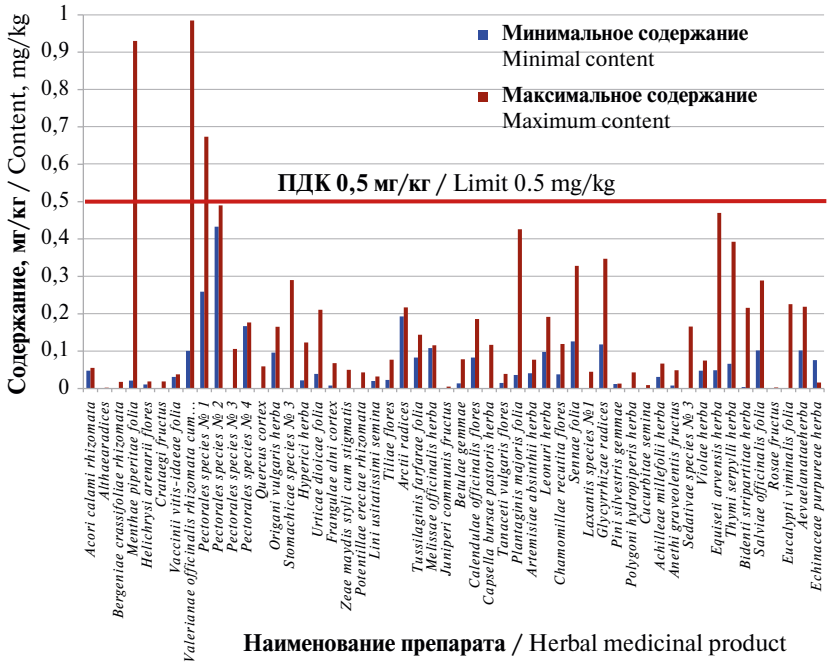


Рис. 4. *Содержание мышьяка в проанализированных образцах сборов и порошков*
Fig. 4. *Content of arsenic in the medicinal herb mixtures and powders tested*

образцах общее содержание мышьяка составляет около 50 мг/кг, что хорошо согласуется со средним содержанием общего мышьяка, указанным в данных литературы [58]. Образцов ламинарии с содержанием общего мышьяка менее 20 мг/кг в природе не существует. Пример с ламинарией наглядно свидетельствует о том, что наряду с общими нормами содержания элементных токсикантов в ЛРС и ЛРП для отдельных их представителей целесообразно использовать частное нормирование.

Следует отметить, что наиболее токсичными формами соединений мышьяка являются неорганические формы, которые в сотни раз более токсичны, чем органические [59]. Ранее считалось, что в морской биоте, несмотря на большое количество общего мышьяка, доля его неорганической формы крайне мала. Из-за этого Ph. Eur.[10] и ГФ РФ[11] нормируют содержание общего мышьяка в водорослях в частных ОФС (норма — 90 мг/кг), но если в европейской фармакопее эти нормы приведены для фукусовых водорослей (*Fucus vesiculosus* L., *thallus*), то в отечественной — для слоевищ ламинарии. Между тем исследования последних лет показали, что в некоторых водорослях имеется повышенное содержание токсичного неорганического мышьяка: до 117 мг/кг в водорослях Хиджики (*Hizikia fusiformis*) [60] и до 23 мг/кг в образцах ламинарии [61, 63].

В связи с установленными фактами высокого содержания в ЛРС токсичной неорганической формы мышьяка USP нормирует содержание не общего содержания мышьяка, а лишь его неорганической формы.

В экстрактах и настойках измеренное содержание мышьяка находится в диапазоне 0–0,217 мг/кг. Максимальное содержание мышьяка установлено в экстракте валерианы густом, следовательно, способность определенного вида растения накапливать элементный контаминант коррелирует с содержанием этого контаминанта в ЛРП независимо от лекарственной формы. Мышьяк, как и другие нормируемые элементные токсиканты, ограниченно экстрагируется водой или органическим растворителем из ЛРС.

Обращает на себя внимание тот факт, что нормы содержания мышьяка в ЛРП, установленные ГФ РФ[12] (0,5 мг/кг), существенно жестче, чем в Ph. Eur. и USP. В Ph. Eur.[13] общие нормы по содержанию мышьяка отсутствуют, а в USP[14] нормируется содержание только токсичного неорганического мышьяка на уровне 2 мг/кг. По-видимому, это связано с тем, что нормы зарубежных фармакопей базируются на результатах измерения содержания мышьяка в ЛРС и ЛРП, полученных с использованием разложения в закрытых сосудах, которые исключают потери целевых элементов на стадии пробоподготовки.

[10] Monograph 01/2008:1426 Kelp. European Pharmacopoeia, 9th ed., V. 1. 2016.
[11] ФС.2.5.0080.18. Ламинарии слоевища (морская капуста). Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 4. 2018.
[12] ОФС.1.5.3.009.15. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 2. 2018.
[13] Herbal Drugs, General Chapter 1433. European Pharmacopoeia, 9th ed. Supplement 9.2.2017.
[14] Articles of Botanical Origin. General Chapters 561. United State Pharmacopoeia, 40th ed. 2017.

ВЫВОДЫ

1. Содержание свинца, кадмия и ртути во всех исследованных образцах ЛРП не превышает норм, установленных в Государственной фармакопее Российской Федерации.

2. Содержание мышьяка в ряде ЛРП превышает российские нормативы, но удовлетворяет менее жестким нормам Европейской фармакопеи и Фармакопеи США для ЛРС (за исключением морских водорослей). Сделано предположение, что различия в отечественных и зарубежных нормативных требованиях связаны со способом получения экспериментальных данных, которые являются основой нормирования.

3. Морфологическая часть ЛРС, в отличие от места его сбора, не является фактором, определяющим содержание элементного токсиканта в ЛРП. Разброс значений содержания нормируемых элементов в различных морфологических частях растений не превышает таковой внутри одного вида ЛРП разных производителей.

4. Отдельные виды лекарственных растений обладают высокой устойчивостью к накоплению различных элементных токсикантов в больших количествах без заметного влияния на внешний вид и метаболизм.

5. Содержание нормируемых элементов в экстрактах и настойках составляет в большинстве случаев 0–15% от их содержания в порошках и сборах. Мышьяк способен переходить в экстракты в заметных количествах.

Вклад авторов. ***В. М. Щукин*** — идея, планирование исследования, разработка дизайна исследования, определение содержания элементов методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, анализ литературы, написание текста; ***Н. Е. Кузьмина*** — интерпретация результатов исследования, написание и доработка текста; ***Ю. Н. Швецова*** — пробоподготовка, сбор и систематизация данных; ***А. И. Лутцева*** — решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи, ответственность за все аспекты работы.

Authors' contributions. ***Viktor M. Shchukin***—idea, research planning, development of research design, determination of the elements by inductively coupled plasma mass spectrometry, literature review, writing of the text; ***Natalia E. Kuz'mina***—interpretation of research findings, writing and finalizing the text; ***Yulia N. Shvetsova***—sample preparation, data collection and systematisation; ***Anna I. Luttseva***—handling of questions related to the accuracy and integrity of all parts of the paper, overall responsibility for all aspects of the research.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. AAAA-A18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Акамова АВ, Немятых ОД, Наркевич ИА. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(4):276–80. [Akamova AV, Nemyatykh OD, Narkevich IA. Multiple view marketing analysis of the Russian plant-based drugs market. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2017;(4):276–80 (In Russ.)]
2. Li FS, Weng JK. Demystifying traditional herbal medicine with modern approach. *Nat Plants*. 2017;(3):17109. https://doi.org/10.1038/nplants.2017.109
3. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cachexia and herbal medicine: perspective. *Curr Pharm Des*. 2012;18(31):4865–88. https://doi.org/10.2174/138161212803216960
4. Гравель ИВ, Шойхет ЯН, Яковлев ГП, Самылина ИА. *Фармакогнозия. Экотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Gravel IV, Shoykhet YaN, Yakovlev GP, Samylina IA. *Pharmacognosy. Ecotoxicants in medicinal plant materials and phytopreparations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (In Russ.)]
5. Locatelli C, Melucci D, Locatelli M. Toxic metals in herbal medicines. A review. *Curr Bioact Compd*. 2014;10(3):181–8. https://doi.org/10.2174/15734072106661407161643 21
6. Кузьмина НЕ, Щукин ВМ, Северинова ЕЮ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Изменение подходов к нормированию содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(7):52–6. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-7-52-56 [Kuz'mina NE, Shchukin VM, Severinova EYu, Yashkir VA, Merkulov VA. Changes in the approaches to rating of the content of heavy metals in raw plant materials and related medicinal preparations (Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(7):490–4. https://doi.org/10.1007/s11094-015-1312-y]
7. Терешкина ОИ, Самылина ИА, Рудакова ИП, Гравель ИВ. Гармонизация подходов к оценке безопасности состава лекарственных растительных препаратов. *Биомедицина*. 2011;(3):80–6. [Tereshkina OI, Samylina IA, Rudakova IP, Gravel IV. Harmonization of approaches to safety assessment of medicinal plant drugs. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2011;(3):80–6 (In Russ.)]
8. Blake KB. Harmonization of the USP, EP, and JP heavy-metals testing procedures. *Pharm Forum*. 1995;21(6):1632–7.
9. Soylak M, Tuzen M, Narin I, Sari H. Comparison of microwave, dry and wet digestion procedures for the determination of trace metal contents in spice samples produced in Turkey. *J Food Drug Anal*. 2004;12(3):254–8.
10. Gasser U, Klier B, Kuhn AV, Steinhoff B. Current findings on the heavy metal content in herbal drugs. *Pharmeur Sci Notes*. 2009;(1):37–50.
11. Kaličanin B, Velimirović D. The content of lead in herbal drugs and tea samples. *Eur J Biol*. 2013;8(2):178–85. https://doi.org/10.2478/s11535-013-0117-1
12. Kalny P, Fijalek Z, Daszczuk A, Ostapczuk P. Determination of selected microelements in polish herbs and their infusions. *Sci Total Environ*. 2007;381(1–3):99–104. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.03.026
13. Pereira JB Jr, Dantas KG. Evaluation of inorganic elements in cat's claw teas using ICP OES and GF AAS. *Food Chem*. 2016;196:331–7. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.057
14. Száková J, Dziaková M, Kozáková A, Tlustoš P. The risk element uptake by chamomile (*Matricaria recutita* (L.) Rauschert) growing in four different soils. *Arch Environ Prot*. 2018;44(4):12–21.

15. Tokalıoğlu Ş. Determination of trace elements in commonly consumed medicinal herbs by ICP-MS and multivariate analysis. *Food Chem.* 2012;134(4):2504–8. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.04.093
16. Тринеева ОВ, Сливкин АИ, Дортгулыев Б. Определение тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и масляных препаратах на его основе (на примере листьев крапивы двудомной и плодов облепихи крушиновидной). *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2015;(1):152–5. [Trineeva OV, Slivkin AI, Dortgulyev B. Determination of heavy metals in medicinal plant raw materials and oil preparations based on it (using the example of nettle leaves and sea buckthorn berries). *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2015;(1):152–5 (In Russ.)]
17. Дьякова НА, Самылина ИА, Сливкин АИ, Гапонов СП, Мындра АА. Анализ взаимосвязи между накоплением поллютантов и основных биологически активных групп веществ в лекарственном растительном сырье на примере травы горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.) и листьев подорожника большого (*Plantago major* L.). *Химико-фармацевтический журнал.* 2015;49(6):25–8. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-6-25-28 [D'yakova NA, Samylina IA, Slivkin AI, Gaponov SP, Myndra AA. Analysis of relationship between the accumulation of pollutants and main biologically active groups of substances in medicinal plant raw materials by example of the herbs of knotweed (*Polygonum aviculare* L.) and the leaves of waybread (*Plantago major* L.). *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2015;49(6):384–7. https://doi.org/10.1007/s11094-015-1289-6]
18. Шихова НС. Некоторые закономерности в накоплении свинца растениями в условиях урбанизации (на примере г. Владивостока). *Сибирский экологический журнал.* 2012;(2):285–94. [Shikhova NS. Some features of lead accumulation in plants under the urban conditions (for Vladivostok as example). *Sibirskiy ekologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Ecology.* 2012;(2):285–94 (In Russ.)]
19. Glavač NK, Djogo S, Ražić S, Kreft S, Veber M. Accumulation of heavy metals from soil in medicinal plants. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2017;68(3):236–44. https://doi.org/10.1515/aiht-2017-68-2990
20. Трубина МР, Мухачева СВ, Безель ВС, Воробейчик ЕЛ. Содержание тяжелых металлов в плодах дикорастущих растений в зоне аэротехногенного воздействия Среднеуральского медеплавильного завода (Свердловская область). *Растительные ресурсы.* 2014;50(1):67–83. [Trubina MR, Mukhacheva SV, Bezel VS, Vorobeichik EL. Content of heavy metals in wild berries in the zone under aerotechnogeneous impact of the Middle Urals copper smelter (Sverdlovsk oblast). *Rastitel'nye resursy = Plant Resources.* 2014;50(1):67–83 (In Russ.)]
21. Vasudevan DT, Dinesh KR, Gopalakrishnan S. Occurrence of high levels of cadmium, mercury and lead in medicinal plants of India. *Pharmacognosy Magazine.* 2009;5(19):15–8.
22. Ezeabara CA, Okanume OE, Emeka AN, Okeke CU, Mbaekwe EI. Heavy metal contamination of herbal drugs: implication for human health-a review. *Int J Trop Dis Health.* 2014;4(10):1044–58. https://doi.org/10.9734/IJTDH/2014/11481
23. Mirosławski J, Paukszto A. Determination of the cadmium, chromium, nickel, and lead ions relays in selected polish medicinal plants and their infusion. *Biol Trace Elem Res.* 2018;182(1):147–51. https://doi.org/10.1007/s12011-017-1072-5
24. Özden H, Özden S. Levels of heavy metals and Ochratoxin A in medicinal plants commercialized in Turkey. *Turk J Pharm Sci.* 2018;15(3):376–81. https://doi.org/10.4274/tjps.74936
25. Егорова НО, Неверова ОА, Егорова ИН. Оценка содержания тяжелых металлов в *Sanguisorba officinalis* L., произрастающей на нарушенных угледобычей землях Кузбасса. *Современные проблемы науки и образования.* 2014;(6). [Egorova NO, Neverova OA, Egorova IN. Assessment of heavy metals in Sanguisorba officinalis L. growing on the Kuzbass lands disturbed by mining. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2014;(6) (In Russ.)] http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15707
26. Попп ЯИ, Бокова ТИ. Содержание цинка, меди и кадмия в различных видах лекарственных растений, произрастающих в поймах рек Иртыша и Оби. *Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет).* 2017;(1):84–92. [Popp YaI, Bokova TI. Concentration of zync, cuprum and cadmium in different types of medical plants growing in the Irtysh and Ob floodplains. *Vestnik NGAU (Novosibirskiy gosudarstvenny agrarny universitet) = Bulletin of NSAU (Novosibirsk State Agrarian University).* 2017;(1):84–92 (In Russ.)]
27. Grejtovský A, Pirč R. Effect of high cadmium concentrations in soil on growth, uptake of nutrients and some heavy metals of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert. *J Appl Bot.* 2000;74(5/6):169–74.
28. Pavlovič A, Masarovičová E, Král'ová K, Kubová J. Response of chamomile plants (*Matricaria recutita* L.) to cadmium treatment. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2006;77(5):763–71. https://doi.org/10.1007/s00128-006-1129-1
29. Stritsis C, Claassen N. Cadmium uptake kinetics and plants factors of shoot Cd concentration. *Plant Soil.* 2013;367(1–2):591–603. https://doi.org/10.1007/s11104-012-1498-7
30. Cataldo DA, Garland TR, Wildung RE. Cadmium uptake kinetics in intact soybean plants. *Plant Physiol.* 1983;73(3):844–8.
31. Kohzadi S, Shahmoradi B, Ghaderi E, Loqmani H, Maleki A. Concentration, source, and potential human health risk of heavy metals in the commonly consumed medicinal plants. *Biol Trace Elem Res.* 2019;187(1):41–50. https://doi.org/10.1007/s12011-018-1357-3
32. Ababneh FA. The hazard content of cadmium, lead, and other trace elements in some medicinal herbs and their water infusions. *Int J Anal Chem.* 2017;(1):1–8. https://doi.org/10.1155/2017/6971916
33. Dghaim R, Al Khatib S, Rasool H, Ali Khan M. Determination of heavy metals concentration in traditional herbs commonly consumed in the United Arab Emirates. *J Environ Public Health.* 2015;(4):1–6. https://doi.org/10.1155/2015/973878
34. Salamon I, Labun P, Skoula M, Fabian M. Cadmium, lead and nickel accumulation in chamomile plants grown on heavy metal-enriched soil. *Acta Horticulturae.* 2007;749:231–7. https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2007.749.28
35. Glavač NK, Djogo S, Ražić S, Kreft S, Veber M. Accumulation of heavy metals from soil in medicinal plants. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2017;68(3):236–44. https://doi.org/10.1515/aiht-2017-68-2990
36. Chuang IC, Chen KS, Huang YL, Lee PN, Lin TH. Determination of trace elements in some natural drugs by atomic absorption spectrometry. *Biol Trace Elem Res.* 2000;76(3):235–44. https://doi.org/10.1385/bter:76:3:235
37. Sudha K, Bhavani C, Vivek C. Heavy metal analysis from traditionally used herb *Ceropegia juncea* (Roxb.). *IOSR J Pharm.* 2014;4(12):7–11.
38. Kohzadi S, Shahmoradi B, Ghaderi E, Loqmani H, Maleki A. Concentration, source, and potential human health risk of heavy metals in the commonly consumed medicinal plants. *Biol Trace Elem Res.* 2019;187(1):41–50. https://doi.org/10.1007/s12011-018-1357-3
39. Горохова АГ, Иванов АИ, Язынина НА, Ермолаев СЕ, Ферезанова МВ. Содержание ртути в почвах и биологических объектах природных и техногенных территорий. *Теоретическая и прикладная экология.* 2017;(4):100–5. [Gorokhova AG, Ivanov AI, Yazynina NA, Ermolaev SE, Ferezanova MV. Content of mercury in soils and biological objects of natural and technogenic territories. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya = Theoretical and Applied Ecology.* 2017;(4):100–5 (In Russ.)]
40. Cairrão E, Pereira MJ, Pastorinho MR, Morgado F, Soares AMVM, Guilhermino L. *Fucus* spp. as a mercury contamination bioindicator in costal areas (Northwestern Portugal). *B Environ Contam Tox.* 2007;79(4):388–95. https://doi.org/10.1007/s00128-007-9257-9
41. Brodziak-Dopierała B, Fischer A, Szczelina W, Stojko J. The content of mercury in herbal dietary supplements. *Biol Trace Elem Res.* 2018;185(1):236–43. https://doi.org/10.1007/s12011-018-1240-2
42. Budnik LT, Baur X, Harth V, Hahn A. Alternative drugs go global: possible lead and/or mercury intoxication from imported natural health products and a need for scientifically evaluated poisoning monitoring from environmental exposures. *J Occup Med Toxicol.* 2016;11:49. https://doi.org/10.1186/s12995-016-0139-0
43. Martena MJ, Van Der Wielen JC, Rietjens IM, Klerx WN, De Groot HN, Konings EJM. Monitoring of mercury, arsenic, and lead in traditional

Asian herbal preparations on the Dutch market and estimation of associated risks. *Food Addit Contam. Part A.* 2010;27(2):190–205. https://doi.org/10.1080/02652030903207235
44. Giacomino A, Abollino O, Casanova C, La Gioia C, Magi E, Malandrino M. Determination of the total and bioaccessible contents of essential and potentially toxic elements in ayurvedic formulations purchased from different commercial channels. *Microchem J.* 2015;120:6–17. https://doi.org/10.1016/j.microc.2014.12.005
45. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, Khouri N, Davis RB, Paquin J, Kales SN. Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet. *JAMA.* 2008;300(8):915–23. https://doi.org/10.1001/jama.300.8.915
46. Dombaiová R. Mercury and methylmercury in plants from differently contaminated sites in Slovakia. *Plant Soil Environ.* 2005;51(10):456–63. https://doi.org/10.17221/3617-PSE
47. Kabata-Pendias A, Mukherjee AB. *Trace Elements from Soil to Human*. Berlin–Heidelberg; Springer: 2007.
48. Скугорева СГ, Ашихмина ТЯ. Содержание ртути в компонентах природной среды на территории вблизи Кирово-Чепецкого химического комбината. *Известия Коми научного центра УрО РАН.* 2012;3(11):39–45. [Skugoreva SG, Ashikhmina TYa. Mercury levels in environmental components in territory near the Kirovo-Chepetsk chemical industrial complex. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN = Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences.* 2012;(3):39–45 (In Russ.)]
49. Коломиец НЭ, Калинкина ГИ, Марьин АА, Бондарчук РА. Экологические аспекты заготовки и использования лекарственного растительного сырья. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2010;12(1–8):2051–4. [Kolomiets NE, Kalinkina GI, Mar'in AA, Bondarchuk RA. Ecological aspects of preparation and use of medicinal vegetative raw materials. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2010;12(1–8):2051–4 (In Russ.)]
50. Nookabkaew S, Rangkadilok N, Satayavivad J. Determination of trace elements in herbal tea products and their infusions consumed in Thailand. *J Agric Food Chem.* 2006;54(18):6939–44. https://doi.org/10.1021/jf060571w
51. Arpadjan S, Celik G, Taşkesen S, Güçer Ş. Arsenic, cadmium and lead in medicinal herbs and their fractionation. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(8):2871–5. https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.05.027
52. Łozak A, Sołtyk K, Kiljan M, Fijałek Z, Ostapczuk P. Determination of selected trace elements in dietary supplements containing plant materials. *Pol J Food Nutr Sci.* 2012;62(2):97–102. https://doi.org/10.2478/v10222-011-0044-2
53. Brizio P, Benedetto A, Squadrone S, Tarasco R, Gavinelli S, Pellegrino M, Abete MC. Heavy metals occurrence in Italian food supplements. In: *E3S Web of Conferences. Proceedings of the 16th International Conference on Heavy Metals in the Environment.* 2013;1:15006. https://doi.org/10.1051/e3sconf/20130115006
54. Senila M, Drolc A, Pintar A, Senila L, Levei E. Validation and measurement uncertainty evaluation of the ICP-OES method for the multielemental determination of essential and nonessential elements from medicinal plants and their aqueous extracts. *J Anal Sci Technol.* 2014;5(1):37. https://doi.org/10.1186/s40543-014-0037-y
55. Száková J, Tlustoš P, Goessler W, Pokorný T, Findenig S, Balík J. The effect of soil contamination level and plant origin on contents of arsenic, cadmium, zinc, and arsenic compounds in *Mentha aquatica* L. *Arch Environ Prot.* 2011;37(2):109–21.
56. Ur Rehman K, Hamayun M, Afzal Khan S, Iqbal A, Hussain A. Heavy metal analysis of locally available anticancer medicinal plants. *Biosci Biotech Res Asia.* 2019;16(1):105–11. https://doi.org/10.13005/bbra/2727
57. Weightman RM. Heavy metal and microbial contamination of valerian (*Valeriana officinalis* L.) roots grown in soil treated with sewage sludge. *J Herbs Spices Med Plants*. 2007;12(3):77–88. https://doi.org/10.1300/j044v12n03_06
58. Brooks RR, Holzbecher J, Ryan DE. Horsetails (Equisetum) as indirect indicators of gold mineralization. *J Geochem Explor.* 1981;16(1):21–6. https://doi.org/10.1016/0375-6742(81)90122-9
59. Щукин ВМ, Кузьмина НЕ, Ерина АА, Яшкир ВА, Меркулов ВА Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов, алюминия и мышьяка в бурых водорослях различного происхождения. *Химико-фармацевтический журнал.* 2018;52(7):30–6. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-7-30-36 [Shchukin VM, Kuz'mina NE, Erina AA, Yashkir VA, Merkulov VA. Comparative analysis of the content of heavy metals, aluminum, and arsenic in brown algae of various origins. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2018;52(7):627–34. https://doi.org/10.1007/s11094-018-1872-8]
60. Mania M, Rebeniak M, Szynal T, Wojciechowska-Mazurek M, Starska K, Ledzon E, Postupolski J. Total and inorganic arsenic in fish, seafood and seaweeds—exposure assessment. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(3):203–10. PMID: 26400115
61. Almela C, Clemente MJ, Vélez D, Montoro R. Total arsenic, inorganic arsenic, lead and cadmium contents in edible seaweed sold in Spain. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(11):1901–8. https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.06.011
62. Maulvault AL, Anacleto P, Barbosa V, Sloth JJ, Rasmussen RR, Tediosi A, et al. Toxic elements and speciation in seafood samples from different contaminated sites in Europe. *Environ Res.* 2015;143:72–81. https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.09.016
63. Briscoe ML, Ugrai TM, Carter AT, Creswell J. An interlaboratory comparison study for the determination of arsenic and arsenic species in rice, kelp, and apple juice. *Spectroscopy.* 2015;30(5):48–61.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Щукин Виктор Михайлович. *Viktor M. Shchukin.* **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-9440-0950
Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук. *Natalia E. Kuz'mina*, Dr. Sci. (Chem.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-9133-0835
Швецова Юлия Николаевна. *Yulia N. Shvetsova*. **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-2125-6174
Лутцева Анна Ивановна, канд. фарм. наук. *Anna I. Luttseva,* Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-8752-5245

Статья поступила 05.08.2019
После доработки 20.09.2019
Принята к печати 20.01.2020

Article was received 5 August 2019
Revised 20 September 2019
Accepted for publication 20 January 2020

УДК 615.03:615.072
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-51-62

CC BY 4.0

Экспертные подходы к оценке биоэквивалентности препаратов лозартана

Д. П. Ромодановский*, Д. В. Горячев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Одной из перспективных групп антигипертензивных препаратов являются антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II). Из них на рынке Российской Федерации наиболее широко представлены препараты лозартана — 24 наименования. Актуальным является изучение факторов, которые могут оказать влияние на результаты сравнения воспроизведенного и референтного препаратов лозартана. **Цель работы:** проведение ретроспективного анализа исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов лозартана для разработки подходов к экспертной оценке протоколов и отчетов исследований. **Материалы и методы:** в рамках ретроспективного анализа результатов 27 исследований биоэквивалентности лозартана проведен расчет фармакокинетических параметров C_{max}, AUC_{0-t}, значений их внутрииндивидуальной вариабельности и взвешенной средней внутрииндивидуальной вариабельности. Расчеты выполнены для объединенной популяции — мужчин и женщин, а также раздельно для каждого пола. **Результаты:** полученные данные свидетельствуют о пограничной высокой вариабельности лозартана в исследованиях биоэквивалентности (для параметра C_{max} в 50% исследований). Показано, что препараты лозартана у мужчин и женщин могут иметь различия в фармакокинетике C_{max} и AUC_{0-t}. Ретроспективный анализ данных позволил сформулировать актуальные экспертные подходы к оценке протоколов и отчетов исследований биоэквивалентности препаратов лозартана. **Выводы:** оценивать биоэквивалентность лозартана следует в исследованиях с повторным дизайном в трех или четырех периодах, с двумя перекрестами, с двумя последовательностями приема препаратов. Необходимо определять фармакокинетические параметры исходного соединения и его активного метаболита; длительность определения аналитов должна быть не менее 36 ч; достаточный период отмывки составляет 7 сут; схема забора крови должна быть более частой в диапазоне времени около 1 ч после введения для лозартана и около 3–4 ч для метаболита. При определении размера выборки следует ориентироваться на взвешенную среднюю значений коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} лозартана (33%). Границы признания биоэквивалентности могут быть масштабированы для C_{max}.

Ключевые слова: биоэквивалентность; исследования биоэквивалентности; лозартан; высокая вариабельность; половые различия

Для цитирования: Ромодановский ДП, Горячев ДВ. Экспертные подходы к оценке биоэквивалентности препаратов лозартана. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):51–62. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-51-62

***Контактное лицо:** Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Expert Approaches to the Assessment of Losartan Drugs Bioequivalence

D. P. Romodanovsky*, D. V. Goryachev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Angiotensin II receptor antagonists (ARAs) are one of the most promising classes of antihypertensive drugs. They are most widely represented on the Russian market by losartan drugs which total 24 items. Therefore, it is crucial to analyse the factors that may affect the results of comparison of generic and reference losartan drugs. **The aim of the study** was to perform a retrospective analysis of bioequivalence studies of generic losartan drugs in order to develop approaches to expert evaluation of research protocols and reports. **Materials and methods:** the retrospective analysis covered the results of 27 bioequivalence studies of losartan and included the calculation of the pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t}, their intra-individual variability, and the weighted average of intra-individual variability. The calculations were made for the pooled population of men and women, as well as separately for each gender. **Results:** the data obtained indicate borderline high variability of losartan in bioequivalence studies (for C_{max} in 50% of the studies). It was demonstrated that losartan drugs may have different pharmacokinetics in men and women in terms of C_{max} and AUC_{0-t}. The retrospective analysis of the data made it possible to formulate relevant expert approaches to evaluation of protocols and reports of bioequivalence studies of losartan drugs. **Conclusions:** bioequivalence of losartan should be evaluated in three- or four-period, double crossover, two-sequence replicate design studies. The study has to determine the pharmacokinetic parameters of the starting compound and its active metabolite; the period of determination of analytes should be at least 36 hours; the washout period of 7 days is sufficient; blood sampling should be more frequent during the first hour after administration for losartan and during the first 3–4 hours for the metabolite. When determining the sample size, the weighted average of the coefficient of intra-individual variability of C_{max} of losartan (33%) should be taken into account. The bioequivalence margins for C_{max} can be scaled up.

Key words: bioequivalence; bioequivalence studies; losartan; high variability; gender differences

For citation: Romodanovsky DP, Goryachev DV. Expert approaches to the assessment of losartan drugs bioequivalence. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):51–62. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-51-62

***Corresponding author:** Dmitry P. Romodanovsky; Romodanovsky@expmed.ru

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из важнейших медико-социальных проблем в Российской Федерации. Смертность взрослого трудоспособного населения от инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения составляет около 40% в структуре всех причин смертности [1]. Одним из главных факторов риска этих заболеваний является артериальная гипертензия. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) являются перспективной группой антигипертензивных препаратов. Частота назначений АРА II в России увеличилась в 15 раз по данным исследований ПИФАГОР II и ПИФАГОР III [2].

Увеличение частоты назначений АРА II коррелирует с увеличением количества разрабатываемых и регистрируемых воспроизведенных препаратов из группы АРА II. Так, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, в настоящее время в России среди воспроизведенных препаратов имеют статус действующих 24 препарата лозартана, 15 препаратов валсартана, 8 препаратов кандесартана, 8 препаратов телмисартана, 5 препаратов ирбесартана и 1 препарат олмесартана.

При этом за период с 2008 г. по настоящее время была проведена экспертиза исследований биоэквивалентности с целью регистрации 27 исследований лозартана, 18 — валсартана, 10 — кандесартана, 7 — телмисартана, 5 — ирбесартана, 2 — олмесартана.

Приведенные данные демонстрируют, что из группы АРА II чаще разрабатываются воспроизведенные препараты лозартана. При этом для лозартана характерен эффект первичного прохождения через печень, и лозартан метаболизируется с образованием активного карбоксильного метаболита EXP-3174, обладающего более выраженной антигипертензивной активностью (в 10–40 раз)[1]. Согласно данным литературы, лекарственные средства с пресистемным метаболизмом часто демонстрируют высокую внутрииндивидуальную вариабельность в исследованиях биоэквивалентности, что осложняет их оценку [3, 4]. Высокая внутрииндивидуальная вариабельность определяется на основании остаточной вариабельности после дисперсионного анализа (Analysis of variance (ANOVA)), выраженной в среднеквадратичной ошибке (*MSE*) [5–7]. Высоковариабельными считаются препараты с *MSE* более 0,0862 (коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) более 30%):

$$CV_{intra} = \sqrt{\exp(MSE) - 1} \times 100. \quad (1)$$

Также оценка биоэквивалентности лозартана осложняется наличием активного метаболита. Данные факторы вносят существенный вклад в оценку биоэквивалентности, однако они не являются исчерпывающими. Различия в составе и технологии производства воспроизведенных препаратов по отношению к референтному препарату могут оказать влияние на результаты исследования. Более того, могут иметь место половые различия фармакокинетики воспроизведенных препаратов в сравнении с референтным препаратом, например обусловленные содержанием какого-либо вспомогательного вещества в готовой лекарственной форме [8].

Таким образом, актуальным является изучение данных факторов для правильного планирования исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов лозартана и оценки их результатов.

Цель работы — проведение ретроспективного анализа результатов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов лозартана для разработки подходов к экспертной оценке протоколов и отчетов этих исследований.

Для достижения поставленной цели необходимо было выполнить расчет основных фармакокинетических параметров C_{max}, AUC_{0-t} и значений внутриндивидуальной вариабельности для всех субъектов исследований, а также отдельно для субъектов мужского и женского пола; смоделировать оценку биоэквивалентности параметров C_{max} и AUC_{0-t} у мужчин и женщин согласно границам 90% доверительных интервалов 80,00–125,00%; проанализировать данные о фармакокинетике референтного препарата для подготовки актуальных унифицированных подходов к экспертной оценке исследований биоэквивалентности лозартана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты 27 исследований биоэквивалентности лозартана с простым перекрестным дизайном в двух периодах, двух последовательностях, при однократном приеме исследуемых препаратов.

Выполнен ретроспективный анализ фармакокинетики (рассчитаны параметры максимальной концентрации (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC_{0-t}) в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества). AUC_{0-t} рассчитывали методом трапеций. Значения C_{max} и AUC_{0-t} были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (ANOVA) с целью оценки значений среднеквадратичной ошибки (*MSE*) для C_{max} и AUC_{0-t}.

В рамках ретроспективного анализа также провели расчет основных фармакокинетических параметров C_{max}, *AUC* и CV_{intra} отдельно для субъектов мужского и женского пола. Выполнили оценку взаимосвязи «пол–готовая лекарственная форма» («Sex-by-formulation interaction») у мужчин и женщин на основании данных отношений геометрических

[1] Государственный реестр лекарственных средств, инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Козаар®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bc288288-69d7-4399-9770-601d304f2d53&t=

средних воспроизведенных (*T*) и референтного (*R*) препаратов. Также были выполнены расчеты 90% доверительных интервалов для мужчин и женщин с учетом полученных значений CV_{intra} и отношения геометрических средних *T*/*R* для каждого пола.

Расчеты фармакокинетических параметров, *MSE* были проведены с использованием программ IBM SSPS Statistics 25 и Microsoft Office Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках научно-исследовательской работы по выявлению высоковариабельных лекарственных препаратов в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведен ретроспективный анализ результатов 27 исследований биоэквивалентности препаратов лозартана. Все исследования, вошедшие в анализ, были с простым перекрестным дизайном (2 периода, 2 последовательности) с однократным приемом натощак исследуемых препаратов лозартана.

В большинстве исследований изучались дозировки 50 или 100 мг (максимальные в линейке дозировок) в сравнении с препаратом Козаар®, который является референтным согласно Государственному реестру лекарственных средств[2]. Дополнительные дозировки, не изучаемые в исследовании биоэквивалентности, могут быть зарегистрированы без проведения дополнительных клинических исследований на основании результатов исследований *in vitro* в сравнении с «биосерией» исследуемого препарата (серией исследуемого препарата с подтвержденной биоэквивалентностью референтному препарату). Длительность забора крови в большинстве исследований составила 36 часов, что укладывается в 4 периода полувыведения ($t_{1/2}$) и для лозартана, и для его активного метаболита ($t_{1/2}$ — 2 и 6–9 ч соответственно). В 7 исследованиях определяли только исходное соединение, поэтому в этих случаях длительность забора крови была меньше 12–24 ч. Согласно данным фармакокинетики[3] препарата Козаар®, время достижения максимальной концентрации лозартана и его метаболита составляет 1 и 3–4 ч соответственно. По правилам оценки биоэквивалентности лекарственных препаратов, следует спланировать схему отбора проб крови таким образом, чтобы обеспечить получение нескольких точек для каждого фрагмента кривой — не менее 3 для фазы возрастания концентраций, и не менее 5 для ее снижения. При этом в области предполагаемого времени достижения максимальной концентрации необходим частый отбор проб (не менее 3 точек)[4]. Таким образом, следует планировать частый отбор крови в интервале 0,25–5 ч, например, по следующей схеме — 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5 ч, что нашло отражение на графиках отбора крови в большинстве рассмотренных исследований лозартана (табл. 1). Период «отмывки» в большинстве исследований составил 7 сут, что укладывается в $6t_{1/2}$ и для лозартана, и для его активного метаболита (табл. 2).

В 27 исследованиях в фармакокинетический анализ были включены данные от 802 субъектов, причем бóльшую часть из них составили субъекты мужского пола — 78%. В 14 исследованиях, т.е. более чем в 50% случаев, не включались субъекты женского пола (табл. 3).

В 20 из 27 исследований в качестве аналитического метода использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией или тандемной масс-спектрометрией. Нижний предел количественного определения (НПКО) аналитической методики для лозартана варьировал от 1 до 50 нг/мл, но наиболее часто находился в диапазоне 1–5 нг/мл, что удовлетворяло правилу НПКО ≤ 5% от C_{max}. Для активного метаболита этот диапазон был 2–10 нг/мл (табл. 2). Таким образом, следует разрабатывать аналитическую методику исходя из приведенных данных о НПКО лозартана и его метаболита.

В таблицах 4 и 5 приведены результаты ретроспективного анализа фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-t} лозартана и его активного метаболита с целью определения их остаточной внутрииндивидуальной вариабельности. Показано, что для параметра C_{max} в 50% исследований продемонстрирована высокая внутрииндивидуальная вариабельность исходного соединения — значения *MSE* составили более 0,0862. Для активного метаболита анализ выявил только один случай высокой вариабельности.

Оценка взвешенного среднего значения вариабельности параметра C_{max} 27 исследований для исходного соединения составила 32,7% (табл. 6).

Таким образом, можно судить, что лозартан относится к погранично высоковариабельным лекарственным средствам, т.е. демонстрирующим высокую вариабельность (CV_{intra} более 30%) в половине анализируемых исследований. Метаболит лозартана не демонстрировал высокую внутрииндивидуальную вариабельность.

В результате преобразования данных 13 из 27 исследований лозартана, в которых принимали участие субъекты обоего пола (162 мужского пола и 174 женского), были рассчитаны значения CV_{intra} для C_{max} и AUC_{0-t} отдельно для мужчин и женщин. Получены высокие значения внутрииндивидуальной

[2] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bc288288-69d7-4399-9770-601d304f2d53&t=

[3] Государственный реестр лекарственных средств, инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Козаар®. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bc288288-69d7-4399-9770-601d304f2d53&t=

[4] Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания (утверждены Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации 10.08.2004).

Таблица 1. Сведения о графике отбора образцов крови и изученных дозировках в исследованиях биоэквивалентности препаратов лозартана

Table 1. The blood sampling schedule and the dosages studied in the bioequivalence studies of losartan products

№ исследования Study No.	Дозировка, мг Dosage, mg	Временные точки, ч Time points, h
1	25	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 6; 9; 12; 24
2	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24
3	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 48
4	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 30; 36
5	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 36; 48
6	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12
7	50	н/д
8	100	н/д
9	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 18; 24; 30; 36
10	50	0; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36
11	50	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 16; 24; 36
12	50	н/д
13	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 8; 12; 15; 24; 30; 36
14	100	0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36
15	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24; 30; 36; 48
16	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24
17	12,5	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 24
18	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24
19	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 3,5; 4; 6; 8; 9; 10; 12; 16; 24; 36
20	100	0; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 24
21	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24
22	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 36
23	150	0; 0,17; 0,33; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 12; 24; 36
24	100	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 36
25	100	0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 24
26	50	0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 8; 12; 24; 36
27	100	0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 8; 12; 24; 36

Примечание. н/д — нет данных (представлены краткие результаты исследования без соответствующей информации).
Note. н/д—no data available (there are only brief results of the study with no relevant information).

Таблица 2. Сведения об аналитическом методе, использованном в исследованиях биоэквивалентности препаратов лозартана

Table 2. Information on the analytical procedures used in the bioequivalence studies of losartan products

№ исследования Study No.	Период отмывки, сут Washout period, day	Аналитический метод Analytical procedure	НПКО, нг/мл LLOQ, ng/mL	
			лозартан losartan	метаболит EXP-3174 EXP3174 metabolite
1	7	**ВЭЖХ УФ** HPLC UV	25	–
2	7	**ВЭЖХ УФ** HPLC UV	25	–
3	7	**ВЭЖХ УФ** HPLC UV	10	10

Продолжение таблицы 2

№ исследования Study No.	Период отмывки, сут Washout period, day	Аналитический метод Analytical procedure	НПКО, нг/мл LLOQ, ng/mL	
			лозартан losartan	метаболит EXP-3174 EXP3174 metabolite
4	7	**ВЭЖХ МС/МС** HPLC MS/MS	2	2
5	7	**ВЭЖХ УФ** HPLC UV	2	2
6	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	5	–
7	7	**ВЭЖХ ФЛУ** HPLC FLU	5	5
8	7	**ВЭЖХ ФЛУ** HPLC FLU	5	5
9	7	**ВЭЖХ МС/МС** HPLC MS/MS	5	5
10	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	10	10
11	7	**ВЭЖХ МС/МС** HPLC MS/MS	2	2
12	8	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	н/д	н/д
13	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	1,2	1,2
14	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	5	5
15	14	н/д	н/д	н/д
16	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	25	–
17	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	5	–
18	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	50	50
19	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	15	1
20	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	1	10
21	7	**ВЭЖХ МС/МС** HPLC MS/MS	1	10
22	14	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	5	15
23	7	**ВЭЖХ МС/МС** HPLC MS/MS	2	–
24	7	**ВЭЖХ МС/МС** HPLC MS/MS	5	–
25	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	3,5	6
26	14	**ВЭЖХ МС/МС** HPLC MS/MS	4,7	5
27	7	**ВЭЖХ МС** HPLC MS	10	10

Примечание. НПКО — нижний предел количественного определения; ВЭЖХ УФ — высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовой детекцией; ВЭЖХ МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрической детекцией; ВЭЖХ МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрической детекцией; ВЭЖХ ФЛУ — высокоэффективная жидкостная хроматография с флуориметрической детекцией; н/д — нет данных (представлены краткие результаты исследования без соответствующей информации); «–» активный метаболит лозартана в исследовании не определялся.
Note. LLOQ—lower limit of quantitation; HPLC UV—high performance liquid chromatography with ultraviolet detection; HPLC MS—high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection; HPLC MS/MS—high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection; HPLC FLU—high performance liquid chromatography with fluorimetric detection; н/д—no data available (there are only brief results of the study with no relevant information); — the study did not determine the active metabolite of losartan.

Таблица 3. Сравнительные данные по размеру выборки и полу субъектов в исследованиях биоэквивалентности препаратов лозартана

Table 3. Comparative data on the sample size and the gender of the subjects in the bioequivalence studies of losartan products

№ исследования Study No.	Количество добровольцев Number of volunteers	Мужчины Men	Женщины Women
1	24	24	–
2	24	24	–
3	40	40	–
4	18	18	–
5	18	7	11
6	24	12	12
7	26	26	–
8	44	44	–
9	72	36	36
10	30	30	–
11	18	18	–
12	56	56	–
13	36	36	–
14	24	24	–
15	48	48	–
16	24	24	–
17	18	6	12
18	24	13	11
19	24	15	9
20	18	5	13
21	24	13	11
22	24	9	15
23	54	54	–
24	18	10	8
25	24	12	12
26	24	15	9
27	24	9	15
Сумма	**802**	**628**	**174**

Примечание. «–» субъекты женского пола не участвовали в исследовании.
Note. — female subjects did not participate in the study.

вариабельности C_{max} по исходному соединению в 6 исследованиях (46% исследований) (табл. 7). Для активного метаболита вариабельность была менее 30% (табл. 8). Высокие значения вариабельности у мужчин встречались чаще, чем у женщин (6 и 3 исследования соответственно).

Отмечены различия внутрииндивидуальной вариабельности исходного соединения у мужчин (М) и женщин (Ж):

- по параметру C_{max} более высокие значения наблюдались у мужчин (в 9 исследованиях отношение Ж/М было < 1) (табл. 7);
- по параметру $AUC_{0\text{-}t}$, наоборот, более высокие значения наблюдались у женщин (в 8 исследованиях отношение Ж/М было > 1) (табл. 7).

В отношении метаболита более высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности и C_{max}, и $AUC_{0\text{-}t}$ наблюдались у мужчин (соответственно, в 6 и 7 из 10 исследований отношение Ж/М было < 1) (табл. 8).

Для оценки взаимосвязи «пол–готовая лекарственная форма» рассчитали отношения средних значений фармакокинетических параметров воспроизведенных и референтных препаратов (T/R для $AUC_{0\text{-}t}$ и C_{max}) у мужчин и женщин. В качестве критерия выявления данной взаимосвязи использовали общепринятое значение клинически значимых различий — 20%. То есть в случае выявления разницы между $T/R_М$ и $T/R_Ж$ для $AUC_{0\text{-}t}$ и C_{max}, согласно неравенству:

$$| T/R_М - T/R_М | \geq 0{,}2, \qquad (2)$$

Таблица 4. Внутрииндивидуальная вариабельность лозартана

Table 4. Intra-individual variability of losartan

№ исследования Study No.	*MSE* AUC_{0-t}	*MSE* C_{max}
1	0,004	0,005
2	0,004	0,005
3	0,033	**0,195**
4	0,009	**0,107**
5	0,008	0,010
6	0,072	**0,206**
7	0,069	**0,133**
8	0,017	**0,092**
9	0,025	**0,150**
10	0,020	0,076
11	0,008	**0,107**
12	0,040	**0,118**
13	0,028	**0,158**
14	0,016	0,052
15	0,017	**0,151**
16	0,003	0,005
17	0,011	0,037
18	0,041	0,053
19	0,007	0,005
20	0,007	0,007
21	0,005	0,052
22	0,051	0,077
23	0,016	**0,161**
24	0,033	**0,146**
25	0,012	0,050
26	0,033	**0,123**
27	0,035	0,063

Примечание. MSE — среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента *t* отбора последней пробы крови; C_{max} — максимальная концентрация в крови; жирным шрифтом выделены значения, демонстрирующие высокую вариабельность (более 0,0862).
Note. MSE is the mean squared error; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; C_{max} is the maximum concentration of the drug in the blood; values showing high variability (more than 0.0862) are highlighted in bold.

можно судить о том, что выявлены различия между сравниваемыми препаратами, обусловленные полом и готовой лекарственной формой сравниваемых препаратов (включая состав вспомогательных веществ и технологию производства).

Используя данный критерий, обнаружили два случая для AUC_{0-t} в отношении исходного соединения и по одному случаю для AUC_{0-t} и для C_{max} в отношении метаболита (табл. 9 и 10).

Таблица 5. Внутрииндивидуальная вариабельность активного метаболита лозартана

Table 5. Intra-individual variability of the active metabolite of losartan

№ исследования* Study No. *	*MSE* AUC_{0-t}	*MSE* C_{max}
3	0,020	0,021
4	0,037	**0,103**
5	0,009	0,013
7	0,037	0,044
8	0,008	0,022
9	0,008	0,027
10	0,021	0,014
11	0,008	0,027
13	0,030	0,043
14	0,012	0,015
15	0,006	0,018
18	0,025	0,059
19	0,032	0,008
20	0,003	0,030
21	0,005	0,029
22	0,045	0,071
25	0,010	0,025
26	0,028	0,045
27	0,028	0,033

Примечание. MSE — среднеквадратичная ошибка; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента *t* отбора последней пробы крови; C_{max} — максимальная концентрация в крови; жирным шрифтом выделено значение, демонстрирующее высокую вариабельность (более 0,0862).
* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых определяли активный метаболит лозартана.
Note. MSE is the mean squared error; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; C_{max} is the maximum concentration of the active metabolite in the blood; values showing high variability (more than 0.0862) are highlighted in bold.
* The table provides data only for those studies which determined the active metabolite of losartan.

Таким образом, можно судить, что в проанализированных исследованиях лозартана не выявлено клинически значимых различий между сравниваемыми препаратами, обусловленных полом и готовой лекарственной формой сравниваемых препаратов (включая состав вспомогательных веществ и технологию производства) по исходному соединению и метаболиту.

В соответствии с этим выявленные различия внутрииндивидуальной вариабельности между субъектами мужского и женского пола (табл. 7 и 8) не связаны с готовой лекарственной формой воспроизведенных препаратов.

В таблице 11 представлены смоделированные 90% доверительные интервалы для 13 исследований воспроизведенных препаратов лозартана при допущении,

Таблица 6. Оценка взвешенного среднего значения внутрииндивидуальной вариабельности лозартана

Table 6. Estimation of the weighted average of intra-individual variability of losartan

№ исследования Study No.	CV_{intra} AUC_{0-t}, %	CV_{intra} C_{max}, %	Количество субъектов Number of subjects
1	6,63	7,39	24
2	6,46	7,28	24
3	18,39	46,41	40
4	9,29	33,67	18
5	8,8	10,16	18
6	27,38	47,87	24
7	26,65	37,67	26
8	13,18	31,07	44
9	16	40,28	72
10	14,25	28,11	30
11	9,09	33,67	18
12	20,19	35,37	56
13	16,85	41,42	36
14	12,62	23,07	24
15	13,14	40,44	48
16	5,46	7,02	24
17	10,38	19,51	18
18	20,56	23,38	24
19	8,41	6,84	24
20	8,46	8,59	18
21	7,2	23,03	24
22	22,84	28,26	24
23	12,87	41,8	54
24	18,2	39,65	18
25	11,15	22,71	24
26	18,34	36,22	24
27	18,84	25,43	24
CV_{pooled}, %	15,68	32,74	

Примечание. AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента t отбора последней пробы крови; C_{max} — максимальная концентрация в крови; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (рассчитан согласно уравнению (1)); CV_{pooled} — оценка взвешенного среднего значения CV_{intra}.
Note. AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; C_{max} is the maximum concentration of the drug in the blood; CV_{intra} is the coefficient of intra-individual variability (calculated according to equation (1)); CV_{pooled} is an estimate of the weighted average of CV_{intra}.

что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как следует из данных таблицы, в результате проведенных расчетов в 6 из 13 случаев получены доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00–125,00%. При этом в 4 из этих 6 исследований была выявлена высокая внутрииндивидуальная вариабельность как при анализе на общей популяции, так и при анализе данных отдельно субъектов мужского и женского пола.

В связи с этим можно предположить, что имеются половые различия в фармакокинетике исходного соединения лозартана, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности, так как согласно требованиям к оценке биоэквивалентности следует анализировать исходное соединение.

Проведенный ретроспективный анализ результатов исследований лозартана позволил оценить внутрииндивидуальную вариабельность лозартана и его активного метаболита, а также оценить наличие различий у мужчин и женщин в отношении внутрииндивидуальной вариабельности. Полученные данные свидетельствуют о пограничной высокой вариабельности C_{max} и AUC_{0-t} исходного соединения в исследованиях биоэквивалентности. В половине исследований выявлены высокие значения внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} для исходного соединения. Фармакокинетика лозартана у мужчин

Таблица 7. Внутрииндивидуальная вариабельность лозартана у мужчин и женщин

Table 7. Intra-individual variability of losartan in men and women

№ исследования* Study No.*	М M		Ж W		Ж/М W/M	Ж/М W/M
	C_{max}, %	AUC_{0-t}, %	C_{max}, %	AUC_{0-t}, %	C_{max}	AUC_{0-t}
5	10,67	6,66	9,94	9,21	0,93	1,38
6	**59,04**	29,97	**41,22**	29,94	0,70	1,00
9	**47,53**	14,99	**32,47**	17,36	0,68	1,16
17	15,94	6,14	20,61	10,98	1,29	1,79
18	27,20	25,40	18,60	14,60	0,68	0,57
19	8,21	7,65	4,36	10,00	0,53	1,31
20	4,81	10,44	8,80	7,80	1,83	0,75
21	20,83	7,65	23,73	7,10	1,14	0,93
22	**30,84**	22,61	26,81	23,19	0,87	1,03
24	**49,71**	14,40	24,96	18,53	0,50	1,29
25	23,75	13,43	21,68	9,23	0,91	0,69
26	**32,27**	16,78	**38,03**	22,21	1,18	1,32
27	**30,94**	23,23	18,44	14,24	0,60	0,61

Примечание. C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента *t* отбора последней пробы крови; М — мужчины; Ж — женщины. Жирным шрифтом выделены значения, превышающие 30% (высокая вариабельность).

* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола.

Note. C_{max} is the maximum concentration of the drug in the blood; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; M—men; W—women. Values showing high variability (more than 30%) are highlighted in bold.

* The table provides data only for those studies in which subjects of both sexes were enrolled.

Таблица 8. Внутрииндивидуальная вариабельность метаболита лозартана у мужчин и женщин

Table 8. Intra-individual variability of the active metabolite of losartan in men and women

№ исследования* Study No.*	М M		Ж W		Ж/М W/M	Ж/М W/M
	C_{max}, %	AUC_{0-t}, %	C_{max}, %	AUC_{0-t}, %	C_{max}	AUC_{0-t}
5	11,21	11,25	11,85	9,17	1,06	0,82
9	19,24	8,58	12,84	9,79	0,67	1,14
18	27,96	17,70	22,82	15,56	0,82	0,88
19	10,78	19,26	4,90	16,31	0,45	0,85
20	23,52	8,48	12,28	4,25	0,52	0,50
21	18,43	7,86	15,96	5,80	0,87	0,74
22	26,58	14,33	26,98	22,92	1,02	1,60
25	17,35	8,65	14,90	11,30	0,86	1,31
26	19,57	17,37	23,71	12,88	1,21	0,74
27	18,10	23,04	18,29	10,95	1,01	0,48

Примечание. C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови, AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента *t* отбора последней пробы крови; М — мужчины, Ж — женщины.

* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола и изучался метаболизм лозартана.

Note. C_{max} is the maximum concentration of the active metabolite in the blood; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; M—men; W—women.

* The table provides data only for those studies in which subjects of both sexes were enrolled and which studied the metabolism of losartan.

Таблица 9. Данные об отношении геометрических средних лозартана у мужчин и женщин

Table 9. Ratios of geometric means of losartan in men and women

№ исследования* Study No.*	М M		Ж W		$T/R_M - T/R_Ж$ $T/R_M - T/R_W$	
	$T/R\ C_{max}$	$T/R\ AUC_{0-t}$	$T/R\ C_{max}$	$T/R\ AUC_{0-t}$	C_{max}	AUC_{0-t}
5	0,99	0,98	0,93	0,97	0,06	0,01
6	0,93	0,98	0,90	1,03	0,03	–0,05
9	0,83	0,93	0,88	0,97	–0,05	–0,04
17	0,95	0,90	1,11	1,02	–0,16	–0,12
18	1,02	1,01	0,98	0,97	0,04	0,05
19	1,01	0,98	1,02	0,95	–0,01	0,03
20	1,06	1,06	1,01	0,97	0,05	0,09
21	0,88	0,97	0,94	0,96	–0,06	0,01
22	1,00	1,07	1,06	0,97	–0,06	0,10
24	0,86	0,96	1,17	1,12	**–0,31**	–0,16
25	0,94	1,02	1,11	0,97	–0,17	0,05
26	0,87	1,05	1,24	1,10	**–0,36**	–0,04
27	1,00	1,00	1,06	0,91	–0,06	0,09

Примечание. C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента *t* отбора последней пробы крови; М — мужчины; Ж — женщины; *T*/*R* — отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (*T*) и референтного препарата (*R*). Жирным шрифтом выделены значения, превышающие пороговое значение ±0,2.

* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола.

Note. C_{max} is the maximum concentration of the drug in the blood; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from *t* = 0 to *t* = the time when the last blood sample was taken; M—men; W—women; *T*/*R*—ratio of the mean pharmacokinetic parameters of the test (*T*) and reference drugs (*R*). Values greater than the threshold of ±0.2 are highlighted in bold.

* The table provides data only for those studies in which subjects of both sexes were enrolled.

Таблица 10. Данные об отношении геометрических средних метаболита лозартана у мужчин и женщин

Table 10. Ratios of geometric means of losartan metabolite in men and women

№ исследования* Study No.*	М M		Ж W		$T/R_M - T/R_Ж$ $T/R_M - T/R_W$	
	$T/R\ C_{max}$	$T/R\ AUC_{0-t}$	$T/R\ C_{max}$	$T/R\ AUC_{0-t}$	C_{max}	AUC_{0-t}
5	1,031	0,964	0,998	1,006	0,03	–0,04
9	0,918	0,948	1,034	1,014	–0,12	–0,07
18	1,072	0,811	0,962	0,959	0,11	–0,15
19	1,036	1,033	1,041	1,115	–0,01	–0,08
20	1,322	0,993	1,019	0,923	0,30	0,07
21	0,991	1,004	1,001	0,974	–0,01	0,03
22	1,213	1,204	0,954	0,947	**0,26**	**0,26**
25	0,894	1,035	0,960	0,964	–0,07	0,07
26	0,922	1,013	1,074	1,062	–0,15	–0,05
27	0,938	1,051	1,074	0,984	–0,14	0,07

Примечание. C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента *t* отбора последней пробы крови; М — мужчины; Ж — женщины; *T*/*R* — отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (*T*) и референтного препарата (*R*). Жирным шрифтом выделены значения, превышающие пороговое значение ±0,2.

* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола и изучался метаболизм лозартана.

Note. C_{max} is the maximum concentration of the active metabolite in the blood; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from *t* = 0 to *t* = the time when the last blood sample was taken; M—men; W—women; *T*/*R*—ratio of the mean pharmacokinetic parameters of the test (*T*) and reference drugs (*R*). Values greater than the threshold of ±0.2 are highlighted in bold.

* The table provides data only for those studies in which subjects of both sexes were enrolled and which studied the metabolism of losartan.

Таблица 11. 90% доверительные интервалы параметров C_{max} и AUC_{0-t} лозартана у мужчин и женщин

Table 11. 90% confidence intervals for C_{max} and AUC_{0-t} of losartan in men and women

№ исследования* Study No.*	C_{max} М C_{max} M		AUC_{0-t} М AUC_{0-t} M		C_{max} Ж C_{max} W		AUC_{0-t} Ж AUC_{0-t} W	
	L	*U*	*L*	*U*	*L*	*U*	*L*	*U*
5	93,45	105,78	94,07	101,65	87,76	98,49	91,86	102,23
6	**71,30**	122,61	85,07	113,78	**74,08**	109,71	89,51	119,67
9	**72,93**	93,84	89,45	97,21	80,14	95,64	92,36	101,69
17	86,95	104,56	86,57	92,98	98,80	**125,28**	95,33	108,28
18	89,69	116,89	89,66	114,88	89,41	107,34	89,83	103,75
19	97,38	105,63	94,71	102,16	99,87	104,28	90,57	99,99
20	102,72	108,63	99,83	112,68	95,80	106,11	92,94	101,76
21	**79,18**	97,13	93,32	100,66	83,60	105,44	92,90	99,67
22	86,29	116,34	96,09	119,90	93,22	121,05	86,94	109,09
24	**65,43**	113,07	88,27	104,29	101,04	**134,52**	100,78	124,81
25	83,84	105,76	95,52	109,06	100,08	123,77	92,44	101,28
26	**74,78**	102,16	97,12	114,56	102,96	**148,22**	98,44	122,36
27	86,35	116,54	89,51	112,36	96,67	115,89	85,14	97,98

Примечание. C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация–время» в интервале времени от 0 до момента *t* отбора последней пробы крови; М — мужчины; Ж — женщины; *L* — нижняя граница 90% доверительного интервала; *U* — верхняя граница 90% доверительного интервала. Жирным шрифтом выделены значения, не укладывающиеся в диапазон 80,00–125,00%.

* В таблице приведены данные только тех исследований, в которых участвовали субъекты обоего пола.

Note. C_{max} is the maximum concentration of the drug in the blood; AUC_{0-t} is the area under the concentration–time curve in the time interval from $t = 0$ to $t =$ the time when the last blood sample was taken; M—men; W—women; *L* is the lower limit of the 90% confidence interval; *U* is the upper limit of the 90% confidence interval. Values that do not fall within the range of 80.00–125.00% are highlighted in bold.

* The table provides data only for those studies in which subjects of both sexes were enrolled.

и женщин имеет различия, которые могут повлиять на оценку биоэквивалентности. При использовании повторного дизайна исследования следует воспользоваться методом масштабирования границ признания биоэквивалентности для параметра C_{max} согласно правилам, описанным в Национальном стандарте ГОСТ Р 57679–2017 «Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов»[5] и Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза[6]. Согласно описанному методу, возможно масштабирование границ биоэквивалентности для C_{max} до 69,84–143,19% на основании данных внутрииндивидуальной вариабельности референтного препарата. Границы признания биоэквивалентности для параметра AUC_{0-t} и значения точечной оценки (отношений геометрических средних) для обоих параметров C_{max} и AUC_{0-t} должны быть в пределах 80,00–125,00%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При планировании и оценке биоэквивалентности препаратов лозартана следует использовать следующие подходы.

1. В качестве препарата сравнения в исследованиях биоэквивалентности лозартана рекомендуется использовать препарат Козаар®.

2. Рекомендуемое количество субъектов для исследования биоэквивалентности лозартана в исследовании со стандартным дизайном и предполагаемой точечной оценкой 0,95, ошибкой I рода 5%, ошибкой II рода 20% должно быть не менее 46 при $CV_{intra} \approx 33\%$. Для уменьшения необходимого количества субъектов следует использовать репликативный дизайн исследований и масштабирование границ биоэквивалентности. Например, в исследование с полным повторным дизайном достаточно будет включения 18 субъектов (предполагаемая точечная оценка 0,95, ошибка I рода 5 %, ошибка II рода 20%, $CV_{intra} \approx 33\%$). В исследования следует включать субъектов обоего пола в равном соотношении, так как для лозартана показаны половые различия в фармакокинетике исходного соединения, которые могут оказать влияние на результаты исследований биоэквивалентности.

3. С учетом $t_{1/2}$ лозартана и его активного метаболита длительность забора образцов крови должна быть не менее 36 ч, рекомендованный период «отмывки» — 7 суток.

[5] ГОСТ Р 57679–2017. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов. М.: Стандартинформ; 2017.

[6] Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». https://docs.cntd.ru/document/456026107

4. При выборе точек забора образцов крови для фармакокинетического анализа следует учитывать общую длительность 36 ч и более частый отбор образцов крови в диапазоне времени достижения C_{max} лозартана и его активного метаболита (1 и 3–4 ч). Можно рекомендовать следующий график отбора образцов крови: 0, 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24; 30; 36 ч.

5. Определять в плазме крови необходимо и лозартан, и его метаболит EXP-3174. Рекомендуется использовать аналитический метод на основе ВЭЖХ с масс-спектрометрической детекцией или тандемной масс-спектрометрической детекцией. При этом метод должен позволять достичь адекватного НПКО, например 1–5 нг/мл для исходного соединения и 2–10 нг/мл для активного метаболита.

6. Выбор дозировки для исследований биоэквивалентности: возможно изучение биоэквивалентности только одной дозировки изучаемого препарата (например, максимальной в линейке) при условии идентичности технологии, места производства и пропорциональности составов между всеми дозировками, а также сопоставимости профилей растворения. Для дополнительных дозировок необходим тест сравнительной кинетики растворения в сравнении с «биосерией» препарата. Стоит отметить, что для препаратов лозартана наблюдается неполное растворение в средах с низкими значениями pH.

7. Оценка биоэквивалентности проводится по исходному соединению. В исследовании со стандартным дизайном необходимо, чтобы 90% доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} исследуемого и референтного препарата были в диапазоне 80,00–125,00%. При использовании повторного дизайна исследования возможно масштабирование границ признания биоэквивалентности для параметра C_{max}.

Вклад авторов. Д. П. Ромодановский — идея, планирование исследования, сбор, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста, редактирование текста. **Д. В. Горячев** — концепция и дизайн, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.
Authors' contributions. Dmitry P. Romodanovsky—idea, planning of the study, collection, analysis and interpretation of study findings, writing and editing of the text. **Dmitry V. Goryachev**—concept and design of the study, approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).
Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Потешкина НГ, Селиванова ГБ, Жалсараев ТЖ. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии: перспективы клинического применения. *Артериальная гипертензия.* 2013;19(2):117–24. [Poteshkina NG, Selivanova GV, Zhalsaraev TZ. Angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension: perspectives for clinical use. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2013;19(2):117–24 (In Russ.)] https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-2-117-124
2. Кузнецова МВ. Современный подход к антигипертензивной терапии. *Медицинский совет.* 2015;(12):24–7. [Kuznetsova MV. Modern approach to antihypertensive therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(12):24–7 (In Russ.)]
3. Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, Patel DT, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. *AAPS J.* 2008;10(1):148–56. https://doi.org/10.1208/s12248-008-9015-x
4. Lohar V, Patel H, Rathore AS, Singhal S, Sharma AK, Sharma P. Bioequivalence and highly variable drugs: an overview. *Int J Curr Res.* 2012;4(8):124–46.
5. Davit BM, Chen ML, Conner DP, Haidar SH, Kim S, Lee CH, et al. Implementation of a reference-scaled average bioequivalence approach for highly variable generic drug products by the US Food and Drug Administration. *AAPS J.* 2012;14(4):915–24. https://doi.org/10.1208/s12248-012-9406-x
6. Tothfalusi L, Endrenyi L, Arieta AG. Evaluation of bioequivalence for highly variable drugs with scaled average bioequivalence. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(11):725–43. https://doi.org/10.2165/11318040-000000000-00000
7. Ромодановский ДП, Горячев ДВ, Соловьева АП, Еременко НН. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2018;8(2):92–8. [Romodanovsky DP, Goryachev DV, Solovieva AP, Eremenko NN. Principles of statistical evaluation of bioequivalence studies in the context of current regulatory requirements and legal acts. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2018;8(2):92–8 (In Russ.)] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98
8. Ibarra M, Vázquez M, Fagiolino P. Sex effect on average bioequivalence. *Clin Ther.* 2017;39(1):23–33. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.024

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ромодановский Дмитрий Павлович, канд. мед. наук. *Dmitry P. Romodanovsky*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-2980-4518
Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-8583-2372

Статья поступила 10.06 2019
После доработки 30.08.2019
Принята к печати 20.01.2020

Article was received 10 June 2019
Revised 30 August 2019
Accepted for publication 20 January 2020

УДК 615.07:543.641:544.122.4:544.127:543.429.23
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-63-76

CC BY 4.0

Проблема проявления динамических процессов при решении задачи подтверждения подлинности органических соединений методом ЯМР-спектроскопии

Н. Е. Кузьмина, С. В. Моисеев*, А. И. Лутцева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Научный центр экспертизы средств медицинского применения"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Зависимость числа, формы и положения линий в ЯМР-спектре от динамических процессов создает определенные трудности при подтверждении подлинности фармацевтической субстанции методом ЯМР-спектроскопии. **Цель работы:** рассмотреть примеры проявления внутримолекулярных динамических процессов, отрицательно влияющих на процедуру идентификации органического соединения методом ЯМР, и показать возможности и ограничения способов их снижения. **Материалы и методы**: для иллюстрации отрицательных эффектов динамических процессов использованы ЯМР-спектры ^{1}H и ^{13}C лекарственных субстанций: бусерелина ацетат, валсартан, гозерелина ацетат, йопромид, клопидогрела гидросульфат, омепразол, пароксан, рисперидон, трипторелина ацетат, эналаприла малеат. Пространственное строение конформеров устанавливали на основе данных ^{1}H-^{1}H ROESY экспериментов. Квантово-химический расчет геометрических и термодинамических характеристик различных конформеров проведен методом PM3, электронных — AM1 с использованием программы HyperChem. **Результаты:** рассмотрены наиболее часто встречающиеся в экспертной практике внутримолекулярные динамические процессы: пирамидальная инверсия конфигурации атома азота в гетероциклическом соединении (рисперидон, пароксан, клопидогрел), вращение фрагментов молекул вокруг амидной связи (валсартан, йопромид, эналаприл), прототропные перегруппировки (бусерелин, гозерелин, омепразол, трипторелин). Изменение скорости обмена объяснено с позиции изменения системы внутри- и межмолекулярных невалентных взаимодействий. **Выводы:** показано, что использование традиционных приемов увеличения скорости динамических процессов (увеличение температуры и смена растворителя) не всегда позволяет устранить отрицательные эффекты внутримолекулярных превращений. Ограничения в применении способов нивелирования спектральных проявлений динамических процессов связаны с сильными внутримолекулярными невалентными взаимодействиями, которые препятствуют переводу скорости динамического процесса в область быстрого обмена. Проявление динамических процессов необходимо учитывать экспертам и производителям при подтверждении подлинности фармацевтических субстанций методом ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: динамические эффекты; идентификация структуры; пирамидальная инверсия атома азота; прототропная таутомерия; заторможенное вращение; ЯМР-спектроскопия; бусерелин; валсартан; гозерелин; йопромид; клопидогрел; омепразол; пароксан; рисперидон; трипторелин; эналаприл

Для цитирования: Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Лутцева АИ. Проблема проявления динамических процессов при решении задачи подтверждения подлинности органических соединений методом ЯМР-спектроскопии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020;10(1):63–76. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-63-76

Контактное лицо: Моисеев Сергей Владимирович; MoiseevSV@expmed.ru

The Problem of Dynamic Process Manifestation in Identification of Organic Compounds by NMR Spectroscopy

N. E. Kuz'mina, S. V. Moiseev*, A. I. Luttseva

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The number, shape and position of NMR spectral lines depend on dynamic processes, and this creates certain difficulties in identification of pharmaceutical substances by NMR spectroscopy. The aim of the paper was to study instances of manifestation of intramolecular dynamic processes that affect identification of organic compounds by NMR, and to illustrate the potential of the methods used for their reduction, as well as associated problems. Materials and methods: ^{1}H and ^{13}C spectra of the following pharmaceutical substances: buserelin acetate, valsartan, goserelin acetate, iopromide, clopidogrel hydrogensulfate, omeprazole, proroxan, risperidone, triptorelin acetate, and enalapril maleate were used to demonstrate negative effects of dynamic processes. The spatial structures of conformers were established by ^{1}H-^{1}H ROESY experiments. The quantum-chemical calculation of geometric and thermodynamic characteristics of different conformers was carried out by the PM3 method, and electronic characteristics—by the AM1 method with the help of the HyperChem software. **Results:** the authors analysed intramolecular dynamic processes which are most commonly encountered in expert work: pyramidal inversion of nitrogen in a heterocyclic compound (risperidone, proroxan, clopidogrel), rotation of molecular fragments around the amide bond (valsartan, iopromide, enalapril), prototropic rearrangements (buserelin, goserelin, omeprazole, triptorelin). The change in exchange rates was explained from the perspective of the change in the system of intra- and intermolecular nonvalent interactions. **Conclusions:** the use of traditional methods for increasing the rate of dynamic processes (increasing the temperature and changing the solvent) does not always eliminate the negative effects of intramolecular transformations. Methods of smoothing the spectral manifestations of

dynamic processes have limited application due to strong intramolecular nonvalent interactions which prevent the conversion of the dynamic process rate into fast exchange. Experts and manufacturers should take into account the manifestation of dynamic processes during identification of pharmaceutical substances by NMR spectroscopy.
Key words: dynamic processes; structure identification; pyramidal nitrogen inversion; prototropic tautomerism; inhibited rotation; NMR spectroscopy; buserelin; valsartan; goserelin; iopromide; clopidogrel; omeprazole; proroxan; risperidone; triptorelin; enalapril

For citation: Kuz'mina NE, Moiseev SV, Luttseva AI. The problem of dynamic process manifestation in identification of organic compounds by NMR spectroscopy. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):63–76. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-63-76
*__Corresponding author:__ Sergey V. Moiseev; MoiseevSV@expmed.ru

Важным этапом контроля качества лекарственных средств (ЛС) является подтверждение их подлинности. В большинстве случаев действующими компонентами ЛС являются органические соединения. Один из наиболее эффективных методов их идентификации — метод спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), позволяющий подтверждать подлинность органических соединений без использования стандартных образцов путем определения структурных фрагментов молекулы и последовательности их соединения друг с другом. Характерной особенностью метода ЯМР по сравнению с традиционными фармакопейными методами подтверждения подлинности ЛС (инфракрасная и ультрафиолетовая спектроскопии, высокоэффективная жидкостная хроматография) является чувствительность к различного рода динамическим процессам — внутри- и межмолекулярным превращениям, которые сопровождаются изменением химического окружения структурных фрагментов молекул. Динамические процессы, протекающие в образце, могут изменять время спин-спиновой релаксации ядер и тем самым оказывать влияние на положение и форму резонансных линий. Зависимость формы и положения линий в ЯМР-спектре от динамических процессов, столь полезная при изучении, например, конформационных переходов, внутримолекулярных перегруппировок, образования и распада молекулярных ассоциаций, создает определенные трудности при идентификации соединения. В ходе проведения экспертиз качества фармацевтических субстанций и формирования «Атласа ЯМР-спектров лекарственных субстанций» нами накоплен большой объем информации о зависимости числа и формы сигналов в ЯМР-спектре от различного рода динамических процессов. Актуально обобщить опыт преодоления проблем, возникающих при решении задачи подтверждения подлинности ЛС методами ЯМР. Следует отметить, что ранее в литературе не акцентировалось внимание на практических аспектах влияния динамических эффектов на результаты экспертной деятельности при проверке подлинности лекарственных средств.

Цель работы — продемонстрировать проявления внутримолекулярных динамических процессов, отрицательно влияющих на процедуру идентификации органического соединения методом ЯМР, и показать возможности и ограничения способов их снижения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали образцы фармацевтических субстанций бусерелина ацетат, валсартан, гозерелина ацетат, йопромид, клопидогрела гидросульфат, омепразол, пророксан, рисперидон, трипторелина ацетат, эналаприла малеат (рис. 1).

Регистрацию ЯМР-спектров исследованных образцов проводили на ЯМР-спектрометре Agilent DD2 NMR System 600 (США) с 5-мм мультиядерным датчиком, оснащенным градиентной катушкой, при различных температурах и с использованием различных дейтерированных растворителей (D_2O, $CDCl_3$, ДМСО-d6, CD_3OD). Применяли стандартные импульсные последовательности с помощью программного обеспечения VNMRJ (версия 4.2). Параметры 1D экспериментов: температура — 25–95 °C, ширина спектра — 12 (^{1}H) и 200 (^{13}C) ppm, угол поворота намагниченности — 45°, время задержки между импульсными последовательностями — 5 (^{1}H) и 1 (^{13}C) с, автоматическая коррекция базовой линии спектра, ручная настройка фазы, калибровка шкалы химических сдвигов (δ) под сигнал растворителя [1].

Пространственное строение конформеров устанавливали на основе данных ^{1}H-^{1}H ROESY экспериментов. Спектры ROESY регистрировали с количеством точек 2048×512 при 16 накоплениях на каждый инкремент t1, с задержкой между импульсами 1 с и временем смешивания 0,2 с.

Квантово-химический расчет геометрических и термодинамических характеристик различных конформеров проведен методом PM3, электронных — AM1 с использованием программы HyperChem (версия 8.0). Оптимизация геометрии считалась оконченной при достижении значения нормы градиента 0,1 ккал/(моль·Å).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамические процессы приводят к тому, что ядра в молекуле в определенные временные периоды находятся в различном окружении, следовательно, имеют разные резонансные частоты.

В простейшем случае вырожденного двухпозиционного обмена (наблюдаемое ядро может занимать два положения A и B с равной заселенностью) форма и положение сигналов наблюдаемого ядра зависят от скорости обмена положениями[1] [2–4].

В области медленного обмена спектр состоит из отдельных синглетов, соответствующих положениям ядра A и B, с резонансными частотами ν_A и ν_B соответственно. По мере роста скорости обмена оба синглета уширяются, смещаются по направлению друг к другу и, наконец, сливаются в один широкий малоинтенсивный сигнал (область промежуточного обмена, константа скорости обмена k сопоставима с разностью резонансных частот Δ_{AB}). При дальнейшем ускорении процесса обмена положениями (область быстрого обмена, $k > \Delta_{AB}$) усредненный сигнал все более сужается, вид спектра определяется усредненным во времени окружением исследуемого ядра. В системе с неравными заселенностями положений наблюдается сходная картина, однако при переходе из области медленного обмена в область промежуточного обмена уширение в большей степени испытывает менее интенсивный сигнал. Положение усредненного сигнала определяется степенью заселенности каждого из положений. Следует отметить, что чем больше величина Δ_{AB}, тем больший диапазон скоростей динамических процессов проявляется в виде характерных изменений спектра.

Таким образом, процедуру расшифровки спектров (соотнесение определенного сигнала соответствующему структурному фрагменту молекулы) усложняют динамические процессы:

- с медленной скоростью обмена (число сигналов больше числа структурных фрагментов, способных продуцировать сигнал);
- с промежуточной скоростью обмена (число сигналов меньше числа структурных фрагментов; сигнал не наблюдается тогда, когда его уширение достигает критического соотношения сигнал/шум).

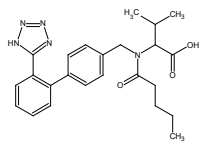
В экспертной практике мы наиболее часто наблюдали отрицательные эффекты следующих внутримолекулярных динамических процессов:

1) аксиально-экваториальные конформационные превращения гетероциклических аминов, обусловленные инверсией конфигурации атома азота и инверсией цикла;

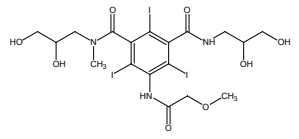
2) вращение фрагментов молекул вокруг одинарной связи;

3) внутримолекулярные перегруппировки.

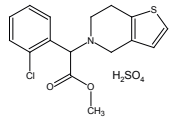
Есть два пути решения проблемы отрицательных динамических эффектов: увеличение скорости динамических процессов или изменение заселенности положений путем смещения динамического



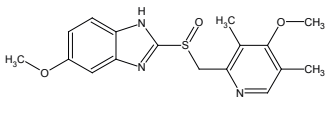
Валсартан / Valsartan



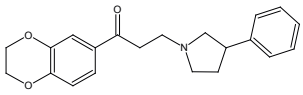
Йопромид / Iopromide



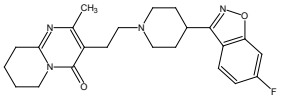
Клопидогрела гидросульфат Clopidogrel hydrogen sulfate



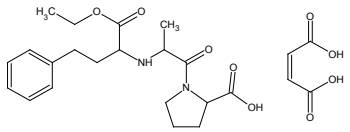
Омепразол / Omeprazole



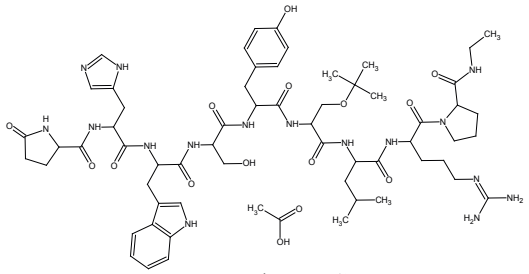
Пророксан / Proroxan



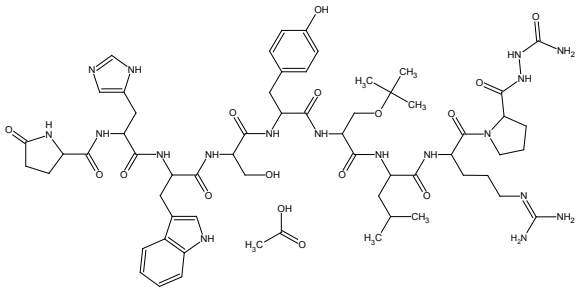
Рисперидон / Risperidone



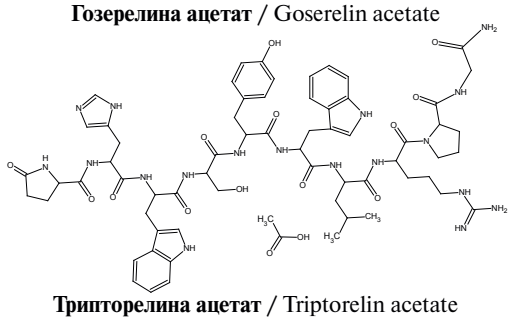
Эналаприла малеат / Enalapril maleate



Бусерелина ацетат / Buserelin acetate



Гозерелина ацетат / Goserelin acetate



Триптorелина ацетат / Triptorelin acetate

Рис. 1. *Структурные формулы молекул исследованных соединений*

Fig. 1. *Structural formulas of the analysed compounds*

[1] Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир; 1984.
Устынюк Ю. Лекции по спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Часть 1 (вводный курс). М.: Техносфера; 2016.
Воловенко ЮМ, Карцев ВГ, Комаров ИВ, Туров АВ, Хиля ВП. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков. М.: МБФНП; 2011.

равновесия. Основными факторами, влияющими на скорость динамического процесса и динамическое равновесие, являются температура и растворитель[2] [5–9]. Принято считать, что, варьируя эти параметры ЯМР-эксперимента, можно достичь соответствия между числом сигналов в спектре и числом структурных фрагментов, продуцирующих сигнал, и существенно улучшить качество спектра за счет увеличения разрешенности сигналов. Приведем конкретные примеры отрицательных динамических эффектов.

Пирамидальная инверсия атома азота, дополняемая инверсией цикла

Молекулы многих биоактивных соединений содержат в своем составе азотсодержащие гетероциклы, для которых характерна пирамидальная инверсия атома азота — внутримолекулярный переход sp^3-конфигурации из одной энантиомерной формы в другую через промежуточную плоскую sp^2-конфигурацию [10].

Пирамидальная инверсия атома азота вызывает инверсию цикла, в результате которой экваториальная и аксиальная позиции заместителей в цикле меняются местами. Величина энергетического барьера пирамидальной инверсии E_a зависит от углового напряжения цикла при регибридизации атома N в переходном состоянии инверсии: в пиперидинах она ниже, чем в пирролидинах, в азиридинах достигает максимального значения. Например, в ^{1}H спектре пиперидина динамический эффект от замедления пирамидальной инверсии азота наблюдается только при температурах ниже минус 10 °C [11].

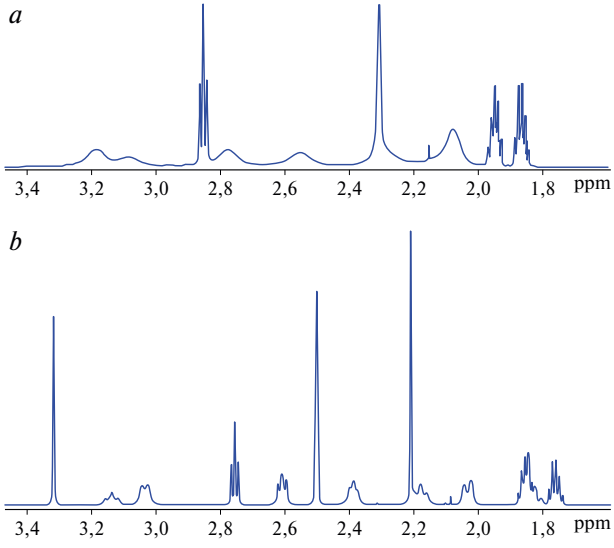


Рис. 2. *Область спектров ^{1}H рисперидона, содержащая сигналы N-этилпиперидинового фрагмента (T = 27 °C): (a) $CDCl_3$; (b) ДМСО-d6*

Fig. 2. *^{1}H NMR spectral region of risperidone containing N-ethylpiperidine fragment signals (T = 27 °C): (a) $CDCl_3$; (b) DMSO-d6*

Объемные или электроотрицательные заместители при атоме азота и внутримолекулярные взаимодействия повышают барьеры пирамидальной инверсии азота [10, 12, 13]. Примером соединения, в молекуле которого при комнатной температуре затруднены аксиально-экваториальные превращения пиперидинового цикла, является рисперидон. Рисперидон представляет собой атипичное антипсихотическое средство нового поколения, обладающее мощной дофаминергической и серотонинергической антагонистической активностью [14]. Спектральные данные ^{1}H и ^{13}C рисперидона и продуктов его деградации представлены в работе [15]. Пиперидиновый цикл в молекуле рисперидона при комнатной температуре может существовать в виде конформеров в форме кресла с аксиальным или экваториальным положением заместителей в цикле. Сравнение ^{1}H спектров рисперидона, зарегистрированных в $CDCl_3$ и ДМСО-d6 (рис. 2), свидетельствует о разной скорости инверсии пиперидинового цикла в этих растворителях.

В $CDCl_3$ пирамидальная инверсия атома азота затруднена: сигналы N-этилпиперидинового фрагмента малоинтенсивны и имеют форму значительно уширенных синглетов (область промежуточного обмена, рис. 2*a*).

Можно предположить, что повышение барьера инверсии пиперидинового цикла в $CDCl_3$ происходит из-за реализации специфической внутримолекулярной водородной связи C–H...O с участием карбонильной группы и атома H в положении 2 пиперидинового цикла. Данный тип взаимодействия описан в работе [16]. Это предположение хорошо согласуется с неэквивалентностью энантиотропных аксиальных протонов пиперидинового цикла в положениях 2 и 6 (δ = 2,29 и 3,18 ppm соответственно). В ДМСО-d6 CH-группы пиперидинового цикла участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей C–H...O с молекулами растворителя, что существенно снижает эффективность внутримолекулярного взаимодействия (химические сдвиги энантиотропных протонов пиперидинового цикла становятся идентичными). В результате барьер инверсии атома азота снижается и пирамидальная инверсия переходит из области промежуточного в область быстрого обмена: сигналы N-этилпиперидинового фрагмента сужаются и приобретают форму соответствующих мультиплетов (рис. 2*b*). Аналогичная картина наблюдается в спектре ^{13}C (рис. 3): малоинтенсивные уширенные сигналы углеродных ядер N-этилпиперидинового фрагмента в $CDCl_3$ и узкие интенсивные сигналы в ДМСО-d6.

Предположение об участии карбонильной группы молекулы рисперидона в водородном связывании с молекулами растворителя хорошо согласуется

[2] Там же.

с результатами исследования рисперидона методами ИК- и Рамановской спектроскопии [17].

Другим примером соединения со спектральным проявлением инверсии конфигурации гетероатома является пророксан. Пророксан — российский препарат, относящийся к α-адреноблокаторам центрального действия, который применяется для нормализации сердечно-сосудистой деятельности, артериального давления и в наркологии [18]. В пророксане инверсия конфигурации атома азота пирролидинового цикла замедлена по сравнению с инверсией пиримидинового кольца рисперидона из-за увеличения углового напряжения. Так, в спектре ^{13}C пророксана, зарегистрированного в $CDCl_3$ (рис. 4*a*), наблюдается двойной набор сигналов N-этилпирролидинового фрагмента (область медленного, а не промежуточного, как в рисперидоне, конформационного обмена). Замена растворителя на ДМСО не снижает барьер пирамидальной инверсии атома азота (по-прежнему двойной набор сигналов, рис. 4*b*).

Следует отметить, что на замедление пирамидальной инверсии атома N в молекуле пророксана дополнительное влияние оказывает конформационно-стабилизирующая внутримолекулярная водородная связь N–H...O с замыканием в шестичленный цикл с участием протонированного атома N и карбонильной группы. Такие внутримолекулярные водородные связи имеют преимущество перед межмолекулярными водородными связями [19, 20], поэтому смена растворителя не оказывает существенного влияния на скорость инверсии атома N в пророксане.

Следующий пример зависимости скорости инверсии конфигурации атома азота от перестройки системы водородных связей под действием растворителя — клопидогрела гидросульфат. Это соединение используется для профилактики ишемического инсульта [21]. Методом порошковой рентгеновской дифракции установлено, что в кристалле независимо от полиморфной модификации клопидогрела гидросульфата два независимых органических катиона и два независимых аниона объединены в изолированный кластер водородными связями N–H...O и O–H...O [22]. Участие протонированного атома азота в образовании кластера существенно затрудняет инверсию его конфигурации. В спектре ^{1}H, зарегистрированном в ДМСО-d6 (рис. 5*a*), сигналы протонов всех заместителей при атоме N 7-дигидротиено[3.2-c] пиридинового фрагмента имеют вид уширенных синглетов. В метаноле (рис. 5*b*) сигналы указанных протонов сужаются и приобретают форму соответствующих мультиплетов. Можно предположить, что при растворении в апротонном растворителе кластер сохраняется (есть внутрикластерная водородная связь, повышающая барьер пирамидальной инверсии N). При растворении в протонном растворителе происходит перестройка системы водородных связей (разрушается внутрикластерная водородная связь и образуется межмолекулярная водородная связь с участием растворителя). Как следствие, увеличивается скорость пирамидальной инверсии атома азота.

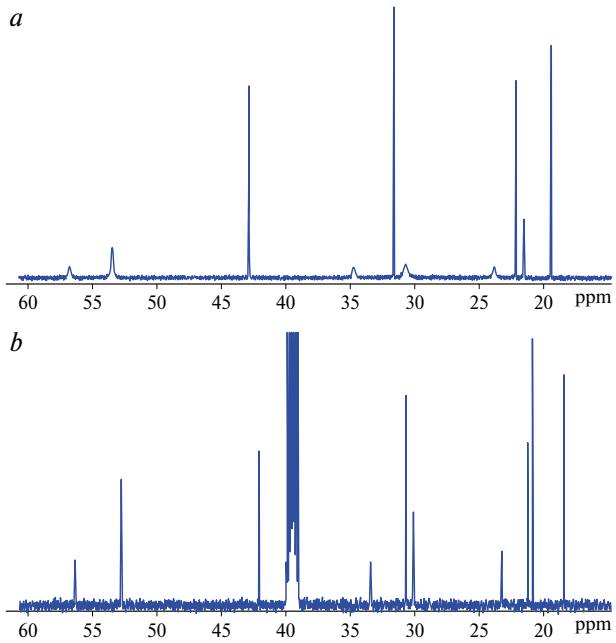


Рис. 3. *Область спектров ^{13}C рисперидона, содержащая сигналы N-этилпиперидинового фрагмента (T = 27 °C): (a) $CDCl_3$; (b) ДМСО-d6*

Fig. 3. *^{13}C NMR spectral region of risperidone containing N-ethylpiperidine fragment signals (T = 27 °C): (a) $CDCl_3$; (b) DMSO-d6*

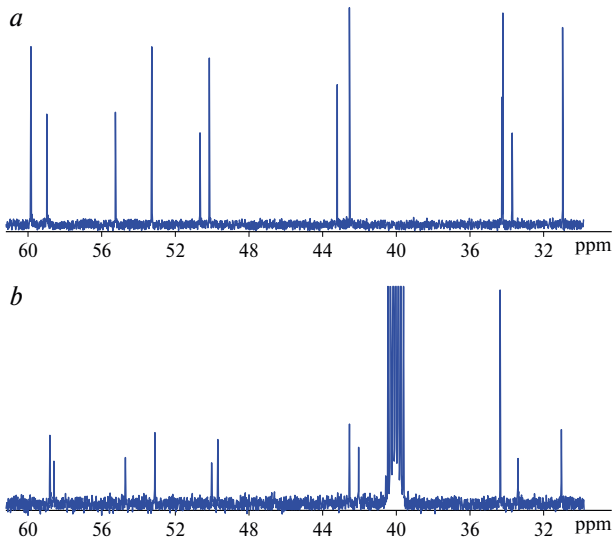


Рис. 4. *Область ^{13}C спектров пророксана, содержащая сигналы N-этилпирролидинового фрагмента (T = 27 °C): (a) $CDCl_3$; (b) ДМСО-d6*

Fig. 4. *^{13}C NMR spectral region of proroxan containing N-ethylpyrrolidine fragment signals (T = 27 °C): (a) $CDCl_3$; (b) DMSO-d6*

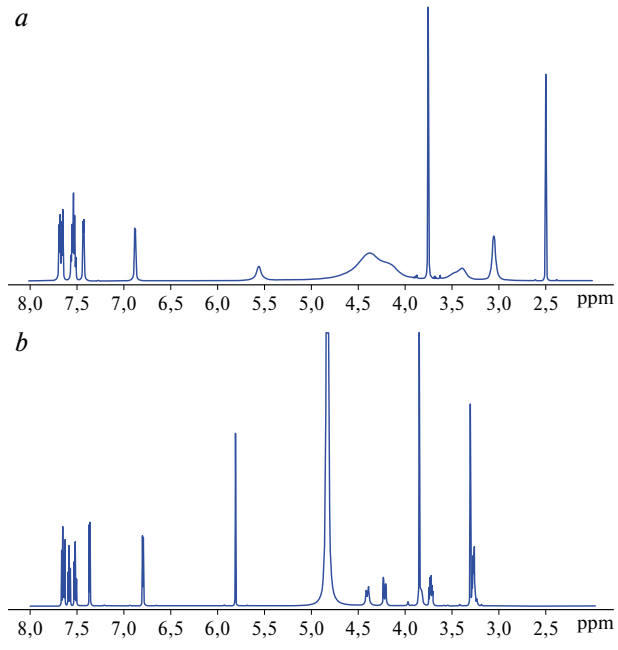


Рис. 5. *Спектры ^{1}H клопидогрела гидросульфата (T = 27 ℃): (a) ДМСО-d6; (b) CD_3OD*

Fig. 5. *^{1}H NMR spectra of clopidogrel hydrogen sulfate (T = 27 ℃): (a) DMSO-d6; (b) CD_3OD*

Замедление скорости вращения вокруг одинарной связи

Этот эффект при комнатной температуре наблюдают, когда заместители при одинарной связи участвуют в сопряжении друг с другом, превращающем связь в частично двойную (полуторную)[3]. Например, в молекулах соединений, содержащих амидную группу, вследствие сопряжения между неподеленной электронной парой атома азота и кратной связью C=O затруднено вращение вокруг амидной связи C–N. Величина энергетического барьера вращения вокруг полуторной связи зависит от температуры, растворителя и природы заместителя [23–31]. При комнатной температуре переход между Z- и E-конформациями относительно амидной связи относится к области медленного обмена, следствием чего является увеличение числа сигналов в ЯМР-спектре. Инверсия амидного атома азота, напротив, характеризуется очень низким энергетическим барьером [32], поэтому она не проявляется в ЯМР-спектрах. Так как ядра структурных фрагментов молекул, содержащих амидную связь, характеризуются различными значениями Δ_{AB}, то повышение температуры (соответственно, увеличение скорости конформационных переходов) не ведет к одинаковому изменению формы и положения их сигналов. Проиллюстрируем влияние заторможенного вращения вокруг амидной связи на вид ЯМР-спектров на примере валсартана. Валсартан представляет собой антагонист рецептора ангиотензина II и применяется при лечении гипертонической болезни, застойной

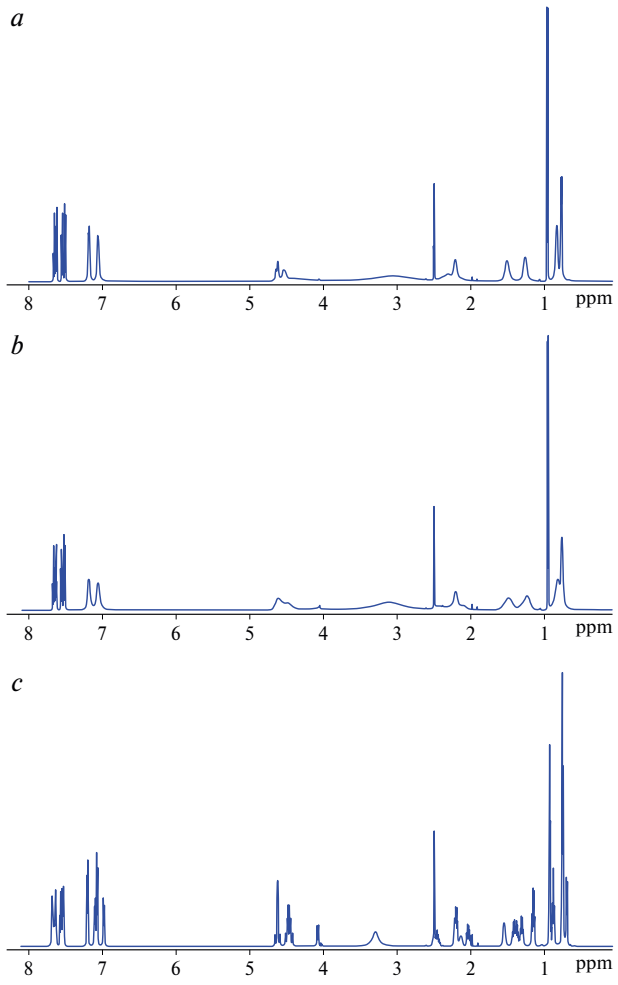


Рис. 6. *Спектры ^{1}H валсартана в ДМСО-d6: (a) 27 ℃, (b) 80 ℃; (c) 95 ℃*

Fig. 6. *^{1}H NMR spectra of valsartan in DMSO-d6: (a) 27 ℃, (b) 80 ℃; (c) 95 ℃*

сердечной недостаточности, повышает выживаемость больных с острым инфарктом миокарда [33]. В спектре ^{1}H валсартана (ДМСО-d6, T = 27 °C) присутствуют Z- и E-конформеры в соотношении 60/40 (рис. 6*a*). При нагревании до 80 °C их сигналы сливаются, при этом сигналы ароматических протонов 2-тетразол-фенильного фрагмента сохраняют свою мультиплетность, сигналы ароматических протонов бензильного фрагмента приобретают форму уширенных синглетов, а сигналы алифатических протонов уширяются настолько, что их становится сложно интерпретировать (рис. 6*b*). При температуре 95 °C (рис. 6*c*) сигналы сужаются и проявляется тонкая структура спектра (переход из области промежуточного обмена в область быстрого обмена). В спектре ^{13}C (рис. 7) при нагревании в диапазоне 27–95 °C двойной набор сигналов также сливается в один, при этом максимально теряют свою интенсивность (практически совпадают с базовой линией) сигналы углеродных ядер — заместителей при атоме

[3] Там же.

N амидной связи. Очевидно, для этих ядер характерно максимальное значение Δ_{AB}, и они переходят из области медленного обмена в область промежуточного, а не быстрого обмена.

Необходимо дальнейшее повышение температуры, чтобы все углеродные ядра молекулы валсартана перешли в область быстрого обмена. Следует отметить, что максимальная температура ЯМР-эксперимента ограничена физико-химическими свойствами растворителя, анализируемого соединения и возможностями прибора.

На интенсивность сигналов Z- и E-конформеров валсартана оказывает влияние полярность растворителя. Известно, что по мере повышения диэлектрической проницаемости растворителя возрастает относительная концентрация конформера с большим дипольным моментом [34]. Методом ROESY установлено, что в растворах валсартана в различных растворителях преобладает Z-конформер, при этом относительная концентрация E-конформера увеличивается в ряду $CDCl_3$ < CD_3OD < $(CD_3)_2SO$ (табл. 1). Экспериментальные данные по заселенности конформаций хорошо согласуются с данными расчета теплот образования (ΔH) и дипольных моментов (μ) Z- и E-конформеров: ΔH = –24,61 (Z) и –22,58 (E) ккал/моль; μ = 4,73 (Z) и 6,03 Д (E). Как и ожидалось, с увеличением полярности растворителя увеличивается доля более полярного E-конформера.

Влияние растворителя на изменение конформационных переходов в молекуле валсартана изучено в работе [35]. Следует подчеркнуть, что наличие двух конформеров в растворах авторы, основываясь на квантово-химических расчетах, объясняли не заторможенным вращением вокруг полуторной амидной связи, а образованием различных внутримолекулярных водородных связей, стабилизирующих каждый из конформеров. В одном конформере это внутримолекулярная связь с участием тетразольного фрагмента и карбоксильной группы с замыканием в семичленный цикл, в другом — внутримолекулярная связь с участием карбонильной и карбоксильной групп с замыканием в семичленный цикл. Вывод, что внутримолекулярные водородные связи с замыканием в семичленный цикл стабилизируют различные конформации молекулы валсартана в растворе, вызывает у нас сомнение. Такие связи, в отличие от внутримолекулярных водородных связей с замыканием

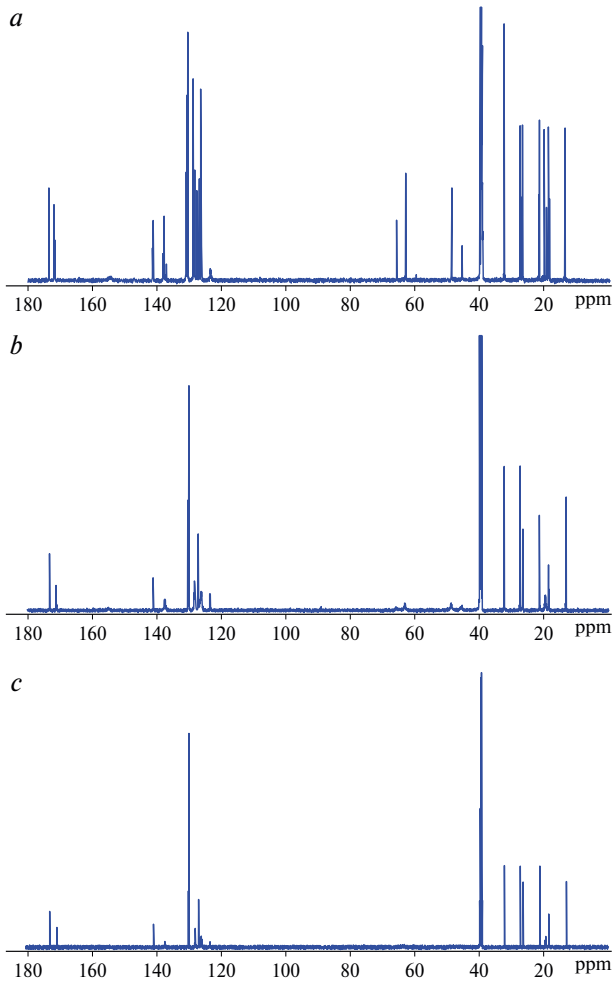


***Рис.** 7. Спектры ^{13}C валсартана в ДМСО-d6: (a) 27 °C; (b) 80 °C; (c) 95 °C*

***Fig.** 7. ^{13}C NMR spectra of valsartan in DMSO-d6: (a) 27 °C; (b) 80 °C; (c) 95 °C*

Таблица 1. Соотношение Z- и E-конформеров соединений с амидной связью в различных растворителях

Table 1. The ratios of Z- and E-conformers of compounds with an amide bond in various solvents

Растворитель Solvent	**Диэлектрическая проницаемость, ε*** Permittivity, ε*	**Соотношение конформеров Z/E, %** Z/E ratio, %	
		валсартан valsartan	**эналаприла малеат** enalapril maleate
$CDCl_3$	4,81	80/20	72/27
CD_3OD	32,6	62/38	60/40
$(CD_3)_2SO$	48,9	60/40	79/21
D_2O	78,5	**Плохо растворим** Low solubility	65/35

* Значения ε приведены для недейтерированных растворителей [34].
* ε values are given for non-deuterated solvents [34].

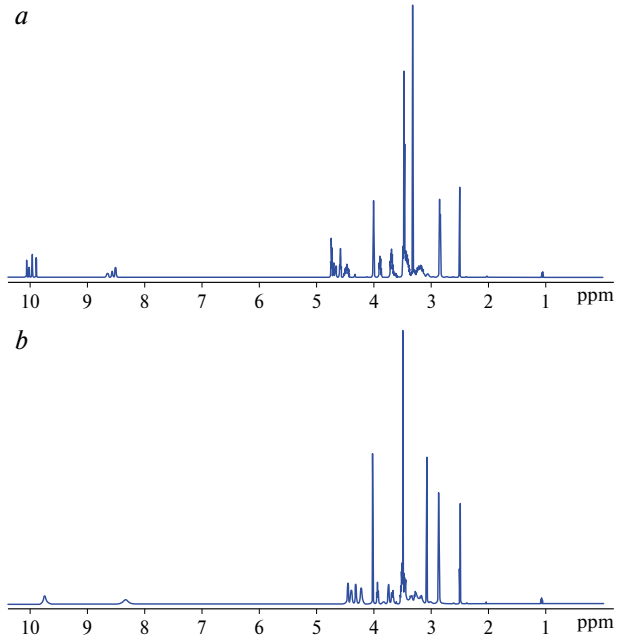


Рис. 8. *Спектры ^{1}H йопромида в ДМСО-d6: (a) 27 °C; (b) 80 °C*

Fig. 8. *^{1}H NMR spectra of iopromide in DMSO-d6: (a) 27 °C; (b) 80 °C*

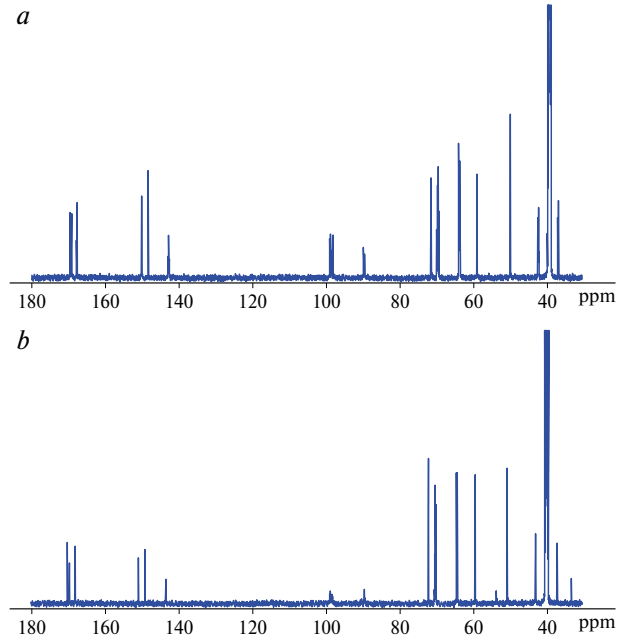


Рис. 9. *Спектры ^{13}C йопромида в ДМСО-d6: (a) 27 °C; (b) 80 °C*

Fig. 9. *^{13}C NMR spectra of iopromide in DMSO-d6: (a) 27 °C; (b) 80 °C*

в шестичленный цикл, не обладают преимуществом перед межмолекулярными водородными связями [19, 20]. Однако заторможенность конформационных переходов в молекуле валсартана сохраняется не только при действии растворителя, но и при комплексообразовании с β-циклодекстрином [33]. Наш вывод о том, что присутствующие в растворах различных растворителей конформеры являются ротамерами вокруг амидной связи, подтверждается данными спектров ROESY.

При увеличении числа амидных групп в молекуле число наблюдаемых сигналов в ЯМР-спектрах увеличивается. В качестве примера соединения с несколькими амидными группами рассмотрим йопромид. Йопромид широко используется как контрастное вещество в компьютерной томографии [36–38], а также применяется для определения внутриклеточного pH при диагностике раковых опухолей методом магнитно-резонасной томографии с химическим обменом насыщения [39]. Структуру йопромида изучали методами ЯМР-спектроскопии [37, 38]. Авторы [40], исследуя возможные пути деградации йопромида в воде и почвах, обнаружили повышенную мультиплетность амидных сигналов в спектре ^{1}H, которую объяснили одновременным существованием в растворе нескольких ротамеров вокруг амидной связи. С повышением температуры до 120 °C мультиплетное расщепление амидных сигналов исчезало. Действительно, в ^{1}H спектре йопромида, зарегистрированном при температуре 27 °C (рис. 8*a*), наблюдается 4 сигнала амидного протона 2-метоксиацетиламинового фрагмента (δ = 9,9–10,1 ppm) и 3 сигнала амидного протона 2,3-дигидроксипропиламидного фрагмента (δ = 8,5–8,7 ppm). При повышении температуры до 80 °C сигналы протонов отдельных конформеров сливаются и достигается соответствие между числом сигналов и числом протонов (рис. 8*b*).

Сравнение ^{13}C спектров йопромида, полученных при 27 и 80 °C (рис. 9), позволяет выявить атомы, испытывающие наибольшее изменение химического окружения при вращении вокруг амидных связей. Это ароматические углеродные ядра, находящиеся в *орто*-положении к амидным заместителям (область 88–100 ppm). При повышении температуры до 80 °C интенсивность их сигналов резко падает (область промежуточного обмена).

Таким образом, в молекуле йопромида, как и в молекуле валсартана, вращение вокруг амидной связи затруднено настолько, что даже в широком интервале температур (27–80 °C) не удается достичь быстрого обмена для всех ядер молекулы. По данным литературы, переход ядер ^{13}C молекулы йопромида в область быстрого обмена происходит только при температуре 120 °C [40].

Примером соединения, в молекуле которого протекает одновременно несколько внутримолекулярных процессов, является эналаприла малеат. Эналаприла малеат и его аналоги относятся к препаратам, снижающим артериальное давление [41, 42]. В молекуле эналаприла малеата наряду с заторможенным вращением вокруг амидной связи присутствует инверсия конфигурации ациклического атома N. Как правило, барьер пирамидальной инверсии атома N существенно ниже барьера вращения

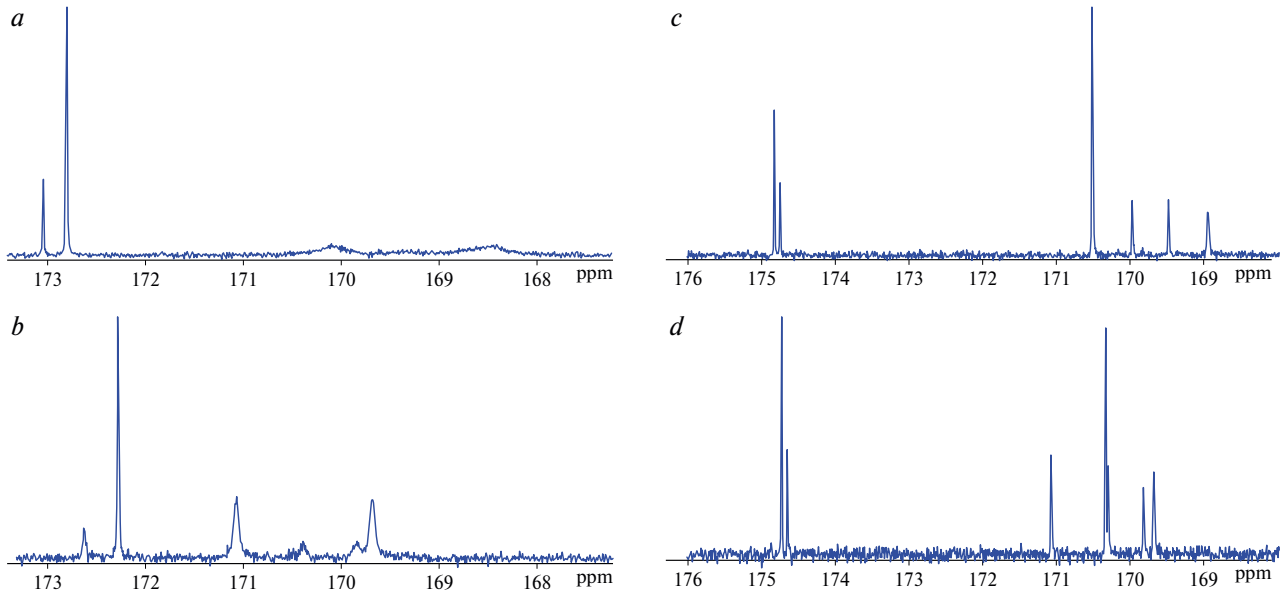


Рис. 10. *Фрагменты ^{13}C спектров эналаприла малеата с сигналами карбоксильных и амидных групп, зарегистрированных в ДМСО-d6 при: (a) 25 °C; (b) 80 °C, в CD_3OD при: (c) 25 °C; (d) 50 °C*

Fig. 10. *Fragments of ^{13}C NMR spectra of enalapril maleate with carboxyl and amide group signals recorded in DMSO-d6 at: (a) 25 °C; (b) 80 °C, and in CD_3OD at: (c) 25 °C; (d) 50 °C*

вокруг амидной связи[4], поэтому в ЯМР-спектрах эналаприла малеата наблюдается динамический эффект только от заторможенного вращения: двойной набор сигналов от Z- и E-конформеров. Структурная интерпретация спектров ^1H и ^{13}C Z- и E-конформеров эналаприла малеата приведена в работе [41]. Следует отметить, что, в отличие от валсартана, соотношение Z- и E-конформеров протонированной молекулы эналаприла в различных растворителях не коррелирует с диэлектрической проницаемостью среды (табл. 1). Кроме того, в спектре ^{13}C эналаприла малеата (ДМСО-d6, T = 25 °C) в области гидроксильных и амидной групп наблюдается только двойной сигнал карбоксильной группы, максимально удаленной от инвертируемого гетероатома (заместитель при пирролидине, δ = 172,7–173,2 ppm). Сигналы карбонильного углерода амидной (δ = 169,8–170,5 ppm) и эфирной (δ = 168,2–169,0 ppm) групп практически слились с базовой линией (рис. 10*a*). При повышении температуры до 80 °C наблюдается двойной набор сигналов всех карбонильных атомов углерода (рис. 10*b*). При замене апротонного растворителя на метанол или воду все сигналы в углеродном спектре имеют вид узких синглетов как при комнатной, так и при повышенной температуре (рис. 10*c, d*).

Эти экспериментальные данные также можно объяснить различной скоростью пирамидальной инверсии атома азота в зависимости от условий регистрации ЯМР-спектров. Можно предположить, что в апротонном растворителе реализуется внутримолекулярная водородная связь, замыкающая инвертируемый протонированный атом N и C=O амидной группы в пятичленный цикл. Взаимодействие с участием амидной группы затрудняет как пирамидальную инверсию азота (скорость инверсии переходит из области быстрого обмена в область промежуточного обмена), так и вращение вокруг амидной связи (значительное различие в заселенности конформаций). В протонном растворителе карбонильные группы участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей типа C=O...H–O, что существенно снижает эффективность внутримолекулярного взаимодействия. Как следствие, возрастает скорость конформационных переходов: проявляются сигналы всех карбонильных групп и уменьшается различие в заселенности Z- и E-конформаций. Аналогичный эффект вызывает повышение температуры.

Внутримолекулярные перегруппировки

Метод ЯМР активно используют при изучении различного рода внутримолекулярных перегруппировок [43–46]. Наиболее часто встречающийся в экспертной практике вариант внутримолекулярной перегруппировки — прототропная таутомерия. Например, в молекулах бусерелина, гозерелина и трипторелина присутствует прототропная таутомерия в 4-замещенном имидазоле гистидинового фрагмента. Эти соединения являются синтетическими аналогами гонадолиберина и активно применяются при лечении злокачественных новообразований в области репродуктивной системы и гинекологических заболеваний, связанных с нарушением эндокринной регуляции [47–51].

[4] Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир; 1984.

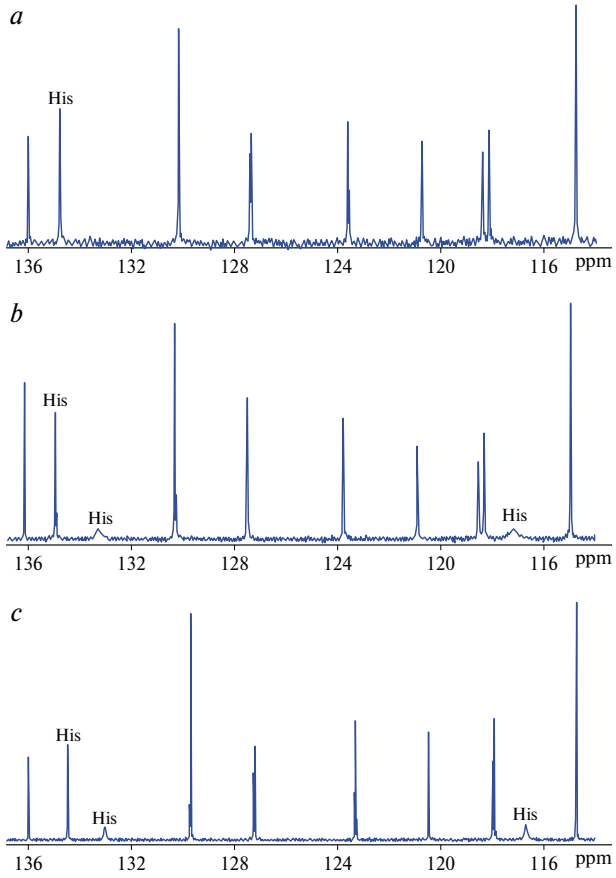


Рис. 11. *Область спектров ^{13}C раствора бусерелина ацетата в ДМСО-d6, содержащая сигналы имидазольного фрагмента гистидина: (a) c = 0,016 M, T = 27 ℃; (b) c = 0,16 M, T = 27 ℃; (c) c = 0,16 M, T = 85 ℃*

Fig. 11. *^{13}C NMR spectral region of buserelin acetate solution in DMSO-d6 containing signals of the histidine imidazole fragment: (a) c = 0.016 M, T = 27 ℃; (b) c = 0.16 M, T = 27 ℃; (c) c = 0.16 M, T = 85 ℃*

Характерной особенностью зарегистрированных в ДМСО-d6 спектров ^{13}C этих олигопептидов является отсутствие сигналов углеродных ядер в позициях 4 и 5 имидазольного цикла, в то время как в спектрах водных растворов эти сигналы наблюдаются [52–54] (рис. 11–14). На скорость прототропной таутомерии в имидазолах влияют различные факторы: электронная делокализация, внутримолекулярные невалентные взаимодействия, сольватация, ионизация и т.д. [55].

Авторами[5] доказано, что прототропная таутомерия в имидазолах (включая 4-замещенные) является межмолекулярным процессом, скорость которого зависит от степени межмолекулярной агрегации за счет водородной связи N–H...N. Уменьшение вклада межмолекулярного протонного обмена N–H...N в интегральную скорость миграции протона увеличивает барьер активации таутомерного процесса. Можно предположить, что конкурентная межмолекулярная связь N–H...O с участием имидазольного фрагмента олигопептида и молекулы растворителя в случае ДМСО-d6 сильнее, чем в случае D_2O, поэтому скорость прототропной таутомерии в ДМСО медленнее, чем в воде. Следует отметить, что скорость прототропной таутомерии в имидазолах существенно зависит от концентрации исследуемого образца. С ее увеличением возрастает степень межмолекулярной агрегации, что снижает барьер активации прототропной таутомерии. Так, следствием роста концентрации раствора бусерелина ацетата в ДМСО-d6 с 0,016 до 0,16 М является появление в спектре ^{13}C уширенных сигналов имидазольного цикла δ = 117,17 и 133,27 ppm (рис. 11*b*).

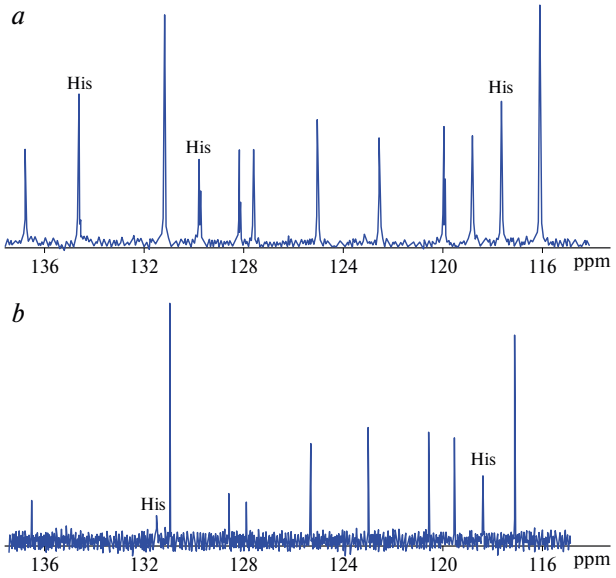


Рис. 12. *Область спектров ^{13}C раствора бусерелина ацетата в D_2O (c = 0,016 M), содержащая сигналы имидазольного фрагмента гистидина: T = (a) 27 ℃; (b) 95 ℃*

Fig. 12. *^{13}C NMR spectral region of buserelin acetate solution in D_2O (c = 0.016 M) containing histidine imidazole fragment signals: T = (a) 27 ℃; (b) 95 ℃*

В случае 0,016 М раствора бусерелина ацетата в D_2O, напротив, повышение температуры замедляет скорость прототропного обмена (исчезновение сигнала ядра имидазольного цикла в позиции 4 с химическим сдвигом δ = 129,79 м.д. и уменьшение интенсивности и уширение сигнала ядра в позиции 2 (δ = 131,70 ppm, рис. 12*b*).

Можно предположить, что при высокой концентрации степень агрегации молекул бусерелина настолько велика, что повышение температуры не оказывает на нее существенного влияния и мы наблюдаем ожидаемое увеличение скорости прототропного обмена. При разбавлении раствора в 10 раз степень агрегации снижается и повышение температуры уменьшает вклад межмолекулярного

[5] Ларина ЛИ. Спектроскопия ЯМР и строение замещенных азолов: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. Иркутск; 2003.
Александрийский ВВ. Водородная связь в молекулярно-анизотропных системах: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. Иваново; 2008.

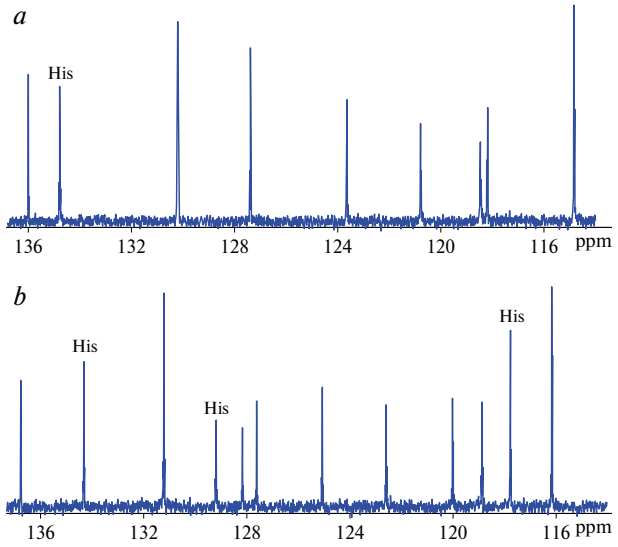


Рис. 13. *Область спектров ^{13}C гозерелина ацетата, содержащая сигналы имидазольного фрагмента гистидина (T = 27 ℃): (a) ДМСО-d6; (b) D_2O*

Fig. 13. *^{13}C NMR spectral region of goserelin acetate containing signals of the histidine imidazole fragment (T = 27 ℃): (a) DMSO-d6; (b) D_2O*

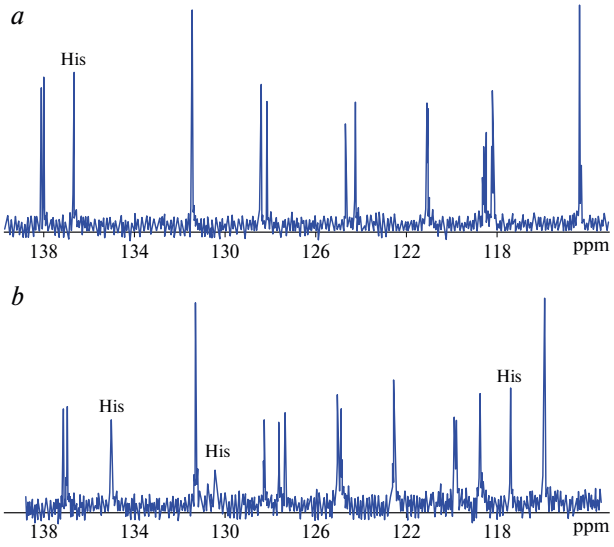


Рис. 14. *Область спектров ^{13}C триптерелина ацетата, содержащая сигналы имидазольного фрагмента гистидина (T = 27 ℃): (a) ДМСО-d6; (b) D_2O*

Fig. 14. *^{13}C NMR spectral region of triptorelin acetate containing signals of the histidine imidazole fragment (T = 27 ℃): (a) DMSO-d6; (b) D_2O*

протонного обмена N–H...N в интегральную скорость миграции протона до критического уровня — скорость прототропной таутомерии замедляется.

Следует подчеркнуть, что на скорость прототропной таутомерии в 4-замещенных имидазолах влияет внутримолекулярная водородная связь. Так, в спектре ^{13}C диастереоизомера бусерелина ацетата (5-*L*-Tyr→5-*D*-Tyr) сигналы углеродных ядер в позициях 4 и 5 имидазольного фрагмента отсутствуют независимо от выбранного растворителя [54]. Тот факт, что для [5-*D*-Tyr]бусерелина ацетата замена ДМСО-d6 на D_2O не ведет к ускорению протонного обмена, мы объясняли перестройкой системы внутримолекулярных невалентных взаимодействий в олигопептиде, вызванной изменением пространственной ориентации 5-Tyr.

Быстрые прототропные превращения присущи и производным бензимидазола, например омепразолу. Омепразол представляет собой лекарственное средство, эффективно ингибирующее выделение соляной кислоты [56]. Структурная интерпретация ^1H спектра раствора омепразола в дейтерированном метаноле приведена в работе [57]. В ^1H спектре омепразола, зарегистрированного в ДМСО-d6, сигналы ароматических протонов бензимидазольного фрагмента имеют вид чрезвычайно уширенных синглетов (рис. 15*a*). При замене растворителя на $CDCl_3$ сигналы сужаются и приобретают вид соответствующих мультиплетов (рис. 15*b*).

Можно предположить, что образование межмолекулярной водородной связи N–H...O с участием растворителя тормозит прототропный процесс аналогично тому, как это происходит в олигопептидах. Следует отметить, что в молекуле омепразола наряду с прототропной таутомерией также наблюдается заторможенное вращение бензимидазольного фрагмента относительно экзоциклической связи C–S. В результате медленной скорости Z–E конформационного перехода в ЯМР-спектрах наблюдается двойной набор сигналов. Преобладает E-конформация, стабилизированная внутримолекулярной водородной связью N–H...O

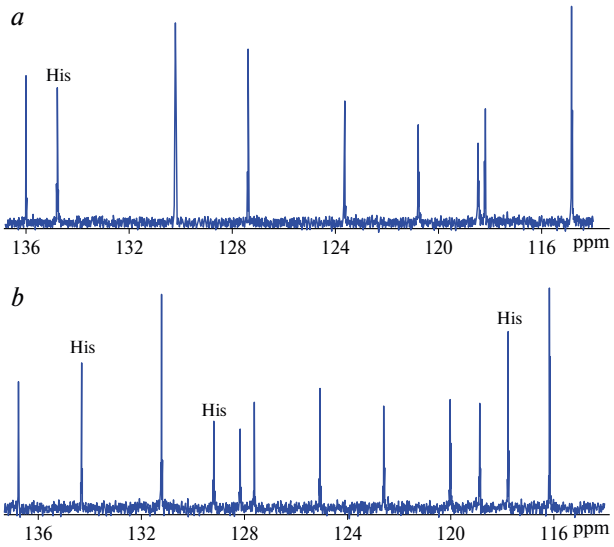


Рис. 15. *Область спектров ^1H омепразола, содержащая сигналы бензимидазольного фрагмента (T = 27 ℃): (a) ДМСО-d6; (b) $CDCl_3$*

Fig. 15. *^1H NMR spectral region of omeprazole containing signals of the benzimidazole fragment (T = 27 ℃): (a) DMSO-d6; (b) $CDCl_3$*

с замыканием в пятичленный цикл. Соотношение Z/E конформеров составляет 1:9.

Таким образом, нередки случаи, когда в органической молекуле протекает одновременно несколько динамических процессов, каждый из которых вносит свой вклад в изменение ЯМР-спектра и характеризуется своей величиной Δ_{AB} и, следовательно, своим диапазоном скоростей обмена, оказывающим влияние на форму и интенсивность сигналов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Замедление скорости внутримолекулярных динамических процессов вызывает либо увеличение числа сигналов ЯМР-спектра по сравнению с числом структурных фрагментов, способных продуцировать сигнал, либо уширение сигналов с потерей их мультиплетности, либо полное исчезновение некоторых сигналов. Использование традиционных приемов увеличения скорости динамических процессов (смена растворителя, увеличение температуры в диапазоне, обусловленном физико-химическими свойствами растворителя) не всегда позволяет устранить эти отрицательные явления. Ограничения в применении способов нивелирования спектральных проявлений динамических процессов связаны с сильными внутримолекулярными невалентными взаимодействиями, которые препятствуют переводу скорости динамического процесса в область быстрого обмена. Проявление динамических процессов, приводящее к искажению ожидаемого вида спектра, необходимо учитывать экспертам и производителям при подтверждении подлинности ЛС методом ЯМР-спектроскопии.

Вклад авторов. ***Н. Е. Кузьмина*** — идея, планирование исследования, анализ литературы, регистрация ЯМР-спектров, интерпретация результатов исследования, написание статьи; ***С. В. Моисеев*** — анализ литературы, пробоподготовка, регистрация ЯМР-спектров, интерпретация результатов исследования, редактирование текста; ***А. И. Лутцева*** — ответственность за все аспекты работы, решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи.
Authors' contributions. ***Nataliya E. Kuz'mina***—idea, research planning, literature review, registration of NMR spectra, interpretation of research findings, writing the text; ***Sergei V. Moiseev***—literature review, sample preparation, registration of NMR spectra, interpretation of research findings, editing the text; ***Anna I. Luttseva***—overall responsibility for all aspects of the research, handling of questions related to the accuracy and integrity of all parts of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).
Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. AAAA-A18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gottlieb HE, Kotlyar V, Nudelman A. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *J Org Chem*. 1997;62(21):7512–5. https://doi.org/10.1021/jo971176v
2. Haushalter KA, Lau J, Roberts JD. An NMR investigation of the effect of hydrogen bonding on the rates of rotation about the C–N bonds in urea and thiourea. *J Am Chem Soc*. 1996;118(37):8891–6. https://doi.org/10.1021/ja961380k
3. Krishnan VV, Vazquez S, Maitra K, Maitra S. Restricted amide rotation with steric hindrance induced multiple conformations. *Chem Phys Lett*. 2017;689:148–51. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2017.10.013
4. Waudby CA, Frenkiel T, Christodoulou J. Cross-peaks in simple 2D NMR experiments from chemical exchange of transverse magnetization. *ChemRxiv. Preprint*. 2019. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.7823828.v1
5. Movahedifar F, Modarresi-Alam AR, Kleinpeter E, Schilde U. Dynamic ^{1}H-NMR study of unusually high barrier to rotation about the partial C–N double bond in N,N-dimethyl carbamoyl 5-aryloxytetrazoles, *J Mol Struct*. 2017;1133:244–52. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.12.010
6. Conte M, Hippler M. Dynamic NMR and quantum-chemical study of the stereochemistry and stability of the chiral $MoO_2(acac)_2$ complex in solution. *J Phys Chem A*. 2016;120(34):6677–87. https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b03563
7. Каратаева ФХ, Клочков ВВ. Изучение методом спектроскопии ЯМР и теоретическое моделирование структуры и внутримолекулярных процессов в некоторых N-диметокси(тио)фосфорил(тио) ацетамидах. *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки*. 2009;151(4):50–7. [Karataeva FKh, Klochkov VV. Experimental (NMR spectroscopy) and semiempirical calculation of the structure and intramolecular processes in some N-dimetoxy(thio)phosphoryl(thio)acedamides. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Estestvennye nauki = Scientific Notes of Kazan University. Natural Sciences*. 2009;151(4):50–7 (In Russ.)]
8. Kolehmainen E. Novel application of dynamic NMR in organic chemistry. *Annu Rep NMR Spectro*. 2003;49:1–41. https://doi.org/10.1016/S0066-4103(03)49001-7
9. Зусман ЛД. Динамические эффекты растворителя в реакциях переноса электрона. *Успехи химии*. 1992;61(1):29–47. [Zusman LD. The dynamic effects of the solvent in electron transfer reactions. *Russ Chem Rev*. 1992;61(1):15–24 (In Russ.)]
10. Montgomery CD. Factors affecting energy barriers for pyramidal inversion in amines and phosphines: a computational chemistry lab exercise. *J Chem Educ*. 2013;90(5):661–4. https://doi.org/10.1021/ed300527t
11. Anet FAL, Yavari I. Nitrogen inversion in piperidine. *J Am Chem Soc*. 1977;99(8):2794–6. https://doi.org/10.1021/ja00450a064
12. Lehn JM, Wagner J. NMR studies of rate processes and conformations—XVIII: Hindered nitrogen inversion in 5-membered heterocyclic amines. *Tetrahedron*. 1970;26(17):4227–40. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)93064-9
13. Чертихина ЮА, Лебедь ОС, Куцик-Савченко НВ, Либ АС, Цыганков АВ, Просяник АВ. Влияние электроотрицательности заместителей и внутримолекулярных взаимодействий на барьеры инверсии производных аммиака. *Вопросы химии и химической технологии*. 2018;(2):51–9. [Chertikhina YuA, Lebed OS, Kutsik-Savchenko NV, Lib AS, Tsygankov AV, Prosyanik AV. The effect of substituens electronegativity and intramolecular interactions on the inversion barriers of ammonia derivatives. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii = Issues of Chemistry and Chemical Technology*. 2018;(2):51–9 (In Russ.)] https://doi.org/10.32434/0321-4095-2019-123-2-55-63
14. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(9):423–9. PMID: 7545159

15. Bharathi Ch, Chary DK, Kumar MS, Shankar R, Handa VK, Dandala R, Naidu A. Identification, isolation and characterization of potential degradation product in risperidone tablets. *J Pharm Biomed Anal.* 2008;46(1):165–9. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.08.008
16. Lobato-Garcia CE, Guadarrama P, Lozada C, Enríquez RG, Gnecco D, Reynolds WF. Study of minimum energy conformers of N-substituted derivatives of piperidine and pyrrolidine. Evidence of weak H-bonding by theoretical correlation with experimental NMR data. *J Mol Struct.* 2006;786(1):53–64. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.10.024
17. Mealey D, Zeglinski J, Khamar D, Rasmuson AC. Influence of solvent on crystal nucleation of risperidone. *Faraday Discuss.* 2015;179:309–28. https://doi.org/10.1039/c4fd00223g
18. Быков ЮВ, Беккер РА. Пророксан в наркологии и психиатрии (часть 1). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2017;19(2):44–51. [Bykov YuV, Bekker RA. Proroxane: a drug with broad efficacy in drug addiction medicine and psychiatry (part 1). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2017;19(2):44–51 (In Russ.)]
19. Стид ДжВ, Этвуд ДжЛ. *Супрамолекулярная химия.* Т. 2. М.: Академкнига; 2007. [Steed JW, Atwood JL. *Supramolecular chemistry*. V. 2. Moscow: Akademkniga; 2007 (In Russ.)]
20. Etter MC. Encoding and decoding hydrogen bond patterns of organic compounds. *Acc Chem Res.* 1990;23(4):120–6. https://doi.org/10.1021/ar00172a005
21. Shaban A, Monlezun DJ, Rincon N, Tiu J, Valmoria M, Martin-Schild S. Safety and efficacy of acute clopidogrel load in patients with moderate and severe ischemic strokes. *Stroke Res Treat.* 2016;2016:8915764. http://dx.doi.org/10.1155/2016/8915764
22. Chernyshev VV, Pirogov SV, Shishkina IN, Velikodny YuA. Monoclinic form I of clopidogrel hydrogen sulfate from powder diffraction data. *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online.* 2010;66(8):o2101–o2102. https://doi.org/10.1107/S1600536810028783
23. Modarresi-Alam AR, Najafi P, Rostamizadeh M, Keykha H, Bijanzadeh H-R, Kleinpeter E. Dynamic ^{1}H NMR study of the barrier to rotation about the C–N bond in primary carbamates and its solvent dependence. *J Org Chem.* 2007;72(6):2208–11. https://doi.org/10.1021/jo061301f
24. Bazargani M, Tafazzoli M. Dynamic NMR and theoretical study of hindered internal rotation about the C–N bond in 4-(phenyl) acetyl morpholine. *APCBEE Procedia.* 2013;7:145–50. https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2013.08.025
25. Zhao P, Cao S, Guo Y, Gao P, Wang Y, Peng M, Zhao Y. Investigation of the C–N bond rotation of spirophosphorane carbamates by dynamic NMR and DFT calculation. *Tetrahedron.* 2015;71(46):8738–45. https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.09.052
26. Kozlecki T, Tolstoy PM, Kwocz A, Vovk MA, Kochel A, Polowczyk I, et al. Conformational state of β-hydroxynaphthylamides: Barriers for the rotation of the amide group around C–N bond and dynamics of the morpholine ring. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2015;149:254–62. https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.04.052
27. Sippl SP, White PB, Fry CG, Volk SE, Ye L, Schenck HL. Kinetic and thermodynamic characterization of C–N bond rotation by N-methylacetohydroxamic acid in aqueous media. *Magn Reson Chem.* 2015;54(1):46–50. https://doi.org/10.1002/mrc.4318
28. Krishnan VV, Vazquez S, Maitra K, Maitra S. Restricted amide rotation with steric hindrance induced multiple conformations. *Chem Phys Lett.* 2017;689:148–51. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2017.10.013
29. Gamov GA, Aleksandriiskii VV, Sharnin VA. Inhibited rotation of amide group around C–N bond of nicotinamide in different solvents by ^{1}H NMR data. *J Mol Liq.* 2017;231:238–41. https://doi.org/:10.1016/j.molliq.2017.01.078
30. Movahedifar F, Modarresi-Alam AR, Kleinpeter E, Schilde U. Dynamic ^{1}H-NMR study of unusually high barrier to rotation about the partial C–N double bond in N,N-dimethyl carbamoyl 5-aryloxytetrazoles. *J Mol Struct.* 2017;1133:244–52. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.12.010
31. Marx D, Schnakenburg G, Grimme S, Müller CE. Structural and conformational studies on carboxamides of 5,6-diaminouracils—precursors of biologically active xanthine derivatives. *Molecules.* 2019;24(11):E2168. https://doi.org/10.3390/molecules24112168
32. Alkorta I, Cativiela C, Elguero J, Gil AM, Jimenez AI. A theoretical study of the influence of nitrogen angular constains on the properties of amides: rotation/inversion barriers and hydrogen bond accepting abilities of N-formylaziridine and -aziridine. *New J Chem.* 2005;29(11):1450–2. https://doi.org/10.1039/b509368f
33. Jensen CE, dos Santos RA, Denadai AM, Santos CF, Braga AN, Sinisterra RD. Pharmaceutical composition of valsartan: beta-cyclodextrin: physico-chemical characterization and anti-hypertensive evaluation. *Molecules.* 2010;15(6):4067–84. https://doi.org/10.3390/molecules15064067
34. Райхардт К. *Растворители и эффекты среды в органической химии.* М.: Мир; 1991. [Reichardt C. *Solvents and solvent effect in organic chemistry*. Moscow: Mir; 1991 (In Russ.)]
35. Chashmniam S, Tafazzoli M. NMR investigation and theoretical calculations of the solvent effect on the conformation of valsartan. *J Mol Struct.* 2017;1148:73–80. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.07.031
36. Speck U, Blaszkiewicz P, Seidelmann D, Klieger E. Novel triiodinated isophthalic acid diamides as nonionic X-ray contrast media. Patent of United States No. US4364921A; 1982.
37. Hwang KS, Chung SM, Kim ChK, Kim BK, Lee YJ, Kim BCh, Joe GH. Novel process for preparation of iopromide. World Intellectual Property Organization. Patent No. WO2009/134030A1; 2009.
38. van de Bruck M, Dölle A, Michl G, Radüchel B. Reorientational dynamics, hydrogen bonding and hydrophilicity of X-ray contrast agents in solution. *Magn Reson Chem.* 2001;39:S135–41. https://doi.org/10.1002/mrc.936
39. Moon BF, Jones KM, Chen LQ, Liu P, Randtke EA, Howison CM, Pagel MD. A comparison of iopromide and iopamidol, two acidoCEST MRI contrast media that measure tumor extracellular pH. *Contrast Media Mol Imaging.* 2015;10(6):446–55. https://doi.org/10.1002/cmmi.1647
40. Schulz M, Löffler D, Wagner M, Ternes TA. Transformation of the X-ray contrast medium iopromide in soil and biological wastewater treatment. *Environ Sci Technol.* 2008;42(19):7207–17. https://doi.org/10.1021/es800789r
41. Sakamoto Y, Sakamoto Y, Oonishi I, Ohmoto T. Conformational analysis of enalapril (MK-421) in solution by ^{1}H and ^{13}C NMR. *J Mol Struct.* 1990;238:325–34. https://doi.org/10.1016/0022-2860(90)85024-D
42. Ali SM, Maheshwari A, Asmat F, Koketsu M. Complexation of enalapril maleate with beta-cyclodextrin: NMR spectroscopic study in solution. *Quim Nova.* 2006;29(4):685–8. https://doi.org/10.1590/s0100-40422006000400011
43. Claramunt RM, Lopez C, Santa Maria M, Sanz D, Elguero J. The use of NMR spectroscopy to study tautomerism. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.* 2006;49(3–4):169–206.
44. Claramunt RM, Lopez C, Alkorta I, Elguero J, Yang R, Schulman S. The tautomerism of omeprazole in solution: a ^{1}H and ^{13}C NMR study. *Magn Reson Chem.* 2004;42(8):712–4. https://doi.org/10.1002/mrc.1409
45. L'Abbe G, Persoons M-A, Toppet S. Study of the prototropic tautomerism of 8-azatheophylline by ^{13}C and ^{15}N NMR spectroscopy. *Magn Reson Chem.* 1987;25(4):362–4. https://doi.org/10.1002/mrc.1260250418
46. Larina LI, Milata V. ^{1}H, ^{13}C and ^{15}N NMR spectroscopy and tautomerism of nitrobenzotriazoles. *Magn Reson Chem.* 2009;47(2):142–8. https://doi.org/10.1002/mrc.2366
47. Wu S, Li Q, Zhu Y, Sun J, Li F, Lin H, et al. Role of goserelin in combination with endocrine therapy for the treatment of advanced breast cancer in premenopausal women positive for hormone receptor: a retrospective matched case-control study. *Cancer Biother Radiopharm.* 2013;28(10):697–702. https://doi.org/10.1089/cbr.2012.1436
48. Высоцкая ИВ, Максимов КВ. Адъювантная эндокринотерапия рака молочной железы у группы больных пременопаузного возраста. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2007;(1–2):45–7. [Vysotskaya IV, Maksimov KV. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer in a group of premenopausal patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System.* 2007;(1–2):45–7 (In Russ.)]
49. Choktanasiri W, Boonkasemsanti W, Sittisomwong T, Kunathikom S, Suksompong S, Udomsubpayakul U, Rojanasakul A.

Long-acting triptorelin for the treatment of endometriosis. *Int. J Gynaecol Obstet.* 1996;54(3):237–43. https://doi.org/10.1016/0020-7292(96)02698-7
50. Venturelli M, Guaitoli G, Omarini C, Moscetti L**.** Spotlight on triptorelin in the treatment of premenopausal women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2018;10:39–49. https://doi.org/10.2147/bctt.s137508
51. Mezö I, Lovas S, Palyi I, Vincze B, Kalnay A, Turi G, et al. Synthesis of gonadotropin-releasing hormone III analogs. Structure–antitumor activity relationship. *J Med Chem*. 1997;40(21):3353–8.
52. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Разработка методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции «Бусерелина ацетат» методом ЯМР-спектроскопии без использования фармакопейного стандартного образца. *Антибиотики и химиотерапия.* 2017;62(9–10):40–6. [Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. Development of a procedure for the identification of pharmaceutical substance «buserelin acetate» by NMR spectroscopy without using pharmacopoeia reference standard. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2017;62(9–10):40–6 (In Russ.)]
53. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Крылов ВИ, Дерябин АС, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Валидация методики подтверждения подлинности фармацевтической субстанции «Бусерелина ацетат» методом ЯМР-спектроскопии. *Химико-фармацевтический журнал.* 2018;52(2):48–53. [Kuz'mina NE, Moiseev SV, Krylov VI, Deryabin AS, Yashkir VA, Merkulov VA. Validation of an NMR-spectroscopic method for authenticity confirmation of buserelin acetate pharmaceutical substance. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2018;52(2):159–65] https://doi.org/10.1007/s11094-018-1783-8
54. Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Разработка методик подтверждения подлинности фармацевтических субстанций трипторелина ацетат и гозерелина ацетат методом ЯМР-спектроскопии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2019;9(1):54–63. [Moiseev SV, Kuz'mina NE, Luttseva AI. Development of identification test methods for triptorelin acetate and goserelin acetate substances using NMR spectroscopy. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):54–63 (In Russ.)] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-54-63
55. Raczynska ED, Makowski M, Hallmann M, Kaminska B. Geometric and energetic consequences of prototropy for adenine and its structural models—a review. *RSC Adv*. 2015;5:36587–604. https://doi.org/10.1039/c4ra17280a
56. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(2):132–9. https://doi.org/10.1038/nrd1010
57. Yang R, Schulman SG, Zavala PJ. Acid-base chemistry of omeprazole in aqueous solutions. *Anal Chim Acta.* 2003;481(1):155–64. https://doi.org/10.1016/S0003-2670(03)00076-X

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук. *Natalia E. Kuz'mina*, Dr. Sci. (Chem.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-9133-0835
Моисеев Сергей Владимирович, канд. хим. наук, доцент. *Sergey V. Moiseev*, Cand. Sci. (Chem.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-1310-4477
Лутцева Анна Ивановна, канд. фарм. наук. *Anna I. Luttseva*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-8752-5245

Статья поступила 15.05.2019
После доработки 07.11.2019
Принята к печати 20.01.2020

Article was received 15 May 2019
Revised 7 November 2019
Accepted for publication 20 January 2020

Подписку на журнал можно оформить в любом отделении «Почты России».

Подписной индекс издания:
в каталоге Агентства «Роспечать»
«Издания органов научно-технической информации» — 57942

С любого номера
в региональных агентствах подписки:
Урал-Пресс (www.ural-press.ru) — 57942

По объединенному каталогу
«Пресса России» (www.pressa-rf.ru) — Т57942

РегЛек – ЕАЭС

20–22 апреля 2020 г.

Москва, гостиница «Холидей Инн Москва Сокольники»

Научно-практическая конференция

«СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРТИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»
«РегЛек – ЕАЭС 2020»

В конференции примут участие ведущие эксперты и представители регуляторных органов стран ЕАЭС (Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан и др.), сотрудники зарубежных и российских фармацевтических компаний производителей и поставщиков лекарственных средств.

Основные темы конференции:

- Особенности организации проведения регуляторных процедур по правилам ЕАЭС в странах союза. Организация информационного обмена;
- Очистка промышленных линий по производству ЛС и пределы воздействия на здоровье;
- Экспертиза материалов регистрационного досье в части оценки качества по процедурам ЕАЭС;
- Особая продукция – особая регистрация;
- Инспектирование в ЕАЭС: кого, когда, зачем и как;
- Место инновационных (гибридных) ЛП в системе регистрации ЕАЭС;
- Экспертные требования к оценке соотношения ожидаемой пользы к возможным рискам применения препаратов: критический взгляд на анализируемые досье;
- Надлежащая регуляторная практика ЕАЭС;
- Формирование и использование информации о лекарственных препаратах: что нужно знать фармпроизводителю;
- Актуальные вопросы экспертизы и регистрации лекарственных средств;
- Выпуск в гражданский оборот ЛП: система заработала, есть ли проблемы;
- Актуальное состояние применения правил и требований ЕАЭС при подаче электронного общего технического документа;
- Различные подходы к маркировке ЛП на этапе технологического процесса;
- Другие актуальные вопросы в сфере экспертизы лекарственных средств.

Программа конференции и заявка на участие на сайте www.fru.ru

9 771991 291005