

Том 15, № 2
Vol. 15, No. 2
2025

Regulatory research and medicine evaluation

ISSN 3034-3062 (Print)
ISSN 3034-3453 (Online)

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств



ГЛАВНАЯ ТЕМА

Разработка лекарственных средств: от идеи до применения

www.vedomostincsmrp.ru

QR-гид: документы в мгновенном доступе

Нормативно-правовые документы



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.08.2020 № 100 «О Фармакопее Евразийского экономического союза»



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата»



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей»



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 № 26 «О Руководстве по разработке и производству активных фармацевтических субстанций»



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.12.2022 № 49 «О Руководстве по составлению документации по химическому и фармацевтическому качеству для исследуемых лекарственных средств, применяемых в клинических исследованиях»

Расширенный перечень нормативных документов в области регулирования экспертизы и регистрации лекарственных средств представлен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России <https://www.regmed.ru/activity/normativnye-pravovye-akty-ls/>





Уважаемые читатели!

Разработка лекарственных средств — ключевой аспект развития фармацевтической отрасли. Внедрение в медицинскую практику новых препаратов может значительно повысить качество жизни пациентов, делая возможным лечение заболеваний, которые ранее считались неизлечимыми или сложными в терапии.

Процесс создания лекарственных средств представляет собой многогранную систематическую деятельность, включающую несколько ключевых этапов: фундаментальные исследования, синтез новых молекул,

доклинические исследования, клинические исследования, регистрацию и последующую коммерциализацию фармацевтического продукта.

Данный выпуск журнала посвящен актуальным вопросам, возникающим на разных стадиях создания лекарственного препарата, в том числе стратегиям оптимизации менеджмента фармацевтической разработки Quality-by-Design, выбора мишени для определения действующего вещества, разработки систем доставки активного вещества с использованием инновационных материалов, решению вопросов, возникающих при подборе состава вспомогательных веществ препарата, технологии конкретной лекарственной формы.

Мы надеемся, что материалы этого выпуска помогут оценить важность комплексного подхода к разработке лекарственных препаратов и будут полезны разработчикам лекарственных средств при поиске и создании новых фармацевтических продуктов.

*Искренне ваша,
главный редактор*

**Косенко
Валентина Владимировна**

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств

Рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Главный редактор:

Косенко Валентина Владимировна,
канд. фарм. наук

Шеф-редактор:

Федотова Ольга Федоровна
тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Ответственный редактор:

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доц.

**Ответственный редактор
тематического выпуска:**

Кошевенко Анастасия Сергеевна, канд. фарм. наук

Научный редактор:

Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук

Редактор:

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода:

Балтина Любовь Александровна

Менеджер по развитию:

Мжельский Александр Анатольевич

Адрес учредителя и редакции:

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
тел.: +7 (499) 190-18-18
(доб. 63-42, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

Журнал основан в 1999 году.

Предыдущее название журнала:
Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств (до мая 2024 г.)

Выходит шесть раз в год.

Журнал открытого доступа, индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI), RUSMED, его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка, BASE, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, ЭБС ЛАНБ, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ — 0,571.

Входит в «Белый список» научных журналов, в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (категория К1).

В журнале освещаются передовые достижения в сфере 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 медицинским, фармацевтическим и химическим отраслям науки и следующим научным специальностям:

- Промышленная фармация и технология получения лекарств;
- Фармацевтическая химия, фармакогнозия;
- Организация фармацевтического дела;
- Фармакология, клиническая фармакология.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается
Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 (CC BY 4.0)

Подписано в печать:	28.04.2025
Дата выхода в свет	13.05.2025
Подписной индекс	в каталоге «Пресса России» — 57942
	в каталоге агентства «Урал-Пресс» — 57942

© Оформление, составление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2025

Редакционная коллегия

Главный редактор

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

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

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

Рождественский Дмитрий Анатольевич, канд. мед. наук, Департамент технического регулирования и аккредитации ЕЭК (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

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

Члены редакционной коллегии

Астапенко Елена Михайловна, канд. техн. наук, Минздрав России (Москва, Россия)

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

Глаголев Сергей Владимирович, Минздрав России (Москва, Россия)

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

Гурина Наталия Сергеевна, д-р биол. наук, проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

Дмитриев Виктор Александрович, канд. мед. наук, Ассоциация российских фармацевтических производителей (Москва, Россия)

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

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, проф., Казанский ГМУ (Казань, Россия)

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

Кайтель Сюзан, Ph.D. (Бонн, Германия)

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

Кодина Галина Евгеньевна, канд. хим. наук, доцент (Москва, Россия)

Кошеченко Анастасия Сергеевна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. 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)

Потанина Ольга Георгиевна, д-р фарм. наук, проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

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

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

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

Регистрация	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82931 от 14 марта 2022 г.
Исполнитель	ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5
Типография	ООО «Издательство «Триада»: 170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514
Тираж	100 экз. Цена свободная

Regulatory Research and Medicine Evaluation

Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv

A peer-reviewed research and practice journal

Founder and publisher:

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

Editor-in-Chief:

Valentina V. Kosenko,
Cand. Sci. (Pharm.)

Managing Editor:

Olga F. Fedotova
tel.: +7 (495) 121-06-00 (ext. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Executive Editor:

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Guest Editor for the Special Issue:

Anastasia S. Koshevenko, Cand. Sci. (Pharm.)

Science Editor:

Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.)

Editor:

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor:

Liubov A. Baltina

Development Manager:

Alexander A. Mzhelsky

Postal address of the founder and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051
tel.: +7 (499) 190-18-18
(ext. 63-42, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

The journal was founded in 1999.

The journal was titled *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* until May 2024.

The journal is published six times per year.

This is an open-access journal indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), Russian Science Citation Index (RSCI), and RUSMED, with the archive included in major aggregator databases, such as WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Scholar, CyberLeninka, BASE, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, Lan' ELS, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations, etc.

The journal's two-year impact factor is 0.571.

The journal is included in the Russian Journal Whitelist and the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgment of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees (Category K1).

The journal covers advances in the areas of standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of analytical test procedures, and approaches to the evaluation of medicinal products, including the assessment of medicines interchangeability. It discusses new sophisticated methods of preclinical and clinical research, relevant issues of pharmacology and clinical medicine, and rational use of medicines based on personalised medicine principles.

The journal publishes reviews and original articles, brief communications, guidance materials related to medical and pharmaceutical sciences and the following specialist fields:

- Pharmaceutical formulation and manufacturing;
- Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy;
- Pharmaceutical management;
- Pharmacology, clinical pharmacology.

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript
The content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0)

Passed for printing:	28.04.2025
Date of publication:	13.05.2025
Subscription codes	Pressa Rossii catalogue: 57942
	Ural-Press agency catalogue: 57942

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2025

Editorial Board

Editor-in-Chief

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

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

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Rozhdestvensky, Cand. Sci. (Med.), Technical Regulation and Accreditation Department of the Eurasian Economic Commission (Moscow, Russia)

Executive Secretary

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

Editorial Board Members

Elena M. Astapenko, Cand. Sci. (Tech.), Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

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

Sergey V. Glagolev, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

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

Natalia S. Gurina, Dr. Sci. (Biol.), Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Victor A. Dmitriev, Cand. Sci. (Med.), Association of the Russian Pharmaceutical Manufacturers (Moscow, Russia)

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

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Kazan Medical University (Kazan, Russia)

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

Susanne Keitel, Ph.D. (Bonn, Germany)

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

Galina E. Kodina, Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof. (Moscow, Russia)

Anastasia S. Koshevenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Research-and-manufacturing Company 'HOME OF PHARMACY' (Leningrad Region, Russia)

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

Olga G. Potanina, Dr. Sci. (Pharm.), Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

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

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Registration	The journal is registered as a mass medium by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-82931 dated March 14, 2022
Contract publisher	NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114
Printing office	Triada Publishing House: 9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034
Print run	100 copies. Free price

Содержание

Том 15, №2 2025

ГЛАВНАЯ ТЕМА:		РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ОТ ИДЕИ ДО ПРИМЕНЕНИЯ
Л.И. Щербакова, П.П. Родионов	128	Инновации в фармацевтике: искусственный интеллект и академическое сотрудничество как предопределение будущего отрасли
В.В. Иващенко	134	Инновационные системы доставки лекарственных средств на примере металлоорганических каркасов: перспективы развития направления (библиометрический и патентный анализ)
А.Р. Доротенко, И.М. Суханов, Г.В. Искарёвский, А.С. Улитина, А.А. Савченко, М.А. Тур	148	Фосфодиэстераза 10A как терапевтическая мишень в нейробиофармакологии: обзор
М.В. Карлина, В.М. Косман, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров	168	Применение подхода Quality-by-Design на лабораторном этапе фармацевтической разработки для лекарственной формы «таблетки»
В.В. Косенко, А.В. Болотова, А.С. Гаврилов, Н.Д. Бунятян, В.А. Евтеев, А.М. Шевченко, А.Б. Прокофьев	179	Технология формирования таблеток-ядер сложной геометрической формы для покрытия оболочкой на примере поливитаминного препарата
В.В. Косенко, Я.С. Новиков, С.Н. Егорова, В.А. Евтеев, Н.Д. Бунятян	190	Роль и безопасность вспомогательных веществ в лекарственной форме «сиропы»: обзор
		КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Н.Е. Кузьмина, С.В. Моисеев, И.Ю. Якупов, С.И. Кулешова	206	Количественное определение основных компонентов в лекарственных препаратах полимиксина В методом ЯМР-спектроскопии
		ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
П.В. Шадрин	213	Оценка возможности вычисления средней и минимальной смертельной дозы с помощью модифицированного скрипта для программной среды «R»
		РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК
В.В. Величко, А.В. Ластовка, М.Е. Карташова, А.А. Гайдук, Д.С. Круглов	222	Разработка и валидация ВЭЖХ-методики определения кофейной кислоты в траве нонеи русской
		КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И.А. Проскурина, Т.Е. Горская, Р.С. Ильин, Д.В. Горячев	229	Программа клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронического запора: анализ руководства Европейского агентства по лекарственным средствам

Contents

Volume 15, No. 2 2025

MAIN TOPIC:		PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT: FROM AN IDEA TO THE FINAL PRODUCT
<i>L.I. Shcherbakova, P.P. Rodionov</i>	128	Pharmaceutical Innovations: Artificial Intelligence and Scientific Cooperation as the Certain Future for the Pharmaceutical Industry
<i>V.V. Ivashchenko</i>	134	Development Potential of Innovative Drug Delivery Systems as Exemplified by Metal–Organic Frameworks (Bibliometric and Patent Analysis)
<i>A.R. Dorotenko, I.M. Sukhanov, G.V. Iskarevskii, A.S. Ulitina, A.A. Savchenko, M.A. Tur</i>	148	Phosphodiesterase 10A as a Therapeutic Target in Neuropsychopharmacology: A Review
<i>M.V. Karlina, V.M. Kosman, M.N. Makarova, V.G. Makarov</i>	168	Application of the Quality-by-Design Approach at the Laboratory Stage of Tablet Development
<i>V.V. Kosenko, A.V. Bolotova, A.S. Gavrilov, N.D. Bunyatyan, V.A. Evteev, A.M. Shevchenko, A.B. Prokofiev</i>	179	A Technology for Forming Tablet Cores of Complex Geometric Shapes for Further Coating, with a Multivitamin Product as a Case Study
<i>V.V. Kosenko, Ya.S. Novikov, S.N. Egorova, V.A. Evteev, N.D. Bunyatyan</i>	190	Role and Safety of Excipients in Syrups (Review)
		QUALITY CONTROL OF MEDICINES
<i>N.E. Kuz'mina, S.V. Moiseev, I.Yu. Yakupov, S.I. Kuleshova</i>	206	Quantitative Determination of Major Active Components in Polymyxin B Medicinal Products by NMR Spectroscopy
		TOXICOLOGICAL STUDIES
<i>P.V. Shadrin</i>	213	Evaluation of the Possibility of Calculating LD ₅₀ and LD ₁₀ Using a Modified Script in the R Environment
		DEVELOPMENT AND VALIDATION OF RESEARCH METHODS
<i>V.V. Velichko, A.V. Lastovka, M.E. Kartashova, A.A. Gaiduk, D.S. Kruglov</i>	222	Development and Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Caffeic Acid in <i>Nonea rossica</i> Herb by HPLC
		CLINICAL TRIALS
<i>I.A. Proskurina, T.E. Gorskaya, R.S. Ilin, D.V. Goryachev</i>	229	Planning a Clinical Trial Programme for Medicinal Products for Chronic Constipation: An Analysis of the European Medicines Agency Guideline



Людмила ЩЕРБАКОВА:
«Жизнь определяется решениями, которые мы принимаем»

Lyudmila SHCHERBAKOVA:
“Our lives are shaped by the decisions we make”



Петр РОДИОНОВ:
«Для достижения национальных целей в сфере лекарственной безопасности и реализации стратегии инновационного развития страны необходима последовательная поддержка государства»

Pyotr RODIONOV:
“Consistent support from the government is required to achieve the national goals in pharmaceutical security and implement the strategy of innovation-driven development in Russia”

Л.И. Щербакова¹,
П.П. Родионов²

**Инновации в фармацевтике:
искусственный интеллект и академическое
сотрудничество как предопределение
будущего отрасли**

¹ Группа компаний «Велфарм-Групп»,
пр-т Генерала Алексеева, д. 50, муниципальный округ Силино, г. Зеленоград,
124460, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Герофарм»,
ул. Чапаева, д. 15, БЦ «Сенатор», Санкт-Петербург, 197046,
Российская Федерация

✉ Щербакова Людмила Ивановна; info@velpharm.group

✉ Родионов Петр Петрович; inform@geropharm.ru

РЕЗЮМЕ

Современная фармацевтическая отрасль стоит на пороге «цифрового ренессанса», где искусственный интеллект (ИИ) и наука дополняют друг друга. Применение биоинформатики, машинного обучения и ИИ открывает новые возможности для оптимизации всех этапов жизненного цикла лекарственных средств и сокращения временных и финансовых затрат на разработку лекарственного препарата. Значительный вклад в разработку инновационных медицинских продуктов вносит сотрудничество с академическими учреждениями, которые аккумулируют всю инфраструктуру фундаментальных исследований, что способствует

сокращению сроков исследований и разработки лекарственных средств. В рамках выбора направления поиска биологических мишеней, на которые будет направлено воздействие медицинского продукта, немаловажно следовать вектору национальных проектов, который нацелен на развитие технологического суверенитета в производстве лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов, продуктов тканевой инженерии и медицинских изделий. Данная публикация представляет собой парное интервью руководителей фармкомпаний: Людмилы Ивановны Щербаковой, президента группы компаний «Велфарм-Групп», и Петра Петровича Родионова, генерального директора ООО «Герофарм», в котором исследуются ключевые технологические тренды, формирующие современный ландшафт отрасли, и рассматриваются текущие тенденции и перспективы фармацевтических разработок, в том числе с применением ИИ.

Ключевые слова: разработка лекарственных средств; фармацевтическое производство; инновационные препараты; искусственный интеллект

Для цитирования: Щербакова Л.И., Родионов П.П. Инновации в фармацевтике: искусственный интеллект и академическое сотрудничество как предопределение будущего отрасли. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):128–133. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-128-133>

Lyudmila I. Shcherbakova¹,
Pyotr P. Rodionov²

Pharmaceutical Innovations: Artificial Intelligence and Scientific Cooperation as the Certain Future for the Pharmaceutical Industry

¹ Velpharm Group,
50 General Alekseev Ave, Silino Municipal District, Zelenograd 124460,
Russian Federation

² GEROPHARM,
15/2B Chapaev St., St Petersburg 197046, Russian Federation

✉ **Lyudmila I. Shcherbakova;** info@velpharm.group

✉ **Pyotr P. Rodionov;** inform@geropharm.ru

ABSTRACT

Today, the pharmaceutical industry is on the cusp of a “digital renaissance”, where artificial intelligence (AI) and science complement each other. The use of bioinformatics, machine learning, and AI unlocks new opportunities for optimising all stages of the medicinal product lifecycle and reducing the time and costs of drug development. Engaging in joint initiatives with academic institutions, which have consolidated the infrastructure for fundamental research, contributes significantly to the development of innovative medicinal products and shortens the research and development timelines. For drug developers selecting a target for biological target identification, it is of importance to follow the vectors of national projects, which aim to foster technological sovereignty in the manufacturing of pharmaceuticals, advanced therapy medicinal products, and medical devices. This publication is a paired interview with Lyudmila I. Shcherbakova, President of Velpharm Group, and Pyotr P. Rodionov, General Director of GEROPHARM. In this interview, they analyse key technology trends shaping the landscape of the pharmaceutical industry and discuss current trends and prospects in drug development, such as the use of AI.

Keywords: pharmaceutical development; pharmaceutical manufacturing; innovative medicinal products; artificial intelligence

For citation: Shcherbakova L.I., Rodionov P.P. Pharmaceutical innovations: Artificial intelligence and scientific cooperation as the certain future for the pharmaceutical industry. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):128–133. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-128-133>

– Уважаемые коллеги, какие ключевые технологические тренды сегодня определяют будущее разработки лекарственных препаратов?

Л.И. Щербакова: В научно-производственном комплексе «Велфарм-Групп», которым я руководжу, создан мощный центр исследований и разработок. Мощный как по своему профессиональному составу специалистов, численность которых составляет более 100 человек, так и по оснащенности контрольно-аналитическим оборудованием. В его состав входят также три опытно-промышленных участка, где отработываются все детали технологического процесса для последующего трансфера продукта в промышленный контур.

Среди основных векторов в разработке лекарственных препаратов я бы выделила следующие.

Во-первых, достижение высокого уровня селективности воздействия препарата на профильную мишень с обеспечением терапевтической эффективности и снижения уровня токсичности. Область низких концентраций и дозировок — отдельная задача для химика-технолога, особенно в рамках разработки твердых лекарственных форм, например пульмонологических и гормональных препаратов. Для достижения требуемого распределения, то есть однородности дозирования или однородности дозированных единиц в случаях низких и сверхнизких дозировок, требуется применение эффективных технологий и специального оборудования: различных смесителей для смешения в высокоскоростных миксерах-грануляторах и аппаратах кипящего слоя, смесителей для сухого смешения в бинновом и V-образном исполнении, а также других аппаратов и механизмов.

Во-вторых, обеспечение в ходе фармацевтической разработки повышенного уровня биодоступности активного вещества, находящегося в твердом состоянии в смеси со вспомогательными веществами. Это часто необходимо при разработке лекарственных препаратов таргетного действия, многие из которых характеризуются низкой растворимостью и ограниченной проницаемостью (например, многие цитостатики). Достижение требуемых характеристик возможно лишь с применением современных технологий в данной области, таких как экструзия массы, подготовка смесей с использованием распылительных сушилок и компактирования.

В-третьих, создание лекарственных форм пролонгированного действия, позволяющих поддерживать терапевтический эффект

при однократном применении препарата в неделю, в месяц и даже более длительный период. При разработке таких препаратов мы сталкиваемся с дополнительными требованиями — для производства, например, пролонгированных инъекционных лекарственных препаратов в виде микросфер или подкожных имплантов необходимо обеспечить полное соблюдение асептических условий производства, так как финишная стерилизация или радиационное или гамма-облучение неприменимы. Производство таких препаратов осуществляется в специализированных изоляторах с полной инфраструктурой (вода, газы, канализация, очищенный воздух).

– Насколько активно применяются в вашей работе биоинформатика, машинное обучение и искусственный интеллект?

П.П. Родионов: Создание нового лекарственного средства от идеи до массового производства занимает более 10 лет. Современные технологии позволяют не только ускорить этот процесс на 20–30%, снизить затраты на разработку препарата, но и повысить вероятность успешного прохождения исследований.

Искусственный интеллект применяется нами на всех этапах создания лекарственного средства. В первую очередь это касается ранней разработки и *in silico* доклинических исследований. На этом этапе используется последовательная работа двух алгоритмов: первый генерирует от 1 до 10 млн соединений, второй их анализирует и определяет наиболее перспективный набор молекул-кандидатов. В дальнейшем эти 40–50 отобранных соединений синтезируются сотрудниками лабораторий для прохождения *in vitro* тестов. В части фармацевтической разработки мы применяем машинное обучение и математическое моделирование для оптимизации параметров технологического процесса и масштабирования. В клинических исследованиях искусственный интеллект позволяет подобрать оптимальное количество пациентов, первую дозу и схему введения препарата, высчитывая необходимое время для доказательства эффективности и безопасности будущего лекарственного средства. Так, например, в одном из наших клинических исследований нам удалось сократить время лечения пациентов вдвое — с 50 до 24 недель.

В совокупности применение искусственного интеллекта, начиная с ранней разработки и заканчивая клиническими исследованиями, позволяет выводить в обращение препараты, скажем, не за 10, а за 7 лет.

– Какую роль в инновационном процессе играет фундаментальная наука? Как выстраивается сотрудничество с академическими институтами?

Л.И. Щербакова: Современная фармация – одна из наиболее быстро развивающихся отраслей. Ежегодно выявляются новые молекулы, совершенствуются способы доставки активных веществ в клетки, обновляются стандарты терапии. Большой вклад в развитие фармотрасли, безусловно, вносят академические институты. В современных реалиях научные лаборатории на базе академических институтов стали осознавать свою роль не только в развитии фундаментальной науки, но и в прикладных науках и кооперации с промышленными предприятиями.

В настоящее время группа компаний «Велфарм-Групп» реализует программы сотрудничества с несколькими крупными образовательными учреждениями в России: Московским государственным университетом им. М.В. Ломоносова, Российским химико-технологическим университетом им. Д.И. Менделеева, Пятигорским медико-фармацевтическим институтом и др. Мы не только предоставляем будущему поколению ученых и инженеров площадку для практики и стажировок, но и выполняем совместные научно-исследовательские работы. Лаборатории университетов часто обладают уникальным оборудованием для исследовательских целей, которое мы можем использовать для собственных и совместных разработок, а компетенции сотрудников, аспирантов и даже студентов последних курсов позволяют нам передавать выполнение отдельных работ «под ключ» данным университетам.

Мы также держим в поле своего внимания учреждения Федерального медико-биологического агентства, на базе которых в настоящее время проводятся разработки высокотехнологичных лекарственных средств. Эти разработки в дальнейшем потребуют промышленного производства, что непременно приведет данные научные организации к сотрудничеству с промышленными предприятиями.

Поэтому мы видим большой потенциал в области сотрудничества между промышленными предприятиями и научными организациями как в сфере совместных разработок, так и в качестве индустриального партнера.

П.П. Родионов: В инновационном процессе фундаментальная наука играет ключевую роль с точки зрения изучения патогенеза заболеваний, идентификации и валидации новых мишеней. В связи с высокой капиталоемкостью

и длительностью процесса государство традиционно берет на себя проведение фундаментальных исследований, которые зачастую служат основой для разработки новых лекарственных препаратов фармацевтическими компаниями.

В настоящее время мы сотрудничаем с Дальневосточным федеральным университетом, Московским физико-техническим институтом и Национальным исследовательским университетом ИТМО (в прошлом – Ленинградский институт точной механики и оптики). В рамках партнерства мы оцениваем их мишени и готовые препараты, анализируем перспективность разработки, прохождения клинических исследований, востребованности на фармацевтическом рынке и, в случае заинтересованности, продолжаем разработку лекарственного средства уже на базе нашей компании.

Особое значение также имеет доступ к уникальному научному оборудованию академических институтов, которое позволяет нам проводить как отдельные направления исследований, так и фармацевтическую разработку препарата в целом.

– Какие этапы являются самыми сложными и затратными в цикле разработки лекарственного препарата?

Л.И. Щербакова: В 2010-х годах практически 100% производства российских лекарственных средств осуществлялось с применением импортных фармацевтических субстанций (в основном завезенных из Индии и Китая). Поскольку большинство из этих лекарственных средств представляли собой воспроизведенные препараты, то их разработка заключалась в основном в быстром «копировании» лекарственной формы оригинального препарата и проведении исследований биоэквивалентности.

В настоящее время группа компаний «Велфарм-Групп» активно участвует в реализации стратегии развития фармацевтической промышленности «Фарма-2030», в основе которой лежит производство лекарственных средств по полному циклу. Синтез фармацевтических субстанций требует определенного творчества команд-разработчиков, так как одну и ту же химическую структуру можно получить различными способами, из которых разработчики должны выбрать наиболее оптимальный, гарантированно обеспечивающий требуемое качество активной субстанции не только с точки зрения химического состава, но технологически приемлемый для производства той или иной лекарственной

формы. При этом технология производства фармсубстанции должна быть экономически оправдана и доступна для масштабирования.

Если мы говорим о биотехнологических продуктах, то на сегодняшний день как в России, так и за рубежом реализуются платформенные решения для разработки препаратов на основе биотехнологических белков. Основным вызов для фармацевтической компании в части биотехнологических препаратов представляют собой клинические исследования. На данный момент мы видим вектор развития биотехнологии в сторону онкологии, иммуноонкологии, орфанных заболеваний. А это высокочастотные нозологии, требующие, в основном, пожизненного применения препаратов. Стоимость проведения одного клинического исследования для таких продуктов варьирует по грубым оценкам от 100 млн до 1,5 млрд руб. Такую высокую стоимость определяет главным образом цена оригинальных препаратов, требуемых для сравнения в клиническом исследовании. Таким образом, именно разработка и клинические исследования – наиболее затратные этапы в процессе вывода на рынок нового лекарственного препарата, даже если это препарат является воспроизведенным или биоаналогом.

Этим во многом объясняются призывы отраслевых фармацевтических ассоциаций к созданию института научного консультирования на предварительных этапах фармацевтической разработки и этапе выбора дизайна исследований, поскольку цена ошибки очень велика.

П.П. Родионов: Важно различать сложные и затратные этапы разработки препарата. Клинические исследования составляют примерно 80% всех затрат и являются самым продолжительным этапом создания лекарственного средства. Если на фармацевтическую разработку уходит 1–2 года, то клинические испытания могут продолжаться 4–5 лет. В части финансовых затрат приведу в пример инновационный инсулин сверхдлительного действия, исследованием которого занимается наша компания «Герофарм». Препарат не имеет аналогов не только в России, но и в мире. Только в клинические испытания компания планирует инвестировать более 1 млрд рублей.

Наиболее сложным этапом можно назвать раннюю разработку лекарственного препарата. На этой стадии нами активно применяется искусственный интеллект, поэтому требуется команда высококвалифицированных IT-специалистов с естественно-научным или биологическим об-

разованием, современная техническая инфраструктура и постоянные инвестиции в обновление оборудования. Основная трудность заключается в выявлении перспективных молекул, которые в дальнейшем смогут успешно пройти клинические испытания. Ошибки на начальном этапе могут привести к значительным потерям времени и финансов. Создание препарата и, что особенно важно, алгоритма отбора молекул-кандидатов станет ключевым фактором, отличающим одну инновационную компанию от другой.

– Как в вашей компании принимаются решения о выборе направлений для исследований? Какие факторы играют ключевую роль?

Л.И. Щербакова: В миссии нашей компании заявлено: «Мы работаем на благо здоровья людей!» И все наши сотрудники руководствуются этим принципом. Говоря о выборе тех или иных направлений нашего развития, мы должны понимать, что жизнь определяется решениями, которые мы принимаем. Если хотим жить тихо и размеренно, то решения одни, а если мы хотим драйва, чтобы блеск в глазах и душа пела, то и решения должны быть дерзкими, амбициозными и обладать магнетизмом для всего коллектива. Например, наше решение организовать производство субстанции гепарина вскрыло, говоря высокими словами, полет мысли десятков специалистов. В результате найдены новые, в своем роде уникальные, технические и технологические решения, и после 30 лет забвения в стране появилось производство своего, отечественного гепарина, и подобных примеров немало. Главное, команда поняла, что все возможно! Сейчас у нас в портфеле десятки активных фармсубстанций как из биологического сырья, так и химического синтеза. А не за горами и биотехнологический синтез.

Конечно, в выборе направлений своего развития мы также учитываем векторы, заданные национальными проектами, например проектом «Продолжительная и активная жизнь», который включает в себя ряд федеральных проектов, направленных на борьбу с социально значимыми заболеваниями: сердечно-сосудистыми, онкологическими, сахарным диабетом и гепатитом С. По всем этим нозологиям в портфеле «Велфарм-Групп» уже есть препараты, но активно разрабатываются и более современные средства, в том числе и на основе собственных субстанций.

Мы тесно работаем с департаментом здравоохранения Москвы, ведь наш флагманский научно-производственный комплекс расположен

в особой экономической зоне «Технополис Москва». В рамках офсетных контрактов мы разрабатываем препараты во многих терапевтических направлениях, включая пульмонологию, иммуноонкологию и другие новые для нас классы лекарственных средств. И повторно подчеркну, что это разработки полного производственного цикла.

Хорошим подспорьем в выстраивании процессов разработки лекарственных препаратов и организации их производства могут стать планируемые потребности системы здравоохранения в лекарственных препаратах для всех возрастных категорий на среднесрочную и долгосрочную перспективу. Особенная ценность таких данных заключается в ориентире на решение будущих задач здравоохранения, в том числе с учетом возможного возникновения новых заболеваний и разработки способов их лечения. Подобные прогнозные оценки помогают фармацевтической отрасли более грамотно и точно выстроить перспективы развития лекарственного обеспечения отечественной системы здравоохранения.

П.П. Родионов: Процесс принятия решений о выборе направлений для исследований базируется на комплексной оценке нескольких ключевых факторов. В первую очередь мы исходим из стратегии развития компании на ближайшие 5–10 лет и смотрим, входит ли тот или иной препарат в плоскость наших интересов. Второе — это востребованность на отечественном рынке. Мы анализируем, существуют ли незакрытые медицинские потребности в стране для данного препарата, можем ли мы улучшить его с точки зрения эффективности и безопасности и тем самым решить ряд проблем здравоохранения. Потенциал экспорта и международный спрос также являются важными факторами успеха лекарственного средства.

– Петр Петрович, а как вы оцениваете конкурентоспособность российских инновационных препаратов на глобальном рынке?

П.П. Родионов: Иностранные производители десятилетиями выстраивали систему инновационного развития, сформировав мощные структуры и игроков, которые фактически монополизировали глобальный рынок. Говоря о Российской Федерации, новый виток развития отрасли, включая курс на инновации, во многом определила стратегия «Фарма-2020». Сегодня отечественные производители полного цикла, имеющие опыт экспертной деятельности и обладающие современной научно-производственной

инфраструктурой, способны создавать сложные лекарственные препараты, конкурентоспособные на международной арене. Однако для достижения национальных целей в сфере лекарственной безопасности и реализации стратегии инновационного развития страны необходима последовательная поддержка государства. Импортонезависимость и разработка отечественных инновационных лекарственных препаратов — приоритеты стратегии «Фарма-2030», которая, на мой взгляд, позволит снять часть барьеров и существенно повысить статус отечественных препаратов на глобальном рынке.

– Какие шаги необходимо предпринять, чтобы повысить уровень трансляционной медицины и внедрения научных открытий в фармацевтическое производство?

П.П. Родионов: Первое, что нужно сделать, — это установить четкие, понятные и прозрачные KPI для фундаментальной науки. Их цель должна заключаться не только в опубликовании результатов научных исследований, но и в их трансляции в промышленное производство. Иными словами, ключевые показатели эффективности научного исследователя должны оцениваться тем, сколько фундаментальных разработок было успешно реализовано.

Второй фактор — стимулирующий. Необходимо, чтобы ученые получали существенные вознаграждения за свои достижения. Если они будут знать, что успешное внедрение разработки принесет им солидное вознаграждение, это повысит их интерес к разработке инновационных препаратов, которые действительно будут востребованы на российском и мировом рынках.

Третье — создание площадок для взаимодействия между фармацевтической отраслью, государственными структурами и представителями фундаментальной науки. В настоящее время ощущается существенный дефицит пространств, где они могли бы вести открытый диалог и формировать совместные решения. Но именно на таких площадках Министерство здравоохранения могло бы делиться информацией о наиболее распространенных заболеваниях и востребованных мишенях с перспективой на 5–10 лет, исследователи — транслировать свои готовые разработки, а фармацевтические компании оперативно реагировать и выводить на рынок новые решения.

Уверен, что реализация этих и других шагов позволит нашей стране уже в обозримом будущем достичь лекарственного суверенитета.



В.В. Иващенко ✉ 

Инновационные системы доставки лекарственных средств на примере металлоорганических каркасов: перспективы развития направления (библиометрический и патентный анализ)

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

✉ Иващенко Валентина Владиславовна; IvashchenkoVV@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Применение металлоорганических каркасов (МОК) в качестве систем доставки лекарственных препаратов представляет собой перспективное направление исследований в первую очередь благодаря возможности осуществлять таргетную доставку. За последние несколько лет появилось множество работ, связанных с разработкой новых материалов – носителей лекарственных средств, интеллектуальные права на которые закреплены путем получения патентов на изобретения.

ЦЕЛЬ. Анализ мировых практик применения металлоорганических каркасов в качестве экспериментальных систем доставки лекарств для оценки возможности их использования в индустрии, а также определения степени готовности технологий в данной области для практического применения.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен патентный поиск по системам доставки лекарственных средств на базе МОК. В результате поиска сформирована патентная коллекция – 890 патентов. Дальнейшее исследование построено на анализе части коллекции, которую составляют действующие патенты – 442. Представлена география патентования и выявлены наиболее активные правообладатели. Перечислены лекарственные средства, загружаемые в МОК. Подробно проанализировано направление загрузки противоопухолевых агентов, в том числе приведены примеры комбинированной терапии. Отдельно представлены примеры загрузки пролекарств и биоактивных молекул.

ВЫВОДЫ. Количественный анализ патентов на изобретения, в основном принадлежащих образовательным организациям, указывает на отсутствие значимого коммерческого интереса к этой области. Основными факторами, сдерживающими развитие этого направления, являются токсичность материалов, проблемы биосовместимости и эффективности загрузки, а также необходимость проведения клинических исследований для подтверждения безопасности и результативности МОК как систем доставки лекарств.

Ключевые слова: металлоорганический каркас; доставка лекарственных средств; мишень; направленная доставка; системы доставки; носители; терапевтические агенты; таргетная доставка; онкология; онкологические препараты; противоопухолевые препараты

Для цитирования: Иващенко В.В. Инновационные системы доставки лекарственных средств на примере металлоорганических каркасов: перспективы развития направления (библиометрический и патентный анализ). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):134–147. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-134-147>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Valentina V. Ivashchenko ✉ 

Development Potential of Innovative Drug Delivery Systems as Exemplified by Metal–Organic Frameworks (Bibliometric and Patent Analysis)

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

✉ **Valentina V. Ivashchenko**; IvashchenkoVV@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Metal–organic frameworks (MOFs) as novel drug delivery systems are a promising area of research, primarily due to their potential for targeted drug delivery. Over the past few years, there have been numerous publications on the development of novel carriers for drug delivery, and intellectual property rights for these carriers have been secured through patents.

AIM. This study aimed to analyse the global practices in the use of MOFs as experimental drug delivery systems in order to assess the applicability of MOFs in the pharmaceutical industry and evaluate the readiness of existing technologies for practical application.

DISCUSSION. A comprehensive patent search was conducted to identify MOF-based drug delivery systems. As a result, the author formed a collection of 890 patents and used 442 patents that were active at the time of the study for further research. The author examined the geography of patenting and identified the most active patent holders of recent years. Furthermore, the research classified medicines loaded into MOFs, with an additional detailed analysis of MOF loading with antitumour agents as the most developed area. The analysis of antitumour agents considered examples of combination therapies using MOFs. In addition, this study characterised MOFs loaded with prodrugs and bioactive molecules.

CONCLUSIONS. The patent landscape, dominated by educational institutions, reflects a limited amount of preclinical data and a lack of significant commercial interest in MOF-based drug delivery systems. Key barriers to the development of MOF-based drug delivery systems are the toxicity of materials, the challenges associated with biocompatibility and loading efficiency, and the need for clinical trials to confirm the safety and effectiveness of MOFs as drug delivery systems.

Keywords: metal–organic framework; drug delivery; target; targeted delivery; delivery systems; carriers; therapeutic agents; cancer; anticancer agents; antitumour agents

For citation: Ivashchenko V.V. Development potential of innovative drug delivery systems as exemplified by metal–organic frameworks (bibliometric and patent analysis). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):134–147. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-134-147>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка и введение в гражданский оборот таргетных систем доставки лекарственных средств позволяет расширить арсенал эффективных и безопасных лекарственных препаратов, достичь снижения негативного влияния токсичных действующих веществ на здоровые ткани и органы, а также сократить риск системных побочных эффектов [1].

Использование инновационных систем доставки лекарственных средств актуально

при создании новых оригинальных препаратов. Процент неудач при выборе молекулы в качестве потенциального лекарственного средства достаточно велик. Вероятность успеха составляет всего 13,8%, а по имеющимся прогнозам только около 4% из исследуемых биологически активных молекул достигнут стадии регистрации¹. Благодаря разработкам систем доставки, уменьшающих токсичность лекарственного средства, арсенал последних может быть расширен.

¹ Косенко ВВ. От разработки до оборота: регуляторные особенности жизненного цикла ЛП. <https://gxpnews.net/2024/05/ot-razrabotki-do-oborota-regulyatornye-osobennosti-zhiznennogo-czikla-lp/>

В последние 10 лет активно разрабатываются наноразмерные лекарственные формы (носители). Ионы металлов или металлические кластеры, связанные с органическими лигандами, образуют так называемые металлоорганические каркасы (МОК) — неорганические пористые наноматериалы. Выбор металлов и лигандов определяет размер и геометрию пор, в которых могут быть заключены частицы различных действующих веществ [1].

Проекты в области разработки лекарственных препаратов на основе МОК включают в себя экспериментальные исследования в области координационной химии (синтез каркаса, изучение его физико-химических свойств, исследование возможности загрузки действующего вещества и кинетики его высвобождения), доклинические исследования *in vitro* с привлечением специалистов в области клеточной биологии, а также *in vivo*, как правило, на мышиных моделях [1].

Цель работы — оценка возможности использования МОК как систем доставки лекарственных средств в промышленности, а также определение степени готовности технологий в данной области для практического применения.

Задачи работы:

- проведение патентного поиска;
- анализ тенденций развития области применения МОК в качестве инновационных таргетных систем доставки лекарственных препаратов;
- определение барьеров развития технологий разработки МОК.

Методы исследования: библиометрический анализ, контент-анализ патентных данных по применению МОК для загрузки и доставки лекарственных средств.

Поиск источников литературы для исследования проводили в базе данных научных публикаций ScienceDirect и в базе данных патентных документов Orbit. Для определения общей тенденции в патентовании МОК взят временной период январь 2005 г. — январь 2025 г. Ключевые слова для поиска: MOF, MIL, UiO, ZIF, zeolitic imidazolate frameworks, metal–organic framework, drug delivery, drug loading, drug carrier. В данной работе не рассматривали использование МОК в качестве средств диагностики (биосенсоры), поскольку это является самостоятельной областью исследования.

В качестве фильтров для поиска патентной литературы использовали индексы международной патентной классификации: A61P — специфич-

еская терапевтическая активность химических соединений или лекарственных препаратов; A61K — лекарства и медикаменты для терапевтических, стоматологических или гигиенических целей.

Для того чтобы аккумулировать данные о существующих патентах на системы доставки лекарственных средств, включающие МОК как основную часть каркаса, был сформирован поисковый запрос для патентного программного обеспечения Orbit: ((MOF or (metal_organ+ s frame+) or MIL or ZIF or UiO or HKUST) and drug and (delivery or carrier)) NOT (multiple organ failure) and (A61K or A61P)/IPC. Запрос позволил выявить все патенты МОК для медицинского применения.

В качестве критерия для выявления последних тенденций использовали временное ограничение (2022–2025 гг.) для научных публикаций. Для патентной литературы в качестве ограничения использовали сведения о юридическом статусе патента (действующие патенты включены в выборку анализа, недействующие патенты были исключены из нее).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Публикационная активность в области разработки металлоорганических каркасов

Чаще всего для медицинского применения используются каркасы типа MIL (Matériaux de l'Institut Lavoisier, материалы института Лавуазье), в частности MIL-100 (3565 научных публикаций за 20 лет), MIL-53 (2290 публикаций) и MIL-101 (1812 публикаций), характеризующиеся высокой биодоступностью. Отличие между MIL-100 и MIL-101 заключается в их металлическом компоненте и пористости, MIL-101 имеет более крупные поры и большую площадь поверхности, что позволяет загружать больше молекул действующего вещества. MIL-101 превосходит MIL-100 по емкости загрузки и контролю высвобождения, но требует оптимизации для снижения токсичности. Оба материала перспективны в комбинированной терапии онкологических заболеваний и доставке нестероидных противовоспалительных средств. Вторым распространенным типом каркасов — ZIF (zeolitic imidazolate frameworks, цеолитные имидазолатные каркасы), вариаций которого насчитываются уже десятки (ZIF-8 — 2882 публикаций; ZIF-4 — 479 публикаций; ZIF-62 — 303 публикации; ZIF-76 — 129 публикаций; ZIF-65 — 121 публикация и т.д.), отличающиеся биосовместимостью и низкой токсичностью, а также высокой

химической стабильностью в различных условиях. Свойства каркасов UiO-66 (Universitetet i Oslo, Университет Осло) сходны со свойствами каркасов указанных выше типов (1617 публикаций). Каркасы UiO-66 могут быть использованы как для таргетной доставки лекарственных средств, так и в качестве контрастных агентов для визуализации в диагностических исследованиях.

Область фундаментальных исследований МОК начала развиваться с начала 2000-х гг., совершив резкий подъем в 2017 г. (рис. 1). Данный рынок характерен как для области научных исследований, где за 2 года количество публикаций, выпускаемых ежегодно, утроилось, так и для научных разработок, где с 2017 г. количество ежегодно подаваемых патентов увеличилось вдвое. В результате такого всплеска уровень активности в 2022–2024 гг. вышел на стабильно высокое плато. Важно отметить, что в данном направлении достаточно много действующих патентов, а поддержание их в силе указывает на стремление разработчиков коммерциализировать их.

Поисковый запрос позволил выявить 890 патентов, из которых 442 (50%) действуют на текущий момент, 224 (25%) являются заявками на изобретения и находятся на стадии экспертизы патентного ведомства. Отобранные патенты представляют собой итоговую патентную коллекцию исследования. Эти данные свидетельствуют о значительном количестве патентов, которые поддерживаются в силе длительный срок, — 50%, что обычно не характерно для междисциплинарной области.

Исследованиями МОК для применения в медицине занимаются по всему миру. Правообладатели таких патентов в большей степени учебные заведения (университеты) и научно-

исследовательские организации. География патентования разработок в этой области достаточно широкая, большая часть правообладателей находится в Китае (рис. 2).

Лидером по числу охраняемых на своей территории патентов на МОК является Китай (379 патентов действуют на его территории — 85% от всех патентов, зарегистрированных в Китае) и США (288 действующих патентов — 65% от всех патентов, зарегистрированных в США), третье место занимает Европа — 171 действующий патент (36,6% от всех патентов, зарегистрированных в Европе) (рис. 2). На территории Российской Федерации патентов не выявлено.

Лидерство Китая в области разработки МОК достигается путем реализации национальных программ, ориентированных на формирование технологической независимости Китая [2]. Большое количество патентов указывает на низкий уровень заимствования в Китае иностранных технологий, эндогенный тип инновационного развития, что, в свою очередь, обеспечивает национальную безопасность. Наиболее активными заявителями патентов на МОК, применяемых для доставки лекарственных средств, в период 2021–2025 гг. являлись образовательные организации (табл. 1).

США занимают второе место по патентованию МОК как систем доставки лекарственных средств, хотя еще в начале 2000-х годов это государство обладало полным технологическим лидерством в области нанотехнологий [2]. На территории США уже есть одобренные и выпущенные на рынок «нанолекарства» — в основном фармацевтические субстанции, ранее разрешенные к медицинскому применению, например Doxil® (доксорубицин в виде липосомальной формы); паклитаксел в наноразмерной

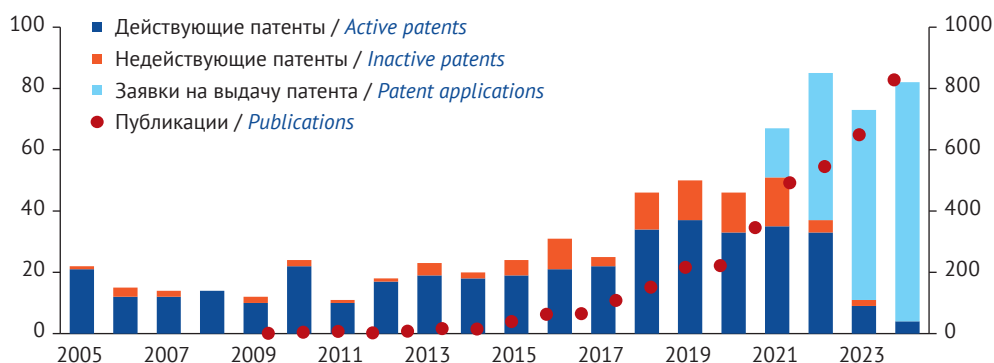


Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 1. Публикационная и патентная активность, связанная с исследованиями металлоорганических каркасов как систем доставки лекарственных средств

Fig. 1. Publication and patent activity related to studies of metal-organic frameworks as drug delivery systems

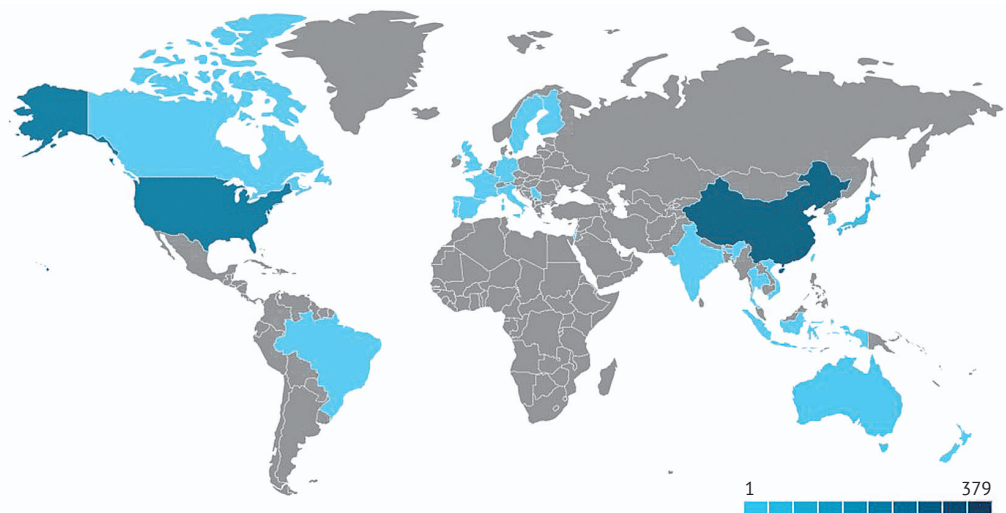


Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 2. Страны первой подачи патентов на изобретения (страны приоритета патентных заявок) по данным о действующих патентах и заявках на получение патентов на металлоорганические каркасы как систем доставки лекарственных средств

Fig. 2. First-filing countries (priority countries for patent applications) based on data on active patents and pending patent applications for metal–organic frameworks as drug delivery systems

форме, связанной с альбумином (Abraxane®), для лечения рака молочной железы, поджелудочной железы и немелкоклеточного рака легких; иринотекан в липосомальной форме (Onivyde®) для лечения рака поджелудочной железы и колоректального рака.

Достижения США обусловлены наличием развитой инфраструктуры, которая состоит из государственных программ и инициатив в области нанотехнологий в медицине, а также активно

действующих исполнительных и координационных органов – National Nanotechnology Initiative, National Nanotechnology Advisory Panel (NNAP), нанотехнологических советов при национальных академиях [2].

В результате проведенных исследований для некоторых лекарственных средств удалось достигнуть стабильного процесса доставки МОК, высокой нацеливаемости, способности к контролируемому высвобождению, биосовместимости,

Таблица 1. Университеты Китая с наибольшим числом действующих патентов

Table 1. China universities holding the largest number of active patents

Организация Organisation	Количество патентов, ед. Number of patents, pcs			
	2021	2022	2023	2024
China Pharmaceutical University	–	–	1	3
Northeast Forestry University	–	–	1	3
Northwestern Polytechnical University	1	–	–	–
People’s Liberation Army Air Force Military Medical University	–	–	–	1
Qufu Normal University	–	2	1	1
Hospital of Chongqing Medical University	–	1	–	–
Shenyang Pharmaceutical University	–	2	1	1
Shenzhen University	2	1	–	1
Southwest Jiaotong University	–	2	2	–
Zhengzhou University	1	1	1	1

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

Примечание. «–» – патенты не регистрировались
Note. –, patents not registered

решена проблема низкой растворимости некоторых действующих веществ, а также показаны преимущества комбинированных методов терапии рака [3–10]. На сегодняшний день среди всех патентов на МОК с загруженными лекарственными средствами максимальный объем (52 действующих патента и 113 заявок на получение патента) занимают препараты для терапии онкологических заболеваний. Для доставки действующих веществ других классов МОК используются значительно реже (рис. 3).

В начале 2000-х годов в России также была инициирована разработка программ и инициатив в области нанотехнологий, в частности выпущен Приказ Минобрнауки России от 31.01.2008 № 34 «О национальной системе мониторинга исследований и разработок в сфере нанотехнологий» (включающий «Концепцию национальной системы мониторинга исследований и разработок в сфере нанотехнологий»). Регулирование безопасности наноразмерных систем доставки лекарственных средств базируется на общих принципах лабораторной практики [11]. В 2021 г. в Российской Федерации утвержден ГОСТ 10993-22-2020, который включает в себя «Руководство по наноматериалам»². Настоящий стандарт идентичен международному документу ISO/TR 10993-22:2017³.

В России усилия в разработке ЛП на основе МОК в основном сосредоточены на синтезе и исследовании свойств самих МОК. Работы

в области применения МОК для загрузки действующих веществ или таргетной доставке лекарственных средств пока не ведутся. Можно отметить достижения Университета ИТМО [12], ФГБУ «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации [13] и др. Масштабное исследование проводилось при участии ученых и практиков из ведущих российских университетов Санкт-Петербурга и Москвы, Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова и Университета Лотарингии (Нанси, Франция). Коллектив синтезировал металлоорганический каркас на основе кобальта и протестировал его на модельных объектах — рыбах зебрании в Национальном научном центре морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН⁴. На данный момент времени проведены исследования безопасности самого МОК, но не протестированы варианты загрузки каких-либо действующих веществ и реализация их доставки.

Противоопухолевые препараты на основе металлоорганических каркасов

Наиболее часто используемыми действующими веществами с длительной историей применения в системах таргетной доставки на основе МОК, показавшими свою эффективность в такой лекарственной форме, являются доксорубин и паклитаксел. В последнее время начаты разработки препаратов, содержащих новые активные вещества:

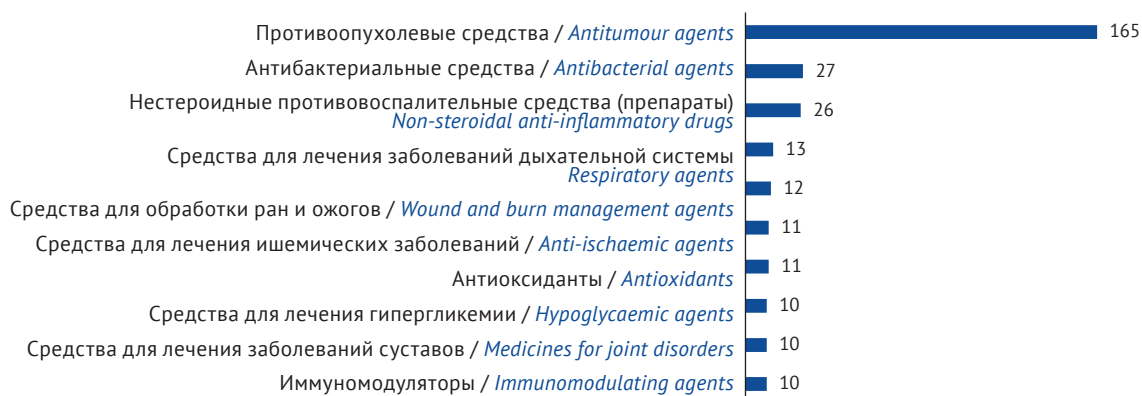


Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 3. Распределение патентов на лекарственные средства для медицинского применения, загружаемые в металлоорганические каркасы, по классам лекарственных препаратов

Fig. 3. Patents for medicinal products for human use loaded into metal-organic frameworks, by pharmacological class

² ГОСТ ISO/TR 10993-22-2020. Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 22. Руководство по наноматериалам.

³ ISO/TR 10993-22:2017 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 22. Руководство по наноматериалам.

⁴ [Химики разработали новый биосовместимый металлоорганический каркас для медицинских целей. Новости Российской академии наук. 12.12.2024.](#)

[Новая эра медицины: международные ученые разработали биосовместимые МОК. Поиск. 10.12.2024.](#)

- 1) глюкозооксидаза, загруженная в ZIF или UiO (восстановление эффективности противоопухолевого иммунного ответа) [5, 14, 15];
- 2) куркумин как лекарственное средство с противовоспалительными и противораковыми свойствами; препарат с использованием Mn-содержащего МОК показал высокую стабильность и низкую токсичность (ингибирующее действие на рост опухоли MDA-MB-231 *in vivo*) [16–18];
- 3) плюмбагин, получаемый из растения *Plumbago zeylanica*, загруженный в ZIF-8 (повышенное ингибирование роста и скорости апоптоза в обработанных клетках). ZIF-8 также устраняет ограничения плохой растворимости плюмбагина в воде и позволяет увеличить длительность воздействия препарата в организме [19];
- 4) гидроксихлорохин (блокирование аутофагии) [20];
- 5) гидрохлорид метформина, загруженный в ZIF-8 (ингибитор роста опухолевых клеток) [21];
- 6) сорафениб (SOR), загруженный в MIL-100 (Fe) (повышение биодоступности, вакцина на базе сорафениба «MF(at)-SOR nano» позволяет снизить дозировку сорафениба и тем самым снизить побочные эффекты (MF@SOR, где М – мезопористый кремнезем, легированный марганцем, F – MIL-100 (Fe), SOR – сорафениб); комплекс действующего вещества и системы доставки MIL-100 формирует стойкую иммунологическую память и позволяет вызвать сильный иммунный ответ против рецидива опухоли и метастазирования) [22];
- 7) органическое соединение ARV-771, загруженное в ZIF-8 (фотодинамическая терапия рака молочной железы), характеризуется хорошей диспергируемостью, однородным размером частиц и высокой биосовместимостью; изобретение устраняет ограничения существующих фотосенсибилизаторов путем использования технологии «ап-конверсии» для активации фотодинамической терапии в более глубоких тканях [23];
- 8) наночастицы на основе медь-модифицированного Cu/ZIF-8 доставляют нейтрофильную эластазу (ELANE или PPE) и CB-839 (ингибитор синтеза глутатиона) в опухоль, где высвобождают препараты для истощения глутатиона (снижения уровня до критического минимума) и усиления образования активных форм кислорода, индуцируя гибель раковых клеток [24].

Приведенные в *таблице 2* соединения, механизмы их загрузки в МОК, фармакокинетика также изучены в доклинических исследованиях на лабораторных животных и описаны в научной литературе, например МОК могут обеспечивать

контролируемое высвобождение лекарств, что позволяет поддерживать оптимальные концентрации препарата в течение длительного времени. Так, 50%-ная загрузка ибупрофена в Zn/MOF-74 дает комплекс с быстрой кинетикой высвобождения действующего вещества [25, 26]. Термо- и pH-чувствительная система MOF-303 с Pluronic 127 и желатином может быть применена для таргетного высвобождения препарата в месте локализации опухоли [27]. Следует отметить, что, несмотря на множество проведенных доклинических исследований, данные о завершенных или длящихся клинических исследованиях на сегодняшний день отсутствуют.

Отдельно следует выделить те патенты, в которых описана загрузка действующих веществ, которые ранее не были рассмотрены в научных публикациях. Например, загрузка

Таблица 2. Противоопухолевые средства, загружаемые в металлорганические каркасы (МОК)

Table 2. Antitumour agents loaded into metal–organic frameworks (MOFs)

Действующие вещества <i>Active substances</i>	Количество действующих патентов с системами доставки МОК за период 2020–2025 гг. <i>Number of active patents with MOF delivery systems in 2020–2025</i>
Доксорубин <i>Doxorubicin</i>	67
Паклитаксел <i>Paclitaxel</i>	33
Цисплатин <i>Cisplatin</i>	26
5-фторурацил <i>5-Fluorouracil</i>	17
Гемцитабин <i>Gemcitabine</i>	15
Оксалиплатин <i>Oxaliplatin</i>	15
Камптотецин <i>Camptothecin</i>	12
Иринотекан <i>Irinotecan</i>	14
Эпирубин <i>Epirubicin</i>	14
Метформин <i>Metformin</i>	8
Берберин <i>Berberine</i>	6
Летрозол <i>Letrozole</i>	5

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

полифиллина I в МОК (увеличение биодоступности, повышение терапевтического эффекта, снижение токсичности, повышение точности доставки и увеличение длительности действия (замедление метаболизма)) [28]. Прочие примеры: кризотиниб [29], низкомолекулярный лекарственный препарат EtOMOXIR [30], антибиотик дактиномицин D [31], антитело PD-1 [32, 33], байкалин – флавоноидный гликозид, получаемый из растения *Scutellaria baicalensis* Georgi [34], альбендазол – производное бензимидазола [35] (в научных публикациях обычно встречается загрузка других производных бензимидазола); протопорфирин IX [36]; камптотецин [6], ранее были реализованы примеры только с его аналогами – иринотеканом и топотеканом; 10-гидроксикамптотецин [37].

Рассмотрим один из примеров более подробно. Кризотиниб – ALK-TKI первого поколения, который демонстрирует большую эффективность по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с раком легких с положительным статусом ALK и в настоящее время является стандартом лечения в первой линии пациентов с раком легкого с положительным статусом ALK. Однако у большинства пациентов, получающих лечение кризотинибом, в течение 1–2 лет развивается резистентность к этому препарату. Для устранения лекарственной устойчивости опухолей, вызванной аномалией экспрессии гена MDR1, белка P-gp и/или АТФ, используют нанокомпозит HA@ZIF-90@crizotinib@ICG, где HA – гиалуроновая кислота, ICG – индоцианин зеленый, ZIF-90 – митохондриально таргетированный каркас. Эксперименты показали, что ZIF-90 разрушается в присутствии АТФ из-за конкурентного связывания ионов цинка, что обеспечивает высвобождение лекарственного средства. ICG, активируемый лазерным облучением при длине волны 808 нм, способен генерировать синглетный кислород для фотодинамической терапии. В экспериментах *in vitro* нанокомпозит продемонстрировал способность индуцировать активные формы кислорода в клетках, что может помочь преодолеть лекарственную устойчивость в опухолевых клетках [29].

В результатах патентного поиска можно проследить тенденцию к использованию МОК как части системы доставки в комбинации с другими формами. Например, пластырь, реализующий трансдермальную доставку (массив «микроигл» на подложке), где каждая «игла» содержит ганцикловир, инкапсулированный в ZIF-8.

Трансдермальная доставка ганцикловира решает проблему, связанную с трудностями его перорального приема с дальнейшим распределением по организму (низкая биодоступность из-за плохого всасывания в желудочно-кишечном тракте, что требует высоких доз для достижения терапевтического эффекта; системные побочные эффекты, включая миелосупрессию, нарушения функции почек и печени, нейротоксичность (судороги, головокружение, которые усиливаются при длительном применении), а использование МОК позволяет осуществить дальнейшую таргетную доставку к целевому органу/ткани [38].

Перспективным направлением разработки препаратов с использованием МОК является их модификация дополнительными агентами для улучшения биосовместимости, что позволяет реализовать таргетную доставку даже в самых сложных случаях⁵. Таким образом, МОК можно рассматривать и как систему доставки, и как часть фармацевтической композиции, в зависимости от достигаемого терапевтического эффекта и изменения свойств загружаемого агента.

Комбинированная терапия с использованием препаратов на основе металлоорганических каркасов

Большое значение в доставке противоопухолевых агентов имеет возможность реализации комбинированной терапии – загрузки более одного активного агента в МОК. Среди действующих патентов, отобранных в патентную коллекцию, к данному сегменту относятся 54 патента, 38 из которых поданы заявителями из Китая. Данное направление является крайне важным ввиду того, что на поздних стадиях лечения онкологического заболевания требуется синергетический терапевтический эффект. Комбинированная терапия позволяет уменьшить вероятность развития резистентности опухолевых клеток и использовать каждый препарат в оптимальной дозе без непереносимых побочных эффектов [39]. Примеры совместно действующих веществ, загруженных в металлоорганические каркасы, приведены в *таблице 3*.

AMB-1, модифицированные оболочкой ZIF-8 и загруженные себ, обеспечивают высокую стабильность и предотвращают преждевременное высвобождение препарата (до 2 мг/мл действующего вещества). Высвобождение активного вещества инициируется лазером (с длиной волны 406–500 нм) или магнитным полем (с индукцией

⁵ Тарасов Ю. Таргетная терапия – прицельный удар по болезни. *Биомолекула*. 22.11.2018.

Таблица 3. Примеры загрузки двух и более действующих веществ в металлоорганические каркасы

Table 3. Loading of two or more active substances into metal–organic frameworks

Объекты загрузки <i>Loaded agents</i>	Тип каркаса <i>Framework type</i>	Номер патента <i>Patent No.</i>	Правообладатель <i>Patent holder</i>	Источник <i>Reference</i>
Топотекан (TPT) и рибофлавин-5-фосфат натрия (VB2) <i>Topotecan (TPT) and riboflavin 5'-phosphate sodium (VB2)</i>	ZIF-8	CN118453503	Nantong University (Китай/ <i>China</i>)	[7]
Гидроксикамптотецин (производное камптотецина) и 10-гидроксикамптотецин <i>Hydroxycamptothecin (camptothecin derivative) and 10-hydroxycamptothecin</i>	ZIF-8	CN116688156	Foshan Maternal and Child Health Care Hospital (Китай/ <i>China</i>)	[8]
<i>Magnetospirillum magneticum</i> AMB-1 и фотосенсибилизатор Ce6 <i>Magnetospirillum magneticum AMB-1 and photosensitizer Ce6</i>	ZIF-8	CN116271084	Second People's Hospital of Shenzhen (Китай/ <i>China</i>)	[39]
Митоксантрон и гидралазин <i>Mitoxantrone and hydralazine</i>	ZIF-8	CN112891548	Shandong University (Китай/ <i>China</i>)	[40]
Протопорфирин (PpIX) и капецитабин (CAP) <i>Protoporphyrin (PpIX) and capecitabine (CAP)</i>	UiO-66	CN119033953	Guangdong Medical University (Китай/ <i>China</i>)	[41]
НММo-SAzyme и GOx <i>HMMo-SAzyme and GOx</i>	ZIF-8	CN116851741	People's Liberation Army Air Force Military Medical University (Китай/ <i>China</i>)	[42]
СрG олигонуклеотиды фосфата (CpG ODNs) и DMXAA (5,6-диметилксантенон-4-ацетат) <i>Cytosine phosphate guanine oligonucleotides (CpG ODNs) and 5,6-dimethylxanthine-4-acetic acid (DMXAA)</i>	MOF-801	CN116392604	Shanghai Cancer Institute (Китай/ <i>China</i>)	[43]
Оксиматрин и астрагалозид <i>Oxymatrine and astragaloside</i>	Fe-MOF	CN115919880	Jiangsu Traditional Chinese Medicine Research Institute Jiangsu Traditional Chinese and Western Medicine Combined Hospital (Китай/ <i>China</i>)	[44]
Лонидамин и IR780 <i>Lonidamine and IR780</i>	MIL-101	CN118059262	Jiangxi Science and Technology Normal University (Китай/ <i>China</i>)	[45]

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

0,12–0,96 мТ). Фотодинамическая активация себ генерирует синглетный кислород, который разрушает опухолевые клетки [39].

Комплексный препарат митоксантрона и гидралазина в массовом соотношении 4:1 проявляет синергетическое противоопухолевое действие, восстанавливая экспрессию белка GSDME и индуцируя пироптоз опухолевых клеток. Модификация поверхности каркаса гиалуроновой кислотой (НА) обеспечивает активную целевую доставку лекарств к опухолевым клеткам, экспрессирующим рецептор CD44. Эксперименты *in vitro* демонстрируют повышенную цитотоксичность системы по отношению к опухолевым клеткам, *in vivo* наблюдается значительное снижение роста опухоли [40].

Для оптимальной доставки протопорфирина и капецитабина выбран UiO-66, модифицирован-

ный H_3BO_3 с добавлением ионов меди и марганца. При активации ультразвуковым облучением протопорфирин генерирует активные формы кислорода для уничтожения опухолевых клеток. Капецитабин высвобождается через обратимые борные связи в кислой среде опухоли, обеспечивая химиотерапевтический эффект, не влияя на здоровые клетки. Cu и Mn усиливают генерацию активных форм кислорода через реакции Фентона, вызывая гибель клеток через железозависимый механизм (ферроптоз). Фосфолипид полиэтиленгликоля (PEG-2000) увеличивает биосовместимость системы доставки с загруженным действующим веществом и обеспечивает накопление в опухоли [41].

Топотекан (TPT) инкапсулируют в ZIF-8 для предотвращения гидролиза лактонного кольца в физиологических условиях (pH 7,4) и сохранения его активности. GRTZ — инъекционный

гидрогель, содержащий TPT, инкапсулированный в ZIF-8, и рибофлавин-5-фосфат натрия. Гель формируется *in situ* в опухоли, что позволяет снизить системное воздействие препарата и уменьшить побочные эффекты. Содержание TPT в TPT/ZIF-8 составляет 50,29 мас.%. VB2 (рибофлавин-5-фосфат натрия (активная форма витамина B₂), которую содержит GRTZ) генерирует синглетный кислород и гидроксильные радикалы (OH) под воздействием ультразвука (интенсивность 160 мВт/см²), усиливая противоопухолевый эффект. GRTZ эффективно поглощается клетками CT26 (клеточная линия рака толстой кишки). GRTZ проявляет неньютоновские свойства жидкости с псевдопластичностью, что облегчает инъекцию через иглу 0,45G [7].

Таким образом, для интенсификации и повышения эффективности развития обсуждаемого направления можно предложить следующие решения: расширение панели оцениваемых показателей эффективности и безопасности, увеличение продолжительности наблюдения для выявления отсроченных токсических эффектов. Также следует ввести в программу исследования изучение влияния комплексных препаратов, содержащих МОК, на репродуктивную функцию, их эмбриотоксичность, генотоксичность и канцерогенность.

Пролекарства на основе металлоорганических каркасов

Пролекарства — это соединения, которые при введении в организм превращаются в другие соединения (активные соединения), обладающее желаемой биологической (например, противоопухолевой) активностью [8]. Пролекарства также могут использоваться для улучшения фармакокинетических свойств ЛП, снижения токсичности или повышения селективности действия [46].

Трансформация пролекарства в активное соединение может происходить под действием ферментов, таких как эстеразы, и/или в особых биологических условиях, например при определенном уровне pH или в присутствии восстановителей, имеющихся в физиологической среде. В некоторых случаях пролекарство сначала преобразуется в другое пролекарство, которое затем (иногда гораздо медленнее) трансформируется в активное соединение [46]. Пролекарство может обладать более высокой биодоступностью и способностью к проникновению в определенные биологические структуры (опухолевые клетки, лизосомы, головной мозг или лимфатическую систему) по сравнению с конечным соединением, что повышает точность

таргетной доставки [46]. Кроме того, пролекарство может увеличивать растворимость лекарственного средства в конкретном носителе и/или быть более совместимым с определенной платформой доставки или композицией, чем исходное соединение [9].

К разработкам с использованием системы доставки МОК к данному направлению относятся патенты по загрузке иринотекана (CPT-11) и капецитабина. Другими примерами являются: диэтилдитиокарбамат (DDTC) [9]; пролекарство AQ4N, которое метаболизируется в активную форму AQ4. AQ4 является ингибитором топоизомеразы II и проявляет противоопухолевые свойства [47]; H₂O₂ может свободно проникать в FPNP (Fluorescent Polydopamine Nano Particles — флуоресцентные полидофаминовые наночастицы) в сетчатых частицах, эффективно активируя регенерацию NW-FPNP/UOX и высвобождая FBST — фебуксостат, образовавшийся FBST может диффундировать из сетчатых частиц (UOX — уриказа) [48]; IR780 — цианиновый краситель, обладающий способностью воздействовать на митохондрии, образует димерное пролекарство с лонидамином посредством дисульфидных связей, может воздействовать на лонидамин в митохондриях, усиливает повреждающий и ингибирующий эффект лонидамин в митохондриях и усиливает терапевтический эффект лонидамином [49]; уризатиниб (проявляет цитотоксические свойства), связанный с глутатионом, превращается в активную форму уризатиниба внутри клетки, где концентрация глутатиона высока [50].

Среди правообладателей патентов на доставку пролекарств с использованием системы МОК можно выделить: The University of Chicago; Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences; University of California и др.

Загрузка биологически активных соединений в металлоорганические каркасы

По результатам анализа патентных данных выявлено увеличение числа патентов, описывающих МОК с загрузкой антител, ферментов и других белков, связанных с ингибированием различных процессов в области роста опухолей, в области активации иммунного ответа, а также для активации лекарственных препаратов, загружаемых в МОК при комбинированной терапии (табл. 4).

В большинстве патентов содержится декларативная информация о безопасности носителей, однако данные об исследовании токсичности

Таблица 4. Примеры загрузки белковых конструкций в металлоорганический каркас для таргетной доставки действующего вещества**Table 4.** Examples of loading protein constructs into a metal–organic framework for targeted drug delivery

Номер патента <i>Patent No.</i>	Объект загрузки <i>Loaded agent</i>	Тип каркаса <i>Framework type</i>	Правообладатель <i>Patent holder</i>	Источник <i>Reference</i>
CN118512410	Олигодезоксинуклеотид CpG <i>CpG oligodeoxynucleotide</i>	ZIF-8	Nanchang University (Китай/ <i>China</i>)	[10]
CN115212304	Пероксидаза хрена <i>Horseradish peroxidase</i>	Hf-MOK	Linyi University (Китай/ <i>China</i>)	[51]
KR10-2022-0120910 (KR20220120910); WO2024/117717	Глутатион S-трансфераза <i>Glutathione S-transferase</i>	Точный тип не указан; PCN-224 (porous coordination network – пористая координационная сеть) <i>Type not specified; PCN-224 (porous coordination network)</i>	Fusion Biotechnology – принадлежит EPAM Systems UNIST (США) <i>Fusion Biotechnology, owned by EPAM Systems UNIST (USA)</i>	[52, 53]
CN115089734	Фагоцитарный пептид (Tuftsin) представляет собой тетрапептид структуры Thr-Lys-Pro-Arg <i>Prophagocytic peptide (Tuftsin) is a tetrapeptide of Thr-Lys-Pro-Arg structure</i>	MIL-100 (Fe)	Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (Китай/ <i>China</i>)	[54]
CN119318715	Антитела Anti-HER2 <i>Anti-HER2 antibodies</i>	Gd-MOK	Jiangsu University (Китай/ <i>China</i>)	[55]
CN117695408	Полипептид Cys-Ser-Asp-Ser-Ser-Asp <i>Cys-Ser-Asp-Ser-Ser-Asp polypeptide</i>	ZIF каркасы, MOK-5, MOK-200, MOK-210 и DUT-32 <i>ZIF frameworks, MOK-5, MOK-200, MOK-210 and DUT-32</i>	Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences (Китай/ <i>China</i>)	[56]
CN117159519; CN116747320	Коэнзим Q10 (CoQ10) – убихинон <i>Coenzyme Q10–ubiquinone</i>	Al-MOK	Wangshuhe Biological Medicine Wuhan owned by Wangshuhe Biomedicine (Wuhan) Co., Ltd. (Китай/ <i>China</i>)	[57, 58]
EP4387677	Митохондрии <i>Mitochondria</i>	ZIF-8	Åbo Akademi University (Финляндия/ <i>Finland</i>)	[59]

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

in vitro / *in vivo*, о гемосовместимости в них отсутствуют [57, 58].

Антитела и другие белки используются для таргетированной доставки к раковым клеткам с целью блокирования сигнальных путей, стимулирующих их рост. Белковые агенты применяются для усиления реакции иммунной системы против раковых клеток, что стимулирует активность Т-клеток и других компонентов адаптивного иммунитета. Загружаемые действующие вещества могут быть активированы внутри организма в процессах с участием определенных ферментов или других биологических агентов, что позволяет повысить эффективность лечения за счет таргетированной доставки.

Загрузка нуклеиновых кислот в металлоорганические каркасы

Использование пористых МОК с контролируемым размером пор позволяет загружать большие количества нуклеиновых кислот различных

типов. Примерами загрузки нуклеиновых кислот в МОК являются:

- малые интерферирующие РНК (siRNA), которые используются для подавления экспрессии конкретных генов путем взаимодействия с механизмом РНК-интерференции (RNAi) – 22 патента [60, 61];
- линейная или круговая ДНК (circDNA) и РНК (circRNA) – 5 патентов [62–64];
- кольцевые ДНК (плазмиды) – 28 патентов [65];
- микроРНК (miRNA) могут быть использованы для модуляции экспрессии целевых генов и лечения заболеваний – 12 патентов.

Инкапсуляция биомолекул в МОК позволяет сохранить их естественную форму, что, в свою очередь, способствует сохранению биологической активности. Считается, что защитная функция каркаса достигается за счет зарядовых взаимодействий между ним и биомолекулой, что значительно повышает стабильность последних.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдельные кейсы разработки систем доставки на базе МОК находятся либо на стадии получения активных фармацевтических субстанций в лабораторных масштабах и проведения доклинических исследований, либо на стадии трансфера технологий. Ключевыми барьерами развития данного направления и его масштабирования до реального практического применения в медицине являются: отсутствие промышленного производства самих каркасов, отсутствие стандартизации МОК (различия в размере частиц, пористости и физико-химических свойствах поверхности между партиями МОК), сложность постсинтетической модификации — непредсказуемость загрузки действующих веществ (особенно гидрофобных) из-за вариаций в размере пор и функциональных группах, ограниченная стабильность — деградация каркасов в физиологических условиях с риском высвобождения токсичных металлов (Zn, Hf) или органических лигандов. Таким образом, отсутствуют условия для перехода на более масштабные этапы разработки лекарственных средств — доклинические исследования на крупных животных (свиньи, обезьяны) и клинические исследования.

Стоимость разработки комплексного лекарственного средства, сочетающего в своем составе действующее вещество и систему доставки, значительно выше, чем стоимость разработки лекарственных средств в классических лекарственных формах. Отсутствие интереса со стороны крупных фармацевтических компаний, вероятно, связано с длительными сроками окупаемости (более 10 лет) разработки сложных препаратов с новыми системами доставки лекарственных средств. Большинство патентов

фокусируется на лекарственных препаратах, использующихся при лечении онкологических заболеваний, потенциально более перспективные ниши (например, антимикробная терапия — устойчивость к антибиотикам становится глобальной проблемой, что требует разработки новых антимикробных препаратов; регенерация тканей — для продления здоровой жизни населения) встречаются реже.

Повышение эффективности существующих и обращающихся на рынке лекарственных средств за счет применения инновационных систем доставки является новым шагом в уровне техники, что позволяет получить новый (дополнительный) патент на такую систему (действующее вещество(а) + МОК). Исходя из данных в проанализированных патентах помимо непосредственной эффективности действующего вещества, системы «действующее вещество(а) + МОК» могут показывать улучшенные показатели фармакокинетики препарата. Такие улучшения также являются основанием для получения нового патента, который, в свою очередь, способен косвенно продлить охрану на саму молекулу. Таким образом, может быть продлен период обращения лекарственного средства на рынке в реальном секторе экономики.

Развитие технологической области инновационных систем доставки может стать импульсом значительного развития фармацевтической промышленности российской экономики при централизации национальных и федеральных программ в сфере нанотехнологий. Технологическая ниша МОК как систем доставки лекарственных средств на сегодняшний день находится на начальной стадии формирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang T, Shi X, Xu X, Zhang J, Ma Z, Meng C, et al. Emerging prodrug and nano-drug delivery strategies for the detection and elimination of senescent tumor cells. *Biomaterials*. 2025;318:123129. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123129>
2. Дементьев ВЕ. Борьба за нанотехнологическое лидерство: США, ЕС, Китай, Россия. *Журнал Новой экономической ассоциации*. 2009;(3–4):123–44. Dementiev VE. Struggle for nanotechnology leadership: USA, EU, China, Russia. *Journal of the New Economic Association*. 2009;(3–4):123–44 (In Russ.). EDN: KZCYET
3. Dongyu G, Yunxiao W, Yi Y. Rational design of metal–organic frameworks as the carriers for improving the efficiency of cancer drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2024;102(A): 106378. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106378>
4. Tong PH, Yang JJ, Zhou YF, Tang YF, Tang MT, Zang Y, et al. Metal–organic frameworks (MOFs) for phototherapy and synergistic phototherapy of cancer. *Coord Chem Rev*. 2025; 526(1):216381. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.216381>
5. Gong P, Cui H, Liu Z, Li C, Zhao K, Li J, et al. Double-enzyme nano-drug with anticancer activity and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN115089730; 2022. <https://patents.google.com/patent/CN115501348A/en>
6. Liu Z, Song H, Fan J, Cui L, Liu M. Preparation method of nano drug-loading system loaded with camptothecin and derivatives thereof. Patent of China. No. CN117797124; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN117797124A/en>
7. Zhou M, Wang W, Zhou Q, Shi Y, Han B. Preparation method and application of injectable hydrogel for treating colon cancer. Patent of China. No. CN118453503; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118453503A/en>
8. Xia C. Novel hydroxycamptothecin nanoparticles as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN116688156; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116688156A/en>
9. Zhao C, Huang Y, Chen J. Copper or zinc carrier for carrying diethyl dithiocarbamic acid prodrug and preparation and ap-

- plication thereof. Patent of China. No. CN114099674; 2021. <https://patents.google.com/patent/CN114099674A/en>
10. Wan H, Yuan Z, Xiong M. Nanometer drug loading system activated by tumor environment as well as preparation method and application of nanometer drug loading system. Patent of China. No. CN118512410; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118512410A/en>
 11. Бовина ЕМ, Романов БК, Казаков АС, Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Букатина ТМ и др. Наноразмерные лекарственные средства: особенности оценки безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):127–38. Bovina EM, Romanov BK, Kazakov AS, Velts NYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, et al. Nanoscale therapeutic system: Safety assessment features. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):127–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-127-138>
 12. Симагина АА, Полинский МВ, Виноградов АВ, Пидько ЕА. Концепция рационального дизайна в создании систем доставки лекарств на основе металл-органических каркасных материалов. *Успехи химии*. 2018;87(9):831–58. Simagina AA, Polynski MV, Vinogradov AV, Pidko EA. Towards rational design of metal–organic framework-based drug delivery systems. *Russ Chem Rev*. 2018;87(9):831–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.1070/RCR4797>
 13. Завьялов ВВ, Завьялова НВ, Холстов ВИ, Ковтун ВА, Гореленков ВК, Фролов ГА. Использование модульности как принципа построения материалов на основе металл-органических каркасных структур с заданными свойствами для создания современных средств защиты. *Вестник войск РХБ защиты*. 2021;5(2):165–72. Zavyalov VV, Zavyalova NV, Kholstov VI, Kovtun VA, Gorelenkov VK, Frolov GA. Use of modularity as a principle of design of metal–organic framework-based materials with specified properties for creating modern protective equipment. *Journal of NBC Protection Corps*. 2021;5(2):165–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-2-165-172>
 14. Sun W, Yao Y, Li X, Zhang T. Nanoparticle for tumor targeted therapy and preparation method thereof. Patent of China. No. CN119112832; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN103341186A/en>
 15. Wu H, Zhang Z, Yang T, Yu Z, Qiao Y, Wang C, et al. A hollow mesoporous single-atom molybdenum nanozyme and its preparation method and the preparation and application of a nanozyme reactor based on it. Patent of China. No. CN116851741; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116851741A/en>
 16. Hong H, Cong Y, Li X, Jiang Y. Metal–organic framework material curcumin-Mn-MOF and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN115850718; 2022. <https://patents.google.com/patent/CN115850718A/en>
 17. Wang X, Ning X, Liu B, Wang W, Wang D. Application of metal–organic framework material in promoting sonodynamic activity of curcumin. Patent of China. No. CN116688122; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116688122A/en>
 18. Chen W, Chen S, Ma Y, Lu Z, Chen J, Wei L. Curcumin drug-loading system and preparation method thereof. Patent of China. No. CN116211839; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116211839A/en>
 19. Li Q, Song G, Xu C, Xu B. PVP (polyvinyl pyrrolidone)-modified metal–organic framework–plumbagin assembly and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN113101277; 2021. <https://patents.google.com/patent/CN113101277A/en>
 20. Jiang W, Ren J, Chen L, Zhou Z, An H, Guo X, et al. Maleimide modified hydroxychloroquine and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN117304168; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117304168A/en>
 21. Guo Z, He J, Li X, Xu B. Metformin hydrochloride drug delivery system packaged by macrophage membrane liposome, preparation method of metformin hydrochloride drug delivery system and application of metformin hydrochloride drug delivery system in tumor treatment. Patent of China. No. CN118680898; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118680898A/en>
 22. Du Q, Guo D, Luo Y, Xu L. Drug-loaded nano vaccine as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN117159490; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117159490A/en>
 23. Zhang L, Zhou L, Ren M, Li X. Preparation method and application of FD/USCZA nano particles with double-sided neural structure. Patent of China. No. CN119258238; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN119258238A/en>
 24. Yin L, Xia Y, Xu S. Biological enzyme-containing nanoparticle and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN119280385; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN119280385A/en>
 25. Pederneira N, Newport K, Lawson S, Rownaghi AA, Rezaei F, Schueddig K. Optimizing ibuprofen concentration for rapid pharmacokinetics on biocompatible zinc-based MOF-74 and UTSA-74. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;117:111336. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111336>
 26. Pederneira N, Newport K., Lawson S., Rownaghi AA, Rezaei F. Drug delivery on Mg-MOF-74: The effect of drug solubility on pharmacokinetics. *ACS Appl Bio Mater*. 2023; 6(6):2477–86. <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c00275>
 27. Dwitya SS, Lin K-S, Weng M-T, Mdlovu NV, Lai L-J, Wu C-M. Thermo- and pH-responsive MOF-303 mediated P127 and Gelatin coating for combination drug release and liver cancer therapy. *Mater Today Chem*. 2025;44:102548. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2025.102548>
 28. Li J, Xu M. Cell membrane bionic nanoparticle for targeted delivery of *Paris polyphylla* saponin I, preparation and application thereof. Patent of China. No. CN115844851; 2022. <https://patents.google.com/patent/CN115844851A/en>
 29. Zhang X, Li Z, Ma X, Ye X, Wu A, Yang Y. Application of hyaluronic acid modified drug-loaded nano-composite in reversing tumor drug resistance. Patent of China. No. CN117731775; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117731775A/en>
 30. Liu L, Zhao J, Tian Z, Ju Y, Zhao S, Zhu Y. Nano inducer for targeting lipid metabolism as well as preparation method and pharmaceutical application of nano inducer. Patent of China. No. CN117717629; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117717629A/en>
 31. Yan S, Xue P. Preparation and application of ferrous ion and disulfide bond assembled metal–organic framework composite nanoprobe. Patent of China. No. CN116966269; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116966269A/en>
 32. Li W, Liu L, Gu D, Xu Y, Li H. Nanometer carrier material, photo-thermal nanometer medicine and preparation method of photo-thermal nanometer medicine. Patent of China. No. CN117224703; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117224703A/en>
 33. Chen Y, Ye X, Liu Y, Guo H, Ju D, Sun Y. Anti-tumor traditional Chinese medicine composition, preparation thereof and application of anti-tumor traditional Chinese medicine composition in preparation of PD-1 inhibitor synergist. Patent of China. No. CN118001287; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118001287A/en>
 34. Yan T, Su J, Li X, Yan Y, Gao M, Fang C, et al. Cyclodextrin-based MOF (metal–organic framework) composite drug-loaded nano-particles and antibacterial and anti-tumor application. Patent of China. No. CN118370841; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118370841A/en>
 35. Sun L, Wang X, Jiang N, Dang Q, Wang S, Bai H, et al. Al-bendazole delivery anticancer drug and preparation method thereof. Patent of China. No. CN118987261; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118987261A/en>
 36. Meng X, Zhao H, Ji B, Li Z, Zhao N, Dai Y. Ferroptosis/autophagy sonodynamic nanocomposite as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN118873511; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118873511A/en>
 37. Xia C. Novel hydroxycamptothecin nanoparticles as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN116688156; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116688156A/en>
 38. Liu C, Li D, Yin X, Cao D, Xu J, Gong M, et al. Soluble microneedle patch for delivering ganciclovir as well as preparation method and application of soluble microneedle patch. Patent of China. No. CN118986843; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118986843A/en>

39. Lu G, Ye P, Tan H, Li W, Li F, Zhang F. Drug magnetic delivery system based on magnetotactic bacteria and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN116271084; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116271084A/en>
40. Luan Y, Zhou S. Metal-organic framework drug-loaded nano system based on small molecule drug. Patent of China. No. CN112891548; 2021. <https://patents.google.com/patent/CN112891548A/en>
41. Lu C, Liu J. Anticancer nano co-loaded drug compound as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN119033953; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN119033953A/en>
42. Wu H, Zhang Z, Yang T, Yu Z, Qiao Y, Wang C. Hollow mesoporous monatomic molybdenum nano-enzyme and preparation method thereof as well as preparation and application of nano-enzyme reactor based on hollow mesoporous monatomic molybdenum nano-enzyme. Patent of China. No. CN116851741; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116851741A/en>
43. Liu P, Tang Q, Chen X. Natural immune activation nano-drug, preparation method and application. Patent of China. No. CN116392604; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116392604A/en>
44. Chen Y, Guo H, Wei L, Wang H, Liu Y, Ju D. Traditional Chinese medicine component composition and application of preparation of traditional Chinese medicine component composition in resisting tumors in cooperation with PD-1 inhibitor. Patent of China. No. CN115919880; 2022. <https://patents.google.com/patent/CN115919880A/en>
45. Qiao D, Yang S, Ceng Y, Zhu W, Zheng P, Pan Q. Multifunctional visualized nano-drug delivery platform integrating chemotherapy, phototherapy and gas treatment and application thereof. Patent of China. No. CN118059262; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118059262A/en>
46. Lin W, Jiang X, Han W, Feng X. Nanoparticles containing multiple cleavable prodrugs for cancer therapy. Patent of Europe. No. EP4188361; 2021. <https://patents.google.com/patent/EP4188361A1/en>
47. Chu H, Liu B, Duan H, Li Z, Sun Z, Zhang H, et al. Metal-organic framework composite nano-drug and preparation method thereof. Patent of China. No. CN117205335; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117205335A/en>
48. Zhao Y, Nie C, Wang B. Preparation method and application of intelligent environmental response type treatment system for hyperuricemia and gout. Patent of China. No. CN118021983; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN118021983A/en>
49. Qiao D, Yang S, Ceng Y, Zhu W, Zheng P, Pan Q. Multifunctional visualized nano-drug delivery platform integrating chemotherapy, phototherapy and gas treatment and application thereof. Patent of China. No. CN118059262; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118059262A/en>
50. Kim M, Rho JK, Byun S, Kim C. EGFR-GST-Ulixertinib complex and pharmaceutical composition for preventing or treating cancer comprising same. Patent of Korea. No. KR20220120910; 2021. <https://patents.google.com/patent/KR20220120910A/en>
51. Shi P, Zhang G, Liu Y, Zhang S. Composite nanomaterial based on metal-organic framework material loaded with horseradish peroxidase and preparation method and use thereof. Patent of USA. No. US20230226156; 2022. <https://patents.google.com/patent/US20230226156A1/en>
52. Kim M, Rho JK, Byun S, Kim C. EGFR-GST-Ulixertinib complex and pharmaceutical composition for preventing or treating cancer comprising same. Patent of Korea. No. KR20220120910; 2021. <https://patents.google.com/patent/KR20220120910A/en>
53. Ryu JH, Oh JY, Choi E, Choe W, Kwak SK. Metal-organic framework (MOF) nanoparticles surface-coated with fusion proteins of glutathione transferase and disease cell-targeting peptides, and uses thereof. No. WO2024/117717; 2022. <https://patents.google.com/patent/WO2024117717A1/en>
54. Zhou X, Zou H, Jian J. Carbonized MOFs nanoparticle carrying phagocytic peptide, preparation method and application in imaging and treating retinoblastoma. Patent of China. No. CN115089734; 2022. <https://patents.google.com/patent/CN115089734A/en>
55. Zhou S, Han X, Zhao Y. An Anti-PD-L1 and Anti-HER2 dual antibody-guided nanomedicine system and its preparation method and application. Patent of China. No. CN119318715; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN119318715A/en?q=CN119318715>
56. Wang H, Li Y, Gao A. Drug delivery nano-carrier as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN117695408; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117695408A/en>
57. Tao C, Lin W, Tao M, Gao Q. Nano organic metal framework material loaded with coenzyme Q10 as well as preparation method and application of nano organic metal framework material. Patent of China. No. CN117159519; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117159519A/en>
58. Lin W, Xu W, Gao Q, Cai Y, Wang F, Tao C. Nano organic metal framework material Al-MOF (at) PEG loaded with coenzyme Q10 and preparation method of nano organic metal framework material Al-MOF (at) PEG. Patent of China. No. CN116747320; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116747320A/en>
59. Zhang H, Zhou J, Liu C, Guo Y. Bioactive mitochondria encapsulated in a metal-organic framework. Patent of Europe. No. EP4387677; 2023. <https://patents.google.com/patent/EP4387677A1/en>
60. Liu Z, Yong J, Liu Q, Gao E, Liu Q. Nucleic acid carrier and preparation method thereof. Patent of China. No. CN116808235; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116808235A/en>
61. Weng H, Cui C, Sun Z, Li J, Zhao Y, Du M. Outer vesicle carrying MOF@siRNA and application thereof. Patent of China. No. CN117017943; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117017943A/en>
62. Kong W, Zang L, Zhao Y, Chou F. Plasmid drug delivery system and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN118403174; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118403174A/en>
63. Kim SN, Chun NY. Carrier comprising metal-organic framework and lipid, and use thereof. No. WO2025/005710; 2024. <https://patents.google.com/patent/WO2025005710A1/en>
64. Kim SN, Chun NY. A delivery system comprising a metal-organic framework and lipids and uses thereof. Patent of Korea. No. KR20250003354; 2024. <https://patents.google.com/patent/KR20250003354A/en>
65. Le H, Zhang H, Zhang S, Zhang L, Zhou X, Long J. Bionic nanoscale bimetal-organic framework loaded plasmid material as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN117599203; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117599203A/en>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Author's contributions. The author confirms that she meets the ICMJE criteria for authorship.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Иващенко Валентина Владиславовна / Valentina V. Ivashchenko

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2572-9749>

Поступила 27.02.2025

После доработки 17.03.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Received 27 February 2025

Revised 17 March 2025

Accepted 16 April 2025



А.Р. Доротенко¹
И.М. Суханов¹
Г.В. Искарёвский²
А.С. Улитина^{1,3}
А.А. Савченко¹
М.А. Тур¹

Фосфодиэстераза 10А как терапевтическая мишень в нейробиофармакологии: обзор

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

² Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус», Олимпийский просп., д. 1, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», 354340, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация

✉ Доротенко Артем Романович; a.r.dorotenko@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Фосфодиэстеразы (ФДЭ) — ферменты, регулирующие внутриклеточный сигналинг путем гидролиза циклических нуклеотидов. Коммерческий успех селективных ингибиторов ФДЭ5 при эректильной дисфункции и ФДЭ4 при респираторных и кожных заболеваниях привлек пристальное внимание фармацевтических компаний и к другим ФДЭ. Отдельного внимания заслуживает ФДЭ10А — перспективная мишень в психофармакологии, для которой характерна экспрессия в среднеразмерных шипиковых нейронах (MSNs) полосатого тела.

ЦЕЛЬ. Анализ существующих доклинических и клинических данных о применении ингибиторов ФДЭ10А и оценка возможных трудностей, возникающих при разработке лекарственных препаратов данного класса в нейробиофармакологии.

ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты доклинических исследований ингибиторов ФДЭ10А, повышающих уровень аденозин-3',5'-циклофосфата (цАМФ) и гуанозин-3',5'-циклофосфата (цГМФ) в MSNs, продемонстрировали, что фармакологические агенты данной группы обладают антипсихотическим и противопаркинсоническим, а также прокогнитивным действием. Несмотря на многообещающие результаты доклинических испытаний, клинические исследования ингибиторов ФДЭ10А не достигли успеха. В обзоре проанализированы возможные причины этих неудач, включая недостаточное понимание функции стриатальных ФДЭ в норме и патологии, потенциальное развитие толерантности к некоторым из эффектов, сложное взаимодействие внутриклеточных сигнальных путей цАМФ и цГМФ, а также особенности функционирования кортико-стриато-таламо-кортикальных путей.

ВЫВОДЫ. Для полного раскрытия терапевтического потенциала ингибиторов ФДЭ10А необходимы дальнейшие исследования, направленные на более детальное изучение механизма действия ФДЭ, активности MSNs и кортико-стриато-таламо-кортикальных путей. Новые данные на всех этих трех уровнях изучения (субклеточный, клеточный и системный) позволят создать условия для дальнейшей разработки ингибиторов ФДЭ10А.

Ключевые слова: фосфодиэстераза; ФДЭ; ингибиторы ФДЭ10А; нейробиофармакология; разработка лекарственных средств; кортико-стриато-таламо-кортикальные пути

Для цитирования: Доротенко А.Р., Суханов И.М., Искаревский Г.В., Улитина А.С., Савченко А.А., Тур М.А. Фосфодиэстераза 10А как терапевтическая мишень в нейropsychopharmacology: обзор. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):148–167. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723>

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (Проект № 23-25-00158).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Artem R. Dorotenko¹ ✉ 
Ilya M. Sukhanov¹ 
Grigorii V. Iskarevskii² 
Anna S. Ulitina^{1,3} 
Artem A. Savchenko¹ 
Margarita A. Tur¹ 

Phosphodiesterase 10A as a Therapeutic Target in Neuropsychopharmacology: A Review

¹ Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University,
6–8 Lev Tolstoy St., St Petersburg 197022, Russian Federation

² Sirius University of Science and Technology,
1 Olimpiyskiy Ave, Sirius Federal Territory 354340, Russian Federation

³ V.A. Almazov National Medical Research Center,
2 Akkuratov St., St Petersburg 197341, Russian Federation

✉ Artem R. Dorotenko; a.r.dorotenko@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Phosphodiesterases (PDEs) are enzymes that regulate intracellular signalling by catalysing the hydrolysis of cyclic nucleotides. The commercial success of selective PDE5 inhibitors for erectile dysfunction and PDE4 inhibitors for respiratory and skin diseases has drawn the close attention of pharmaceutical companies to other PDEs as well. PDE10A, which is expressed in medium spiny neurons (MSNs) of the striatum, deserves special attention as a promising target in psychopharmacology.

AIM. This study aimed to analyse existing preclinical and clinical data on the use of PDE10A inhibitors and to assess possible barriers to the development of medicinal products of this class in neuropsychopharmacology.

DISCUSSION. Preclinical studies have shown that PDE10A inhibitors, which increase the levels of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) in MSNs, have antipsychotic and antiparkinsonian properties. Some researchers also believe that PDE10A inhibitors improve cognitive functions. Despite the promising results of preclinical studies, clinical trials of PDE10A inhibitors have not been successful. This review analyses the possible reasons for these failures, including a poor understanding of the function of striatal PDEs in both normal and pathological conditions, the possible development of tolerance to some effects of PDEs, the complex interactions of intracellular cAMP and cGMP signalling pathways, and the intricate workings of the cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) circuits.

CONCLUSIONS. Further research is needed to fully assess the therapeutic potential of PDE10A inhibitors, with a more detailed investigation of the mechanism of action of PDEs, the activity of MSNs, and the CSTC circuits. New data at these three levels of study (subcellular, cellular, and systemic) will create conditions for further development of PDE10A inhibitors.

Keywords: phosphodiesterase; PDE; PDE10A inhibitors; neuropsychopharmacology; pharmaceutical development; cortico-striato-thalamo-cortical circuits

For citation: Dorotenko A.R., Sukhanov I.M., Iskarevskii G.V., Ulitina A.S., Savchenko A.A., Tur M.A. Phosphodiesterase 10A as a therapeutic target in neuropsychopharmacology: A review. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):148–167. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723>

Funding. The study reported was carried out as part of research project No. 23-25-00158 funded by the Russian Science Foundation.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Выполнение клетками ряда биологических функций связано с необходимостью передавать полученную извне информацию внутрь клетки, то есть осуществлять внутриклеточный сигналинг. Существует несколько систем внутриклеточного сигналинга; одними из самых подробно изученных и описанных являются системы, связанные с изменением уровня аденозин-3',5'-циклофосфата (цАМФ) и гуанозин-3',5'-циклофосфата (цГМФ) [1].

Согласно классическим представлениям при активации рецептора, сопряженного с G-белком, происходит изменение конформации данного протеина, что приводит к последующим изменениям концентрации вторичного посредника. В случае цАМФ/цГМФ-опосредованных сигнальных систем может наблюдаться как увеличение, так и уменьшение концентраций циклических нуклеотидов за счет, соответственно, стимуляции или снижения активности специфических ферментов — циклаз (аденилатциклазы и гуанилатциклазы) [2]. При увеличении продукции цАМФ и цГМФ инициируется нисходящий сигнальный каскад, включающий в себя протеинкиназы A и G соответственно, ионные каналы и многие другие внутриклеточные посредники. Эти сигнальные системы участвуют в регуляции ряда важнейших физиологических процессов, в том числе пролиферации и дифференцировки клеток, экспрессии генов, метаболических реакций (липолиза, липогенеза, стероидогенеза, синтеза гликогена, секреции инсулина и пр.), сокращения гладкомышечных клеток различных тканей, зрительной фототрансдукции, реакции ольфакторного эпителия и многих других [1, 3].

Важную роль во внутриклеточном сигналинге играют механизмы остановки трансдукции сигнала. В случае каскадов, связанных с повышением концентрации циклических нуклеотидов, остановка сигналинга связана с работой внутриклеточных ферментов из надсемейства фосфодиэстераз (ФДЭ) [1]. Функция данных ферментов заключается в катализе реакции гидролиза 3'-фосфодиэфирной связи циклических нуклеотидов, что приводит к снижению активности соответствующих сигнальных путей и, как следствие, снижению интенсивности связанных с ними физиологических эффектов. Все ФДЭ на основе строения их молекул подразделяют на I, II и III классы. В организме млекопитающих встречаются только ФДЭ I класса, характеризующиеся наличием гомеодомена на карбоксильном конце. Гистидин-аспартатные аминокислотные последовательности данного

домена обеспечивают высокую аффинность к цАМФ и (или) цГМФ. Все ФДЭ I класса подразделяют на 11 семейств в соответствии с гомологией нуклеотидных последовательностей их генов, схожестью структуры, специфичностью к субстрату и особенностями экспрессии в различных тканях и органах [4].

Клинический и коммерческий успех имеющихся селективных ингибиторов ФДЭ стимулировал изучение терапевтического потенциала селективных ингибиторов других ФДЭ, среди которых особенно важное значение для психофармакологии имеет ФДЭ10А. В рамках данного обзора подробно описан механизм действия ингибиторов ФДЭ10А, определяющий возможность клинического использования данных соединений в качестве антипсихотических и противопаркинсонических средств, а также для лечения других нейродегенеративных расстройств.

Цель работы — анализ существующих доклинических и клинических данных применения ингибиторов ФДЭ10А и оценка возможных трудностей, возникающих при разработке лекарственных препаратов данного класса в нейропсихофармакологии.

Поиск источников литературы проводился в сети Интернет (поисковые системы Yandex, Google) и в специализированных базах данных eLIBRARY.ru, Pubmed, Google Scholar за период до 2024 г. (глубина поиска — 10 лет; использованные ключевые слова — “PDE10A inhibitor” и “phosphodiesterase 10A inhibitors”). В обзор также включены более ранние публикации, если в них были представлены значимые доклинические данные об эффектах ингибиторов ФДЭ10А.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фосфодиэстеразы как фармакологические мишени

Неселективные ингибиторы ФДЭ давно нашли клиническое применение в различных областях медицины. Так, метилксантины (кофеин, теofilлин, пентоксифиллин, теобромин) обладают психостимулирующим, бронходилатирующим, дезагрегантным и диуретическим действием. Интенсивный поиск и изучение молекул, способных селективно влиять на активность определенных ФДЭ, связан в первую очередь с уникальным свойством тканеспецифичной (а иногда и клеточноспецифичной) экспрессии данных ферментов. Благодаря особенностям паттернов экспрессии различных ФДЭ возможна разработка препаратов, прицельно влияющих на биологические процессы именно в органах-мишенях. Сводная информация

об особенностях экспрессии семейств ФДЭ и их ингибиторах представлена в *таблице 1*¹.

Интенсивное исследование селективных ингибиторов ФДЭ5 началось с разработки силденафила, одобренного к медицинскому применению Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) в 1998 г. Силденафил в форме цитрата стал первым эффективным пероральным средством для лечения эректильной дисфункции, что, в связи с имеющейся неудовлетворенной медицинской потребностью, сделало крайне привлекательными для клинической разработки и другие ингибиторы ФДЭ5 [17]. На сегодняшний день препараты данного фармакологического класса относятся к первой линии терапии эректильной дисфункции; зарегистрировано несколько препаратов в различных лекарственных формах, а также новые для них показания (в частности, артериальная легочная гипертензия) [17].

Изучение ФДЭ4 и паттерна экспрессии данного фермента позволило разработать и зарегистрировать ряд препаратов для лечения воспалительных заболеваний легких и кожи. Рофлумиласт на данный момент является единственным ингибитором ФДЭ4 для лечения хронической обструктивной болезни легких [18]. В масштабных клинических исследованиях (КИ) показано, что применение рофлумиласта снижает число обострений и улучшает показатели функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду) [19]. Также ведется активная разработка ингаляционных форм рофлумиласта для преодоления трудностей в применении препарата, связанных с его узким терапевтическим диапазоном. Помимо рофлумиласта в мире на сегодняшний день зарегистрировано еще как минимум два соединения, способных селективно ингибировать ФДЭ4: крисаборол (для лечения атопического дерматита) и апремиласт (для лечения псориаза) [20]. Также к селективным ингибиторам ФДЭ4 принадлежит хорошо известный в России и других странах постсоветского пространства препарат дротаверин, используемый в качестве спазмолитика.

Относительно многочисленная группа селективных ингибиторов ФДЭ3 включает как негликозидные кардиотоники (левосимендан), так и препараты венодилатирующего действия (цилостазол), которые используют для терапии перемежающейся хромоты и облитерирующего тромбангиита. В июле 2024 г. FDA одобрен

для медицинского применения двойной ингибитор ФДЭ энсифетрин для лечения хронической обструктивной болезни легких, обладающий как бронходилатирующим (за счет блокады ФДЭ3), так и противовоспалительным (за счет выключения ФДЭ4) действием.

Общая характеристика ФДЭ10А

Клинический и коммерческий успех вышеописанных селективных ингибиторов ФДЭ пробудил интерес к изучению терапевтического потенциала селективных ингибиторов других ФДЭ, среди которых особенно важное значение для психофармакологов имеет ФДЭ10А. Данный тип ФДЭ, способный катализировать гидролиз как цАМФ, так и цГМФ, был открыт в 1999 г. [15]. Первоначально была опубликована нуклеотидная последовательность гена человеческой ФДЭ10А (*PDE10A*), затем эта информация была дополнена структурами того же гена для мышей и других грызунов [21]. Полученные данные о нуклеотидных последовательностях генов, кодирующих ФДЭ10А у организмов разных видов, свидетельствуют о высокой степени гомологии белка ФДЭ10А у млекопитающих, достигающей 95% для молекулы в целом и 98% для каталитического центра фермента [22]. Высокая межвидовая консервативность ФДЭ10А облегчает трансляцию результатов исследований фармакодинамических свойств веществ-ингибиторов от лабораторных животных в клинику.

Ген *PDE10A* имеет сложное строение (32 экзона у человека, по 30 экзонам у крыс и мышей), поэтому вследствие альтернативного сплайсинга мРНК могут образовываться различные транскрипты и структурные варианты (изоформы) белка ФДЭ10А. В 1999 г. были описаны два варианта этого фермента у человека: 10А1 (цитоплазматический) и 10А2 (мембранный) [23, 24]. В 2016 г. при изучении образцов человеческого стриатума была описана третья изоформа – ФДЭ10А19. Иммуноцитохимическим методом было показано, что вариант фермента 10А19, так же как и 10А1, функционирует преимущественно в цитоплазме [25]. В 2017 г. в головном мозге человека методом РНК-секвенирования были детектированы еще 12 изоформ ФДЭ10А (10А20–10А31) [26]. Таким образом, на сегодняшний день известно не менее 15 вариантов белка ФДЭ10А, способных функционировать в головном мозге человека, из них наиболее подробно описаны 10А1, 10А2 и 10А19 [26].

¹ Перевод *таблицы 1* на английский язык размещен на сайте журнала / See the English version at <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

Таблица 1. Семейства фосфодиэстераз (ФДЭ): тканеспецифичность и терапевтический потенциал ингибиторов ФДЭ
Table 1. Phosphodiesterase (PDE) families: tissue specificity and therapeutic potential of PDE inhibitors¹

Семейство ФДЭ, источники литературы	Паттерн экспрессии	Селективные ингибиторы ФДЭ		Показания	
		Препараты на этапе разработки*	Препараты, одобренные к медицинскому применению	Препараты на этапе разработки*	Препараты, одобренные к медицинскому применению
ФДЭ1 [5, 6]	Головной мозг (1A5, 1A6, 1C) (в том числе полосатое тело (1B1)); гладкая мускулатура, сердце (1C), семенники (1A10)	Ленрисподун	–	Болезнь Паркинсона (моторные флуктуации при терапии леводопой)	–
ФДЭ2 [4, 7]	Головной мозг (2A3), сердце (2A3)	–	–	–	–
ФДЭ3 [4, 8]	Сердце (3A2), гладкая мускулатура сосудов (3A2), гладкая мускулатура кавернозных тел, адипоциты, тромбоциты	RCS-499	Цилостазол, левосимендан, эноксимон, амринон, милринон, олпринон	Диабетическая нефропатия	Облитерирующий тромбангиит, перемежающаяся хромота, хроническая сердечная недостаточность
ФДЭ4 [4, 9]	В большинстве тканей, преимущественно в Т-лимфоцитах, эозинофилах, нейтрофилах, моноцитах	ART-648, дифамилласт, муфемилласт, Немау808, лотамиласт, PF-07038124, UNI-500	Апремиласт, рофлумиласт, крисаборол, дроптаверин, ибудиласт, ирсогладин	Себорея, буллезный пемфигоид	Псориаз, атопический дерматит, болезнь Бехчета, хроническая обструктивная болезнь легких, спазмы гладкой мускулатуры
ФДЭ5 [4, 10]	В большинстве тканей (5A1, 5A2), сердце (5A3), гладкая мускулатура, в том числе кавернозных тел (5A3)	AR-1001, фаданафил, TPN-171, TPN-729	Тадалафил, силденафил, аванафил, мироденафил, уденафил, варденафил	Болезнь Альцгеймера	Эректильная дисфункция, долброкастственная гиперплазия предстательной железы, артериальная легочная гипертензия
ФДЭ6 [4, 11]	Палочки сетчатки (6A, 6B), колбочки сетчатки (6C)	СТх-ФДЭ6В	–	Пигментный ретинит	–
ФДЭ7 [4, 12]	В большинстве тканей (7A1), почки (7A2), сердце, поперечнополосатые мышечные клетки (7A2), головной мозг (7B)	–	–	–	–
ФДЭ8 [4, 13]	Печень (8A), семенники (8A), щитовидная железа (8A)	–	–	–	–
ФДЭ9 [4, 14]	Селезенка (8A), тонкий кишечник (8A), головной мозг (8A), простата (8A), почки (8A), плацента (8A)	BI-409306, ирсе-нонтрин малеат, товинонтрин	–	Психозы, шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, серповидноклеточная анемия	–
ФДЭ10 [4, 15]	Полосатое тело головного мозга (10A), тестикулы (10A)	CPL-500036, МК-8189, гемлаподект, мардеподект, балиподект, Lu	–	Психозы, шизофрения, дискинезия (вызванная приемом леводопы), синдром Туретта, болезнь Гентингтона	–
ФДЭ11 [4, 16]	Простата (11A4), семенники (11A4)	–	–	–	–

Таблица составлена авторами по данным электронного ресурса GlobalData.com / The table is prepared by the authors using GlobalData.com

Примечание. «–» – нет данных.

* Только клинические исследования II–III фаз.

Note. –, no data.

* Only clinical trials of phases II–III

У крыс также существуют несколько сплайс-вариантов ФДЭ10А [22]. В целом у млекопитающих описаны более 30 транскриптов ФДЭ10А, образующихся в результате альтернативного сплайсинга [27]. Важно отметить, что все изоформы ФДЭ10А различаются между собой со стороны N-конца полипептидной цепи (то есть в области регуляторного домена фермента), в то время как часть молекулы со стороны С-конца (каталитический домен фермента) является консервативной [24].

Распределение ФДЭ10А в организме отличается высоким уровнем специфичности в отношении головного мозга и семенников. В головном мозге детектирован высокий уровень экспрессии в дорсальном стриатуме, то есть в хвостатом ядре и скорлупе [28]. В частности, при исследовании микросрезов головного мозга крысы методом количественной полимеразной цепной реакции [29] выявлено, что содержание мРНК ФДЭ10А в полосатом теле на порядок выше, чем в других отделах головного мозга (табл. 2). Большая часть опубликованных данных об экспрессии ФДЭ данного семейства получена при проведении исследований на крысах, но установлено, что паттерн экспрессии ФДЭ10 у млекопитающих не имеет существенных межвидовых различий [21].

Экспрессия ФДЭ в полосатом теле – яркий пример клеточноспецифичной экспрессии данных ферментов. Экспрессия ФДЭ10А (как мРНК, так и собственно белка) наблюдается преимущественно в среднеразмерных шипиковых нейронах (medium-sized spiny neurons, MSNs), составляющих 90–95% всей нейрональной популяции данной структуры центральной нервной системы [30]. В этих клетках экспрессируется и ФДЭ1В. Среди других стриарных ФДЭ стоит отметить ФДЭ4, контролирующую уровень циклических нуклеотидов в дофаминовых окончаниях в полосатом теле [31], а также ФДЭ1А2, работающую в холинергических гигантских бесшипиковых нейронах [32].

MSNs играют важную роль в процессах регуляции движений и ряде других функций мозга. Выделяют два типа этих нейронов в зависимости от преимущественно экспрессируемых дофаминовых рецепторов: D1 или D2 [33]. D1-экспрессирующие MSNs являются частью «прямого» кортико-стриато-таламо-кортикального пути, и их активация приводит к усилению сигнала, передаваемого в корковые структуры. D2-содержащие нейроны, входящие в состав «непрямого» пути, выполняют противоположную функцию. Активация D1-рецепторов приводит

к увеличению концентрации циклических нуклеотидов в нейронах и последующему увеличению нейрональной активности, в то время как активация D2-рецепторов обладает обратным эффектом [33, 34].

Таблица 2. Количественное распределение мРНК фосфодиэстеразы типа 10А (ФДЭ10А) в тканях крыс

Table 2. Quantitative distribution of phosphodiesterase 10A (PDE10A) mRNA in rat tissues

Ткань крысы <i>Rat tissue</i>	Экспрессия мРНК ФДЭ10А* (доля относительно префронтальной коры) <i>PDE10A mRNA expression* (relative to that in the prefrontal cortex)</i>
Центральная нервная система <i>Central nervous system</i>	
Головной мозг в целом <i>Total brain</i>	1,1
Префронтальная кора <i>Prefrontal cortex</i>	1
Полосатое тело <i>Corpus striatum</i>	13,1
Гиппокамп <i>Hippocampus</i>	0,62
Мозжечок <i>Cerebellum</i>	0,54
Кора головного мозга <i>Cortex</i>	0,89
Таламус <i>Thalamus</i>	0,34
Спинальный мозг <i>Spinal cord</i>	0,18
Периферические ткани <i>Peripheral tissues</i>	
Печень <i>Liver</i>	0,0004
Легкие <i>Lungs</i>	0,0024
Семенники <i>Testes</i>	0,5
Сердце <i>Heart</i>	0,033
Почки <i>Kidneys</i>	0,013

Таблица составлена авторами по данным источника [29] / The table is adapted from [29]

* Уровни мРНК ФДЭ10А определяли методом количественной полимеразной цепной реакции и нормализовали по отношению к экспрессии, наблюдаемой в префронтальной коре.

* PDE10A mRNA levels were determined by quantitative polymerase chain reaction (PCR) and normalised to the expression observed in the prefrontal cortex.

При фармакологическом ингибировании ФДЭ10А повышается содержание цАМФ и цГМФ как в D1-, так и в D2-экспрессирующих MSNs, что функционально соответствует блокаде

D2- и активации D1-рецепторов [33]. Подробнее данный механизм представлен на рисунке 1. Таким образом, ингибиторы ФДЭ10А могут на системном уровне обладать как антипсихо-

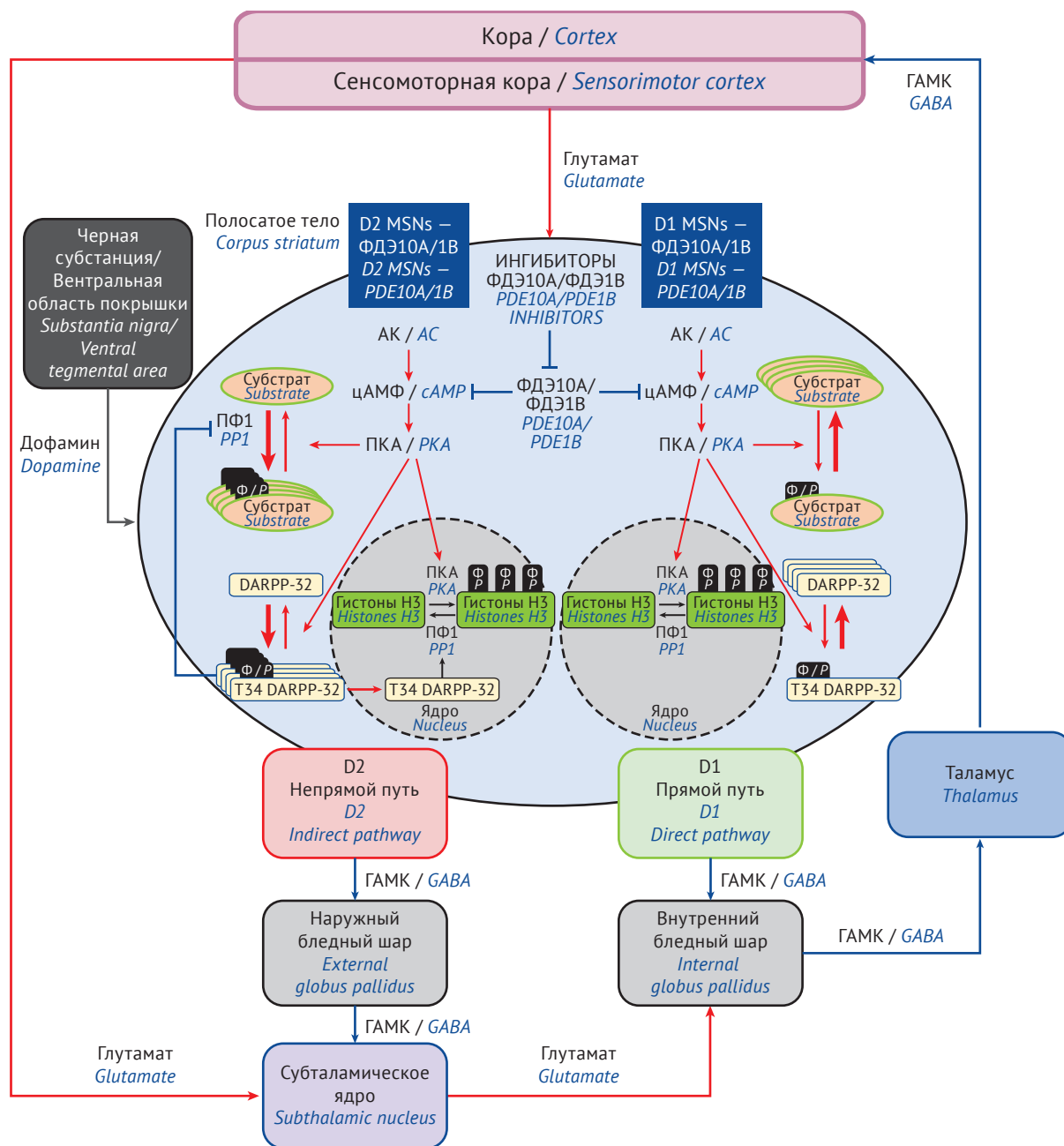


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Молекулярный механизм фармакологического ингибирования фосфодиэстеразы типа 10А (ФДЭ10А). MSNs – среднеразмерные шипиковые нейроны; АК – аденилатциклаза; цАМФ – циклический аденозин монофосфат; PKA – протеинкиназа А; Субстрат – мишени для фосфорилирования/дефосфорилирования; ПФ1 – протеинфосфатаза 1; DARPP-32 – белок, регулируемый дофамином и цАМФ; T34 DARPP-32 – фосфорилированная форма DARPP-32; Ф – фосфатный остаток; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ФДЭ1В – В-изоформа фермента фосфодиэстеразы 1; D1/D2 – нейроны, экспрессирующие дофаминовые рецепторы 1-го или 2-го типа соответственно

Fig. 1. Molecular mechanism of pharmacological inhibition of phosphodiesterase type 10A (PDE10A). MSNs, medium spiny neurons; AC, adenylate cyclase; cAMP, 3',5'-cyclic adenosine monophosphate; PKA, protein kinase A; substrate, phosphorylation/dephosphorylation targets; PP1, protein phosphatase 1; DARPP-32, dopamine- and cAMP-regulated neuronal phosphoprotein; T34 DARPP-32, phosphorylated DARPP-32; P, phosphate residue; GABA, gamma-aminobutyric acid; PDE1B, B-isoform of phosphodiesterase 1; D1/D2, D1 or D2 receptor-expressing neurons

тическим, так и противопаркинсоническим действием [35, 36]. Подобный механизм действия определяет гипотетическую возможность клинического использования ингибиторов ФДЭ10А, с одной стороны, в качестве антипсихотических препаратов со сниженным риском развития экстрапирамидных расстройств, а с другой — как противопаркинсонических средств, не вызывающих психотические эпизоды.

Еще одной потенциальной областью клинического применения ингибиторов ФДЭ10А является болезнь Гентингтона: благодаря использованию томографических методов диагностики доказано увеличение уровня экспрессии ФДЭ10А у пациентов с этим нейродегенеративным заболеванием еще до появления первых видимых симптомов [37].

Доклинические данные, полученные при исследовании ингибиторов ФДЭ10А

В научной литературе описано около двадцати ингибиторов ФДЭ10А, при этом некоторые из них фигурируют под различными названиями, что усложняет анализ доклинических и клинических данных. В *таблице 3* представлены сведения об использованных для проведения доклинических исследований ингибиторах ФДЭ10А. Результаты оценки фармакодинамических свойств ингибиторов ФДЭ10А в экспериментах на лабораторных животных обобщены в *таблице 4*.

Массив данных, полученных при оценке фармакодинамических ингибиторов ФДЭ10А

на лабораторных животных (*табл. 4*), достаточно велик. Результаты большинства приведенных исследований свидетельствуют о том, что ингибиторы ФДЭ10А обладают эффектами, характерными для антипсихотиков, и способны подавлять у животного условнорефлекторную реакцию активного избегания и увеличивать преимпульсное ингибирование как при изолированном применении, так и в комбинации с субэффективными дозами антипсихотиков, а также снижать локомоторную активность при введении интактным животным и устранять гиперактивность, вызванную введением психостимуляторов (d-амфетамин, апоморфин, МК-801, фенциклидин).

Ингибиторы ФДЭ10А выгодно отличаются от существующих антипсихотиков сниженным потенциалом развития типичных для них нежелательных явлений. Так, введение лабораторным животным веществ с данным механизмом действия практически не приводит к развитию катаlepsии, гиперпролактинемии, а также метаболических нежелательных явлений, в первую очередь, увеличения массы тела.

Существуют данные об эффективности ингибиторов ФДЭ10А в различных моделях болезни Паркинсона. Так, сочетанное применение ингибиторов ФДЭ10А и леводопы (стандарт терапии болезни Паркинсона) у макаков после введения 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидроперида (МФТП) способствует снижению проявлений дискинезии, наблюдаемой при использовании леводопы, без снижения противопаркинсонических

Таблица 3. Данные о концентрации полумаксимального ингибирования (IC50), полученные для ингибиторов фосфодиэстеразы типа 10А

Table 3. 50% inhibitory concentration (IC50) data for phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors²

МНН / Источник литературы	Альтернативные названия	Химическое название	IC50, нМ
Мардеподект [38]	MP-10, PF-2545920	2-(4-(1-метил-4-пиридинил-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил)феноксиметилхинолин	0,37 [*] ; 1,04 [*] ; 1,34 [*]
– [39–41]	TP-10	2-{4-[4-пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифлюорэтил)-1Н-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хинолин	0,3 ^{***} ; 1,0 [*] ; 1,41 [*]
Папаверин [39]	–	1-[(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметоксиизохинолин	40 [*]
Балиподект [42, 43]	ТАК-063	1-(2-флюоро-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)-5-метокси-3-(1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1Н)-он	0,3 [*]
– [44]	AMG 579	1-(4-(3-(4-(1Н-бензо[д]имидазол-2-карбонил)феноксипиразин-2-ил)пиперидин-1-ил)этанол	0,1 [*]
– [63]	JNJ-42314415	3-(6-(2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-2-метил-8-морфолин-4-илимидазо(1,2-а)пиразин	–
– [45, 46]	PQ-10, A-844337	6,7-диметокси-4-[3-(хиноксалин-2-илокси)пирролидин-1-ил]хиназолин	16 [*] ; 64 [*]

² Перевод *таблицы 3* на английский язык размещен на сайте журнала / See the English version at <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

МНН / Источник литературы	Альтернативные названия	Химическое название	IC50, нМ
– [47]	PDM-042	(Е)-4-(2-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)винил)-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)морфолин	0,83'; 0,82''
– [48]	FRM-6308, EVP-6308	–	0,0114
– [73]	THPP-1, DA-78439, EX-A4562	[2-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-(2-метоксиэтокси)-7,8-дигидро-пиридо[4,3-д]пиримидин-6(5Н)-ил](имидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)метанон	–
– [49]	PyP-1, GLXC-26773, PD128771	N-[(1-метил-1h-пиразол-4-ил)метил]-5-[[[(1s,2s)-2-(пиридин-2-ил)циклопропил]метокси]пиразоло[1,5-А]пиримидин-7-амин	–
– [50]	BMS-843496	2-((4-хлор-6-((пиридин-3-илметил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-N-этил-4-метилтиазол-5-карбоксамид	2,11±0,7'
– [51, 52]	SEP-39	2-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил)этил)-3H-имидазо[4,5-f]хинолин	1,0'; 0,001
– [53]	ASP9436, соединение 38b	1-метил-5-(1-метил-3-[[4-(1-метил-1h-бензимидазол-4-ил)фенокси]метил]-1h-пиразол-4-ил)пиридин-2(1h)-он	8,0'
– [83]	Lu AF33241	1-(2-хлорфенил)-4,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин	–
– [54]	MK-8189	2-метил-6-((2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)-N-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)пиримидин-4-амин	1,6'
– [55]	EM-221, MR1916	N-бутил-11-[(7R,8R,9S,13S,14S,16R,17S)-16-флюоро-3,17-дигидрокси-13-метил-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-декагидроциклопента[а]фенантрин-7-ил]-N-метилундеканамид	0,022'''
– [55]	CPL500036	{7-[5,8-диметил-(1,2,4) триазоло (1,5-а)пиразин-2-ил]-2-фенилимидазо(1,2-а) пиримидин}	1,0'
– [56]	RO5545965, RG7203	2-(4-(1-метил-4-пиридин-4-ил-1H-пиразол-3-ил)феноксиметил)хинолин	0,37
Гемлаподект [24]	RO554965, NOE-105	2-{4-[4-пиридин-4-ил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил]-феноксиметил}-хинолин	0,3; 1,0; 1,41
– [57]	MT-3014	1-((2-(7-флюоро-3-метилхиноксалин-2-ил)-5-[(3R)-3-флюоропирролидин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол гидрохлорид	0,062– 0,357'
– [58]	T-251	2-[(E)-2-(7-флюоро-3-метилхиноксалин-2-ил)винил]-6-пирролидин-1-ил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-4-амин гидрохлорид	0,05'
– [59]	T-773	[1-[2-флюоро-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1H)-он]	0,77'
– [35, 59]	T-609, соединение 19e, соединение 1	(1-[циклопропилметил]-4-флюоро-5-[5-метокси-4-оксо-3-(1-фенил-1H-пиразол-5-ил)пиридазин-1(4H)-ил]-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он]	0,08'
– [60]	WEB 3	8-метокси-3-метил-4-метилсульфониламино-1-пропил-имидазо-[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиразин	7,28*
– [60]	WEB 6	3,4-диметил-8-метокси-1-пропил-имидазо[1,5-а]пиридо[3,2-е]-пиразин	7,16*
– [56]	PBF-999	5-бром-N-(проп-2-ин-1-ил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин	8,2'
– [61]	OMS643762, OMS824	N-(3-(4-(2-(4-(трифлюорометил)фенил)тиазол-2-ил)тиазол-4-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-2,6-диметилпиримидин-4-амин	0,82'

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование; «–» — нет данных.

Note. INN, international non-proprietary name; –, no data.

* *Homo sapiens*, ** *Rattus norvegicus*, *** *Mus musculus*.

Таблица 4. Исследования ингибиторов фосфодиэстеразы типа 10А (ФДЭ10А) на лабораторных животных
Table 4. Animal studies of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors³

Метод	Объект исследования / Модель	Фармакологический эффект	Наименование ингибитора ФДЭ10А	Источник литературы
Оценка массы тела	Крысы стока Wistar	–	MT-3014	[58]
	Крысы стока Wistar	–		
Оценка уровня пролактина плазмы крови	Крысы стока Sprague-Dawley	–	Балиподект	[62]
		(совместное введение с галоперидолом и оланзапином)		
Оценка температуры тела	Крысы стока Wistar	–	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[63]
		↓ температуры тела (в высоких дозах после введения JNJ-42314415)		
	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция алкоголем (модель СДВГ)	↓ гиперактивности (открытое поле)	Папаверин [*]	[64]
		↓ гиперактивности (открытое поле)		
Оценка локомоторной активности	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция вальпроевой кислотой (модель вальпроатного фетального синдрома)	↓ двигательной активности у интактных животных	MT-3014	[66]
		↓ гиперактивности после МК-801 (открытое поле)		
	Крысы стока Wistar / МК-801-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	T-251	[58]
		↓ активности		
	Крысы стока Wistar / скололамин-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	MK-8189	[54, 67]
	Крысы стока Wistar / РСР-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)		
	Крысы стока Wistar / d-амфетамин-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[63]
	Мыши стока ICR	– (локомоторные боксы)	Балиподект	[68]
		↓ гиперактивности (локомоторные боксы)		
	Мыши стока ICR / МК-801-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (открытое поле)	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[43]
	Мыши стока NMRI / d-амфетамин-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (открытое поле)		
	Мыши стока NMRI / SCH-23390-вызванная гипоактивность	↓ гипоактивности после SKF-82958 (открытое поле)	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[36]
	Мыши стока NMRI / галоперидол-вызванная гипоактивность	– (открытое поле)		
	Мыши линии C57BL/6J / МК-801- и метамфетамин-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	T-609, T-773	[59]

³ Перевод таблицы 4 на английский язык размещен на сайте журнала / See the English version at <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

Продолжение таблицы 4
 Table 4 (continued)

Метод	Объект исследования / Модель	Фармакологический эффект	Наименование ингибитора ФДЭ10А	Источник литературы
Оценка локомоторной активности	Крысы стока Sprague-Dawley	– (локомоторные боксы)	Балиподект	[68]
	Крысы стока Sprague-Dawley / МК-801- и метамфетамин-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	Балиподект	[62]
		↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	Балиподект	[69]
		↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	Мардеподект	[35]
		↓ гиперактивности (локомоторные боксы)	Соединение 13a	[70]
	Крысы стока Sprague-Dawley / фенциклидин-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (открытое поле)	Соединение 73, Соединение 77	[71]
		↓ гиперактивности (открытое поле)	SEP-39	[51]
		↓ гиперактивности (открытое поле)	AMG579	[44]
		↑ двигательной активности (открытое поле)	Балиподект	[72]
	Мыши линии R6/2 Tg / модель болезни Гентингтона	↓ гиперактивности (открытое поле)	THPP-1	[73]
Моделирование моторных нарушений	Крысы стока Wistar / МК-801-вызванная гиперактивность	↓ гиперактивности (датчик-акселерометр)	Мардеподект	[74]
	Макаки-резус / амфетамин-вызванная гиперактивность	↑ двигательной активности (локомоторные боксы)	Мардеподект, Гемлаподект	[75]
	DAT-KO крысы / αMPT-вызванная гипоактивность	↓ гиперактивности (открытое поле)	Мардеподект	[76]
	Крысы стока Wistar / гипоактивность, вызванная тетрабеназин-ом	↑ двигательной активности (локомоторные боксы)	Мардеподект	[77]
	Макаки-крабод / МФТП-вызванный паркинсонизм	↓ числа дискинезий после применения леводопы	MR1916	[48]
	Макаки-резус	Не вызывает моторных нарушений (шкала MDS, тест Klüver Board, шкала DENS). Не влияет на удержание позы (rech test)	FRM-6308	[78]
	Капуцины-фавн	Вызывает экстрапирамидные нарушения	Мардеподект	[72]
	Мыши линии R6/2 Tg / модель болезни Гентингтона	↓ числа животных с нарушением рефлекса разведения конечностей	Балиподект	[79]
		↓ продолжительности нарушенного рефлекса разведения конечностей	TP-10	[80]
		↑ продолжительности нахождения животного на стержне	Мардеподект	[72]
Тест подвешивания за хвост	Мыши линии C57BL/6J / МФТП-индуцированный паркинсонизм	–	Балиподект	[79]
	Мыши линии R6/2 Tg / модель болезни Гентингтона	Предотвращение возникновения дефицита	TP-10	[79]

Продолжение таблицы 4
Table 4 (continued)

Метод	Объект исследования / Модель	Фармакологический эффект	Наименование ингибитора ФДЭ10А	Источник литературы
Тест на шесте	Мыши линии C57BL/6J / МФТП-индуцированный паркинсонизм	↓ времени спуска с шеста	Мардеподект	[80]
Оценка выраженности катаlepsии	Крысы стока Wistar	Вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)	MT-3014	[66]
		Не вызывают катаlepsию (тест с перекладиной)	T-251	[58]
		Не вызывают катаlepsию, при сочетании применения с D1 антагонистом наблюдается катаlepsия	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[70]
	Крысы стока Sprague-Dawley	Не вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)	MR1916	[81]
		Не вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)	Балиподект	[62]
		Вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)		[43]
		Вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)	PDM-042	[82]
		Не вызывает катаlepsию (тест с решеткой)	Lu AF33241	[83]
		Вызывает катаlepsию (тест с перекладиной)	SEP-39	[51]
	Крысы стока Sprague-Dawley	Не вызывают катаlepsию (тест с решеткой)	Мардеподект	[84]
У-образный лабиринт Y-maze	DAT-KO крысы / αMPT-индуцированная катаlepsия	↓ времени в «позе лектора»	Мардеподект	[75]
	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция алкоголя (модель CDBG)	↑ относительного числа спонтанных чередований рукавов	Папаверин*	[64]
	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция вальпроевой кислотой (модель фетального вальпротного синдрома)	↑ относительного числа спонтанных чередований рукавов	Папаверин*	[65]
	Мыши ICR / РСР-индуцированный дефицит	↓ общего числа входов в рукава	Балиподект	[68]
Приподнятый крестообразный лабиринт	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция алкоголя (модель CDBG)	↑ относительного времени, проведенного в открытом рукаве, и относительного числа входов в открытый рукав	Папаверин*	[64]
	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция вальпроевой кислотой (модель фетального вальпротного синдрома)		Папаверин*	[65]
Радиальный лабиринт	Крысы стока Long-Evans	↓ числа ошибок, вызванных введением МК-801	Балиподект	[68]
Преимпульсное ингибирование	Крысы стока Wistar / МК-801-индуцированный дефицит	↑ преимпульсного ингибирования	MT-3014	[66]
			T-251	[58]
		–	T-609	[59]

Продолжение таблицы 4
Table 4 (continued)

Метод	Объект исследования / Модель	Фармакологический эффект	Наименование ингибитора ФДЭ10А	Источник литературы
Преимпульсное ингибирование	Мыши линии C57BL/6J	↑ преимпульсного ингибирования	T-773	[59]
		–	Балиподект	[35]
	Мыши стока ICR / МК-801-индуцированный дефицит	↑ преимпульсного ингибирования в комбинации с субэффективными дозами антипсихотиков	Мардеподект	[62]
	Крысы стока Sprague-Dawley / Фенциклдин-индуцированный дефицит	↑ преимпульсного ингибирования	Соединение 73, Соединение 77	[71]
Условнорефлекторная реакция активного избегания	Крысы стока Sprague-Dawley / МК-801-индуцированный дефицит	↑ преимпульсного ингибирования	Соединение 13a	[70]
			МК-8189	[67]
	Крысы стока Wistar	Подавляет реакцию избегания	MT-3014	[66]
			T-251	[58]
Изучение моторных реакций, вызванных введением апоморфина	Крысы стока Sprague-Dawley	Подавляет реакцию избегания	Lu AF33241	[83]
			МК-8189	[67]
	Крысы стока Wistar	Подавляет реакцию избегания	MR1916	[81]
			Соединение 13a	[70]
Реакции самовведения этанола	Мыши линии Swiss albino	↓ апоморфин-индуцированной вертикализации (обнюхивание и лазание)	THPP-1	[73]
	Крысы стока Wistar	↓ апоморфин-индуцированной агитации	Соединение 13a	[70]
	Крысы стока Wistar	↓ апоморфин-индуцированной стереотипии	JNJ-42314415, PQ-10, TP-10, Мардеподект	[36]
				[63]
Реакция условнорефлекторного предпочтения места	Крысы стока Wistar	↓ реакции самовведения этанола и сахараина без влияния на способность нажатия на педаль	TP-10	[85]
		Предпочтение места не отмечалось		
Тест вынужденного плавления	Мыши стока NMRI / Увеличение времени «пассивного» плавления, вызванное введением МК-801 (модель негативных симптомов при шизофрении)	↑ «активного» плавления у модельных животных	Мардеподект, WEB 3, WEB 6	[60]

Продолжение таблицы 4
Table 4 (continued)

Метод	Объект исследования / Модель	Фармакологический эффект	Наименование ингибитора ФДЭ10А	Источник литературы
Тест распознавания новых объектов	Крысы стока Long-Evans / МК-801-индуцированный дефицит	↑ времени изучения нового объекта	MT-3014	[81]
	Крысы стока Sprague-Dawley	↑ времени изучения нового объекта	MR1916	[81]
	Крысы стока Long-Evans		PDM-042	[82]
	Крысы стока Wistar / МК-801-индуцированный дефицит		T-773	[59]
	Крысы стока Long-Evans		T-251	[58]
	Капюшонные крысы Листера (сток) / субхроническое введение РСР (модель когнитивных нарушений)		Балиподект	[68]
	Крысы стока Wistar / МК-801-индуцированный дефицит (модель когнитивных нарушений)		SEP-39	[51]
	Крысы стока Wistar / сколопамин-индуцированный дефицит (модель когнитивных нарушений)		Lu AF33241	[83]
	Крысы стока Wistar	–	PQ-10	[86]
	Макаки-резус / кетамин-индуцированный дефицит (модель когнитивных нарушений)	↑ времени изучения нового объекта	THPP-1, МК-8189	[54, 73]
Тест поиска объекта		↑ относительного числа успешного нахождения объекта с первого раза	THPP-1	[73]
Тест на внимание «Пять отверстий»	Крысы стока Long-Evans	↑ числа успешных откликов ↑ числа пропусков ↓ числа преждевременных нажатий	МК-8189	[67]
Тест на переключаемость внимания	Крысы стока Sprague-Dawley	↑ когнитивной гибкости	Балиподект	[68]
Тест с горячей платформой	Крысы стока Wistar / пренатальная экспозиция вальпроевой кислотой (модель фетального вальпроевого синдрома)	↓ длительности латентного периода одергивания/облизывания лапы	Мардеподект	[87]
Оценка судорожной активности	Мыши линии R6/2 Tg / модель болезни Гентингтона	↓ числа судорог	Папаверин*	[65]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. Трактовка моделей нейробиофармакологических расстройств дана в соответствии с мнением авторов. СДВГ – синдром дефицита внимания с гиперактивностью; αMPT – α-метил-паритролин; DAT-KO крысы – крысы, нокаутированные по гену дофаминового транспортера; РСР – фенциклдин; МДП – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин; МДС – шкала Международного общества изучения двигательных расстройств; ДЕНС – шкала для оценки воздействия лекарственных средств на нервную систему; «-» – нет эффекта; ↑ – увеличение эффекта; ↓ – уменьшение эффекта.

* Папаверин – относительно селективный ингибитор ФДЭ10А, также обладающий значимой аффинностью и к другим ФДЭ.

Note. This is the authors' own rendering of neuropsychiatric disorder models. ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; αMPT, α-methyl-p-tyrosine; DAT-KO, dopamine transporter knockout rats; РСР, phencyclidine; МРТР, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; МДС, Movement Disorder Society; ДЕНС, Drug Effects on the Nervous System; -, no effect; ↑, increase; ↓, decrease.

* Papaverine is a relatively selective PDE10A inhibitor, albeit with significant affinity to other PDEs.

эффектов [77]. На МФТП-модели болезни Паркинсона у мышей действие ингибитора ФДЭ10А сопровождалось уменьшением выраженности моторных нарушений, в частности, увеличивалось время нахождения животного на стержне в тесте «вращающийся стержень» и снижалось время спуска в тесте на шесте [80].

На доклинических моделях болезни Гентингтона для снижения проявлений локомоторного дефицита у генетически модифицированных мышей с встроенным человеческим аномальным геном *HTT* (ген, кодирующий гентингтин) применяют ингибиторы ФДЭ10А, что сопровождается: увеличением двигательной активности животных в тесте «открытое поле» [72]; предотвращением развития моторных нарушений в тесте «вращающийся стержень» и тесте подвешивания за хвост [72, 79]; снижением частоты развития судорог у R6/2 мышей с низким порогом развития судорожной активности (триггером к развитию судорог выступало погружение животных в воду) [72].

В ряде публикаций также описаны прокогнитивные эффекты ингибиторов ФДЭ10А, проявляющиеся увеличением времени изучения нового объекта в тесте распознавания новых объектов у интактных животных и крыс, находящихся под действием психостимуляторов [51, 58, 59, 66, 68, 81–83]; увеличением шанса обнаружения объекта в тесте поиска объекта у макаков после введения кетамина [73]; увеличением числа успешных ответов в тесте для оценки внимания «Пять отверстий» (5-Choice-serial-reaction time task) у крыс [68]; увеличением когнитивной гибкости в тесте на переключаемость внимания (Set shifting) у крыс [87].

Несмотря на значительный объем данных об эффективности ингибиторов ФДЭ10А на различных моделях *in vivo*, в ходе последующей клинической разработки предпочтение было отдано лишь ограниченному числу показаний: болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона и шизофрения.

Клиническая разработка ингибиторов ФДЭ10А

ФДЭ10А является перспективной терапевтической мишенью (табл. 4) для разработки новых антипсихотиков, не вызывающих экстрапирамидных нарушений и других нежелательных эффектов, характерных для психоактивных веществ данной группы [88]. Разработкой этого класса соединений занимались более пятнадцати фармацевтических компаний, а на этап КИ были выведены более десяти молекул-кандидатов. Зарегистрированные за последнее время патенты свидетельствуют

о сохранении исследовательского интереса к ингибиторам ФДЭ10А (табл. 5).

Несмотря на убедительные результаты доклинических исследований, попытки трансляции ингибиторов ФДЭ10А в клиническую практику пока не увенчались успехом [89]. В частности, проверка клинической эффективности МР-10 (длительность терапии – 4 недели) у пациентов с шизофренией не выявила значимых улучшений течения заболевания при сравнении с плацебо [90]. Еще одно КИ эффектов МР-10 (длительность терапии – 12 недель) было остановлено по причине малой вероятности достижения эффективности [91]. Японская фармацевтическая компания Takeda при испытании другого ингибитора ФДЭ10А, ТАК-063, также не смогла достичь первичных конечных точек при оценке антипсихотического потенциала изучаемой молекулы у целевой популяции [92], а компания H. Lundbeck A/S приостановила разработку собственного соединения данного класса (Lu AF11167) по причине недостижения эффективности в коррекции негативных симптомов шизофрении у пациентов в КИ II фазы (код КИ на clinicaltrials.gov: NCT03793712).

Единственным успешным КИ на 2024 г. остается исследование, проведенное компанией Merck&Co [93]. В рандомизированном многоцентровом двойном слепом КИ IIa фазы на пациентах с острой шизофренией тестировали действие ингибитора ФДЭ10А МК-8189 (12 мг один раз в сутки). Пациенты в контрольных группах получали плацебо или антипсихотик 2-го поколения рисперидон. Установлено, что прием МК-8189 в течение четырех недель сопровождался улучшением симптоматики (общая оценка по шкале PANSS), достигавшим уровня статистической значимости при анализе выраженности отдельных позитивных симптомов. Важно отметить, что у пациентов, получавших МК-8189, не увеличивалась масса тела (в отличие от группы позитивного контроля). Также отмечена малая выраженность экстрапирамидных нарушений, которые к тому же носили временный характер.

Клинические данные эффективности ингибиторов ФДЭ10А в рамках других показаний не оправдали ожиданий. Фармацевтической компанией Pfizer было проведено исследование II фазы в отношении применения МР-10 (длительность курса – 26 недель) у пациентов с болезнью Гентингтона для снижения выраженности симптомов заболевания, в рамках которого не было получено убедительных доказательств эффективности соединения [94].

Таблица 5. Патенты, относящиеся к изучению ингибиторов фосфодиэстеразы типа 10А

Table 5. Patents relevant to studying phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors⁴

Номер патента	Год	Патентодержатель	Описание
WO 2024/206200 A1	2024	Dinunzio James C, Harris David, Kumar Maria Sharlini, Pollitt Michael John, Radojevic Jovana, Terife Graciela	Таблетированные формы с контролируемым высвобождением 2-метил-N-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(((1S,2S)-2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метокси)пиримидин-4-амин (соединение А) и их применение при лечении шизофрении и других психиатрических расстройств с улучшенным профилем переносимости
WO 2022/162193 A1	2022	Garibaldi George	Способы лечения расстройства беглости речи у детей ингибиторами ФДЭ10А
CN 118255747 A	2024	Guo Lei, Huang Hongzhe, Yuan Han, Wu Jiafei, Yang Yi, Yang Dongjing	Производное пиразола, характеризующееся более высокой селективностью и периодом полувыведения
JP 2024112854 A	2024	Mahindra Makhija	Ингибитор ФДЭ10А 1-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)пиридазин-4(1Н) и его соль для терапии расстройств аутистического спектра
WO 2022/060978 A1	2022	During Matthew	Лечение дискинезии, вызванной леводопой, эпизодов «выключения», связанных с болезнью Паркинсона, и психоза при болезни Паркинсона с помощью ингибитора ФДЭ10А, например, 1-[2-фтор-4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]-5-метокси-3-(1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-пиридазин-4(1Н)-она
KR 20210148533 A	2021	Park Se Jin, Park Hyeon Bae, Kim So Yeon, Han Sang Deok, Lee Eun Seok, Kim Kyeong Min	Соединение для профилактики, облегчения или лечения когнитивных нарушений или психических заболеваний, содержащее экстракт <i>Dracocephalum moldavica</i> в качестве активного компонента

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Описанная череда неудач в КИ может быть связана с недостаточной степенью изученности ряда вопросов.

1. Функция стриарных ФДЭ в норме и патологии. Например, повышение экспрессии ФДЭ10А у пациентов с болезнью Гентингтона может быть не частью патогенетического процесса, а компенсаторным ответом на его развитие.
2. Эффекты долговременного фармакологического ингибирования ФДЭ10А. Основные результаты доклинических исследований, на основании которых строились предположения о потенциальной активности ингибиторов ФДЭ10А, были получены в экспериментах с однократным применением соединений. Однако ко многим фармакологически активным веществам может развиваться толерантность. В соответствии с данными, полученными в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, десятидневное введение мардеподекта и гемлаподекта сопровождается снижением их активирующего действия на двигательную активность крыс, находящихся под действием тетрабеназина [76]. Молекулярные механизмы этой толерантности пока неизвестны, но можно предположить, что они могут быть связаны с компенсаторным повышением экспрессии

других изоформ ФДЭ (например, ФДЭ1В) в D1-экспрессирующих MSNs. Косвенным доказательством возможности такого механизма служат результаты изучения экспрессии различных вариантов ФДЭ в стриатуме у мышей, нокаутных по гену, кодирующему ФДЭ1В. В данном исследовании продемонстрировано повышение уровня мРНК ФДЭ10А у животных-нокаут [95].

3. Рецепторные профили MSNs и система передачи информации внутри этих нейронов. ФДЭ10А является биспецифичным ферментом и способна катализировать распад не только цАМФ, но и цГМФ. Акцент на первый циклический нуклеотид, вероятно, объясняется повышенным вниманием исследователей к дофаминовым рецепторам, работающим через цАМФ-сигнальный каскад.

4. Особенности работы и взаимодействия «прямого» и «непрямого» кортико-стриато-таламо-кортикальных путей на системном уровне. Хорошей иллюстрацией может служить функциональный D1-агонизм ингибиторов ФДЭ10А, который проявляется исключительно в условиях гиподофаминергии (например, под действием тетрабеназина) или блокады D2-рецепторов к дофамину (например, под действием галоперидола).

⁴ Перевод таблицы 5 на английский язык размещен на сайте журнала / See the English version at <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа данных литературы о доклиническом и клиническом применении ингибиторов фосфодиэстеразы типа 10A показано, что благодаря почти селективному расположению в MSNs полосатого тела, ФДЭ10А — перспективная фармакологическая мишень для разработки новых препаратов с минимальным количеством нежелательных эффектов для лечения ряда нейropsychических патологий, включая шизофрению, болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона. Выявлены основные

причины затруднений, которые могут возникать при переносе результатов доклинических исследований на этап клинических исследований селективных ингибиторов ФДЭ10А.

Представляется необходимым более детальное изучение механизма действия ФДЭ, активности MSNs и кортико-стриато-таламо-кортикальных путей. Заполнение имеющихся информационных лакун на всех уровнях изучения (субклеточном, клеточном и системном) создаст условия для дальнейшей разработки ингибиторов ФДЭ10А.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maurice DH, Ke H, Ahmad F, Wang Y, Chung J, Manganiello VC. Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(4):290–314. <https://doi.org/10.1038/nrd4228>
2. Komatsu H, Fukuchi M, Habata Y. Potential utility of biased GPCR signaling for treatment of psychiatric disorders. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3207. <https://doi.org/10.3390/IJMS20133207>
3. Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: Essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:481–511. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.76.060305.150444>
4. Omori K, Kotera J. Overview of PDEs and their regulation. *Circ Res.* 2007;100(3):309–27. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000256354.95791.F1>
5. Michibata H, Yanaka N, Kanoh Y, Okumura K, Omori K. Human Ca²⁺/calmodulin-dependent phosphodiesterase PDE1A: Novel splice variants, their specific expression, genomic organization, and chromosomal localization. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1517(2):278–87. [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(00\)00293-1](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(00)00293-1)
6. Fidock M, Miller M, Lanfear J. Isolation and differential tissue distribution of two human cDNAs encoding PDE1 splice variants. *Cell Signal.* 2002;14(1):53–60. [https://doi.org/10.1016/S0898-6568\(01\)00207-8](https://doi.org/10.1016/S0898-6568(01)00207-8)
7. Rosman GJ, Martins TJ, Sonnenburg WK, Beavo JA, Ferguson K, Loughney K. Isolation and characterization of human cDNAs encoding a cGMP-stimulated 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Gene.* 1997;191(1):89–95. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(97\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(97)00046-2)
8. Degerman E, Belfrage P, Manganiello VC. Structure, localization, and regulation of cGMP-inhibited phosphodiesterase (PDE3). *J Biol Chem.* 1997;272(11):6823–6. <https://doi.org/10.1074/JBC.272.11.6823>
9. Wallace DA, Johnston LA, Huston E, MacMaster D, Houslay TM, Cheung YF, et al. Identification and characterization of PDE4A11, a novel, widely expressed long isoform encoded by the human PDE4A cAMP phosphodiesterase gene. *Mol Pharmacol.* 2005;67(6):1920–34. <https://doi.org/10.1124/MOL.104.009423>
10. Lin CS, Lau A, Tu R, Lue TF. Expression of three isoforms of cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5) in human penile cavernosum. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;268(2):628–35. <https://doi.org/10.1006/BBRC.2000.2187>
11. Cote RH. Characteristics of photoreceptor PDE (PDE6): Similarities and differences to PDE5. *Int J Impot Res.* 2004;16 Suppl 1:S28–33. <https://doi.org/10.1038/SJ.IJIR.3901212>
12. Glavas NA, Ostenson C, Schaefer JB, Vasta V, Beavo JA. T cell activation up-regulates cyclic nucleotide phosphodiesterases 8A1 and 7A3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(11):6319–24. <https://doi.org/10.1073/PNAS.101131098>
13. Fisher DA, Smith JF, Pillar JS, St. Denis SH, Cheng JB. Isolation and characterization of PDE8A, a novel human cAMP-specific phosphodiesterase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;246(3):570–7. <https://doi.org/10.1006/BBRC.1998.8684>
14. Fisher DA, Smith JF, Pillar JS, St. Denis SH, Cheng JB. Isolation and characterization of PDE9A, a novel human cGMP-specific phosphodiesterase. *J Biol Chem.* 1998;273(25):15559–64. <https://doi.org/10.1074/JBC.273.25.15559>
15. Fujishige K, Kotera J, Michibata H, Yuasa K, Takebayashi SI, Okumura K, et al. Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and GMP (PDE10A). *J Biol Chem.* 1999;274(26):18438–45. <https://doi.org/10.1074/JBC.274.26.18438>
16. Yuasa K, Kanoh Y, Okumura K, Omori K. Genomic organization of the human phosphodiesterase PDE11A gene. Evolutionary relatedness with other PDEs containing GAF domains. *Eur J Biochem.* 2001;268(1):168–78. <https://doi.org/10.1046/J.1432-1327.2001.01866.X>
17. Andersson KE. PDE5 inhibitors — pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. *Br J Pharmacol.* 2018;175(13):2554–65. <https://doi.org/10.1111/BPH.14205>
18. Phillips JE. Inhaled phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors for inflammatory respiratory diseases. *Front Pharmacol.* 2020;11:259. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.00259>
19. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: Two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374(9691):685–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61255-1)
20. Crocetti L, Floresta G, Cilibrizzi A, Giovannoni MP. An overview of PDE4 inhibitors in clinical trials: 2010 to early 2022. *Molecules.* 2022;27(15):4964. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27154964>
21. Beavo J, Francis S, Houslay M, eds. *Cyclic nucleotide phosphodiesterases in health and disease*. Boca Raton: CRC Press; 2007. <https://doi.org/10.1201/9781420020847>
22. Fujishige K, Kotera J, Omori K. Striatum- and testis-specific phosphodiesterase PDE10A isolation and characterization of a rat PDE10A. *Eur J Biochem.* 1999;266(3):1118–27. <https://doi.org/10.1046/J.1432-1327.1999.00963.X>
23. Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K. Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes cAMP and cGMP. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;261(3):551–7. <https://doi.org/10.1006/BBRC.1999.1013>
24. Zagorska A, Partyka A, Bucki A, Gawalskax A, Czopek A, Pawlowski M. Phosphodiesterase 10 inhibitors — novel perspectives for psychiatric and neurodegenerative drug discovery. *Curr Med Chem.* 2018;25(29):3455–81. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180309110629>
25. Macmullen CM, Vick K, Pacifico R, Fallahi-Sichani M, Davis RL. Novel, primate-specific PDE10A isoform highlights gene expression complexity in human striatum with implications on the molecular pathology of bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2016;6(2):e742. <https://doi.org/10.1038/TP.2016.3>
26. Macmullen CM, Fallahi M, Davis RL. Novel PDE10A transcript diversity in the human striatum: Insights into gene complexity, conservation and regulation. *Gene.* 2017;606:17–24. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2016.12.033>

27. Jankowska A, Świerczek A, Wyska E, Gawalska A, Bucki A, Pawłowski M, et al. Advances in discovery of PDE10A inhibitors for CNS-related disorders. Part 1: Overview of the chemical and biological research. *Curr Drug Targets*. 2019;20(1):122–43. <https://doi.org/10.2174/1389450119666180808105056>
28. Fujishige K, Kotera J, Yuasa K, Omori K. The human phosphodiesterase PDE10A gene genomic organization and evolutionary relatedness with other PDEs containing GAF domains. *Eur J Biochem*. 2000;267(19):5943–51. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01661.x>
29. Seeger TF, Bartlett B, Coskran TM, Culp JS, James LC, Krull DL, et al. Immunohistochemical localization of PDE10A in the rat brain. *Brain Res*. 2003;985(2):113–26. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02754-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02754-9)
30. Kawaguchi Y. Neostriatal cell subtypes and their functional roles. *Neurosci Res*. 1997;27(1):1–8. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(96\)01134-0](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(96)01134-0)
31. Nishi A, Kuroiwa M, Miller DB, O'Callaghan JP, Bateup HS, Shuto T, et al. Distinct roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of cAMP/PKA signaling in the striatum. *J Neurosci*. 2008;28(42):10460–71. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2518-08.2008>
32. Polli JW, Kincaid RL. Expression of a calmodulin-dependent phosphodiesterase isoform (PDE1B1) correlates with brain regions having extensive dopaminergic innervation. *J Neurosci*. 1994;14(3 Pt 1):1251–61. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-03-01251.1994>
33. Schülke JP, Brandon NJ. Current understanding of PDE10A in the modulation of basal ganglia circuitry. *Adv Neurobiol*. 2017;17:15–43. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58811-7_2
34. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. *Nat Neurosci*. 2014;17(8):1022–30. <https://doi.org/10.1038/NN.3743>
35. Suzuki K, Harada A, Suzuki H, Miyamoto M, Kimura H. TAK-063, a PDE10A inhibitor with balanced activation of direct and indirect pathways, provides potent antipsychotic-like effects in multiple paradigms. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(9):2252–62. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.20>
36. Megens AHP, Hendrickx HMR, Mahieu MMA, Wellens ALY, de Boer P, Vanhoof G. PDE10A inhibitors stimulate or suppress motor behavior dependent on the relative activation state of the direct and indirect striatal output pathways. *Pharmacol Res Perspect*. 2014;2(4):e00057. <https://doi.org/10.1002/PRP2.57>
37. Niccolini F, Haider S, Reis Marques T, Muhlert N, Tziortzi AC, Searle GE, et al. Altered PDE10A expression detectable early before symptomatic onset in Huntington's disease. *Brain*. 2015;138(Pt 10):3016–29. <https://doi.org/10.1093/brain/awv214>
38. Höfgen N, Stange H, Schindler R, Lankau HJ, Grunwald C, Langen B, et al. Discovery of imidazo[1,5-a]pyrido[3,2-e]pyrazines as a new class of phosphodiesterase 10A inhibitors. *J Med Chem*. 2010;53(11):4399–411. <https://doi.org/10.1021/JM1002793>
39. Chappie TA, Helal CJ, Hou X. Current landscape of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibition. *J Med Chem*. 2012;55(17):7299–331. <https://doi.org/10.1021/JM3004976>
40. Bauer U, Giordanetto F, Bauer M, O'Mahony G, Johanson KE, Knecht W, et al. Discovery of 4-hydroxy-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile derivatives as novel PDE10A inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22(5):1944–8. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.046>
41. Das S, Harde RL, Shelke DE, Khairatkar-Joshi N, Bajpai M, Saparya RS, et al. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel polycyclic heteroarene ethers as PDE10A inhibitors: Part I. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(9):2073–8. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.03.054>
42. Kunitomo J, Yoshikawa M, Fushimi M, Kawada A, Quinn JF, Oki H, et al. Discovery of 1-[2-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-methoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-one (TAK-063), a highly potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor. *J Med Chem*. 2014;57(22):9627–43. <https://doi.org/10.1021/JM5013648>
43. Suzuki K, Harada A, Shiraishi E, Kimura H. *In vivo* pharmacological characterization of TAK-063, a potent and selective phosphodiesterase 10A inhibitor with antipsychotic-like activity in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;352(3):471–9. <https://doi.org/10.1124/JPET.114.218552>
44. Hu E, Chen N, Bourbeau MP, Harrington PE, Biswas K, Kunz RK, et al. Discovery of clinical candidate 1-(4-(3-(4-(1H-benzod[imidazole-2-carbonyl)phenoxy]pyrazin-2-yl)piperidin-1-yl)ethanone (AMG 579), a potent, selective, and efficacious inhibitor of phosphodiesterase 10A (PDE10A). *J Med Chem*. 2014;57(15):6632–41. <https://doi.org/10.1021/JM500713J>
45. Kehler J, Ritzen A, Langgård M, Petersen SL, Farah MM, Bundgaard C, et al. Triazoloquinazolines as a novel class of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(12):3738–42. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.04.067>
46. Wagner S, Scheunemann M, Dipper K, Egerland U, Hoefgen N, Steinbach J, et al. Development of highly potent phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors: Synthesis and *in vitro* evaluation of 1,8-dipyridinyl- and 1-pyridinyl-substituted imidazo[1,5-a]quinoxalines. *Eur J Med Chem*. 2016;107:97–108. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.028>
47. Arakawa K, Maehara S, Yuge N, Ishikawa M, Miyazaki Y, Naba H, et al. Pharmacological characterization of a novel potent, selective, and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor, PDM-042 [(E)-4-(2-(5,8-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)vinyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)morpholine] in rats: Potential for the treatment of schizophrenia. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(4):e00241. <https://doi.org/10.1002/PRP2.241>
48. Masilamani GJ, Uthayathas S, Koenig G, Leventhal L, Papa SM. Effects of a novel phosphodiesterase 10A inhibitor in non-human primates: A therapeutic approach for schizophrenia with improved side effect profile. *Neuropharmacology*. 2016;110(Pt A):449–57. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.012>
49. Raheem IT, Schreier JD, Fuerst J, Gantert L, Hostetler ED, Huszar S, et al. Discovery of pyrazolopyrimidine phosphodiesterase 10A inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(1):126–32. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.11.013>
50. Li YW, Seager MA, Wojcik T, Heman K, Molski TF, Fernandes A, et al. Biochemical and behavioral effects of PDE10A inhibitors: Relationship to target site occupancy. *Neuropharmacology*. 2016;102:121–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.037>
51. Jones PG, Hewitt MC, Campbell JE, Quinton MS, Engel S, Lew R, et al. Pharmacological evaluation of a novel phosphodiesterase 10A inhibitor in models of antipsychotic activity and cognition. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015;135:46–52. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.04.017>
52. Burdi DF, Campbell JE, Wang J, Zhao S, Zhong H, Wei J, et al. Evolution and synthesis of novel orally bioavailable inhibitors of PDE10A. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015;25(9):1864–8. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.03.050>
53. Hamaguchi W, Masuda N, Miyamoto S, Kikuchi S, Narazaki F, Shiina Y, et al. Addressing phototoxicity observed in a novel series of biaryl derivatives: Discovery of potent, selective and orally active phosphodiesterase 10A inhibitor ASP9436. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(13):3351–67. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.052>
54. Layton ME, Kern JC, Hartingh TJ, Shipe WD, Raheem I, Kandebo M, et al. Discovery of MK-8189, a highly potent and selective PDE10A inhibitor for the treatment of schizophrenia. *J Med Chem*. 2023;66(2):1157–71. <https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.2C01521>
55. Matloka M, Janowska S, Pankiewicz P, Kokhanovska S, Kos T, Hołuj M, et al. A PDE10A inhibitor CPL500036 is a novel agent modulating striatal function devoid of most neuroleptic side-effects. *Front Pharmacol*. 2022;13:999685. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.999685>
56. Camacho Gomez J, Castro Palomino Laria J. Pyrimidine derivatives as phosphodiesterase 10 inhibitors (PDE-10). Patent No. US9447095B2.

57. Koizumi Y, Tanaka Y, Matsumura T, Kadoh Y, Miyoshi H, Hongu M, et al. Discovery of a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivative (MT-3014) as a highly selective PDE10A inhibitor via core structure transformation from the stilbene moiety. *Bioorg Med Chem*. 2019;27(15):3440–50. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.06.021>
58. Takakuwa M, Watanabe Y, Tanaka K, Ishii T, Kagaya K, Taniguchi H, et al. Antipsychotic-like effects of a novel phosphodiesterase 10A inhibitor T-251 in rodents. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;185:172757. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172757>
59. Harada A, Kaushal N, Suzuki K, Nakatani A, Bobkov K, Vekich JA, et al. Balanced activation of striatal output pathways by faster off-rate PDE10A inhibitors elicits not only antipsychotic-like effects but also procognitive effects in rodents. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23(2):96–107. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz056>
60. Langen B, Dost R, Egerland U, Stange H, Hoefgen N. Effect of PDE10A inhibitors on MK-801-induced immobility in the forced swim test. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221(2):249–59. <https://doi.org/10.1007/S00213-011-2567-Y>
61. Devadiga SJ, Bharate SS. Recent developments in the management of Huntington's disease. *Bioorg Chem*. 2022;120:105642. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105642>
62. Suzuki K, Harada A, Suzuki H, Capuani C, Ugolini A, Corsi M, et al. Combined treatment with a selective PDE10A inhibitor TAK-063 and either haloperidol or olanzapine at subeffective doses produces potent antipsychotic-like effects without affecting plasma prolactin levels and cataleptic responses in rodents. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(1):e00372. <https://doi.org/10.1002/PRP2.372>
63. Megens AHP, Hendrickx HMR, Hens KA, Fonteyn I, Langlois X, Lenaerts I, et al. Pharmacology of JNJ-42314415, a centrally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor: A comparison of PDE10A inhibitors with D2 receptor blockers as potential antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(1):138–54. <https://doi.org/10.1124/JPET.113.211904>
64. Sharma N, Dhiman N, Golani LK, Sharma B. Papaverine ameliorates prenatal alcohol-induced experimental attention deficit hyperactivity disorder by regulating neuronal function, inflammation, and oxidative stress. *Int J Dev Neurosci*. 2021;81(1):71–81. <https://doi.org/10.1002/IDN.10076>
65. Luhach K, Kulkarni GT, Singh VP, Sharma B. Attenuation of neurobehavioural abnormalities by papaverine in prenatal valproic acid rat model of ASD. *Eur J Pharmacol*. 2021;890:173663. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173663>
66. Takakuwa M, Watanabe Y, Saijo T, Murata M, Anabuki J, Tezuka T, et al. Antipsychotic-like effects of a novel phosphodiesterase 10A inhibitor MT-3014 in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;196:172972. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172972>
67. Smith S, Toolan D, Kandebo M, Vardigan J, Raheem I, Layton ME, et al. Preclinical evaluation of MK-8189: A novel phosphodiesterase 10A inhibitor for the treatment of schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther*. 2025;392(1):100047. <https://doi.org/10.1124/JPET.124.002347>
68. Shiraishi E, Suzuki K, Harada A, Suzuki N, Kimura H. The phosphodiesterase 10A selective inhibitor TAK-063 improves cognitive functions associated with schizophrenia in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356(3):587–95. <https://doi.org/10.1124/JPET.115.230482>
69. Tomimatsu Y, Cash D, Suzuki M, Suzuki K, Bernanos M, Simmons C, et al. TAK-063, a phosphodiesterase 10A inhibitor, modulates neuronal activity in various brain regions in pHMRI and EEG studies with and without ketamine challenge. *Neuroscience*. 2016;339:180–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.10.006>
70. Das S, Shelke DE, Harde RL, Avhad VB, Khairatkar-Joshi N, Gullapalli S, et al. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel polycyclic heteroarene ethers as PDE10A inhibitors: Part II. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24:3238–42. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.028>
71. Chen L, Chen D, Tang L, Ren J, Chen J, Zhen X, et al. Design and optimization of purine derivatives as *in vivo* active PDE10A inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2017;25(13):3315–29. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.04.019>
72. Harada A, Suzuki K, Kimura H. TAK-063, a novel phosphodiesterase 10A inhibitor, protects from striatal neurodegeneration and ameliorates behavioral deficits in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360(1):75–83. <https://doi.org/10.1124/JPET.116.237388>
73. Smith SM, Uslaner JM, Cox CD, Huszar SL, Cannon CE, Vardigan JD, et al. The novel phosphodiesterase 10A inhibitor THPP-1 has antipsychotic-like effects in rat and improves cognition in rat and rhesus monkey. *Neuropharmacology*. 2013;64:215–23. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.013>
74. Vardigan JD, Lange HS, Tye SJ, Fox S V., Smith SM, Uslaner JM. Behavioral and qEEG effects of the PDE10A inhibitor THPP-1 in a novel rhesus model of antipsychotic activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(13):2441–50. <https://doi.org/10.1007/S00213-016-4290-1>
75. Sukhanov I, Dorotenko A, Fesenko Z, Savchenko A, Efimova EV, Mor MS, et al. Inhibition of PDE10A in a new rat model of severe dopamine depletion suggests new approach to non-dopamine Parkinson's disease therapy. *Biomolecules*. 2023;13(1):9. <https://doi.org/10.3390/Biom13010009>
76. Доротенко АР, Суханов ИМ, Савченко АА, Драволина ОА, Белозерцева ИВ. Толерантность к парадоксальному увеличению двигательной активности, вызванной ингибированием фосфодиэстеразы 10А, на модели гиподопаминергии. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2023;30(4):32–42. Dorotenko AR, Sukhanov IM, Savchenko AA, Dravolina OA, Belozertseva IV. Tolerance to paradoxical increase in motor activity caused by inhibition of phosphodiesterase 10a in a model of hypodopaminergic. *Scientific Notes of the Pavlov University*. 2023;30(4):32–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2023-30-4-32-42>
77. Beck G, Maehara S, Chang PL, Papa SM. A selective phosphodiesterase 10a inhibitor reduces L-dopa-induced dyskinesias in Parkinsonian monkeys. *Mov Disord*. 2018;33(5):805–14. <https://doi.org/10.1002/MDS.27341>
78. Bleickardt CJ, Kazdoba TM, Jones NT, Hunter JC, Hodgson RA. Antagonism of the adenosine A2A receptor attenuates Akathisia-like behavior induced with MP-10 or aripiprazole in a novel non-human primate model. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;118:36–45. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.10.030>
79. Giampà C, Laurenti D, Anzilotti S, Bernardi G, Menniti FS, Fusco FR. Inhibition of the striatal specific phosphodiesterase PDE10A ameliorates striatal and cortical pathology in R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS One*. 2010;5(10):e13417. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0013417>
80. Kim DY, Park JS, Leem YH, Park JE, Kim HS. The potent PDE10A inhibitor MP-10 (PF-2545920) suppresses microglial activation in LPS-induced neuroinflammation and MPTP-induced Parkinson's disease mouse models. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16(2):470–82. <https://doi.org/10.1007/S11481-020-09943-6>
81. Arakawa K, Maehara S. Combination of the phosphodiesterase 10A inhibitor, MR1916 with risperidone shows additive antipsychotic-like effects without affecting cognitive enhancement and cataleptic effects in rats. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2020;40(2):190–5. <https://doi.org/10.1002/NPR2.12108>
82. Arakawa K, Nakao K, Maehara S. Dopamine D₁ signaling involvement in the effects of the phosphodiesterase 10A inhibitor, PDM-042 on cognitive function and extrapyramidal side effect in rats. *Behavioural Brain Research*. 2017;317:204–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.043>
83. Redrobe JP, Rasmussen LK, Christoffersen CT, Bundgaard C, Jørgensen M. Characterisation of Lu AF33241: A novel, brain-penetrant, dual inhibitor of phosphodiesterase (PDE) 2A and PDE10A. *Eur J Pharmacol*. 2015;761:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.040>

84. Gentzel RC, Toolan D, Roberts R, Koser AJ, Kandebo M, Hershey J, et al. The PDE10A inhibitor MP-10 and haloperidol produce distinct gene expression profiles in the striatum and influence cataleptic behavior in rodents. *Neuropharmacology*. 2015;99:256–63. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.05.024>
85. Logrip ML, Vendruscolo LF, Schlosburg JE, Koob GF, Zorrilla EP. Phosphodiesterase 10A regulates alcohol and saccharin self-administration in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(7):1722–31. <https://doi.org/10.1038/NPP.2014.20>
86. Reneerkens OAH, Rutten K, Bollen E, Hage T, Blokland A, Steinbusch HWM, et al. Inhibition of phosphodiesterase type 2 or type 10 reverses object memory deficits induced by scopolamine or MK-801. *Behav Brain Res*. 2013;236(1):16–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.019>
87. Nikiforuk A, Potasiewicz A, Rafa D, Drescher K, Bepalov A, Popik P. The effects of PDE10 inhibition on attentional set-shifting do not depend on the activation of dopamine D₁ receptors. *Behav Pharmacol*. 2016;27(4):331–8. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000201>
88. Wilson L, Brandon N. Emerging biology of PDE10A. *Curr Pharm Des*. 2015;21(3):378–88. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140826114744>
89. Geerts H, Spiros A, Roberts P. Phosphodiesterase 10 inhibitors in clinical development for CNS disorders. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(6):553–60. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1268531>
90. Walling DP, Banerjee A, Dawra V, Boyer S, Schmidt CJ, Demartinis N. Phosphodiesterase 10A inhibitor monotherapy is not an effective treatment of acute schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(6):575–82. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001128>
91. Demartinis N, Lopez RN, Pickering EH, Schmidt CJ, Gertsik L, Walling DP, et al. A proof-of-concept study evaluating the phosphodiesterase 10A inhibitor PF-02545920 in the adjunctive treatment of suboptimally controlled symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(4):318–28. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001047>
92. Macek TA, McCue M, Dong X, Hanson E, Goldsmith P, Affinito J, et al. A phase 2, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-063 in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2019;204:289–94. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.08.028>
93. Mukai Y, Lupinacci R, Marder S, Snow-Adami L, Voss T, Smith SM, et al. Effects of PDE10A inhibitor MK-8189 in people with an acute episode of schizophrenia: A randomized proof-of-concept clinical trial. *Schizophr Res*. 2024;270:37–43. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.05.019>
94. Delnomdedieu M, Tan Y, Ogden A, Berger Z, Reilmann R. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II efficacy and safety study of the PDE10A inhibitor PF-02545920 in Huntington disease (AMARYLLIS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:A99–100. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-EHDN.266>
95. Hufgard JR, Williams MT, Skelton MR, Grubisha O, Ferreira FM, Sanger H, et al. Phosphodiesterase-1b (Pde1b) knockout mice are resistant to forced swim and tail suspension induced immobility and show upregulation of PDE10A. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(12):1803–13. <https://doi.org/10.1007/S00213-017-4587-8>

Дополнительная информация. Перевод таблиц 1, 3, 4, 5 на английский язык размещен на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.М. Суханов – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка заключения и утверждение окончательного варианта рукописи; А.Р. Доротенко, А.А. Савченко, М.А. Тур – сбор и анализ данных литературы по доклиническим исследованиям; Г.В. Искаревский – анализ данных литературы, подготовка рисунка и таблиц; А.С. Улитина – написание разделов рукописи о молекулярных механизмах действия фосфодиэстеразы.

Благодарности. Авторы глубоко признательны д-ру хим. наук Владимиру Владимировичу Шаройко за помощь в определении химических названий соединений.

Additional information. Tables 1, 3, 4, and 5 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723-table>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Ilya M. Sukhanov conceptualised the study, drafted the manuscript, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. Artem R. Dorotenko, Artem A. Savchenko, and Margarita A. Tur searched and analysed literature on preclinical studies. Grigori V. Iskarevskii analysed literature data and prepared the figure and tables. Anna S. Ulitina drafted the sections of the manuscript on the molecular mechanisms of phosphodiesterases.

Acknowledgements. The authors are deeply grateful to Vladimir V. Sharoyko, Dr. Sci. (Chem.), for assistance with the chemical nomenclature.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Доротенко Артем Романович / Artem R. Dorotenko

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1142-6325>

Суханов Илья Михайлович, д-р мед. наук / Ilya M. Sukhanov, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9251-9923>

Искаревский Григорий Вячеславович / Grigori V. Iskarevskii

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9985-0286>

Улитина Анна Сергеевна, канд. мед. наук / Anna S. Ulitina, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-1812>

Савченко Артем Алексеевич / Artem A. Savchenko

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5851-9102>

Тур Маргарита Алексеевна / Margarita A. Tur

Scopus: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57190949656>

Поступила 30.11.2024

После доработки 14.01.2025

Принята к публикации 11.02.2025

Online first 18.03.2025

Received 30 November 2024

Revised 14 January 2025

Accepted 11 February 2025

Online first 18 March 2025



М.В. Карлина 
В.М. Косман  
М.Н. Макарова 
В.Г. Макаров 

Применение подхода Quality-by-Design на лабораторном этапе фармацевтической разработки для лекарственной формы «таблетки»

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

✉ Косман Вера Михайловна; kosman.vm@doclinika.ru, info@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Проектирование качества (Quality-by-Design, QbD) – систематизированный подход к разработке, начинающийся с заранее сформулированных целей и делающий упор на понимание препарата и процесса, а также контроль процесса, основанный на строгих научных принципах и управлении рисками для качества, позволяющий получить продукт с заданными характеристиками и должными параметрами качества. На данный момент отсутствуют рекомендации по применению QbD к процессам разработки отдельных лекарственных форм.

ЦЕЛЬ. Оценить возможность выполнения работ с применением QbD на лабораторном этапе фармацевтической разработки для твердых лекарственных форм на примере таблеток для перорального применения и предложить их алгоритм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Нормативные документы Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation, ICH), Евразийской экономической комиссии, Государственная фармакопея Российской Федерации, научные публикации, руководства по фармацевтической разработке лекарственных препаратов, находящиеся в открытом доступе (в том числе по данным электронных баз PubMed, Web of Science, eLIBRARY.RU, Google Scholar) были проанализированы с применением общенаучных методов, включая сравнительный и логический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для формирования целевого профиля качества лекарственного препарата и выбора состава таблетки необходимо всестороннее изучение свойств активной фармацевтической субстанции, а также оценка ее совместимости со вспомогательными веществами. На лабораторном этапе фармацевтической разработки необходим предварительный выбор состава лекарственного препарата и его оптимизация с параллельной оценкой возможных рисков, что позволяет определить предварительные критические показатели качества, критические параметры процесса и критические параметры материалов. Предложен алгоритм использования QbD на лабораторном этапе фармацевтической разработки для лекарственной формы «таблетки».

ВЫВОДЫ. Внедрение на лабораторном этапе разработанного алгоритма работы, включающего элементы QbD, позволит повысить эффективность фармацевтической разработки в целом.

Ключевые слова: проектирование качества; целевой профиль качества; критические показатели качества; критические параметры материала; критические параметры процесса; лекарственная форма; таблетки; Quality-by-Design; фармацевтическая разработка; лабораторный этап; производство

Для цитирования: Карлина М.В., Косман В.М., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Применение подхода Quality-by-Design на лабораторном этапе фармацевтической разработки для лекарственной формы «таблетки». *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):168–178. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-168-178>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. М.Н. Макарова — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Marina V. Karlina 
Vera M. Kosman 
Marina N. Makarova 
Valery G. Makarov 

Application of the Quality-by-Design Approach at the Laboratory Stage of Tablet Development

Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement,
Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation

✉ Vera M. Kosman; kosman.vm@doclinika.ru, info@doclinika.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Quality by design (QbD) is a systematic approach to pharmaceutical development that begins with predefined objectives and emphasises product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management. The QbD approach facilitates the production of medicinal products with target characteristics and quality profiles. There are currently no specific guidelines for the application of QbD principles to the development of individual dosage forms.

AIM. This study aimed to evaluate the possibility of and propose an algorithm for using QbD at the laboratory stage of pharmaceutical development for solid dosage forms, with tablets as a case study.

MATERIALS AND METHODS. This study analysed publicly available regulatory documents, scientific publications, and guidelines on pharmaceutical development using general scientific methods, including comparative and logical analysis. The regulatory documents analysed included those issued by the International Council for Harmonisation (ICH), the Eurasian Economic Commission, and the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. The sources searched included electronic databases, such as PubMed, Web of Science, eLIBRARY.RU, and Google Scholar.

RESULTS. Developing the quality target product profile (QTPP) and composition of tablets requires a comprehensive study of the active substance, as well as an assessment of its compatibility with the excipients. At the laboratory stage of pharmaceutical development, it is necessary to select and optimise the medicinal product composition while assessing potential risks. This approach provides for the preliminary identification of critical quality attributes, critical process parameters, and critical material parameters. This article presents an algorithm for applying QbD to tablet formulations at the laboratory stage of pharmaceutical development.

CONCLUSIONS. When implemented at the laboratory stage, the proposed algorithm with QbD elements will improve the overall efficiency of pharmaceutical development.

Keywords: quality by design; quality target product profile; critical quality attributes; critical material parameters; critical process parameters; dosage form; tablets; pharmaceutical development; laboratory stage; production

For citation: Karlina M.V., Kosman V.M., Makarova M.N., Makarov V.G. Application of the Quality-by-Design approach at the laboratory stage of tablet development. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):168–178. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-168-178>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Marina N. Makarova has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка лекарственных средств представляет собой совокупность сложных технологических и наукоемких процессов, каждый из которых может потенциально влиять на качество конечного фармацевтического продукта. Неудовлетворительное качество продукта может быть обусловлено рядом факторов: вариабельностью исходных веществ – активных фармацевтических субстанций (АФС) и вспомогательных веществ (ВВ), особенностями технологии производства лекарственного препарата (ЛП), недостаточными знаниями о его характеристиках и процессе производства, необоснованным (ошибочным) выбором первичной упаковки, условий хранения и транспортировки ЛП и т.д. [1, 2]. Производство ЛП может сопровождаться сбоями, причины которых не всегда могут быть выяснены, в ряде случаев это происходит из-за недостаточного понимания протекания технологического процесса или того, как характеристики действующего вещества (ДВ) и (или) ВВ влияют на безопасность и эффективность препарата. Каждый сбой требует осознания приведших к нему причин, их устранения и повторного запуска производства, что приводит к снижению экономической эффективности, вариабельности от серии к серии любого параметра качества, предусмотренного нормативной документацией на ЛП, а также к снижению безопасности ЛП [3]. Учитывая вышеперечисленное, можно сделать вывод о том, что проблемы качества ЛП могут быть связаны с тем, как была проведена фармацевтическая разработка (ФР) на всех ее этапах начиная с лабораторного.

Современный систематический подход к ФР – проектирование качества (Quality-by-Design, QbD) исходит из посыла о том, что качество должно быть заложено в ЛП изначально и не может быть обеспечено только лишь тестированием конечного продукта на соответствие требованиям, утвержденным спецификацией [4]. Концепция QbD, разработанная J.M. Juran, впервые связала качество лекарственных средств с их разработкой и проведением ФР [5]. В 2002 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) внесло изменения в действующие нормы надлежащей производственной практики¹, и фармацевтическая

промышленность начала создавать более систематические научные и основанные на оценке рисков методы ФР [3, 6]. Современная модель разработки ЛП описана в руководствах Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation, ICH)², группа экспертов Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) рассматривает проект нового отраслевого норматива – руководства «Фармацевтическая разработка»³.

Подход QbD состоит в том, что ФР должна начинаться с формулирования целей, основываться на понимании технологического процесса получения ЛП, а также на мероприятиях контроля, основанных на научных принципах и управлении рисками для качества [7]. Применение QbD должно способствовать разработке высококачественного ЛП, снижать вариабельность технологического процесса, которая часто приводит к дефектам, браку и отзывам серий препарата с фармацевтического рынка, повышать производительность технологического процесса. Упомянутый подход позволяет управлять качеством ЛП на протяжении всего жизненного цикла, способствуя в целом повышению эффективности разработки и выпуска ЛП.

QbD включает в себя следующие ключевые элементы [7, 8]⁴:

1. Определение целевого профиля качества продукта (ЦПКП, quality target product profile, QTPP).
2. Определение критических показателей качества (КПК, critical quality attributes, CQA), критических параметров/характеристик материала (КПМ, critical material attributes, CMA) и критических параметров процесса (КПП, critical process parameters, CPP).
3. Проведение анализа рисков.
4. Определение проектного поля (пространства дизайна).
5. Определение стратегии контроля качества.

QbD может быть эффективно применен при разработке любых лекарственных форм (ЛФ), однако в регулирующих документах нет четко описанных алгоритмов, что конкретно для какой ЛФ и на каком этапе ФР должно быть выполнено. Критическими факторами, затрудняющими разработку ЛП на базе отечественных фармацевтических предприятий, являются недостаток

¹ [Pharmaceutical CGMPs for the 21st century – A risk-based approach. Final report](#). FDA; 2004.

² [ICH guideline Q8 \(R2\) on pharmaceutical development](#). EMA; 2017.

[ICH guideline Q9 \(R1\) on quality risk management](#). EMA; 2025.

³ Проект рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии «О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств».

⁴ [ICH guideline Q8 \(R2\) on pharmaceutical development](#). EMA; 2017.

собственных средств для финансирования проектов, недостаток квалифицированного персонала, высокая конкуренция со стороны зарубежных фармацевтических компаний, отсутствие методической документации, направленной на организацию и систематизацию процессов ФР [9]. Таким образом, актуальным становится изучение возможностей применения QbD и алгоритмизация применения данного подхода на разных этапах ФР.

Цель работы — оценить возможность выполнения работ с применением QbD на лабораторном этапе фармацевтической разработки твердых лекарственных форм на примере таблеток для перорального применения и предложить их алгоритм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования служили нормативные документы Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation, ICH), Евразийской экономической комиссии, Государственная фармакопея Российской Федерации, научные публикации, руководства по фармацевтической разработке лекарственных препаратов, находящиеся в открытом доступе (в том числе по данным электронных баз PubMed, Web of Science, eLIBRARY.RU, Google Scholar, период 2002–2024 гг., ключевые слова: таблетки, фармацевтическая разработка, QbD). Данные литературы были проанализированы с применением общенаучных методов, включая сравнительный и логический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таблетки для перорального применения являются одной из самых широко представленных ЛФ, находящихся в обращении на фармацевтическом рынке. По данным государственного реестра лекарственных средств в настоящее время (11.2024) в Российской Федерации зарегистрировано 6057 препаратов в ЛФ «таблетки»⁵. Таблетки — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая путем прессования порошков или гранул или другим подходящим способом, содержащая одно или несколько действующих веществ, с добавлением или без добавления вспомогательных веществ⁶.

Начиная разработку ЛП в ЛФ «таблетки» с использованием подхода QbD, необходимо разработать ЦПКП, который должен быть, по возможности, обоснован данными, полученными в ходе

изучения активной фармацевтической субстанции. К моменту формирования ЦПКП желательно, чтобы были получены данные о стабильности АФС в отделах желудочно-кишечного тракта и о способности всасываться, обеспечивая терапевтические концентрации в кровеносном русле. При отсутствии соответствующих данных требуется изучение этих аспектов в рамках преформуляционных исследований на лабораторном этапе ФР.

Приступая к ФР, важно учитывать, на какой стадии находится разработка АФС: достаточно ли изучены свойства субстанции (включая ее стабильность и сроки годности), доработана ли технология ее получения. Важно понимать, что при изменении технологии получения АФС может меняться состав примесей, что потенциально может повлиять на ее безопасность⁷, а также, в случае значимого изменения в технологии получения АФС, возможно, будет меняться и набор технологических стадий получения разрабатываемой ЛФ.

В целом ЦПКП отвечает на вопрос «какой препарат необходимо разработать», он обобщает характеристики ЛС, которые должны быть достигнуты для получения безопасного и эффективного препарата (табл. 1).

ЦПКП, созданный на ранних этапах разработки, обновляют/дополняют в ходе всех этапов ФР по мере накопления знаний о препарате, свойствах ДВ и ВВ; таким образом, этот документ аккумулирует знания, полученные на протяжении всего жизненного цикла препарата.

При формировании ЦПКП необходимо учитывать, что ЛФ «таблетки», в зависимости от свойств АФС, планируемой схемы приема препарата, может варьировать⁸:

- по технологическому признаку — таблетки без оболочки; таблетки, покрытые оболочкой;
- по типу высвобождения (скорость, место, тип) — таблетки с обычным высвобождением; с модифицированным высвобождением (продолжительным пульсирующим, ускоренным и отсроченным); кишечнорастворимые;
- по способу введения — таблетки для применения в полости рта (для рассасывания, жевательные, защечные, защечные мукоадгезивные, подъязычные, диспергируемые в полости рта, таблетки-лиофилизат); таблетки растворимые; таблетки диспергируемые шипучие.

⁵ <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx>

⁶ ОФС.1.4.1.0015 Таблетки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁷ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 № 26 «О Руководстве по разработке и производству активных фармацевтических субстанций».

⁸ ОФС.1.4.1.0015 Таблетки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Таблица 1. Определение целевого профиля качества продукта для лекарственной формы «таблетки»**Table 1.** Quality target product profile (QTPP) determination for tablets

Элемент ЦПКП <i>QTPP element</i>	Основания для выбора в случае разработки <i>Reasons for selection in development</i>
Дозировка <i>Dosage</i>	Данные ДКИ для действующего вещества (эффективные дозы, фармакокинетика, режим применения, популяция пациентов и др.) и требования фармацевтической эквивалентности оригинальному ЛП <i>Preclinical data for the active substance (effective doses, pharmacokinetics, dosing regimen, patient population, etc.) and requirements for pharmaceutical equivalence to the original medicinal product</i>
Путь введения <i>Route of administration</i>	Обусловлен ЛФ: пероральный или для применения в полости рта <i>Depends on the dosage form: oral use or use in the oral cavity</i>
Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Маркетинговые исследования, удобство приема, данные о стабильности АФС (если есть), предварительные данные о фармакокинетике АФС (если есть) и требования фармацевтической эквивалентности оригинальному ЛП <i>Market research, usability, active substance stability data (if any), preliminary active substance pharmacokinetics data (if any), and requirements for pharmaceutical equivalence to the original medicinal product</i>
Способ применения <i>Method of administration</i>	Предварительные данные ДКИ для действующего вещества, выбранная ЛФ и требования биоэквивалентности оригинальному ЛП <i>Preliminary preclinical data for the active substance, the dosage form selected, and requirements for bio-equivalence to the original medicinal product</i>
Параметры качества препарата <i>Medicinal product quality parameters</i>	Требования ОФС к планируемой к разработке ЛФ: описание, распадаемость, растворение, однородность массы, однородность дозирования, прочность на раздавливание, истираемость, микробиологическая чистота, количественное определение, примеси и характеристики АФС (дисперсность, потеря в массе при высушивании) и требования фармацевтической эквивалентности оригинальному ЛП <i>General Chapter requirements for the planned formulation development, including the description, disintegration, dissolution, uniformity of mass, uniformity of dosage units, resistance to crushing, friability, microbiological quality, assay, impurities; active substance characteristics (fineness of dispersion, loss on drying); and requirements for pharmaceutical equivalence to the original medicinal product</i>
Упаковка <i>Packaging</i>	Соответствие потребительским характеристикам, данные о стабильности АФС, полученные в стресс-тестах непосредственно АФС (если есть) и известные для оригинального ЛП <i>Compliance with consumer characteristics, active substance stability data from stress tests (if any) or stability data available for the original medicinal product</i>
Стабильность <i>Stability</i>	Ориентировочные сроки для подобных действующих веществ и ЛФ и аналогично оригинальному ЛП <i>Typical timelines for similar active substances, dosage forms, and the original medicinal product</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. АФС — активная фармацевтическая субстанция, ВВ — вспомогательные вещества, ЛП — лекарственный препарат, ЛФ — лекарственная форма, ОФС — общая фармакопейная статья, ЦПКП — целевой профиль качества препарата, ДКИ — доклинические исследования

В зависимости от того, какая именно таблетка будет разработана, состав ВВ и параметры качества препарата могут варьировать. Если при составлении ЦПКП исходной информации о ДВ было недостаточно, то на этапе преформуляционных исследований необходимо восполнить недостающие сведения для уточнения того, какая именно таблетка с точки зрения технологического признака и типа высвобождения будет разработана.

Важно охарактеризовать технологические свойства субстанции ДВ. В случае ЛФ «таблетки» — это размер и форма частиц, от которых во многом будет зависеть сыпучесть и прессуемость,

а также класс биофармацевтической классификационной системы (БКС), к которому относится исследуемая субстанция, так как от этого может зависеть выбор технологических приемов для создания ЛФ [10, 11] и, в конечном счете, биологическая доступность разрабатываемого препарата. Определение фракционного состава или распределения по размерам частиц порошков путем просеивания через сита описано в ОФС.1.4.2.0032⁹, определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света — в ОФС.1.4.2.0031¹⁰. На лабораторном этапе ФР, когда количество АФС может быть незначительным, размер частиц можно также определить с помощью микроскопии¹¹, при этом

⁹ ОФС.1.4.2.0032 Ситовой анализ. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁰ ОФС.1.4.2.0031 Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹¹ ОФС.1.2.1.0009 Оптическая микроскопия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

можно охарактеризовать их форму, что позволит спрогнозировать сыпучесть и прессуемость субстанции [12–16]. Способы оценки биофармацевтической растворимости, проникающей способности и стабильности действующего вещества в желудочно-кишечном тракте достаточно подробно изложены в нормативных документах ЕАЭС¹².

Данные о фармакокинетике и фармакодинамике ДВ, предполагаемой терапевтической схеме применения препарата позволяют на этапе формирования ЦПКП конкретизировать задачу: разработка какой таблетки требуется; например, быстрорастворимой, с обычным или модифицированным высвобождением.

Получение данных о стабильности ДВ в стресс-тестах дает информацию о возможном воздействии света, кислорода воздуха, температуры, влажности на субстанцию. Стресс-тесты также позволяют идентифицировать возможные продукты деградации ДВ, установить механизмы разложения ДВ, что дает понимание, какие соединения должны контролироваться в ЛФ, какой их уровень будет указывать на стабильность ЛФ и, следовательно, для каких веществ должны быть разработаны и валидированы соответствующие аналитические методики [17, 18]. Данная информация может оказаться полезной для организации целенаправленного поиска стабилизаторов, разработки оптимальной технологии ЛФ и для определения основных требований к первичной упаковке [19]. Выбор факторов воздействия, изучаемых в стресс-тестах, зависит от физико-химических свойств ДВ и разрабатываемой ЛФ. Для ЛФ «таблетки» при проведении стресс-тестов рационально оценить влияние температуры, влажности, окисления и фотолиза на ДВ. Проводить оценку гидролитического разложения в определенном диапазоне pH для ДВ при разработке данной ЛФ в большинстве случаев не требуется, так как данная информация в большей степени актуальна при разработке жидких лекарственных форм (раствор или суспензия).

С точки зрения требуемого объема данных о стабильности АФС для внесения в регистрационное досье необходимо руководствоваться

документом¹³, в котором рассмотрены следующие подходы:

- если субстанция описана в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств — членов ЕАЭС, Европейской фармакопее и полностью соответствует установленным в них критериям приемлемости, не требуется приводить данные о продуктах деградации, если они перечислены в разделах «Исследование на чистоту» и (или) «Раздел по примесям»;
- если фармацевтическая субстанция не описана в фармакопейных статьях Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств — членов ЕАЭС, Европейской фармакопее, возможны 2 варианта: при наличии необходимых данных, опубликованных в научной литературе, допускается представить их в качестве обоснования путей деградации; если необходимые данные в научной литературе не описаны (включая фармакопеи, включенные в перечень фармакопей, формируемый Всемирной организацией здравоохранения), необходимо провести стрессовые исследования. Результаты таких исследований будут входить в состав регистрационного досье ЛП.

Результаты уточнения ЦПКП и всесторонняя характеристика АФС являются основанием для выбора групп ВВ, вида первичной упаковки для разрабатываемой ЛФ, а также позволяют определить/предположить КПК¹⁴ препарата и КПМ¹⁵ для АФС и ВВ.

Набор КПК для разных ЛФ отличается. Для таблеток в качестве КПК на лабораторном этапе ФР, как правило, могут быть выбраны следующие показатели:

- количественное определение и примеси как показатели качества АФС, которые не должны меняться в течение всего срока годности ЛП;
- растворение или распадаемость, однородность дозирования, стабильность как показатели качества ЛФ [20].

КПМ должны быть в пределах приемлемых границ. Для гарантии желаемых свойств получаемой ЛФ определение этих границ начинают уже на лабораторном этапе ФР. Для таблеток КПМ определяют характеристики таблеточной

¹² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 12.04.2024 № 30 «О внесении изменений в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

¹³ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций».

¹⁴ КПК — физические, химические, биологические, микробиологические свойства, которые должны находиться в соответствующем диапазоне, чтобы обеспечить желаемое качество препарата.

¹⁵ КПМ — физические, химические, биологические или микробиологические характеристики входного материала (ДВ и ВВ).

массы (сыпучесть, прессуемость) и самой таблетки (прочность на раздавливание, распадаемость, растворение). В конечном итоге КПМ влияют на качество получаемого ЛП и ложатся в основу спецификаций на АФС и ВВ, которые должны быть окончательно сформированы на выпускающем ЛП предприятии [21]. В сумме корректно выбранные и обоснованные КПК и КПМ должны обеспечить эффективность разрабатываемого ЛП. Таким образом, уже на данном этапе закладываются элементы будущей стратегии контроля препарата.

Выбор ВВ для создания ЛФ является важной частью преформуляционных исследований лабораторного этапа ФР [22]. Изучение совместимости ДВ и ВВ необходимо, так как ВВ могут взаимодействовать с ЛВ, оказывая влияние на стабильность разрабатываемой ЛФ, биологическую доступность и безопасность ЛП [23–25]. Данные, обосновывающие выбор ВВ, особенно в отношении их функциональных характеристик и содержания, а также данные совместимости АФС и ВВ требуются для внесения в регистрационное досье в составе модуля 3 «Качество»¹⁶.

В случае твердых ЛФ наиболее часто используемый метод изучения совместимости — совместное нагревание (температура от 40 до 70 °С в зависимости от свойств веществ и предполагаемых технологических стадий получения ЛФ в условиях контролируемой влажности), как правило, в соотношении 1:1. Для уточнения данных изучают смеси с потенциально несовместимыми ВВ и ДВ в соотношениях, соответствующих их планируемому содержанию в ЛФ [26]¹⁷. Исследования совместимости АФС и ВВ рационально проводить уже на этапе лабораторной ФР, так как эти исследования помогают определить, какие именно ВВ будут введены в состав ЛФ, какие торговые марки для каждого ВВ могут быть использованы, а также закладывают основу для выбора КПМ (например, размер частиц).

Необходимо отметить, что КПМ может быть характеристикой, которая не указана в фармакопее или спецификации поставщика для ВВ и относится к конечному ЛП, а не к ВВ. Одна и та же характеристика ВВ для разных ЛП может быть критична для одного ЛП и не критична для другого ЛП. КПМ не является эквивалентом КПК. Примером вышесказанного может служить такой параметр, как размер частиц: для твердых ЛФ, в частности для таблеток, распределение частиц по размерам становится

КПМ в ряде случаев, если на этапе ФР установлено, что необходимы строгие ограничения в дополнение к спецификациям поставщика для контроля качества готовой продукции, тогда как размер частиц исходной субстанции для ЛФ «раствор» не будет иметь значения.

КПП — параметр процесса, вариабельность которого оказывает влияние на критическую характеристику качества и поэтому подлежащий мониторингу или контролю, чтобы обеспечить желаемое качество на выходе процесса. Изменчивость КПП непосредственно влияет на КПК [27] и во многом зависит от оборудования, используемого в технологическом процессе, поэтому окончательный набор КПП рационально определять на завершающем этапе ФР, перед валидацией производственного процесса и подачей заявки на регистрацию. Не все параметры технологического процесса имеют одинаковое влияние на КПК, поэтому важно контролировать и изучать именно КПП, поскольку они будут иметь наибольшее влияние на безопасность и эффективность ЛС [28]. В зависимости от выбранной технологии КПП для таблеток могут быть разными [29–31]:

- прямое прессование: для стадии смешивания компонентов — скорость и длительность перемешивания, стадии таблетирования — скорость таблетирования, давление прессования;
- сухая грануляция: для стадии смешивания компонентов — скорость и длительность перемешивания, стадии компактирования — давление прессования, скорость получения брикетов, стадии таблетирования — скорость таблетирования, давление прессования;
- влажная грануляция — скорость подачи раствора для грануляции, скорость и длительность гранулирования, для стадии сушки гранулята — длительность сушки и температура, стадии опудривания полупродукта — длительность опудривания, стадии таблетирования — скорость таблетирования, давление прессования;
- приготовление пленочного покрытия — скорость и длительность перемешивания, температурный режим;
- покрытие таблеток оболочкой — температурный режим, рабочая температура в барабане, время разогрева барабана, температура воздуха на входе/выходе, скорость вращения регулятора подачи раствора, объемный расход раствора (распыл).

¹⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁷ [Quality by design for ANDAs: An example for immediate-release dosage forms.](#)

На лабораторном этапе ФР проводят выбор предварительного состава, получая прототипы будущего ЛП с различным содержанием ВВ, варьируя КПК и, если необходимо, используя разные технологии, проводят предварительный выбор КПК. Выбрав предварительный состав, проводят его оптимизацию с использованием методов математического планирования, что позволяет выбрать оптимальный состав ВВ. В качестве критериев оптимизации для таблетки, как правило, выбирают показатели, характеризующие ЛФ: прочность на раздавливание, распадаемость, растворение [32].

Уже на этапе лабораторной ФР ЛП необходимо проводить оценку рисков, которая может помочь выявить, какие характеристики материалов и параметры технологического процесса потенциально влияют на КПК ЛП, и ранжировать их [30].

Если в качестве источника риска рассматривать АФС, факторами риска могут стать такие параметры, как размер частиц, влажность, полиморфизм, остаточные растворители, которые, в свою очередь, могут оказывать значительное воздействие на растворимость АФС, ее стабильность. Технология получения АФС будет во многом определять спектр примесей, которые необходимо контролировать в субстанции и, как следствие, в ЛФ.

Источником риска могут выступать ВВ, включенные в состав таблетки, технология получения которых у разных производителей может отличаться и поэтому являться источником рисков. К факторам риска для ВВ можно отнести размер частиц субстанции, ее насыпную плотность, которые будут влиять на такие КПК, как однородность дозирования и количественное определение.

Источники рисков технологического процесса получения таблеток определены используемым в лаборатории оборудованием, их рационально рассматривать постадийно:

- при смешивании компонентов факторами риска на лабораторном этапе ФР, как правило, становятся скорость и длительность перемешивания, которые в сумме с размером частиц АФС и ВВ оказывают влияние на такие КПК, как однородность дозирования, количественное определение;
- при использовании технологии влажной грануляции факторами риска являются связующие вещества (выбор конкретного связующего вещества и его количества для включения в состав увлажняющего агента), а также скорость добавления увлажняющего агента. Эти

факторы определяют такие КПК, как размер и прочность гранул, возможная гидролитическая деструкция, сыпучесть и прессуемость гранул, время распадаемости таблетки, однородность дозирования, растворение, слипание частиц;

- для сухой грануляции факторами риска являются скорость смешивания и размер сита для гранулирования, КПК — гранулометрический состав, растворение, однородность дозирования, прочность таблетки на раздавливание;
- основными факторами риска на стадии прессования таблетки являются давление и скорость прессования, скорость подачи массы для таблетирования, ее гранулометрический состав, которые во многом определяют такие КПК, как внешний вид, прочность таблеток на раздавливание, растворение, время распадаемости и однородность дозирования;
- для этапа покрытия таблеток оболочкой факторами риска обычно выступают скорость нанесения покрытия, температура, скорость вращения барабана, которые обуславливают внешний вид таблетки, растворение и распадаемость.

Позже, по мере накопления знаний о ЛП и переходе к промышленным этапам ФР, оценка рисков должна быть повторена. Управление рисками подробно описано в руководстве ICH¹⁸.

Зависимости между характеристиками ВВ и АФС, параметрами процесса получения и КПК, установленные на лабораторном этапе ФР, ложатся в основу будущего проектного поля препарата и стратегии контроля, которые окончательно формируются уже на более поздних этапах ФР, проводимых на производстве.

Резюмируя возможности применения QbD на лабораторном этапе ФР, можно предложить следующий алгоритм действий применительно к ЛФ «таблетки» (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обеспечение качества лекарственного препарата в форме «таблетки» требует тщательного продуманного подхода с применением элементов QbD уже на лабораторном этапе фармацевтической разработки. Для формирования целевого профиля качества препарата и выбора состава таблетки необходимо всестороннее изучение свойств активной фармацевтической субстанции, а также оценка ее совместимости со вспомогательными веществами.

¹⁸ ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management. EMA; 2025.

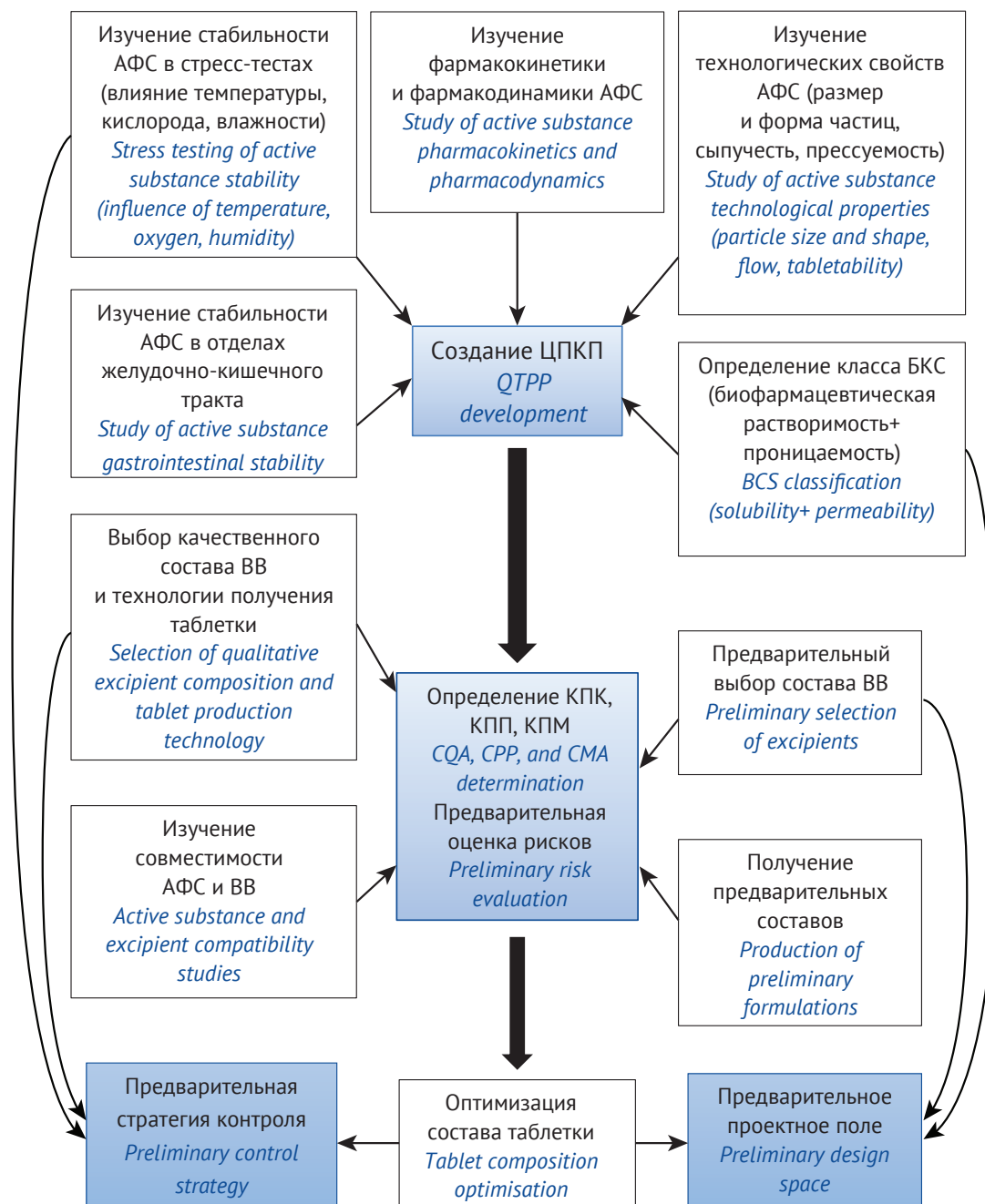


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Алгоритм применения подхода Quality-by-Design на лабораторном этапе фармацевтической разработки лекарственной формы «таблетки». АФС – активная фармацевтическая субстанция; БКС – биофармацевтическая классификация; ВВ – вспомогательные вещества; КПК – критические показатели качества; КПП – критические показатели процесса; КПМ – критические параметры материалов; ЦПКП – целевой профиль качества препарата

Fig. 1. Algorithm for Quality-by-Design approach application at the laboratory stage of tablet development. BCS, Biopharmaceutics Classification System; CQA, critical quality attribute; CPP, critical process parameter; CMA, critical material attribute; QTPP, quality target product profile

На лабораторном этапе фармацевтической разработки необходим предварительный выбор состава препарата и его оптимизация с параллельной оценкой возможных рисков, что позволяет определить предварительные критические показатели качества, критические

параметры процесса и критические параметры материалов. Повышения эффективности и успешности фармацевтической разработки в целом можно достигнуть, внедрив алгоритм работы, включающий элементы QbD, уже на лабораторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гильдеева ГН, Белостоцкий АВ. Концепция Quality-by-Design как ключевой элемент в обеспечении качества лекарственных препаратов. *Ремедиум*. 2017;(3):54–8. Gildeeva GN, Belostotsky AV Quality-by-Design concept as the key element in ensuring the quality of drugs. *Remedium*. 2017;(3):54–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-3-54-58>
2. Kapadia R, Shevalkar G, Das U, Singhai V, Bari D, Pardeshi CV. Introduction to Quality by Design. In: Jain NK, Bajwa N, eds. *Introduction to Quality by Design (QbD)*. Springer Singapore; 2024. https://doi.org/10.1007/978-981-99-8034-5_1
3. Divya M, Veeresh Babu P. QbD: A new horizon in pharmaceutical product development. *Int J Pharm Pharm Res*. 2023;26(4):286–301.
4. Mohurle SM, Asnani AJ, Chaple DR, Kurian JK, Bais AG. Quality by Design (QbD): An emerging trend in improving quality & development of pharmaceuticals. *Saudi J Med Pharm Sci*. 2019;5(12):1132–8. <https://doi.org/10.36348/sjmps.2019.v05i12.019>
5. Juran JM. *Juran on quality by design: The new steps for planning quality into goods and services*. Free Press; 1992
6. Darkunde SL. A review on quality by design. *Int J Pharm Chem Anal*. 2018;5(1):1–6. <https://doi.org/10.18231/2394-2797.2018.0001>
7. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, Woodcock J. Understanding pharmaceutical quality by design. *AAPS J*. 2014;16(4):771–83. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
8. Gandhi A, Roy C. Quality by Design (QbD) in pharmaceutical industry: Tools, perspectives and challenges. *Pharma-Tutor*. 2016;4(11):12–20.
9. Рожнова СА, Цыпкина АВ. Анализ возможности применения принципа QbD к процессу разработки лекарственных средств на отечественных фармацевтических предприятиях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(4):20–6. Rozhnova SA, Tsykina AV. Comparative analysis of the QbD approach in the pharmaceutical industry. *Drug Development & Registration*. 2019;8(4):20–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-4-20-26>
10. Демина НБ. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):56–60. Demina NB. Biopharmaceutical classification system as a tool for the development of drug formulations and their designs. *Drug Development & Registration*. 2017;(2):56–60 (In Russ.). EDN: [UQBIHQ](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-4-20-26)
11. Samineni R, Chimakurthy J, Konidala S. Emerging role of biopharmaceutical classification and biopharmaceutical drug disposition system in dosage form development: A systematic review. *Turk J Pharm Sci*. 2022;19(6):706–13. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.73554>
12. Емшанова СВ. Промышленный контроль формы и размера частиц лекарственных субстанций. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2007;(10):48–57. Emshanova SV. Industrial control of the shape and size of drug substance particles. *Pharmaceutical Technology and Packaging*. 2007;(10):48–57 (In Russ.). <https://www.medbusiness.ru/365.php>
13. Емшанова СВ, Садчикова НП, Зуев АП. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ. *Химико-фармацевтический журнал*. 2007;41(1):41–9. EDN: [TAKYKV](https://doi.org/10.1007/s11094-007-0010-9) Emshanova SV, Sadchikova NP, Zuev AP. Drug particle shape and size control: A necessary factor for high-quality drug production. *Pharm Chem J*. 2007;41(1):40–9. <https://doi.org/10.1007/s11094-007-0010-9>
14. Новик ЕС, Доренская АВ, Борисова НА, Гунар ОВ. Методы оценки формы частиц в фармацевтической отрасли. *Фармация*. 2017;66(4):3–6. Novik ES, Dorenskaya AV, Borisova NA, Gunar OV. Methods of assessing the particle shape in pharmaceutical industry. *Pharmacy*. 2017;66(4):3–6 (In Russ.). EDN: [YTFJFH](https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-3-54-58)
15. Емшанова СВ, Абрамович РА, Потанина ОГ. Влияние формы и размера частиц субстанций на качество готовых лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014;(7):45–63. Emshanova SV, Abramovich RA, Potanina OG. Influence form and size particles of substances on the finished dosage forms quality. *Drug Development & Registration*. 2014;(7):45–63 (In Russ.). EDN: [TBZYSR](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-4-20-26)
16. Таусенев ДС, Торстен Х. Гранулометрический анализ порошков, суспензий и аэрозолей в фармацевтической промышленности. *Лаборатория и производство*. 2021;(5):52–5. Tausenev DS, Torsten H. Granulometric analysis of powders, suspensions and aerosols in the pharmaceutical industry. *Laboratory and Production*. 2021;(5):52–5 (In Russ.). EDN: [PPNYUS](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.09.003)
17. Zelesky T, Baertschi SW, Foti C, Allain LR, Hostyn S, Franca JR, et al. Pharmaceutical forced degradation (stress testing) endpoints: A scientific rationale and industry perspective. *J Pharm Sci*. 2023;112(12):2948–64. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.09.003>
18. Фармацевтическая разработка и особенности ее аналитического сопровождения. В кн.: Карлина М.В., Косман В.М., Арчакова О.А. и др. *Консультант GLP-Planet 2024. Мнение фармацевтической отрасли*. Санкт-Петербург: Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»; 2024. С. 25–48. Pharmaceutical development and its analytical coverage. In: Karlina MV, Kosman VM, Archakova OA, et al. *Consultant for GLP-Planet 2024. Opinion of the Pharmaceutical Industry*. Saint Petersburg: Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”; 2024. P. 25–48. (In Russ.) <https://cdn.glp-planet.com/2024/book/consultant-glp-planet-2024.pdf>
19. Митькина ЛИ, Ковалева ЕЛ, Прокопов ИА. Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(2):9–12. Mit'kina LI, Kovaleva EL, Prokopov IA. Stress studies and photostability as a part of pharmaceutical drug development data. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(2):9–12 (In Russ.). EDN: [UBVIUJ](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-4-20-26)
20. Hildebrandt C, Gopireddy SR, Scherließ R, Urbanetz NA. Assessment of material and process attributes' influence on tablet quality using a QbD and DEM combined approach. *Powder Technol*. 2019;345(1):390–404. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.01.015>
21. Azad MA, Capellades G, Wang AB, Klee DM, Hammer-smith G, Rapp K, et al. Myerson impact of critical material attributes (CMAs)-particle shape on miniature pharmaceutical unit operations. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22:98. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01915-6>
22. Косенко ВВ, Новиков ЯС, Егорова СН, Евтеев ВА, Бунятян НД. Роль и безопасность вспомогательных веществ в лекарственной форме «сиропы»: обзор. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):190–205. Kosenko VV, Novikov YaS, Egorova SN, Evteev VA., Bunyatyan ND. Role and safety of excipients in syrups (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):190–205 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-190-205>
23. Sonali J, Ravi PS. Drug-excipient compatibility study through a novel vial-in-vial experimental setup: A benchmark study. *AAPS PharmSciTech*. 2023;24(5):117. <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02573-0>

24. Patel P, Ahir A, Patel V, Manani L, Patel C. Drug-excipient compatibility studies: First step for dosage form development. *The Pharma Innovation Journal*. 2015;4(5):14–20.
25. Darji MA, Lalge RM, Marathe SP, Mulay TD, Fatima T, Alshammari A, et al. Excipient stability in oral solid dosage forms: A review. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(1):12–26. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0864-4>
26. Эпштейн НА Совместимость лекарственных и вспомогательных веществ при разработке лекарственных форм. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(7):50–60. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-7-50-60>
- Epstein NA. Compatibility of medicinal and excipient substances in the development of medicinal formulations. *Pharm Chem J*. 2018;52(7):648–57. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1876-4>
27. Tanaka T, Hanaoka H, Sakurai S. Optimization of the quality by design approach for gene therapy products: A case study for adeno-associated viral vectors. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020;155:88–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.08.002>
28. Сухоруков АА, Вирко ВА. Концепция Quality by Design как элемент фармацевтической разработки биопрепаратов. В кн.: *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Сборник статей IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов*. Екатеринбург; 2024. С. 1104–7. Sukhorukov AA, Virko VA. Concept of quality by design as an element of pharmaceutical development of biological products. In: *Current Issues of Modern Medicine, Science and Health Care. Collection of Articles of the IX International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students*. Ekaterinburg; 2024. P. 1104–7 (In Russ.).
29. Ким МЕ. Валидация технологии комбинированного двухкомпонентного противотуберкулезного препарата РИЗЭФ 150/75. *Здоровье и образование*. 2017;19(12):292–6. Kim ME. Validation of technology of combined two-component anti-TB drug RIZEF 150/75. *Health and Education Millennium*. 2017;19(12):292–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-12-292-296>
30. Тишков СВ, Блынская ЕВ, Алексеев КВ, Алексеев ВК. Особенности методов анализа, оценки и контроля рисков в фармацевтической разработке. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023;22(1):28–41. Tishkov SV, Blynskaya EV, Alekseev KV, Alekseev VK. Features of risk analysis, assessment and control methods in pharmaceutical development. *Russian Journal of Biotherapy*. 2023;22(1):28–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-1-28-41>
31. Косенко ВВ, Болотова АВ, Гаврилов АС, Бунятян НД, Евтеев ВА, Шевченко АМ, Прокофьев АБ. Технология формирования таблеток-ядер сложной геометрической формы для покрытия оболочкой на примере поливитаминного препарата. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):179–89. Kosenko VV, Bolotova AV, Gavrilov AS, Bunyatyan ND, Evteev VA, Shevchenko AM, Prokofiev AB. A technology for forming tablet cores of complex geometric shapes for further coating, with a multivitamin product as a case study. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):179–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-179-189>
32. Карлина МВ, Косман ВМ, Кузнецова АИ, Балабаньян ВЮ, Фазылов МФ, Макарова МН и др. Лабораторный этап фармацевтической разработки воспроизведенного лекарственного препарата Роксадустат для перорального применения. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2024;(3):53–70. Karlina MV, Kosman VM, Kuznetsova AI, Balabanyan VYu, Fazylov MF, Makarova MN, et al. Laboratory stage of pharmaceutical development of a generic drug Roxadustat for oral use. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2024;(3):53–70 (In Russ.). EDN: [HRUEJZ](https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-179-189)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.В. Карлина – идея публикации, обработка и систематизация данных, подготовка текста рукописи. В.М. Косман – обсуждение результатов, доработка текста рукописи. В.Г. Макаров, М.Н. Макарова – критический пересмотр текста рукописи и иллюстративного материала.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Marina V. Karlina conceived the study idea, processed and systematised data, and drafted the manuscript. Vera M. Kosman discussed the results and finalised the manuscript. Marina N. Makarova and Valery G. Makarov critically revised the manuscript and illustrative material.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Карлина Марина Валерьевна, канд. биол. наук / **Marina V. Karlina**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>

Косман Вера Михайловна, канд. фарм. наук / **Vera M. Kosman**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>

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 / **Valery G. Makarov**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Поступила 16.01.2025

После доработки 17.02.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Received 16 January 2025

Revised 17 February 2025

Accepted 16 April 2025



В.В. Косенко¹
А.В. Болотова²
А.С. Гаврилов²
Н.Д. Бунятян¹
В.А. Евтеев¹
А.М. Шевченко³
А.Б. Прокофьев¹

Технология формирования таблеток-ядер сложной геометрической формы для покрытия оболочкой на примере поливитаминного препарата

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 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

³ Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, просп. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357501, Российская Федерация

✉ Евтеев Владимир Александрович; evteev@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Традиционная технология насаивания компонентов на сахарную крупку, используемая при получении лекарственных препаратов в форме драже, имеет ряд недостатков: она трудоемка, включает стадии, сопряженные с контактом с жидкостью и воздействием высоких температур, что снижает стабильность и эффективность лекарственных препаратов.

ЦЕЛЬ. Разработка альтернативной дражированию технологии получения шарообразных таблеток-ядер, покрытых оболочкой, на примере поливитаминного препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве действующих веществ использовались: ретинола ацетат, аскорбиновая кислота, тиамин гидрохлорид, рибофлавин. В качестве вспомогательных веществ использовали наполнители (глюкоза, сорбит, изомальт, микрокристаллическая целлюлоза), скользящие вещества (тальк), антифрикционные вещества (магния стеарат), компоненты оболочек (гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид) и др. Таблеточные массы получали путем смешивания навесок действующих и вспомогательных веществ в смесителе для порошкообразных материалов. Для определения массы отдельных таблеток-ядер или таблеток использовали весы лабораторные SHIMADZU UW220H, прочности таблеток и драже на раздавливание — тестер прочности Erweka TVN 125. Количественное определение водорастворимых витаминов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по методикам количественного определения драже «Ревит» ОАО «Уралбиофарм». Оценена трудоемкость (затраты времени постадийно в расчете на одну упаковку № 100) и эффективность (технологический выход) альтернативных технологий получения комплексных витаминных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Предложена технология получения шарообразных таблеток-ядер методом прямого прессования пуансонами 7,0 мм с искривлением поверхности с радиусом 4,0 мм и последующего покрытия оболочкой в качестве альтернативы традиционному дражированию (последовательному насаиванию компонентов на сахарную крупку). Проведенные опытно-промышленные испытания показали устойчивую работу оборудования и соответствующие требованиям нормативных документов характеристики таблеток-ядер и готового продукта. Показана возможность получения шарообразных таблеток-ядер массой 0,27±0,01 г

с истираемостью $0,6 \pm 0,1\%$, распадаемостью $4,3 \pm 1,2$ мин, прочностью на раздавливание $48,2 \pm 7,4$ Н для последующего покрытия оболочкой с целью получения готового продукта, не отличимого по внешнему виду от драже. Установлен выход готовой продукции 87,14% для таблеток-ядер, покрытых дражированной оболочкой, и 91,07% для таблеток-ядер, покрытых суспензионной оболочкой. Отмечено снижение трудоемкости процесса в 1,8 раза по сравнению с традиционной технологией наплавления. Показана стабильность таблеток-ядер, покрытых оболочкой, в течение 12 месяцев, отмечена большая стабильность витаминов в составе таблеток-ядер, покрытых суспензионной и дражированной оболочкой, в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, в сравнении с драже.

ВЫВОДЫ. Предложенная взамен традиционного дражирования технология получения шарообразных таблеток-ядер путем их прямого прессования с последующим нанесением оболочек позволит повысить эффективность производства, стабильность активных компонентов при хранении, а также снизить длительность и трудозатратность производственного процесса. Данная технология может быть рекомендована для внедрения в промышленное производство на предприятиях, выпускающих лекарственные препараты в форме драже.

Ключевые слова: таблетки; драже; витамины; прочность; прямое прессование; шарообразные таблетки-ядра; опытно-промышленное производство; фармацевтическое производство; технологии производства; дражирование

Для цитирования: Косенко В.В., Болотова А.В., Гаврилов А.С., Бунятян Н.Д., Евтеев В.А., Шевченко А.М., Прокофьев А.Б. Технология формирования таблеток-ядер сложной геометрической формы для покрытия оболочкой на примере поливитаминного препарата. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):179–189. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-179-189>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. В.В. Косенко — главный редактор журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г., Н.Д. Бунятян — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Valentina V. Kosenko¹ 
Anna V. Bolotova² 
Andrey S. Gavrilov² 
Natalya D. Bunyatyan¹ 
Vladimir A. Evteev¹  
Alexander M. Shevchenko³ 
Alexey B. Prokofiev¹ 

A Technology for Forming Tablet Cores of Complex Geometric Shapes for Further Coating, with a Multivitamin Product as a Case Study

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

² Urals State Medical University,
3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russian Federation

³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave, Pyatigorsk 357501, Russian Federation

✉ Vladimir A. Evteev; evteev@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The traditional technology of layering components onto sugar granules to produce medicinal products in the form of dragees has a number of disadvantages, including labour intensity, as well as the exposure of intermediates to liquids and high temperatures at certain production stages, which reduces the stability and effectiveness of the resulting medicinal products.

AIM. This study aimed to develop an alternative technology for producing coated spherical tablet cores, with a multivitamin product as a case study.

MATERIALS AND METHODS. The active ingredients used were retinol acetate, ascorbic acid, thiamine hydrochloride, and riboflavin. The excipients used included fillers (glucose, sorbitol, isomalt, and microcrystalline cellulose), glidants (talc and

magnesium stearate), coating components (hydroxypropyl methylcellulose and titanium dioxide), etc. Tablet masses were produced by mixing accurately weighed amounts of active substances and excipients in a mixer for powdered materials. Individual tablet cores and tablets were weighed using a Shimadzu UW220H laboratory balance. They were tested for resistance to crushing using an Erweka TBH 125 tablet hardness tester. The content of water-soluble vitamins was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) in accordance with analytical procedures developed for Revit dragees by Uralbiofarm JSC. The labour intensity of multivitamin manufacturing technologies was estimated as the time required to produce a package of 100 dragees (by production process stage), and their efficiency was evaluated based on the process yield.

RESULTS. As an alternative to the traditional technology for producing dragees, the authors developed a new direct compression and coating technology involving the use of 7.0 mm concave punches with a 4 mm curvature radius to obtain spherical tablet cores for coating. Pilot-scale industrial tests confirmed smooth equipment operation and compliance of tablet cores/finished medicinal products with the applicable regulatory requirements. This study demonstrated the possibility of producing spherical tablet cores with a mass of 0.27 ± 0.01 g, friability of $0.6 \pm 0.1\%$, disintegration time of 4.3 ± 1.2 min, and resistance to crushing of 48.2 ± 7.4 N. Subsequent coating of tablet cores resulted in finished medicinal products indistinguishable in appearance from traditional dragees. The yield of finished medicinal products was 87.14% for sugar-coated tablet cores and 91.07% for suspension-coated tablet cores. The study showed the traditional technology for producing dragees to be 1.8 times more labour intensive than direct compression and coating of tablet cores. Compared with vitamins formulated as traditional dragees, sugar-coated and suspension-coated tablet cores exhibited superior stability over 12 months.

CONCLUSIONS. The direct compression technology proposed for producing spherical tablet cores for subsequent coating instead of the traditional dragee technology will increase production efficiency, improve the stability of active components during storage, and reduce the duration and labour intensity of the production process. The proposed technology can be recommended to dragee manufacturers for implementation in industrial production.

Keywords: tablets; dragees; vitamins; resistance to crushing; direct compression; spherical tablet cores; pilot industrial production; pharmaceutical production; production technologies; dragee production

For citation: Kosenko V.V., Bolotova A.V., Gavrilov A.S., Bunyatyan N.D., Evteev V.A., Shevchenko A.M., Prokofiev A.B. A technology for forming tablet cores of complex geometric shapes for further coating, with a multivitamin product as a case study. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):179–189. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-179-189>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Valentina V. Kosenko has been the Editor-in-Chief of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021, and Natalya D. Bunyatyan has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2011. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Драже — твердая дозированная лекарственная форма для приема внутрь, получаемая путем послойного нанесения действующих веществ в смеси со вспомогательными веществами на гранулы, полученные из индифферентных вспомогательных веществ¹. В виде драже можно выпускать лекарственные препараты, содержащие трудно таблетлируемые субстанции, драже позволяет скрыть неприятный вкус и раздражающее действие лекарственного средства, повысить стабильность лекарственного препарата, уменьшив внешнее воздействие на действующее

вещество. Отличающийся от классических плоско-цилиндрических таблеток внешний вид лекарственной формы драже (форма, яркий цвет, глянец) наиболее соответствует препаратам профилактического назначения, не вызывает у большинства пациентов негативных ассоциаций и способствует росту приверженности к лечению [1]. Драже более удобно при пероральном употреблении (проглатывании), чем препарат в классической лекарственной форме «таблетка», поскольку одна и та же навеска таблеточной массы, спрессованная в шар (или форму максимально приближенную к шарообразной), имеет

¹ ОФС.1.4.1.0025 Драже. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

меньшие линейные размеры по сравнению с цилиндрической формой [2].

К технологическим недостаткам лекарственной формы драже можно отнести чувствительность действующих веществ к кислороду воздуха и воде, вносимой в составе сиропов на различных технологических стадиях [3], а также сравнительно высокую длительность технологического процесса и высокую долю ручного труда операторов.

Для предотвращения контакта с жидкостями и снижения времени, затрачиваемого на производство, могут быть использованы различные приемы, наиболее интересным из которых является замена насливания порошкообразных ингредиентов на сахарную крупку с использованием сиропов на прямое прессование. Основным преимуществом этого способа производства шарообразных таблеток-ядер является исключение воды как вспомогательного вещества и замена длительного процесса насливания порошкообразных компонентов на более быстрый процесс таблетирования. Предполагаемый конечный продукт — шарообразная таблетка-ядро, покрытая оболочкой, по внешнему виду практически не отличимая от традиционной формы драже.

Цель работы — разработка альтернативной дражированию технологии получения шарообразных таблеток-ядер, покрытых оболочками различных видов.

Задачами исследования являлись:

- 1) разработать технологию прямого прессования таблеток-ядер многокомпонентной витаминной композиции с последующим покрытием оболочками различных видов (суспензионная, дражированная, пленочная);
- 2) провести опытно-промышленные испытания предложенных технологий прямого прессования таблеток-ядер многокомпонентной витаминной композиции с последующим покрытием оболочками различных видов;
- 3) оценить стабильность состава в полученных лекарственных формах при хранении в течение 12 мес. (по содержанию витаминов);
- 4) оценить параметры эффективности предложенного технологического способа получения

шарообразных таблеток-ядер с последующим нанесением оболочек различных видов в сравнении с традиционным методом дражирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые субстанции и вспомогательные вещества. Для получения шарообразных таблеток-ядер для последующего покрытия оболочкой, а также драже по традиционной технологии насливания в качестве активных компонентов использовали: премикс ретинола ацетат (100000 МЕ/г, DSM-Nutritional Products, Нидерланды); аскорбиновую кислоту (USP 35–NF 30², PanReac, Испания); тиамин гидрохлорид (USP 35–NF 30, Тауга, Китай); рибофлавин (USP 35–NF 30, Тауга, Китай); сахарную пудру (ГОСТ 33222-2013³, ООО «Промпоставка М», Россия); сорбитол (USP 35–NF 30, 20 mesh, UD Chemie, Германия); декстрозу (глюкозы моногидрат, USP 35–NF 30, Roquette Freres, Франция); изомальт ST-PF (USP 35–NF 30, BENEOPalatin, Германия), магния стеарат (USP 35–NF 30, Muby Chemicals, Индия); диоксид титана (PRETIOX AV-01-FG, Китай); тальк (European Pharmacopoeia, PanReac, Испания); воск пчелиный⁴ (Kahl Wax, Германия); подсолнечника масло (сорт первый, ГОСТ 1129-2013⁵, маслоэкстракционный завод «Юг Руси», Россия); ароматизатор пищевой «Лимон»; сахаринат натрия — оба по требованиям ТР ТС 029/2012⁶.

Для реализации технологической стадии насливания при получении драже применяли: воду очищенную (ГФ РФ ФС.2.2.0020, ОАО «Уралбиофарм», Россия) патоку крахмальную (ГОСТ 33917-2016⁷, ООО «КЗ Гулькевичский», Россия), рибофлавин (в качестве красителя), ароматизатор пищевой «Лимон», сахарную пудру, муку пшеничную (ГОСТ 26574-2017⁸, сорт высший, АО КХП «Злак», Россия).

Для покрытия шарообразных таблеток-ядер пленочной оболочкой: целлюлоза микрокристаллическая (Microcell-100, BLANVER, Бразилия); оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) (PHARMACOAT 606, Shin-Etsu Chemical, Япония), полиэтиленгликоль ПЭГ-400 (USP 35–NF 30, PanReac, Испания), хинолиновый желтый (ГОСТ Р 52481-2005⁹, АО «ЭКО РЕСУРС», Россия), титана диоксид (PRETIOX AV-01-FG, Китай), тальк,

² Здесь и далее — соответствует требованиям Фармакопеи США (USP 35–NF 30).

³ ГОСТ 33222-2015 Сахар белый. Технические условия. М.; 2015.

⁴ По требованиям ФС.2.7.0003 Воск пчелиный белый. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵ ГОСТ 1129-2013 Масло подсолнечное. Технические условия. М.; 2013.

⁶ ТР ТС 029/2012. Технический регламент Таможенного союза. ТР ТС 029/2012. Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств.

⁷ ГОСТ 33917-2016 Патока крахмальная. Общие технические условия. М.; 2016.

⁸ ГОСТ 26574-2017 Мука пшеничная хлебопекарная. Технические условия. М.; 2017.

⁹ ГОСТ Р 52481-2005 Красители пищевые. Термины и определения. М.; 2005.

гидроксипропилметилцеллюлоза (USP 35–NF 30, PHARMACOAT 603, Shin-Etsu Chemical, Япония).

Для покрытия таблеток-ядер суспензионной оболочкой: магния карбонат¹⁰ (Михайловский завод химических реактивов, Россия), титана диоксид, сахарозу, поливинилпирролидон (ПВП) (Sisco Research Laboratories, Индия), кремния диоксид (Aerosil 200, Evonik Degussa, Германия), тальк, хинолиновый желтый, воду очищенную, целлюлозу микрокристаллическую (Accent Microcell, Индия).

Для глянцеваания шарообразных таблеток-ядер с суспензионной оболочкой и драже, полученных по традиционной технологии нашлаивания: воск пчелиный, растительное масло рафинированное, тальк.

Производство драже по традиционной технологии. Драже по традиционной технологии получали путем увлажнения сахарной крупки сиропами, посыпкой сахарной пудрой и витаминами для нашлаивания с последующей калибровкой корпусов драже пробивными ситами с отверстиями 6,7 и 7,3 мм.

Производство таблетки. Таблеточные массы получали путем смешивания навесок порошкообразных материалов в смесителе. Для прессования таблеток-ядер использовали пуансоны диаметром 7,0 мм с искривлением поверхности с радиусом 4,0 мм [4] (рис. 1), промышленные испытания проводили с использованием таблеточного пресса РТМ 41-М3 с дополнительным оснащением рамки дозатора съемником большего размера для сбора шарообразных таблеток.

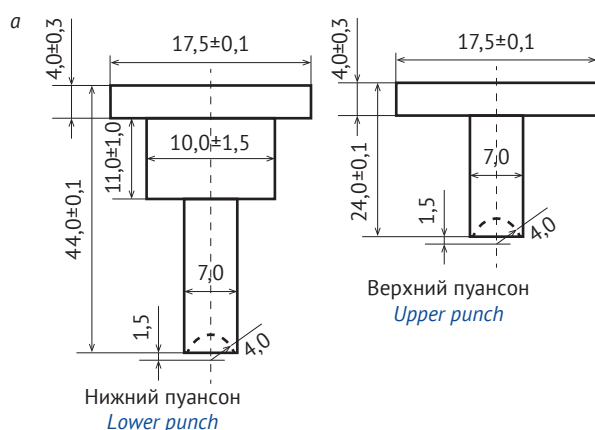


Рисунок и фотография подготовлены авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Чертеж пуансонов для прессования шарообразных таблеток (а) и внешний вид таблеток (б) массой 0,27 г, диаметром 7,0 мм (двойковыпуклые таблетки, полученные прессованием пуансонами с радиусом кривизны 4,0 мм)

Fig. 1. Drawings of punches for pressing spherical tablets (a) and the appearance of tablets (b) with a weight of 0.27 g and a diameter of 7.0 mm (biconvex tablets compressed by punches with a curvature radius of 4.0 mm)

Производство драже по регламентной технологии. Для производства драже предварительно готовили сиропы следующих составов, масс. %: сироп № 1 – сахар 40, патока крахмальная 30, вода очищенная 30; сироп № 3 – сахар 60, вода очищенная 40; сироп № 4 – сахар 43, патока крахмальная 32,3, рибофлавин 1,2, ароматизатор пищевой «Лимон» 0,26, вода очищенная 23,2.

В дражировочный котел загружали 45 г сахарной крупки. Для наращивания массы крупки поливали ее 10–15 г сиропа № 1 порциями по 4–5 г, посыпали сахарной пудрой порциями по 0,5–5,0 г, затем крупку еще раз увлажняли сахарно-паточным сиропом № 1. В котел вносили смесь 2,498 г тиамин гидрохлорида и 2,5 г сахарной пудры, присыпали дополнительно 5,0 г сахарной пудры. Поливали 10–15 г сиропа № 1, посыпали сахарной пудрой порциями по 10–15 г для накатки сахарной оболочки. Увлажняли крупку 10–15 г сиропа № 1, вносили 1,115 г рибофлавина, посыпали 10–15 г сахарной пудры. Повторяли поливку и посыпку. Далее вливали небольшими порциями 3,56 г ретинола ацетата (1 700 000 МЕ/г), чередуя с поливками сиропом № 1 порциями по 5–10 г и обсыпкой смесью муки и сахарной пудры 1:1, вносили 67,9 г аскорбиновой кислоты. Далее наносили сахарную оболочку, чередуя поливки сиропом № 1 и посыпки сахарной пудрой до получения корпусов диаметром 7,1–7,5 мм и массой 0,27±0,027 г. Полученные корпуса выгружали в металлический поддон и высушивали на воздухе при комнатной температуре. Полученные драже калибровали с помощью двух сит с диаметром ячеек 7,0 и 7,5 мм. Корпуса с диаметром более 7,5 мм



¹⁰ ФС.2.2.0028 Магния карбонат гидрат. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

забраковывали. На корпуса с диаметром менее 7,0 мм наносили сахарную оболочку, осуществляя поливки 42 г сахарно-паточным сиропом № 1 порциями по 10–15 г и посыпки 78 г сахарной пудры. После окончания докатки драже выгружали из котла на металлический поддон, высушивали на воздухе при комнатной температуре. Общая масса корпусов драже составила 571 г. Далее корпуса драже загружали в дражировочный котел, осуществляли поливки 108 г окрашенного сиропа № 4 порциями по 15–20 г, посыпали 351 г сахарной пудры. Получили корпуса драже, покрытые окрашенной оболочкой, общей массой 970 г. Окрашенные корпуса выгружали на металлический поддон и высушивали на воздухе при комнатной температуре. Для глянцеваания корпуса загружали в дражировочный котел, увлажняли 10 г сахарного сиропа № 3, наносили 3 г глянцевающей смеси (воска пчелиного 60%, растительного масла рафинированного 40%), растертой на руках. После этого посыпали 0,5 г талька. Повторяли поливку 10 г сахарного сиропа № 3 и посыпку 0,5 г талька.

Производство шарообразных таблеток-ядер, покрытых дражированной оболочкой. В смеситель загружали, г: сахарината натрия 2,2, кремния диоксида 2,2, тиамина гидрохлорида 3,3, рибофлавина 3,3, стеарата магния 88,8, ароматизатора пищевого «Лимон» 17,8, ретинола ацетата 16,3, аскорбиновой кислоты 116,6, сахарной пудры 350,5, пудры сорбита 358,2. Таблеточную массу тщательно перемешивали, прессовали пуансонами диаметром 7,0 мм со сферической поверхностью на таблеточном прессе РТМ-12. В результате было получено 845 г таблеток-ядер (высота — $6,7 \pm 0,2$ мм, средняя масса — $0,27 \pm 0,01$ г). На полученные таблетки-ядра наносили сахарную оболочку, осуществляя поливки 129 г поливочного сиропа № 1 (порциями по 10–20 г) состава: сахара 40%, патоки крахмальной 30%, воды очищенной 30%. Для посыпки использовали 610 г сахарной пудры. Таблетки, покрытые сахарной оболочкой, высушивали, загружали в дражировочный котел, поливали 206 г поливочного сиропа № 4 состава: сахара 43%, патоки крахмальной 32,3%, рибофлавина 1,2%, ароматизатора пищевого «Лимон» 0,26%, воды очищенной 23,2%. Для посыпки использовали 181 г сахарной пудры. Окрашенные таблетки высушивали на воздухе, после чего глянцевавали. Для глянцеваания использовали 46 г поливочного сиропа № 3 состава: сахара 67%, воды очищенной 33%; 10 г глянцевающей смеси состава: воска пчелиного 60%, масла подсолнечного 40%. Для посыпки использовали 8 г

талька. Окрашенные таблетки загружали в дражировочный котел, увлажняли около 15–20 г поливочного сиропа № 3, покрывали глянцевающей смесью, растертой на руках, посыпали 4,0 г талька. После подсыхания таблеток, покрытых оболочкой, дважды последовательно повторяли следующие действия: увлажняли таблетки поливочным сиропом № 3 порциями по 10–15 г, посыпали по 2 г талька.

Производство шарообразных таблеток, покрытых суспензионной оболочкой. В смеситель загружали, г: сахарината натрия 2,1, кремния диоксида 2,1, тиамина гидрохлорида 3,1, рибофлавина 3,1, стеарата магния 8,3, ароматизатора пищевого «Лимон» 16,6, ретинола ацетата 15,2, аскорбиновой кислоты 108,8, сахарной пудры 327,2, пудры сорбита 333,4. Таблеточную смесь тщательно перемешивали, прессовали пуансонами диаметром 7,0 мм со сферической поверхностью на таблеточном прессе РТМ-12. В результате был получен 791 г таблеток-ядер (высота — $6,7 \pm 0,2$ мм, средняя масса — $0,27 \pm 0,01$ г). Полученные таблетки-ядра грунтовали 184 г окрашенной суспензии состава, г: магния карбоната 0,0125, оксида титана 3,9, сахара 82,8, поливинилпирролидона 2,6, кремния диоксида 2,4, талька 1,5, хинолинового желтого 0,7, сахарной пудры 15,7, воды 62,6. Для посыпки использовали 3,3 г магния карбоната и 60,0 г сахарной пудры. Таблетки, покрытые оболочкой, загружали в дражировочный котел, увлажняли 27,9 г 60% сахарного сиропа и покрывали 6,1 г глянцевающей смеси, содержащей пчелиный воск и растительное масло в соотношении 60:40, посыпали 1,0 г талька.

Производство таблеток, покрытых пленочной оболочкой. В смеситель загружали, г: тиамина хлорида 3,1, рибофлавина 3,1, кремния диоксида 5,1, магния стеарата 11,4, ретинола ацетата 15,82, аскорбиновой кислоты 108,8, микрокристаллической целлюлозы 996,2. Таблеточную смесь тщательно перемешивали, прессовали пуансонами диаметром 10,0 мм полусферической поверхностью на таблеточном прессе РТМ-12. В результате получено 1140 г таблеток-ядер (высота — $10,0 \pm 0,2$ мм, средняя масса — $0,38 \pm 0,01$ г). Полученные таблетки-ядра покрывали пленочной оболочкой, используя 519,7 г суспензии, содержащей, г: хинолинового желтого 2,4, оксида титана 5,5, талька 5,5, ПЭГ-400 5,5, гидрокси-пропилметилцеллюлозы 45,5, воды очищенной 455,3. Для приготовления суспензии все компоненты тщательно растирали в ступке, после чего постепенно, частями, вводили воду и растирали. Полученную суспензию процеживали

через сетку с размером ячеек 0,37 мм. Таблетки-ядра загружали в малый дражировочный котел. Суспензию наносили с помощью пульверизатора, таблетки в котле сушили направленной струей горячего воздуха (температура 50 °С).

Исследование показателей качества полученных таблеток-ядер и таблеток, покрытых различными видами оболочек, проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд. (ГФ РФ)¹¹. Для определения массы отдельных таблеток-ядер или таблеток использовали весы лабораторные SHIMADZU UW220H, прочности таблеток и драже на раздавливание – тестер прочности Erweka TBH 125. В тестере прочности шарообразные таблетки-ядра ориентировали таким образом, чтобы усилие прибора было направлено перпендикулярно выступающей части шарообразной таблетки-ядра.

Количественное определение водорастворимых витаминов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по методикам количественного определения драже «Ревит» ОАО «Уралбиофарм».

Хронометраж времени, затрачиваемого операторами на выполнение отдельных стадий, проводили, засекая время начала и окончания работ по реализации стадий технологического процесса.

Для **оценки технико-экономических параметров** полученных образцов были проведены расчеты стоимости сырья, необходимого для изготовления одной упаковки (100 шт.) драже «Ревит», выхода готового продукта (постадийный

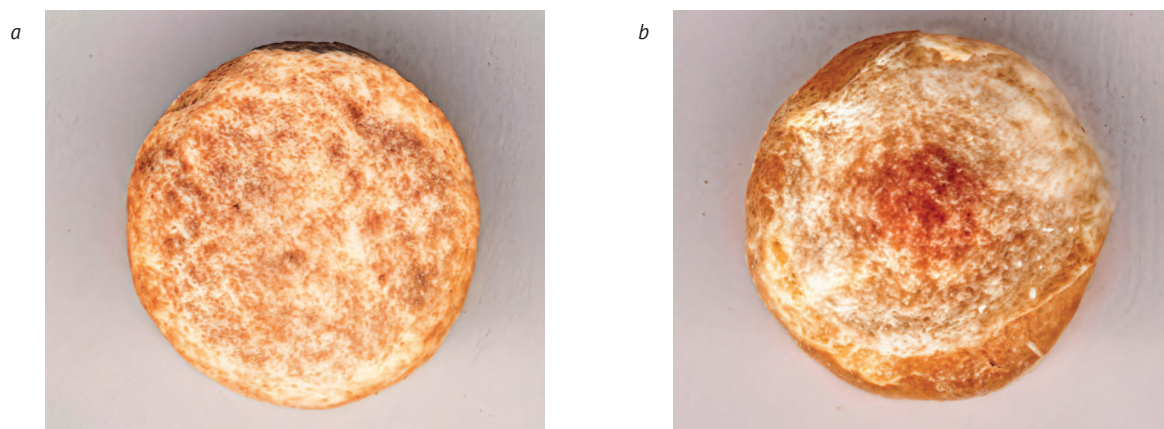
и суммарный), трудоемкости процесса и себестоимости 100 шт. таблеток. В качестве контроля использовали технологический процесс производства драже «Ревит» (ЛСП-008458/10, ОАО «Уралбиофарм») методом многостадийного наслаивания компонентов на сахарную крупку с использованием сиропов и последующим глянцеованием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таблетки, полученные по разработанной технологии, не отличимы по внешнему виду от контрольных образцов. Не имея данных о том, какой технологический процесс использовался для получения продукта, визуально установить, какая именно технология была использована, представляется возможным только при анализе среза лекарственной формы (рис. 2). Это становится возможным вследствие нанесения оболочек различного состава, которые позволяют визуально сгладить сложную геометрическую форму таблеток-ядер и сделать их не отличимыми от драже, произведенного путем постепенного наслаивания компонентов на сахарную крупку.

Полученные методом прямого прессования шарообразные таблетки-ядра подвергали испытаниям на соответствие требованиям нормативной документации (табл. 1). Затем таблетки-ядра покрывали оболочками и также подвергали испытаниям с целью установления соответствия требованиям нормативной документации (табл. 2). Полученные образцы по всем параметрам соответствовали нормативам.

Полученные различными способами таблетки, покрытые оболочкой, и драже, произведенные



Фотография выполнена авторами / The photograph is taken by the authors

Рис. 2. Разрез шарообразных таблеток, покрытых оболочкой (а), и драже, полученного по регламентной технологии (б)

Fig. 2. Sections of a coated spherical tablet (a) and a dragee obtained using the traditional technology (b)

¹¹ ОФС.1.4.1.0025 Драже; ОФС.1.4.2.0009 Однородность массы дозированных лекарственных форм; ОФС.1.4.1.0015 Таблетки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Таблица 1. Характеристики таблеток-ядер

Table 1. Characteristics of tablet cores

Показатель <i>Parameter</i>	Технология нанесения оболочки <i>Coating technology</i>	Регламентируемый норматив <i>Regulatory standard</i>	Значение <i>Result</i>
Описание <i>Description</i>	1	Шарообразная таблетка-ядро диаметром 7 мм с четко различимым «пояском», с ровной поверхностью. Наличие сколов и трещин не допускается <i>A spherical tablet core with a diameter of 7 mm, a clearly visible band, an even surface, and no chippings or cracks</i>	Шарообразная таблетка-ядро диаметром 7 мм с четко различимым «пояском», с ровной поверхностью, без сколов и трещин <i>A spherical tablet core with a diameter of 7 mm, a clearly visible band, an even surface, and without chippings or cracks</i>
	2	Двояковыпуклая таблетка диаметром 10 мм, наличие сколов и трещин не допускается <i>A biconvex tablet with a diameter of 10 mm and no chippings or cracks</i>	Двояковыпуклая таблетка диаметром 10 мм, без сколов и трещин <i>A biconvex tablet with a diameter of 10 mm and no chippings or cracks</i>
Отклонение в массе отдельных таблеток-ядер, % <i>Mass deviation of individual tablet cores, %</i>	1	Не более 5 <i>Not more than 5</i>	3,7±0,5
	2		2,6±0,4
Истираемость, % <i>Friability, %</i>	1	Не более 1 <i>Not more than 1</i>	0,6±0,1
	2		0,8±0,1
Распадаемость, мин <i>Disintegration time, min</i>	1	Не более 15 <i>Not less than 15</i>	4,3±1,2
	2		3,6±1,8
Прочность на раздавливание, Н <i>Resistance to crushing, N</i>	1	Не менее 30 <i>Not less than 30</i>	48,2±7,4
	2	Не менее 40 <i>Not less than 40</i>	52,6±6,9

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. 1 — шарообразная таблетка-ядро для последующего нанесения дражированной или суспензионной оболочки; 2 — таблетки-ядра для последующего покрытия пленочной оболочкой.**Note.** 1, spherical tablet cores for further sugar coating or suspension coating; 2, tablet cores for further film coating.

по регламентной технологии, фасовали по 100 шт. в банки полимерные и помещали на хранение. После хранения в течение заявленного срока проводили количественное определение водорастворимых витаминов в 1 драже/таблетке, покрытой оболочкой (табл. 3). Все образцы поливитаминных препаратов оставались стабильны в течение одного года независимо от технологии получения. Наиболее стабильными при хранении являются таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Наименьшая стабильность витаминов установлена в лекарственной форме драже.

Существенным преимуществом шарообразных таблеток-ядер, покрытых оболочкой, является сохранение прочности при хранении в течение 15 мес. (47,5±4,1 и 49,3±4,9 Н соответственно), прочность на раздавливание драже увеличилась с 21,5±5,3 до 186,0±14,9 Н. Это может существенно снизить распадаемость лекарственной формы.

Расчет экономико-технологических параметров процесса производства шарообразных таблеток-ядер представлен в таблице 4. Установлено, что наименьший общий выход имеет технологический процесс производства драже «Ревит», получаемого по регламентной технологии (84,57%) на ОАО «Уралбиофарм», последовательность операций в регламентной технологии соответствует типовой стандартной операционной процедуре¹². По нашему мнению, это объясняется высокой трудоемкостью процесса, наличием стадий калибровки и докатки корпуса драже, осуществляемых с соответствующими потерями. Также необходимо отметить, что высокая доля производственных операций выполняется вручную, требует непрерывного участия операторов, перемещение полупродуктов осуществляется немеханизированным способом, а на длительность отдельных стадий и их результат может существенно влиять опыт оператора. При реализации регламентной

¹² Шах Д.Х. Стандартные операционные процедуры в фармацевтическом производстве. Общие принципы. Киев: Автограф; 2006.

Таблица 2. Свойства таблеток-ядер, покрытых различными видами оболочек, и драже, произведенного по регламентной технологии

Table 2. Properties of tablet cores with different coatings and dragees produced using the traditional technology

Лекарственная форма <i>Dosage form</i>	Показатель <i>Parameter</i>		
	Описание <i>Description</i>	Распадаемость, мин. Норма / полученные данные <i>Disintegration time, min (standard/result)</i>	Однородность массы. Норма / полученные данные <i>Mass uniformity (standard/result)</i>
Шарообразные таблетки-ядра, покрытые дражированной оболочкой <i>Sugar-coated spherical tablet cores</i>	Таблетки шарообразной формы, покрытые оболочкой, светло-желтого цвета, с ровной поверхностью <i>Spherical tablets with a light-yellow coating and an even surface</i>	Не более 30 / 5,96±0,33 <i>Not more than 30 / 5.96±0.33</i>	Отклонение в массе не более 5% / 3,72±0,75% <i>Mass variation not more than 5% / 3.72±0.75%</i>
Шарообразные таблетки-ядра, покрытые суспензионной оболочкой <i>Suspension-coated spherical tablet cores</i>	Таблетки шарообразной формы светло-желтого цвета с однородной гладкой поверхностью <i>Smooth spherical tablets with a light-yellow coating and a uniform, smooth surface</i>	Не более 30 / 4,90±0,34 <i>Not more than 30 / 4.90±0.34</i>	Отклонение в массе не более 5% / 3,55±0,62% <i>Mass variation not more than 5% / 3.55±0.62%</i>
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой <i>Film-coated tablets</i>	Двояковыпуклые таблетки с гладкой ровной поверхностью <i>Biconvex tablets with a smooth, even surface</i>	Не более 30 / 5,30±2,41 <i>Not more than 30 / 5.30±2.41</i>	Отклонение в массе не более 5% / 2,54±0,36% <i>Mass variation not more than 5% / 2.54±0.36%</i>
Драже по регламентной технологии <i>Dragees produced by traditional technology</i>	Драже желтого цвета с однородной гладкой поверхностью <i>Biconvex tablets with a uniform, smooth surface</i>	Не более 30 / 10,62±0,50 <i>Not more than 30 / 10.62±0.50</i>	Отклонение в массе не более 15% / 7,12±2,35% <i>Mass variation not more than 15% / 7.12±2.35%</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Таблица 3. Изменение содержания витаминов в образцах таблеток, покрытых различными видами оболочек и драже, в процессе хранения

Table 3. Changes in vitamin content in samples of tablets coated with different coatings or dragees during storage

Название витамина <i>Vitamin name</i>	Регламентируемое значение, мг/драже (таблетка) <i>Required content, mg/dragee (tablet)</i>	Длительность хранения, мес. <i>Storage period, months</i>	Содержание витаминов в лекарственной форме, мг/драже (таблетка) <i>Vitamin content per dosage form, mg/dragee (tablet)</i>			
			Шарообразные таблетки-ядра, покрытые дражированной оболочкой <i>Sugar-coated spherical tablet cores</i>	Шарообразные таблетки-ядра, покрытые суспензионной оболочкой <i>Suspension-coated spherical tablet cores</i>	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой <i>Film-coated tablets</i>	Драже «Ревит» (регламентная технология) <i>Revit dragee (traditional technology)</i>
Аскорбиновая кислота <i>Ascorbic acid</i>	35±7	0	38±3	37±5	37±4	34±6
		12	35±4	34±6	36±3	32±4
		15	35±6	32±4	34±4	31±3
		20	32±4	30±2	31±2	24±4
Рибофлавин <i>Riboflavin</i>	1,00±0,25	0	1,2±0,2	1,2±0,2	1,1±0,2	1,2±0,2
		12	1,1±0,2	1,1±0,2	1,0±0,2	1,1±0,2
		15	1,0±0,2	1,1±0,3	1,0±0,3	0,8±0,4
		20	1,0±0,3	1,0±0,2	0,9±0,3	0,8±0,4
Тиамин <i>Thiamine</i>	1,00±0,25	0	1,1±0,1	1,1±0,1	1,0±0,2	1,0±0,2
		12	1,0±0,2	1,0±0,2	1,0±0,2	0,9±0,1
		15	1,0±0,2	1,0±0,3	1,0±0,1	0,8±0,3
		20	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,1	0,7±0,3

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Таблица 4. Параметры эффективности технологий производства витаминных комбинированных препаратов

Table 4. Efficiency parameters of technologies used to produce multivitamin products

Технологическая стадия <i>Production process stage</i>	Шарообразные таблетки «Ревит», покрытые дражированной оболочкой <i>Sugar-coated spherical Revit tablets</i>		Шарообразные таблетки «Ревит», покрытые суспензионной оболочкой <i>Suspension-coated spherical Revit tablets</i>		Драже «Ревит» по регламентной технологии <i>Revit dragees (traditional technology)</i>		Таблетки «Ревит», покрытые пленочной оболочкой <i>Film-coated Revit tablets</i>	
	Продолжительность стадии, ч <i>Stage duration, h</i>	Выход, % <i>Yield, %</i>	Продолжительность стадии, ч <i>Stage duration, h</i>	Выход, % <i>Yield, %</i>	Продолжительность стадии, ч <i>Stage duration, h</i>	Выход, % <i>Yield, %</i>	Продолжительность стадии, ч <i>Stage duration, h</i>	Выход, % <i>Yield, %</i>
Смешивание порошкообразных компонентов / <i>Powdered component mixing</i>	0,3	100	0,3	100	–	–	0,3	1100
Таблетирование / <i>Tableting</i>	0,33	96,1	0,34	96,38	–	–	97,02	97,02
Получение корпуса драже / <i>Dragee core production</i>	–	–	–	–	2	77,56	–	–
Калибровка и докатка до массы / <i>Calibration and panning to target mass</i>	–	–	–	–	1	95,73	–	–
Покрывание сахарной оболочкой / <i>Sugar coating</i>	2	90,01	–	–	–	–	–	–
Покрывание окрашенной оболочкой / <i>Colour coating</i>	1,5	99,66	3	98,42	1,5	94,17	2,5	96,88
Глянцевание / <i>Glazing</i>	0,5	97,65	0,5	97,49	0,5	94,8	–	–
Всего на серию / <i>Total per batch</i>	4,63	87,14	4,14	91,07	5	84,57	3	93,86
Трудоемкость, ч / <i>Labour intensity (time to produce 1 package of 100 pcs, in hours)</i>	0,15		0,15		0,27		0,11	

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. «–» – стадия отсутствует.

Note. –, the process does not include this stage.

технологии наслаивания необходима выдержка (выстойка) полупродукта в течение не менее 16 ч, что также существенно увеличивает длительность технологического процесса.

Наибольший выход отмечен при использовании технологии прессования шарообразных таблеток-ядер и последующего покрытия их пленочной оболочкой. Это объясняется сокращением количества производственных стадий, высокой степенью автоматизации процесса таблетирования и высокой скоростью нанесения пленочного покрытия.

Предложенные нами технологические решения покрытия дражированной и суспензионной оболочкой предварительно полученных шарообразных таблеток-ядер характеризуются промежуточными значениями выходов готовой продукции (87,14 и 91,07% соответственно) вследствие того, что суспензионная технология, в сравнении с дражированной, предусматривает получение драже меньшей массы (0,34 и 0,52 г соответственно). Однако высокая сохранность свойств таблеток-ядер, покрытых оболочкой,

большая степень автоматизации процесса позволяет рассматривать такую технологию как альтернативную классическому наслаиванию на сахарную крупку.

Наименьшая трудоемкость (0,11 ч) присуща технологии предварительного прессования шарообразных таблеток-ядер с последующим нанесением на них пленочной оболочкой. Наибольшая трудоемкость (0,27 ч) установлена для регламентной технологии производства драже. Это объясняется большим количеством производственных стадий, необходимостью калибровать корпуса драже и докатывать их до необходимого диаметра. Для вариантов технологии с предварительным прессованием шарообразной таблетки ядра и последующего покрытия оболочкой отмечены равные значения (0,15 ч), что практически в 2 раза менее затратно, чем регламентная технология, и незначительно (на 0,04 ч) больше, чем технология нанесения пленочного покрытия. Однако достичь сходства внешнего вида таблеток, покрытых оболочкой,

и драже возможно только реализовав вариант технологии с предварительным прессованием шарообразных таблеток-ядер и последующим покрытием суспензионной или дражированной оболочкой. Существенным преимуществом предложенных вариантов технологии является исключение стадии выдержки (выстойки) полу-продукта драже в течение не менее 16 ч, что существенно сокращает длительность технологического процесса в сравнении с традиционной технологией наплаивания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена технология получения шарообразных таблеток-ядер с последующим их покрытием оболочкой, позволяющая получать таблетки, покрытые различными видами оболочек, не отличимые по внешнему виду от драже. Проведены сравнительные опытно-промышленные испытания таблеток-ядер, полученных прямым прессованием композиций витаминов

с последующим нанесением дражированной, суспензионной или пленочной оболочкой, и драже, полученных по регламентной технологии.

Установлен более высокий технологический выход и снижение трудоемкости в сравнении с регламентной технологией производства драже в 1,8 раза для шарообразных таблеток-ядер, покрытых суспензионной или дражированной оболочкой, и в 2,5 раза для таблеток-ядер, покрытых пленочной оболочкой. Показана большая стабильность таблеток-ядер, покрытых суспензионной или дражированной оболочкой, сохраняемая в течение регламентируемого срока хранения (12 мес.), в первую очередь, аскорбиновой кислоты в их составе, по сравнению с лекарственными препаратами в форме драже.

Данная технология может быть рекомендована в качестве альтернативы длительному, трудоемкому процессу получения драже путем наплаивания компонентов на сахарную крупку.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tao D, Wang T, Wang T, Qu X. Influence of drug colour on perceived drug effects and efficacy. *Ergonomics*. 2018;61(2):284–94. <https://doi.org/10.1080/00140139.2017.1349935>
2. Kabeya K, Satoh H, Hori S, Sawada Y. Experimental study on patient preferences regarding the shape and size of medical tablets and capsules using three-dimensionally printed plastic model formulations. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:863–70. <https://doi.org/10.2147/ppa.s306582>
3. Abe-Matsumoto LT, Rodrigues Sampaio G, Markowicz Bastos DH. Vitamin and mineral supplements: Regulation, consumption, and health implications. *Cad Saude Publica*. 2015; 31(7):1371–80. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00177814>
4. Гаврилов АС. Пресс-инструмент для получения шарообразных таблеток. Патент Российской Федерации № 164079 U1; 2016. Gavrilov AS. A press tool for producing spherical tablets. Patent of the Russian Federation No. 164079 U1; 2016 (In Russ.). EDN: LLYKZG

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.С. Гаврилов — концепция работы, формулировка выводов; А.В. Болотова — работа с источниками литературы, подготовка и проведение эксперимента, написание текста рукописи; В.А. Евтеев, Н.Д. Бунятян, А.Б. Прокофьев — подготовка резюме, участие в формулировании выводов; В.В. Косенко — утверждение окончательной версии статьи для публикации; А.М. Шевченко — консультирование по отдельным вопросам технологии таблеток, описанных в тексте рукописи.

Authors' contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Andrey S. Gavrilov* conceptualised the study and formulated the conclusions. *Anna V. Bolotova* worked with literature sources, prepared and conducted the experiment, and drafted the manuscript. *Vladimir A. Evteev*, *Natalya D. Bunyatyan*, and *Alexey B. Prokofiev* drafted the abstract and formulated the conclusions. *Valentina V. Kosenko* approved the final version of the article for publication. *Alexander M. Shevchenko* advised the team on certain aspects of the tableting technology described in the article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук / **Valentina V. Kosenko**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>

Болотова Анна Викторовна / **Anna V. Bolotova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1654-9095>

Гаврилов Андрей Станиславович, д-р фарм. наук, доцент / **Andrey S. Gavrilov**, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2737-3072>

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, профессор / **Natalya D. Bunyatyan**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9466-1261>

Евтеев Владимир Александрович / **Vladimir A. Evteev**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Шевченко Александр Михайлович, д-р фарм. наук, доцент, профессор / **Alexander M. Shevchenko**, Dr. Sci.

(Pharm.), Associate Professor, Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7541-2558>

Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор / **Alexey B. Prokofiev**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Поступила 30.09.2024

После доработки 13.02.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Received 30 September 2024

Revised 13 February 2025

Accepted 16 April 2025



В.В. Косенко¹
Я.С. Новиков²
С.Н. Егорова²
В.А. Евтеев¹
Н.Д. Бунятян¹

Роль и безопасность вспомогательных веществ в лекарственной форме «сиропы»: обзор

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 Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Российская Федерация

✉ Новиков Ярослав Сергеевич; yaroslav.novikov@kazangmu.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Сиропы являются важной лекарственной формой (ЛФ), применяющейся в том числе в педиатрической практике (на январь 2024 года в Российской Федерации зарегистрировано 212 лекарственных препаратов в форме сиропов). Эффективность, безопасность и качество этой ЛФ определяются составом лекарственного препарата (ЛП), в том числе вспомогательными веществами (ВВ).

ЦЕЛЬ. Анализ и систематизация данных о роли и безопасности вспомогательных веществ в составе лекарственной формы «сиропы», зарегистрированных в государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Рассмотрены основные группы ВВ, содержащихся в сиропах: подсластители, консерванты, растворители, загустители, модификаторы pH и буферные агенты, антиоксиданты и красители. Наиболее часто используемой группой ВВ являются подсластители: сахароза (66,51%), сорбитол (29,25%), сахарин натрия (10,85%). Сахароза способствует развитию кариеса, а также противопоказана пациентам с сахарным диабетом и ожирением; сорбитол может вызывать желудочно-кишечные расстройства. Данные по безопасности искусственных подсластителей при длительном применении противоречивы, их выбор должен быть обоснован. Среди консервантов наиболее часто встречаются парабены: метилпарабен (31,60%) и пропилпарабен (20,28%). Пропилпарабен обладает потенциальной эстрогенной активностью, в связи с чем предпочтителен выбор метилпарабена. Растворители и соразтворители представлены водой, глицеролом (25,94%), этанолом (24,53%), пропиленгликолем (20,75%). Этанол и пропиленгликоль могут вызывать тяжелые нарушения со стороны центральной нервной системы. Наиболее часто используемым загустителем является гизтеллоза (5,19%). Производные целлюлозы признаны безопасными, но их избыточное потребление может вызывать слабительный эффект. В качестве красителя наиболее часто применяется желтый «Солнечный закат» (7,54%). Данные по безопасности многих красителей недостаточны, что подчеркивает необходимость обоснованного подхода к их выбору.

ВЫВОДЫ. На основании анализа инструкций по медицинскому применению сиропов, зарегистрированных в ГРЛС, систематизированы данные о роли, безопасности и допустимых количествах ВВ в сиропах. Дана классификация и рассчитана частота встречаемости ВВ, входящих в состав сиропов. На основе выявленных данных предложено пересмотреть существующие подходы к выбору ВВ в сиропах, чтобы минимизировать потенциальные риски и повысить безопасность ЛП.

Ключевые слова: вспомогательные вещества; сиропы; подсластители; консерванты; загустители; растворители; модификаторы pH; антиоксиданты; лекарственная форма; жидкая лекарственная форма; состав

Для цитирования: Косенко В.В., Новиков Я.С., Егорова С.Н., Евтеев В.А., Бунятян Н.Д. Роль и безопасность вспомогательных веществ в лекарственной форме «сиропы»: обзор. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):190–205. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-190-205>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. В.В. Косенко – главный редактор журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г., Н.Д. Бунятян и С.Н. Егорова – члены редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 и 2021 г. соответственно. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Valentina V. Kosenko¹ 
Yaroslav S. Novikov²  
Svetlana N. Egorova² 
Vladimir A. Evteev¹ 
Natalya D. Bunyatyan¹ 

Role and Safety of Excipients in Syrups (Review)

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

² Kazan State Medical University,
49 Butlerov St., Kazan 420012, Russian Federation

✉ Yaroslav S. Novikov; yaroslav.novikov@kazangmu.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Syrups are an important dosage form used in medical practice, particularly in paediatrics. As of January 2024, there are 212 medicinal products formulated as syrups approved in the Russian Federation. The efficacy, safety, and quality of syrups are determined by their composition, including excipients.

AIM. This study aimed to analyse and systematise data on the role and safety of excipients in syrups included in the Russian State Register of Medicines.

DISCUSSION. This article reviews the major groups of excipients present in syrups, including sweeteners, preservatives, solvents, thickeners, pH modifiers, buffering agents, antioxidants, and colourants. The most prevalent group of excipients is sweeteners, including sucrose (66.51%), sorbitol (29.25%), and sodium saccharin (10.85%). Sucrose contributes to tooth decay and is contraindicated in patients with diabetes and obesity. Sorbitol may cause gastrointestinal disorders. Data on the long-term safety of artificial sweeteners are contradictory. Therefore, sweeteners should be selected rationally. The most widely used preservatives are parabens, including methylparaben (31.60%) and propylparaben (20.28%). Propylparaben exhibits potential oestrogenic activity, which makes methylparaben the paraben of choice. Solvents and co-solvents include water, glycerol (25.94%), ethanol (24.53%), and propylene glycol (20.75%). Ethanol and propylene glycol can cause severe central nervous system disorders. The most commonly used thickener is hydroxyethyl cellulose (5.19%). Cellulose derivatives are considered safe but may have a laxative effect if consumed in excess. The most popular colourant is Sunset Yellow (7.54%). The lack of data on the safety of many colourants emphasises the need for their rational selection.

CONCLUSIONS. By analysing summaries of product characteristics and patient information leaflets for syrups available in the Russian State Register of Medicines, the authors have systematised data on the role, safety, and acceptable daily intake of excipients in used syrups, classified these excipients, and calculated the frequency of their use. The findings suggest that the current approaches to selecting excipients for syrups should be revised to minimise potential risks and to enhance the safety of medicinal products.

Keywords: excipients; syrups; sweeteners; preservatives; thickeners; solvents; pH modifiers; antioxidants; dosage form; liquid dosage form; composition

For citation: Kosenko V.V., Novikov Ya.S., Egorova S.N., Evteev V.A., Bunyatyan N.D. Role and safety of excipients in syrups (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):190–205. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-190-205>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Valentina V. Kosenko has been the Editor-in-Chief of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021. Natalya D. Bunyatyan and Svetlana N. Egorova have been members of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2011 and 2021, respectively. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Недостаток ассортимента лекарственных форм (ЛФ) для детей является важной проблемой здравоохранения во всем мире и одной из причин применения лекарственных препаратов (ЛП) не по назначению (off-label) [1], что сопряжено с высокими рисками [2]. Применение ЛП off-label варьирует от 3,3 до 94% в разных странах [1], в особенности в онкологии, психиатрии и при лечении редких заболеваний [3]. Педиатрическим комитетом Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) были определены цели, направленные на устранение дефицита разнообразия ЛФ для детей¹. Одна из приоритетных целей – разработка целевых педиатрических ЛФ [4].

Предпочтительными для употребления в педиатрии являются жидкие ЛФ, такие как растворы, сиропы и суспензии [5]. Большое значение играют вспомогательные вещества (ВВ), входящие в их состав, поскольку они способствуют сохранению качества препарата, его эффективности, а также приверженности пациентов к лечению. Безопасность применения ЛП в целом определяется в том числе безопасностью компонентов, входящих в его состав. Актуальной проблемой является недостаток данных о безопасности ВВ, входящих в состав ЛП для детей, а также их необоснованное применение [6].

В данной статье ВВ рассматриваются на примере одного из видов жидких ЛФ – сиропов. Сироп – ЛФ в виде водного раствора вязкой консистенции со сладким вкусом, содержащая сахарозу в концентрации не менее 45% или ее заменители, предназначенная для приема внутрь². По данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) России на январь 2024 года

в России зарегистрировано 212 лекарственных препаратов в форме «сироп»³.

Сиропы обладают рядом преимуществ: простота приема, что особенно важно для детей, испытывающих трудности с проглатыванием таблеток или капсул; возможность индивидуального дозирования с помощью дозирующего устройства; маскировка неприятного вкуса активной фармацевтической субстанции и повышенная биодоступность в сравнении с твердыми ЛФ [5, 7]. ВВ, входящие в состав сиропов, обеспечивают их стабильность, эффективность и приемлемость⁴.

Цель работы – анализ и систематизация данных о роли и безопасности вспомогательных веществ, используемых в составе лекарственной формы «сиропы», зарегистрированных в государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации.

Материалы исследования: инструкции по медицинскому применению 212 сиропов, зарегистрированных в ГРЛС, поисковая база данных объединенного экспертного комитета FAO/WHO (Food and Agriculture Organisation of the United Nations / World Health Organisation) по пищевым добавкам (Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)⁵, база данных специального комитета по веществам, в целом признанным безопасными (Select Committee on GRAS (Generally Recognised As Safe) Substances database, SCOGS)⁶, список потенциально неподходящих ЛП в педиатрии [8], отчеты по безопасности EMA⁷, справочники по фармацевтическим вспомогательным веществам и научные публикации.

Поиск научных статей осуществлялся в базах данных Scopus, Pubmed, Google Scholar и eLIBRARY.RU по названию ВВ, входящих в состав сиропов, на английском и русском языках за период 2002–2024 гг.

¹ [2017 European Commission report on the paediatric regulation.](#)

² ОФС.1.4.1.0012 Сиропы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ [Государственный реестр лекарственных средств.](#)

⁴ Под приемлемостью сиропа следует понимать органолептические свойства (вкус, запах и цвет), повышающие приверженность (комплаентность) детей к лечению.

⁵ [Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives \(JECFA\).](#)

⁶ [SCOGS \(Select Committee on GRAS Substances\).](#)

⁷ EMA/CHMP/704195/2013 Propylene glycol used as an excipient. Report published in support of the 'Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use'. EMA; 2013.

EMA/CHMP/SWP/272921/2012 Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. EMA; 2015.

EMA/CHMP/272866/2013 Benzyl alcohol and benzoic acid group used as excipients. Report published in support of the 'Questions and answers on benzyl alcohol used as an excipient in medicinal products for human use' (EMA/CHMP/508188/2013) and the 'Questions and answers on benzoic acid and benzoates used as excipients in medicinal products for human use' (EMA/CHMP/508189/2013). EMA; 2017.

Оценка профиля безопасности подсластителей проводилась на основе следующих параметров:

- допустимой нормы суточного потребления (acceptable daily intake, ADI)⁸ путем анализа поисковой базы данных JECFA⁹;
- квалификации вещества по данным базы данных специального комитета по веществам, в целом признанным безопасными (SCOGS database¹⁰). К безопасным относили вещества 1 и 2 типа заключений SCOGS.

Частоту встречаемости (Ч, %) рассчитывали по формуле (1):

$$\text{Ч} = \text{ВВ}/\text{С} \times 100, \quad (1)$$

где ВВ — количество зарегистрированных в ГРЛС рецептур сиропов, содержащих исследуемое ВВ, С — количество сиропов, зарегистрированных на территории Российской Федерации.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Классификация вспомогательных веществ

Все ВВ, входящие в состав сиропов, можно классифицировать по природе происхождения (рис. 1) и по назначению (табл. 1).

Подсластители

Основной группой ВВ, использующихся при производстве сиропов, являются подсластители,

улучшающие вкус лекарственного препарата (табл. 2).

Подсластители в сиропах можно разделить на две основные группы: натуральные и синтетические. Синтетические подсластители зачастую в сотни раз слаще сахарозы [9]. По другой классификации выделяют калорийные (высококалорийные (сахароза, глюкоза, инвертированный сироп) и низкокалорийные (сорбитол, мальтитол)) и некалорийные (сахарин, ацесульфам К, цикламат, сукралоза, неогеспередин, ди-гидрохалкон) подсластители. К некалорийным подсластителям также принято относить аспартам, хотя его калорийность составляет 4 ккал/г, так как он используется в малых количествах¹¹. Считается, что использование низкокалорийных и некалорийных подсластителей предотвращает кариес зубов и ожирение [9, 11], они могут быть использованы пациентами с сахарным диабетом [12].

Как правило, в состав сиропов входят натуральные подсластители (87%), среди которых чаще всего (66,51%) встречается *сахароза* — натуральный дисахарид, состоящий из остатков моносахаридов: α-глюкозы и β-фруктозы. Наибольшую физическую и химическую стабильность сахароза проявляет в диапазоне pH от 4 до 8. Во флаконах, содержащих сахарозу, наблюдается эффект «запирания крышки»,

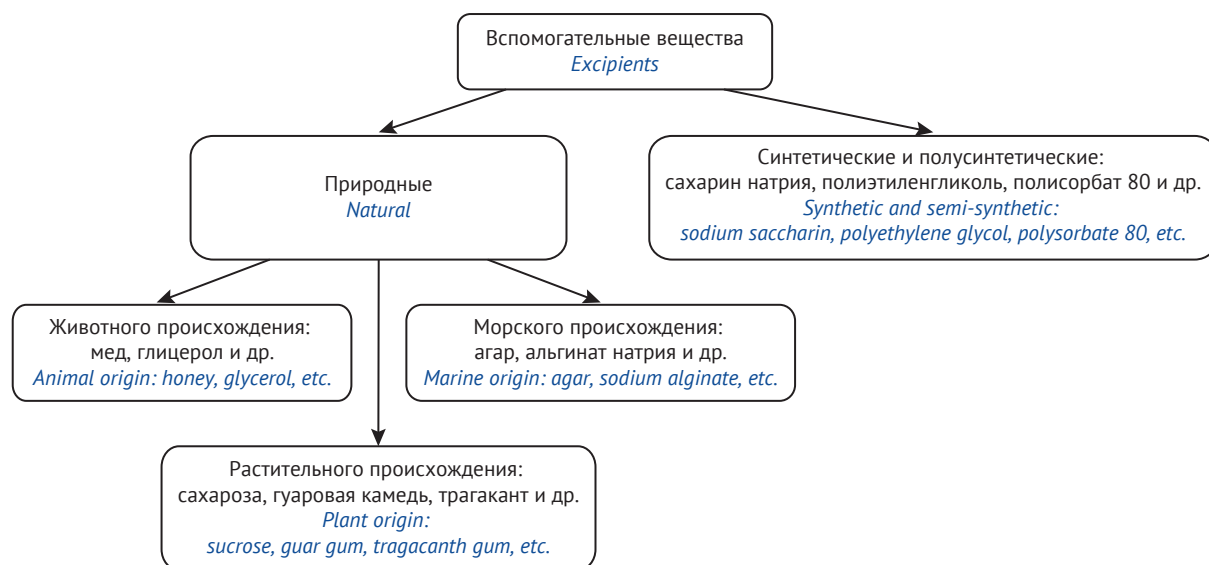


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Классификация вспомогательных веществ по природе происхождения

Fig. 1. Classification of excipients by origin

⁸ ADI — максимальное количество вещества, которое можно принимать внутрь ежедневно в течение жизни без заметного риска для здоровья, мг/кг массы тела в сутки.

⁹ Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

¹⁰ SCOGS (Select Committee on GRAS Substances).

¹¹ Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2017.

Таблица 1. Классификация вспомогательных веществ по назначению

Table 1. Classification of excipients by purpose

Группа вспомогательных веществ по назначению <i>Group of excipients by purpose</i>	Вспомогательные вещества <i>Excipients</i>
Подсластители <i>Sweeteners</i>	Аспартам, ацесульфам калия, глюкоза (декстроза), ксилитол (ксилит), мальтитол (мальтит), неогесперицина дигидрохалкон, сахарин натрия (сахаринат натрия), сахароза, сироп инвертированный, сорбитол (сорбит), сукралоза, цикламат натрия <i>Aspartame, acesulfame potassium, glucose (dextrose), xylitol, maltitol, neohesperidin dihydrochalcone, sodium saccharin, sucrose, invert syrup, sorbitol, sucralose, sodium cyclamate</i>
Ароматизаторы <i>Flavours</i>	Масла: анисовое, апельсиновое, гвоздики, коричное, мяты перечной, розы, фенхельное, базиликовое. Прочие: абрикосовый, американское мороженое, ананасовый, анетол, апельсиновый, аронии плодов сок концентрированный, банановый, ванилин, ваниль с натуральным экстрактом гх15460, вишневый, грейпфрутовый, грушевый, дыня, карамель-крем 761, каштана листьев экстракт густой спиртовой, клубника с натуральным экстрактом гх9711, клубничный, кремовый, лесные ягоды г3712-1, лимонный, малиновый, мед натуральный, медовый, ментол, мятно-анисовый, персиковый, розовый, сладкий апельсин, сливовый, сливочный, тутти-фрутти, фенхельный, фруктовый, цитрусовый, черносмородиновый, шоколадная ваниль <i>Oils: anise, orange, clove, cinnamon, peppermint, rose, fennel, basil</i> <i>Other: menthol, apricot, American ice cream, pineapple, anethole, orange, chokeberry fruit juice concentrate, banana, vanillin, vanilla (with natural extract) RX 15460, cherry, grapefruit, pear, melon, caramel cream 761, soft alcoholic extract of chestnut leaf, strawberry (with natural extract) RX 9711, strawberry, cream, wild berries R3712-1, lemon, raspberry, natural honey, honey, menthol, mint-anise, peach, pink, sweet orange, plum, creamy, tutti-frutti, fennel, fruity, citrus, blackcurrant, chocolate vanilla</i>
Красители <i>Colourants</i>	BQ супра, азорубин, бета-каротин, желтый «Солнечный закат», карамель, колер эликсирный, патентованный синий, пунцовый 4R, рибофлавин, тропеолин 00, хинолиновый желтый, экстракт свеклы <i>BQ Supra, azorubine, beta-carotene, Sunset Yellow, caramel colouring, elixir colour, Patent Blue, Ponceau 4R, riboflavin, Tropaeolin 00, Quinoline Yellow, beetroot extract</i>
Консерванты <i>Preservatives</i>	Парабены: метилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен Бензойная кислота и ее производные: бензойная кислота, бензоат натрия Сорбиновая кислота и ее производные: сорбиновая кислота и сорбат калия <i>Parabens: methylparaben, propylparaben, butylparaben</i> <i>Benzoic acid and its derivatives: benzoic acid, sodium benzoate</i> <i>Sorbic acid and its derivatives: sorbic acid and potassium sorbate</i>
Модификаторы pH и буферные агенты <i>pH modifiers and buffering agents</i>	Лимонная кислота безводная, лимонной кислоты моногидрат, молочная кислота, натрия ацетат, натрия гидроксид, натрия гидрофосфат, натрия цитрат дигидрат, натрия цитрат пентасексигидрат, уксусная кислота ледяная, хлористоводородная кислота разведенная, цитрат натрия <i>Anhydrous citric acid, citric acid monohydrate, lactic acid, sodium acetate, sodium hydroxide, sodium hydrogen phosphate, sodium citrate dihydrate, trisodium citrate 5.5-hydrate, glacial acetic acid, diluted hydrochloric acid, sodium citrate</i>
Модификаторы вязкости (загустители) <i>Viscosity modifiers (thickeners)</i>	Агар, алгинат натрия, гидроксиэтилцеллюлоза, гипромеллоза, гуаровая камедь, диметилполисилоксан, кармеллоза натрия, кремний очищенный, ксантановая камедь, трагакантовая камедь <i>Agar, sodium alginate, hydroxyethylcellulose, hypromellose, guar gum, dimethylpolysiloxane, carmellose sodium, purified silicon, xanthan gum, tragacanth gum</i>
Растворители и соразтворители <i>Solvents and co-solvents</i>	Вода, глицерол, пропиленгликоль, этанол <i>Water, glycerol, propylene glycol, ethanol</i>
Антиоксиданты <i>Antioxidants</i>	Аскорбиновая кислота, динатрия эдетат <i>Ascorbic acid, disodium edetate</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

вызванный кристаллизацией сахарозы на крышке и горлышке флакона¹² [13]. Для предотвращения такого явления сахарозу используют в комбинации с сахарными спиртами (полиолами) и/или глицеролом. В высоких концентрациях сахарозу используют в качестве консерванта, а также для повышения вязкости раствора [14].

Сахароза представляет собой наиболее кариесогенный подсластитель, так как вызывает снижение pH зубного налета и реминерализацию зубной эмали [15], в связи с чем ее не рекомендуется использовать в детских сиропах [9, 16]. Кроме того, она противопоказана пациентам с сахарным диабетом и ожирением [11, 15].

¹² Там же.

Таблица 2. Основные характеристики подсластителей, входящих в состав сиропов, зарегистрированных на территории Российской Федерации

Table 2. Main characteristics of sweeteners included in syrups approved in the Russian Federation

Наименование <i>Name</i>	Количество ¹³ <i>Quantity¹³</i>	Происхождение [9] <i>Origin [9]</i>	Сладость [9] <i>Sweetness [9]</i>	Гликемический индекс [10] <i>Glycaemic index [10]</i>	Калорийность, ккал/г [10] <i>Caloric content, kcal/g [10]</i>	ADI, мг/кг массы тела в сутки ¹⁴ <i>ADI, mg/kg body weight per day¹⁴</i>	GRAS ¹⁵
Сахароза / <i>Sucrose</i>	141	Натуральный <i>Natural</i>	1	60	4,0	–	+
Сорбитол / <i>Sorbitol</i>	62		0,6	9	2,5	–	+
Мальтитол / <i>Maltitol</i>	7		0,9	36	2,7	–	–
Глюкоза / <i>Glucose</i>	6		0,74	100	3,4	–	+
Сироп инвертированный / <i>Inverted syrup</i>	5		1,3	60	–	–	–
Подсластитель натуральный* / <i>Natural sweetener*</i>	1		–	–	–	–	–
Сахарин натрия / <i>Sodium saccharin</i>	23	Синтетический <i>Artificial</i>	300–500	0	0	0–5	–
Ацесульфам К / <i>Acesulfame K</i>	3		130–200		0	0–15	–
Цикламат натрия / <i>Sodium cyclamate</i>	2		30		0	0–11	–
Сукралоза / <i>Sucralose</i>	2		400–800		0	0–15	–
Аспартам / <i>Aspartame</i>	1		180–200		4,0	0–40	–
Неогесперицина дигидрохалкон / <i>Neohesperidin dihydrochalcone</i>	1		1500–1800		2,0	–	–
Итого / Total	254						

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «Количество» – количество зарегистрированных в ГРЛС рецептур сиропов, содержащих исследуемое ВВ; «сладость» – сладость в сравнении с сахарозой; ADI – допустимая норма суточного потребления; GRAS – список веществ, общепризнанных безопасными; «+» – вещество входит в базу данных SCOGS, «–» – ВВ отсутствует в базах данных.

* Состав подсластителя натурального в инструкции по медицинскому применению ЛП не раскрывается.

Note. 'Quantity' stands for the number of syrup formulations containing the excipient of interest that are registered in the State Register of Medicines. 'Sweetness' means sweetness compared with sucrose. ADI, acceptable daily intake; GRAS, list of substances generally recognised as safe. The substances marked with '+' are included in the Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) database, and those marked with '–' are not in the database.

* The composition of the natural sweetener is not disclosed in the summary of product characteristics.

Из натуральных калорийных подсластителей также применяются глюкоза (декстроза) и инвертированный сироп. Глюкоза также добавляется в сиропы для регулирования вязкости [9]. Инвертированный сироп представляет собой смесь моносахаридов глюкозы и фруктозы, получаемых из сахарозы. Глюкоза и инвертированный сироп, так же как и сахароза, являются кариесогенными, высококалорийными и противопоказаны пациентам с сахарным диабетом. Эти подсластители не нашли широкого применения и встречаются в составе сиропов в 2,83 и 2,36% случаев соответственно.

В состав сиропов часто (32,55% сиропов) входят сахарные спирты (полиолы). Они разделяются на производные моносахаридов (сорбитол); производные дисахаридов (мальтитол) или смеси производных полисахаридов (сироп мальтитола) [9].

Сорбитол (сорбит, E420) содержится в 29,25% сиропов и представляет собой шестиуглеродный полиол со сладким охлаждающим вкусом и горьким послевкусием [17, 18]. Сорбитол относительно стабилен и совместим со многими ВВ. В сиропах он эффективно предотвращает кристаллизацию вокруг крышки бутылки [18, 19]. Сорбитол считается безопасным для взрослых

¹³ Государственный реестр лекарственных средств.

¹⁴ Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

¹⁵ SCOGS (Select Committee on GRAS Substances).

и детей, поскольку не всасывается в пищеварительном тракте [16]. Он также признается менее кариесогенным, поскольку слабо ферментируется бактериями в полости рта [9] и лучше переносится пациентами с сахарным диабетом [20]. Сорбитол может вызывать желудочно-кишечные расстройства, такие как боль в животе, метеоризм, рвота, вздутие живота при приеме от 5 до 20 г [16, 21]. В высоких количествах (более 20 г в сутки для взрослых) оказывает слабительное действие [21]. Кроме того, потребления сорбитола следует избегать пациентам с непереносимостью фруктозы [16].

Мальтитол (мальтит, E965) представляет собой дисахаридный полиол, состоящий из глюкозы и сорбитола в равных частях. Он не подвергается процессам карамелизации и потемнения, а его охлаждающий эффект незначителен по сравнению с другими полиолами [18]. Мальтитол встречается в сиропах только в 3,3% случаев несмотря на то, что считается безопасным. Как и другие полиолы, он обладает малой кариесогенностью, но по сравнению с ними имеет высокий гликемический индекс. В больших количествах мальтитол может вызывать метеоризм и диарею [9, 18, 19].

Синтетические подсластители содержатся в 13% сиропов. Они обладают сильной подслащивающей способностью, поэтому используются для замены натуральных подсластителей. Считается, что синтетические подсластители более безопасны и могут применяться пациентами с ожирением и сахарным диабетом [12], являясь некалорийными и не выступают источником энергии для бактерий полости рта, в связи с чем считаются некариесогенными [9]. Следует отметить, однако, что употребление синтетических подсластителей с раннего возраста может привести к нарушению чувствительности к сладкому, что может увеличить сердечно-сосудистый риск и общую смертность [12].

Наиболее часто используемым синтетическим подсластителем (10,85%) (третий по распространенности среди всех подсластителей) является *сахарин натрия* (сахаринат натрия, E954) — производное о-сульфабензамида. Он используется в концентрации 0,02–0,5%, имеет очень сладкий вкус с металлическим или горьким послевкусием, для маскировки которого его комбинируют с другими подсластителями [22]. Ранее считалось, что сахарин натрия — потенциальный канцероген и может вызывать рак мочевого пузыря, однако данные предположения не подтвердились [23]. Следует, однако, учесть, что сахарин натрия может вызывать

крапивницу, зуд, фотосенсибилизацию, экзему, а также тошноту и диарею [16].

Ацесульфам калия (ацесульфам К, E950) представляет собой калиевую соль 6-метил-1,2,3-оксатиазин-4(3H)-она 2,2-диоксида. Ацесульфам калия встречается в 1,42% сиропов, зарегистрированных в ГРЛС, также обладает горьким послевкусием в высоких количествах [12]. Он не метаболизируется в организме, выводится почками в неизмененном виде [24] и в целом признан безопасным, однако данные противоречивы [23, 25].

Сукралоза (1',4',6'-трихлоргалактосахароза, E955) — синтетический подсластитель, представляющий собой замещенный дисахарид, аналогичный сахарозе, в котором 3 гидроксильные группы замещены 3 атомами хлора [26]. Содержится только в 0,94% сиропов, представленных в ГРЛС. Сукралоза не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде [15]. Многочисленные исследования демонстрируют безопасность использования сукралозы [26], однако она может увеличить экспрессию белка-транспортера гликопротеина Р и двух изоформ цитохрома Р450, участвующих в метаболизме ЛС [16].

Цикламат натрия (натриевая соль цикламовой кислоты, E952) — синтетический некалорийный подсластитель, входит в состав 0,94% сиропов, представленных в ГРЛС. Он слаще сахара всего лишь в 30 раз и имеет горькое послевкусие, что делает его наименее предпочтительным среди синтетических подсластителей [23]. Цикламат натрия метаболизируется в кишечнике до циклогексиламина, который может вызывать нарушения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем [23–25].

Аспартам (L-аспартил-L-фенилаланин, E951) представляет собой дипептид, состоящий из аспарагиновой кислоты и метилового эфира фенилаланина; не обладает горьким послевкусием [12], представлен только в одном сиропе. Фенилаланин в составе аспартама представляет собой угрозу для пациентов с фенилкетонурией, а также для беременных женщин, вынашивающих плод с таким нарушением [16, 23]. Существует достаточно научных доказательств, подтверждающих, что аспартам безопасен для потребления в максимально допустимой норме суточного потребления [16, 27]. Среди нежелательных эффектов аспартама отмечают неврологические (нейротоксичность, эпилепсия, головная боль, панические атаки и галлюцинации) и реакции гиперчувствительности.

Несмотря на то что Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) классифицировало аспартам как возможно канцерогенный для человека (группа 2B)¹⁶ на основании ограниченных данных о раке у людей (в частности, гепатоцеллюлярной карциноме — разновидности рака печени), он до сих пор применяется в фармации.

Таким образом, подсластители играют важную роль в улучшении вкуса сиропов, но их использование в педиатрической практике должно быть обоснованным. Несмотря на широкое применение сахарозы в детских сиропах, целесообразность ее использования вызывает сомнения из-за высокого риска развития кариеса и противопоказаний для пациентов с сахарным диабетом и ожирением. Более безопасными альтернативами являются сорбитол и мальтитол, характеризующиеся низкой кариесогенностью и безопасностью для пациентов с диабетом. Важно также учитывать возможность комбинирования подсластителей для снижения их доз и минимизации побочных эффектов, что позволит создать более безопасные и универсальные составы сиропов.

Консерванты

Введение консервантов в состав ЛП позволяет продлить срок годности сиропа (табл. 3).

Чаще всего в сиропах встречаются *парабены* — алифатические эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты [28]: метилпарабен (метилпарагидроксibenзоат, нипагин, E218), пропилпарабен (пропилпарагидроксibenзоат, нипазол, E216), бутилпарабен (бутилпарагидроксibenзоат). Они не имеют запаха и вкуса, что делает их предпочтительными для включения в состав ЛП для перорального приема [29]. Растворимость парабенов снижается, а противомикробные свойства увеличиваются с увеличением алифатической цепи (от метилпарабена к бутилпарабену) [28]. Парабены проявляют наибольшую активность в диапазоне pH от 4 до 8, эффективно подавляя рост грамположительных бактерий и оказывая ингибирующее действие на грибы, в том числе плесневые [30]. Метилпарабен может быть использован индивидуально в концентрациях от 0,015 до 0,2%, однако чаще в состав ВВ вводят смесь метилпарабена

и пропилпарабена в пропорции 9 : 1 (0,18% метилпарабена + 0,02% пропилпарабена)¹⁷. Пропилпарабен также может быть использован в чистом виде в концентрациях 0,02–0,06%¹⁸, бутилпарабен — в концентрации 0,006–0,05%¹⁹. Метилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен входят в состав 31,60, 20,28 и 0,47% сиропов, зарегистрированных в ГРЛС, соответственно.

ЕМА утверждает, что метилпарабен до 0,2% (2,8 мг/кг/сут) в ЛП для перорального применения безопасен для взрослых и детей любого возраста. Применение пропилпарабена вызывает настороженность, поскольку это вещество обладает определенной эстрогенной активностью. Допустимо применение пропилпарабена в количестве, не превышающем 0,06% (1 мг/кг/сут)²⁰. Следует отметить, что объединенный экспертный комитет FAO/WHO по пищевым добавкам исключил допустимую суточную дозу (до 10 мг/кг/сут) для пропилпарабена в связи с неблагоприятным воздействием на ткани репродуктивных органов у самцов крыс²¹. В целом парабены считаются безопасными, но могут вызывать гипербилирубинемия, реакции гиперчувствительности, эстрогенные эффекты (пропилпарабен) и контактный дерматит замедленного типа²². Также парабены могут вызывать реакцию перекрестной гиперчувствительности у пациентов с аллергией на аспирин [16]. Согласно KIDs List метилпарабен и пропилпарабен могут вызывать ядерную желтуху у новорожденных, поэтому не рекомендуется их применение у детей младше 2 мес. [8].

Вторыми по частоте применения консервантами в сиропах являются *производные бензойной кислоты*. Широко применяется (19,34% сиропов) бензоат натрия (E211) в концентрации 0,02–0,5% [16]. Он легко растворим в воде, не имеет запаха и вкуса [31], обладает бактериостатическим и противогрибковым действием и наиболее активен при pH 2–5²³. Считается, что бензоат натрия в допустимых дозах является безопасным, так как не накапливается в организме. В больших количествах может вызывать аллергические реакции [31].

Бензойная кислота (E210) (частота встречаемости 5,66%) обладает похожими свойствами,

¹⁶ Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

¹⁷ Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2017.

¹⁸ EMA/CHMP/SWP/272921/2012 Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. EMA; 2015.

¹⁹ Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2017.

²⁰ EMA/CHMP/SWP/272921/2012 Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. EMA; 2015.

²¹ Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

²² Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2017.

²³ Там же.

Таблица 3. Основные характеристики консервантов, входящих в состав сиропов, зарегистрированных на территории Российской Федерации

Table 3. Main characteristics of preservatives included in syrups approved in the Russian Federation

Наименование <i>Name</i>	Количество ²⁴ <i>Quantity</i> ²⁴	ADI, мг/кг массы тела в сутки ²⁵ <i>ADI, mg/kg body weight per day</i> ²⁵	GRAS ²⁶	Оптимальный pH <i>Optimum pH</i>
Метилпарабен / <i>Methylparaben</i>	67	0–10	+	4,5–7,5
Пропилпарабен / <i>Propylparaben</i>	43	–	+	3,0–8,0
Бензоат натрия / <i>Sodium benzoate</i>	41	0–5	+	2,5–4,0
Сорбат калия / <i>Potassium sorbate</i>	13	0–25	+	2,0–6,5
Бензойная кислота / <i>Benzoic acid</i>	12	0–5	+	2,5–4,0
Сорбиновая кислота / <i>Sorbic acid</i>	8	0–25	+	4,0–6,0
Бронопол / <i>Bronopol</i>	2	–	–	5,0–8,8
Бутилпарабен / <i>Butylparaben</i>	1	–	–	3,0–6,0
Итого / Total	187			

Таблица составлена авторами по данным Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2017 / The table is prepared by the authors using data from Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2017

Примечание. Количество – количество зарегистрированных в ГРЛС рецептур сиропов, содержащих исследуемое ВВ; ADI – допустимая норма суточного потребления, GRAS – список веществ, общепризнанных безопасными, «+» – вещество входит в базу данных SCOGS, «–» – ВВ отсутствует в базе данных.

Note. 'Quantity' stands for the number of syrup formulations containing the excipient of interest that are registered in the State Register of Medicines. ADI, acceptable daily intake; GRAS, list of substances generally recognised as safe. The substances marked with '+' are included in the Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) database, and those marked with '–' are not in the database.

но является менее растворимой в воде. Она также наиболее активна в кислой среде (pH 4,5) и обладает бактериостатическим действием. Бензойная кислота может вызывать крапивницу и другие аллергические реакции, является раздражителем слизистой желудка и кожи²⁷. Учитывая возможные нежелательные реакции, ЕМА запрещает использование производных бензойной кислоты в терапии новорожденных и рекомендует применять их с осторожностью у детей старше 4 нед.²⁸ KIDs List рекомендует избегать применение производных бензойной кислоты в дозировке 99 мг/кг/сут у новорожденных в связи с тем, что они могут вызывать гаспинг-синдром (синдром резкого удушья) [8].

Сорбат калия (Е200) – антимикробный консервант, обладающий выраженными противогрибковыми и в меньшей степени антибактериальными свойствами (6,13% составов зарегистрированных сиропов). Чаще всего сорбат калия применяется в концентрации 0,1–0,2%. Он лучше растворяется в воде и более стабилен в водном

растворе, чем сорбиновая кислота, в связи с чем чаще используется²⁹. Сорбиновая кислота (входит в состав 3,77% сиропов) применяется в концентрациях от 0,05 до 0,2%. Оптимальная антимикробная активность сорбиновой кислоты достигается при pH 4,5. Ограниченное применение сорбиновой кислоты и ее калиевой соли в сиропах обуславливается низкой противомикробной активностью указанных консервантов при pH выше 6,0 и их несовместимостью со многими АФС³⁰. Сорбат калия и сорбиновая кислота в допустимой суточной дозе считаются одними из наименее токсичных консервантов и практически не вызывают побочных эффектов [32].

Бронопол – антимикробный консервант, эффективный против грамположительных и грамотрицательных бактерий [33], используется в концентрациях от 0,01 до 0,1%. Бронопол не получил широкого распространения и встречается в составе только двух сиропов от кашля индийского производства. Известно его применение в качестве консерванта в составе ЛФ

²⁴ Государственный реестр лекарственных средств.

²⁵ Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

²⁶ SCOGS (Select Committee on GRAS Substances).

²⁷ Там же.

²⁸ ЕМА/CHMP/272866/2013 Benzyl alcohol and benzoic acid group used as excipients. Report published in support of the 'Questions and answers on benzyl alcohol used as an excipient in medicinal products for human use' (ЕМА/CHMP/508188/2013) and the 'Questions and answers on benzoic acid and benzoates used as excipients in medicinal products for human use' (ЕМА/CHMP/508189/2013). ЕМА; 2017.

²⁹ Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2017.

³⁰ Там же.

для наружного применения, но нет никаких данных о его применении в пероральных ЛФ³¹. Установлено, что бронопол нестабилен в щелочных условиях и разлагается на нитрометан, оксид азота(I), бромистый водород, муравьиную кислоту и метанол [33]. Известна способность бронопола выделять формальдегид и нитриты при разложении и совместно с аминами образовывать высокотоксичные нитрозамины³².

Роль спиртов/полиолов (глицерола, пропиленгликоля и этанола) в качестве консервантов рассмотрена в разделе «Сорастворители».

По нашему мнению, следует по возможности избегать добавления консервантов в сиропы, особенно в ЛП для детей, ввиду повышенного риска нежелательных реакций, включая гиперчувствительность и токсикологическую нагрузку на организм. В тех случаях, когда консервант необходим для сохранения длительного срока хранения, следует отдавать предпочтение более безопасным альтернативам, таким как сорбат калия и бензоат натрия, которые обладают хорошей антимикробной активностью и минимальной токсичностью. Однако даже эти консерванты должны использоваться с осторожностью у младенцев и пациентов с аллергией.

Сорастворители

Сорастворители повышают растворение плохо растворяющихся в воде фармацевтических субстанций и ВВ. Основные характеристики сорастворителей представлены в *таблице 4*.

Глицерол (глицерин, E422) — прозрачная, бесцветная, без запаха, вязкая, гигроскопичная жидкость; имеет сладкий вкус, примерно в 0,6 раза слаще сахарозы [34]; является веществом многоцелевого назначения. В сиропах глицерол может применяться в качестве сорастворителя, консерванта, загустителя, подсластителя. В качестве консерванта и подсластителя используется в сиропах в концентрациях менее 20%³³. Также глицерол входит в состав некоторых сиропов в качестве средства, смягчающего и увлажняющего кашель [35]. Частота встречаемости глицерола в составе сиропов составляет 25,94%. Глицерол содержится в тканях человека, поэтому считается безопасным [34]. В небольших количествах обладает легким слабительным действием.

В концентрациях более 40% из-за гигроскопических и осмотических свойств может вызывать мукозит, а также диарею и электролитные нарушения. Среди взрослого населения глицерол редко вызывает побочные эффекты, однако в педиатрической практике были зарегистрированы случаи неврологической токсичности [16]. Глицерол не входит в KIDs List [8].

Пропиленгликоль является вторым по распространенности сорастворителем и добавляется в каждый пятый сироп (20,75%). Он применяется также в качестве консерванта (в концентрации 15–30%), загустителя и стабилизатора. Антимикробная активность пропиленгликоля сопоставима с этанолом, а активность против плесневых грибов схожа с глицеролом и лишь немного уступает этанолу³⁴. Пропиленгликоль может поражать центральную нервную систему, особенно у новорожденных и детей до 4 лет. Из-за физиологической и метаболической незрелости детей пропиленгликоль может быстро накапливаться, вызывая токсичность [16]. Среди побочных эффектов отмечаются: лактоацидоз, угнетение центральной нервной системы (депрессия, кома, судороги), кардиотоксичность (аритмия, гипотензия), угнетение дыхания, одышка, гипогликемия, гемолиз и гемоглобинурия, нарушение функции почек (острый тубулярный некроз, острая почечная недостаточность)³⁵ [8, 16]. Рекомендуемые дозы пропиленгликоля в жидких ЛФ: для новорожденных (до 28 сут) — 1 мг/кг/сут, детям от 1 мес. до 4 лет — 50 мг/кг/сут, детям от 5 до 17 лет — 500 мг/кг/сут³⁶. Входит в KIDs List, согласно которому рекомендуется избегать применения пропиленгликоля у новорожденных в дозах выше 3 г/сут, а также с осторожностью применять дозы свыше 34 мг/кг/сут [8].

Этанол (этиловый спирт) широко используется в сиропах (24,52% составов) в качестве сорастворителя и консерванта, может входить в состав препаратов, применяющихся с младенческого возраста (отхаркивающие сиропы солодки и алтея). В качестве консерванта используется в концентрациях не более 10%³⁷. Добавление этанола в детские сиропы вызывает большую обеспокоенность, так как он может вызывать гипогликемию, лактоацидоз, тахикардию, гипотермию, нарушение сознания [36], может привести к ступору,

³¹ Там же.

³² Там же.

³³ Там же.

³⁴ Там же.

³⁵ EMA/CHMP/334655/2013 Propylene glycol used as an excipient. Report published in support of the 'Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use' (EMA/CHMP/704195/2013). EMA; 2017.

³⁶ Там же.

³⁷ Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2017.

Таблица 4. Основные характеристики вспомогательных веществ, входящих в состав сиропов, зарегистрированных на территории Российской Федерации

Table 4. Main characteristics of excipients included in syrups approved in the Russian Federation

Наименование <i>Name</i>	Количество ³⁸ <i>Quantity</i> ³⁸	ADI мг/кг массы тела в сутки ³⁹ <i>ADI, mg/kg body weight per day</i> ³⁹	GRAS ⁴⁰
Сорастворители / Co-solvents			
Глицерол / <i>Glycerol</i>	55	–	+
Этанол / <i>Ethanol</i>	52	–	–
Пропиленгликоль / <i>Propylene glycol</i>	44	0–25	+
Итого / Total	151		
Антиоксиданты / Antioxidants			
Динатрия эдетат* / <i>Disodium edetate*</i>	10	0–25	+
Аскорбиновая кислота / <i>Ascorbic acid</i>	3	–	+
Итого / Total	13		
Загустители / Thickeners			
Гидроксиэтилцеллюлоза / <i>Hydroxyethyl cellulose</i>	11	–	–
Ксантановая камедь / <i>Xanthan gum</i>	7	–	–
Кармеллоза натрия / <i>Carmellose sodium</i>	3	–	+
Альгинат натрия / <i>Sodium alginate</i>	2	–	+
Глицерина оксистеарат / <i>Glycerol oxystearate</i>	1	–	–
Агар / <i>Agar</i>	1	–	+
Гидроксипропилметилцеллюлоза / <i>Hydroxypropyl methylcellulose</i>	1	–	+
Трагакантовая камедь / <i>Tragacanth gum</i>	1	–	+
Диметилполисилоксан / <i>Dimethylpolysiloxane</i>	1	0–1,5	–
Гуаровая камедь / <i>Guar gum</i>	1	–	+
Повидон / <i>Povidone</i>	1	0–50	–
Кремния диоксид коллоидный / <i>Colloidal silicon dioxide</i>	1	–	+
Итого / Total	31		
Красители / Colourants			
Желтый «Солнечный закат» / <i>Sunset Yellow</i>	16	0–4	–
Карамель / <i>Caramel</i>	10	–	+
Пунцовый 4R / <i>Ponceau 4R</i>	7	0–4	–
BQ Супра / <i>BQ Supra</i>	2	–	–
Тропеолин 00 / <i>Tropaeolin 00</i>	2	–	–
Рибофлавин / <i>Riboflavin</i>	1	–	+
Экстракт свеклы / <i>Beetroot extract</i>	1	–	–
Бета-каротин / <i>Beta-carotene</i>	1	–	+

³⁸ Государственный реестр лекарственных средств.

³⁹ Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

⁴⁰ SCOGS (Select Committee on GRAS Substances).

Продолжение таблицы 4

Table 4 (continued)

Наименование <i>Name</i>	Количество <i>Quantity</i>	ADI мг/кг массы тела в сутки <i>ADI, mg/kg body weight per day</i>	GRAS
Хинолиновый желтый / <i>Quinoline Yellow</i>	1	0–3	–
Итого / Total	41		

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «Количество» — количество зарегистрированных в ГРЛС рецептур сиропов, содержащих исследуемое ВВ; ADI — допустимая норма суточного потребления, GRAS — список веществ, общепризнанных безопасными; «+» — вещество входит в базу данных SCOGS; «–» — ВВ отсутствует в базе данных.

* Ввиду почти полного отсутствия биологических исследований Специальный комитет по веществам, в целом признанными безопасными, не имеет достаточных данных для оценки безопасности вещества (вещество отнесено к 5 типу SCOGS).

Note. 'Quantity' stands for the number of syrup formulations containing the excipient of interest that are registered in the Russian State Register of Medicines. ADI, acceptable daily intake; GRAS, list of substances generally recognised as safe. The substances marked with '+' are included in the Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) database, and those marked with '-' are not in the database.

* Due to the almost complete lack of biological studies, the SCOGS does not have sufficient data to assess the safety of this substance (the substance is classified as SCOGS Type 5).

коме, угнетению дыхания и сердечно-сосудистому коллапсу, гипогликемическим судорогам [16]. Согласно KIDs List, рекомендуется применять ЛП, содержащие этанол, с осторожностью в возрасте до 6 лет; в максимально допустимой концентрации 5% и под наблюдением врачей [8]. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) регламентирует содержание этанола в безрецептурных ЛП для перорального применения в зависимости от возраста: для взрослых и детей старше 12 лет — не более 10%, для детей от 6 до 12 лет — не более 5%, для детей до 6 лет — не более 0,5% [37].

Таким образом, несмотря на высокие риски токсичности, этанол широко применяется в детских сиропах, особенно в отхаркивающих средствах. Пропиленгликоль также требует осторожности, особенно у детей младше 4 лет. Глицерол, имеющий различное назначение в составе ВВ, может стать более безопасной альтернативой. Мы рекомендуем минимизировать или полностью исключить сорастворители из состава сиропов для детей, а при невозможности рассмотреть переход на другие ЛФ, такие как порошки или гранулы для приготовления раствора, которые не требуют добавления потенциально опасных ВВ.

Антиоксиданты

В составе сиропов антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и динатрия эдетат, используются в концентрации менее 0,2%. Основные характеристики антиоксидантов представлены в таблице 4.

Аскорбиновая кислота чаще всего используется в сиропах шиповника как источник витамина С. Частота встречаемости — 1,42%. Побочных эффектов не выявлено.

Динатрия эдетат (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, динатрия ЭДТА) является антиоксидантом и хелатирующим агентом, который широко применяется для связывания ионов металлов. Он образует прочные комплексы с Mn, Cu, Fe, Co. Известно применение динатрия ЭДТА в качестве консерванта [38, 39]. В сиропах используется в концентрациях от 0,0125 до 0,1%; входит в состав противоаллергических сиропов с дезлоратадином и сиропов от кашля, содержащих амброксол. Частота встречаемости — 4,72%. Имеются данные о нефротоксичности и побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме солей ЭДТА, однако в целом он признан безопасным [39].

Использование антиоксидантов в составе сиропов должно быть строго обосновано с учетом их безопасности и целесообразности. Динатрия эдетат, несмотря на его эффективность как антиоксиданта и хелатирующего агента, требует осторожного подхода из-за потенциальной нефротоксичности. Аскорбиновая кислота, напротив, является безопасным и перспективным вариантом, и целесообразно ее более широкое применение.

Загустители

Большинство сиропов имеют вязкую консистенцию, что обеспечивает удобство дозирования. Зачастую роль загустителя выполняет сахароза, однако она обладает рядом недостатков, перечисленных выше, в связи с чем целесообразно рассмотреть полную или частичную ее замену на другие загустители [40]. Классификация и характеристики загустителей представлены на рисунке 2 и в таблице 4.

Загустители используются для регулирования вязкости состава, они могут маскировать неприятный вкус действующего вещества, усиливать

сладкий вкус, продлевая нахождение ЛП в полости рта [40, 41]. Некоторые загустители, в частности производные целлюлозы, могут повысить стабильность сиропов [40].

Одним из наиболее хорошо зарекомендовавших себя загустителей в сиропах (5,19% составов) является *гиателлоза* (гидроксиэтилцеллюлоза, ГЭЦ, *patrosol*) — водорастворимый эфир целлюлозы с случайно замещенными гидроксиэтильными группами в положениях 2, 3, 6 [42]. Она хорошо растворяется в холодной и горячей воде в отличие от других производных целлюлозы [40, 42]. Неионогенная природа гиателлозы обеспечивает ее высокую стабильность в широком диапазоне pH (2–12) и совместимость со многими полимерами и ионами⁴¹ [40]. Чаще всего она используется в концентрациях от 0,1 до 0,15% и входит в состав сиропов от кашля, содержащих амброксол и экстракт плюща.

Кармеллоза натрия (карбоксиметилцеллюлоза натрия, E466) — анионное водорастворимое производное целлюлозы, в которой некоторые гидроксильные группы заменены карбоксильной группой [43]. В сиропах используется в качестве загустителя в концентрациях 0,1–1%⁴². Водные растворы стабильны при pH 3–11, а максимальная вязкость и стабильность проявляется при pH 7–9⁴³ [44]. Частота встречаемости — 1,42%.

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза, ГПМЦ) представляет собой гидроксипропилметилэтер целлюлозы; характеризуется хорошей растворимостью в холодной воде с образованием коллоидного вязкого раствора [45]. ГПМЦ в сиропах применяется в качестве загустителя и стабилизатора в концентрациях 0,5–1,5% [46]. Водные растворы стабильны при pH 3–11 [44, 46].

Производные целлюлозы признаны безопасными и широко используются при производстве многих ЛП [47]. Их безопасность объясняется тем, что они не гидролизуются и не попадают в кровоток [40]. Однако следует отметить, что производные целлюлозы в больших количествах обладают слабительным эффектом [47].

Ксантановая камедь (Е 415) (входит в 3,30% составов сиропов) — высокомолекулярный полисахарид, который вырабатывается грамотрицательными бактериями рода *Xanthomonas*

campestris; устойчива к деградации и гидролизу, а также стабильна в средах с широким диапазоном pH и при высоких температурах. Ксантановая камедь имеет долгую историю применения в пищевой и фармацевтической промышленности и признана безопасной для взрослых и детей [48, 49], используется в качестве загустителя, стабилизатора и эмульгатора в концентрациях от 0,1 до 0,15% [50].

Трагакантовая камедь (трагакант, E413) встречается только в одном поливитаминном сиропе. Это высушенная на воздухе камедь, получаемая в основном из растений рода *Astragalus*, гетерогенный разветвленный анионный полисахарид с высокой молекулярной массой (840–850 кДа) [51]. Она также содержит небольшое количество целлюлозы, крахмала и белка, наиболее стабильна при pH от 4 до 8⁴⁴. Поскольку трагакантовая камедь представляет собой природный полисахарид, она считается немутагенной, неканцерогенной и нетератогенной [49], в редких случаях может вызывать реакции гиперчувствительности⁴⁵.

Гуаровая камедь (гуаровый галактоманнан, E412) — природная камедь, получаемая из измельченного эндосперма растения *Cyamopsis Tetragonolobus*⁴⁶. Основа гуаровой камеди — водорастворимый полисахарид галактоманнан, который представляет собой смесь D-галактозы и D-маннозы [52]. Она практически нерастворима в органических растворителях, в горячей и холодной воде, быстро гидратируется при диспергировании и образует вязкий коллоидный раствор⁴⁷ [52]. Гуаровая камедь обладает буферными свойствами, поэтому стабильна в широком диапазоне pH от 4 до 10,5, но чувствительна к длительному нагреванию. Она встречается только в одном муколитическом сиропе в концентрации 0,35%. Гуаровая камедь широко используется в пищевой промышленности и в фармации и считается безопасной. Чрезмерное потребление может вызывать метеоризм, диарею и тошноту⁴⁸.

В состав двух сиропов (0,94%) входит *натрия альгинат* (E401). Натрия альгинат является натриевой солью альгиновой кислоты — гетерополимера, образованного двумя остатками полиуроновых кислот (D-маннуриновой и L-гулуриновой) [53]. Он практически нерастворим в органических растворителях, медленно

⁴¹ Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG, eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 8th ed. Washington, DC: Pharmaceutical Press; 2017.

⁴² Там же.

⁴³ Там же.

⁴⁴ Там же.

⁴⁵ Там же.

⁴⁶ Там же.

⁴⁷ Там же.

⁴⁸ Там же.

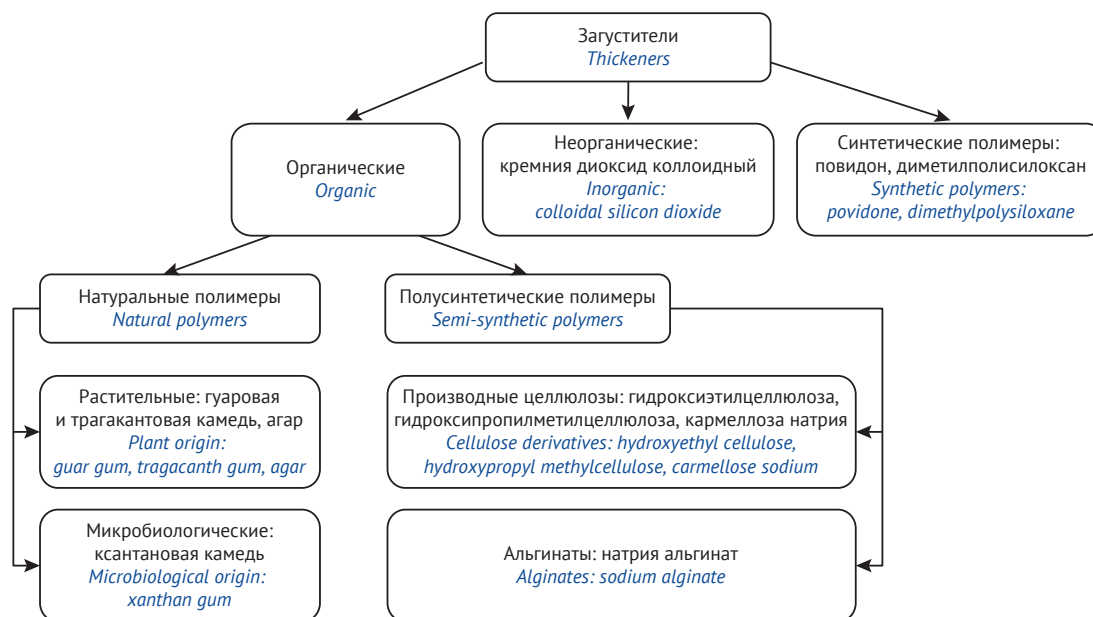


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Классификация загустителей по природе происхождения

Fig. 2. Classification of thickeners by origin

растворяется в воде с образованием вязкого коллоидного раствора, стабилен в широком диапазоне pH (от 4 до 10), при pH ниже 3 выпадает в осадок. Натрия альгинат признан безопасным веществом и широко применяется в пищевой, парфюмерно-косметической и фармацевтической промышленности⁴⁹.

Выбор загустителей для сиропов должен основываться на их безопасности и функциональных свойствах. Использование производных целлюлозы следует ограничивать, чтобы избежать побочных эффектов, таких как слабительный эффект при больших концентрациях. В то же время природные полисахариды, такие как ксантановая камедь и натрия альгинат, обладают высокой безопасностью и стабильностью. Мы рекомендуем рассмотреть их более широкое применение в сиропах, особенно для детей, как альтернативу сахарозе.

Красители

Красители можно разделить на натуральные (природные) и синтетические, которые, в свою очередь, подразделяются на органические и неорганические (минеральные). При фармацевтической разработке нового ЛП цвет красителя подбирают в соответствии с запахом (ароматизатором) ЛП. В большинстве случаев концентрация красителя не превышает 0,001% [54]. Основные характеристики красителей представлены в таблице 4.

В состав сиропов входят натуральные и органические синтетические красители. Чаще всего в сиропах (7,55%) встречается желтый «Солнечный закат» (E110) – оранжевый полярный водорастворимый анионный моноазокраситель. Данный краситель может вызывать аллергические реакции, нарушение сна и изменение поведения у детей [55].

Понсо 4R (пунцовый 4R, E124) – красный водорастворимый анионный моноазокраситель. Недавние исследования на крысах показывают, что понсо 4R может вызывать нейрокognitive изменения [56], однако в целом исследований по безопасности недостаточно, чтобы сделать однозначный вывод о его безопасности.

Хинолиновый желтый – водорастворимый анионный краситель хинофталон желтого цвета. Он может вызывать аллергические реакции, в высоких дозах обладает генотоксическим эффектом, способен ингибировать холинэстеразу в эритроцитах и псевдохолинэстеразу плазмы крови [56].

Рибофлавин (E101, витамин B₂) является натуральным пищевым красителем ярко-желтого цвета.

Поскольку вопросы безопасности применения красителей остаются спорными, мы рекомендуем избегать добавления красителей в сиропы. Несмотря на широкое применение как натуральных, так и синтетических красителей, их потенциальные аллергические и токсические эффекты, особенно у детей, вызывают беспокойство.

⁴⁹ Там же.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы был проведен анализ вспомогательных веществ в сиропах, зарегистрированных в ГРЛС, с целью оценки их роли, безопасности и частоты использования.

Поскольку некоторые вещества, часто используемые при производстве лекарственных препаратов в качестве вспомогательных веществ, могут нести скрытые риски в отношении безопасности ЛП, особенно для детей, производителям необходимо обеспечить более ответственный подход к введению ВВ в состав ЛП. Избыточное использование подсластителей, консервантов

или растворителей может повлиять на здоровье в долгосрочной перспективе. На основе выявленных данных следует пересмотреть существующие подходы к выбору вспомогательных веществ в сиропах, чтобы минимизировать потенциальные риски и повысить безопасность ЛП.

Полученные данные могут использоваться для формирования научно обоснованных рекомендаций, которые будут полезны медицинским работникам при назначении сиропов, фармацевтическим специалистам при консультировании и разработчикам ЛП для оптимизации выбора вспомогательных веществ при разработке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Petkova V, Georgieva D, Dimitrov M, Nikolova I. Off-label prescribing in pediatric population – literature review for 2012–2022. *Pharmaceutics*. 2023;15(12):2652. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122652>
2. Malkawi WA, AlRafayah E, AlHazabreh M, AbuLaila S, Al-Ghananeem AM. Formulation challenges and strategies to develop pediatric dosage forms. *Children*. 2022;9(4):488. <https://doi.org/10.3390/children9040488>
3. Rusz C-M, Ősz B-E, Jitcă G, Miklos A, Bătrînu M-G, Imre S. Off-label medication: From a simple concept to complex practical aspects. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10447. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910447>
4. Moreira M, Sarraguça M. How can oral paediatric formulations be improved? A challenge for the XXI century. *Int J Pharm*. 2020;590:119905. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119905>
5. Meyers RS. The past, present, and future of oral dosage forms for children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2024;29(1):22–31. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-29.1.22>
6. Saito J, Agrawal A, Patravale V, Pandya A, Orubu S, Zhao M, et al. The current states, challenges, ongoing efforts, and future perspectives of pharmaceutical excipients in pediatric patients in each country and region. *Children (Basel)*. 2022;9(4):453. <https://doi.org/10.3390/children9040453>
7. Ким МЕ, Степанова ЭФ, Евсеева СБ. Сиро́пы: состав, технология, современное состояние системы исследований (обзор литературы). *Фармация и фармакология*. 2014;2(3):7–14. Kim ME, Stepanova EF, Evseyeva SB. Syrups: Composition, technology, current state of research (review). *Pharmacy & Pharmacology*. 2014;2(3):7–14 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-3\(4\)-7-14](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2014-2-3(4)-7-14)
8. Meyers RS, Thackray J, Matson KL, McPherson C, Lubsch L, Hellinga RC, Hoff DS. Key potentially inappropriate drugs in pediatrics: The KIDs list. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(3):175–91. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.3.175>
9. Al Humaid J. Sweetener content and cariogenic potential of pediatric oral medications: A literature review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2018;12(3):75–82. PMID: PMC5969777
10. Wee M, Tan V, Forde C. A comparison of psychophysical dose-response behaviour across 16 sweeteners. *Nutrients*. 2018;10(11):1632. <https://doi.org/10.3390/nu10111632>
11. Cavagnari BM. Non-caloric sweeteners and body weight. *Medicina (Buenos Aires)*. 2019;79(2):115–22. PMID: 31048277
12. Iizuka K. Is the use of artificial sweeteners beneficial for patients with diabetes mellitus? The advantages and disadvantages of artificial sweeteners. *Nutrients*. 2022;14(21):4446. <https://doi.org/10.3390/nu14214446>
13. Dulal MM, Islam MK, Chowdhury AA, Chowdhury JA. Prevention of cap-locking of syrup product by treating the manufacturing process of sugar syrup with citric acid monohydrate. *Bangladesh Pharm J*. 2016;19(2):190–6. <https://doi.org/10.3329/bpj.v19i2.29279>
14. White JR Jr. Sugar. *Clin Diabetes*. 2018;36(1):74–6. <https://doi.org/10.2337/cd17-0084>
15. Belayneh A, Tadese E, Molla F. Safety and biopharmaceutical challenges of excipients in off-label pediatric formulations. *Int J Gen Med*. 2020;13:1051–66. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S280330>
16. Rouaz K, Chiclana-Rodríguez B, Nardi-Ricart A, Sune-Pou M, Mercade-Frutos D, Sune-Negre JM, et al. Excipients in the paediatric population: A review. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):387. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030387>
17. Tan VWK, Wee MSM, Tomic O, Forde CG. Temporal sweetness and side tastes profiles of 16 sweeteners using temporal check-all-that-apply (TCATA). *Food Res Int*. 2019;121:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.019>
18. Grembecka M. Sugar alcohols – their role in the modern world of sweeteners: A review. *Eur Food Res Technol*. 2015;241:1–14. <https://doi.org/10.1007/s00217-015-2437-7>
19. Radeloff MA, Beck RHF. Polyols – more than sweeteners. *Sugar Industry/Zuckerindustrie*. 2013;138(4):226–34. <https://doi.org/10.36961/si14095>
20. Zhang W, Chen J, Chen Q, Wu H, Mu W. Sugar alcohols derived from lactose: Lactitol, galactitol, and sorbitol. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(22):9487–95. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10929-w>
21. Bauditz J, Norman K, Biering H, Lochs H, Pirlich M. Severe weight loss caused by chewing gum. *BMJ*. 2008;336(7635):96–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.39280.657350.BE>
22. Razzak Mahmood AA, Al-Juboori SB. A review: Saccharin discovery, synthesis, and applications. *Ibn Al-Haitham J Pure Appl Sci*. 2020;33(2):43–61. <https://doi.org/10.30526/33.2.2442>
23. More TA, Sheikh Z, Ali A. Artificial sweeteners and their health implications: A review. *Biosci Biotech Res Asia*. 2021;18(2). <https://doi.org/10.13005/bbra/2910>
24. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *J Food Sci Technol*. 2014;51(4):611–21. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0571-1>
25. Saad A. A review on potential toxicity of artificial sweeteners vs safety of stevia: A natural bio-sweetener. *J Biol Agric Health Care*. 2014;(4):137–47.
26. Magnuson BA, Roberts A, Nestmann ER. Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food Chem Toxicol*. 2017;106(Pt A):324–55. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.047>
27. Shahar SAA, Mihailescu DF, Amuzescu B. Aspartame safety as a food sweetener and related health hazards. *Nutrients*. 2023;15(16):3627. <https://doi.org/10.3390/nu15163627>
28. Petric Z, Ružić J, Žuntar I. The controversies of parabens – an overview nowadays. *Acta Pharm*. 2021;71(1):17–32. <https://doi.org/10.2478/acph-2021-0001>
29. Alaba P, Cañete E, Pantalan B, Taguba J, Yu L, Faller E. Toxic effects of paraben and its relevance in cosmetics: A review. *Int J Res*. 2022;3(5):3425–66.
30. Lincho J, Martins RC, Gomes J. Paraben compounds – Part I: An overview of their characteristics, detection, and impacts. *Appl Sci*. 2021;11(5):2307. <https://doi.org/10.3390/app11052307>
31. Walczak-Nowicka ŁJ, Herbet M. Sodium benzoate – harmfulness and potential use in therapies for disorders related to the nervous system: A review. *Nutrients*. 2022;14(7):1497. <https://doi.org/10.3390/nu14071497>
32. Raharjo S. Toxicological aspects of sorbates: A review. *agriTECH*. 2017;14(3):35–41. <https://doi.org/10.22146/agritech.19294>
33. Chilbule A, Singh R, Mann B, Arora S, Sharma R, Singh

- Rao P. Development and validation of an analytical method for determination of bronopol and kathon preservative in milk. *J Food Sci Technol*. 2019;56(6):3170–6. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03807-5>
34. Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Safety assessment of glycerin as used in cosmetics. *Int J Toxicol*. 2019;38(3 suppl):6S–22S. <https://doi.org/10.1177/1091581819883820>
 35. Eccles R, Mallefet P. Soothing properties of glycerol in cough syrups for acute cough due to common cold. *Pharmacy (Basel)*. 2017;5(1):4. <https://doi.org/10.3390/pharmacy5010004>
 36. Marek E, Kraft WK. Ethanol pharmacokinetics in neonates and infants. *Curr Ther Res*. 2014;76:90–7. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2014.09.002>
 37. Zuccotti GV, Fabiano V. Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(4):499–502. <https://doi.org/10.1517/14740358.2011.565328>
 38. Mohammadi Z, Shalavi S, Jafarzadeh H. Ethylenediamine-tetraacetic acid in endodontics. *Eur J Dent*. 2013;7(Suppl 1):S135–S142. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.119091>
 39. Lanigan RS, Yamarik TA. Final report on the safety assessment of EDTA, calcium disodium EDTA, diammonium EDTA, dipotassium EDTA, disodium EDTA, TEA-EDTA, tetrasodium EDTA, tripotassium EDTA, trisodium EDTA, HEDTA, and trisodium HEDTA. *Int J Toxicol*. 2002;21 Suppl 2:95–142. <https://doi.org/10.1080/10915810290096522>
 40. Jujare VK, Dantuluri A, Liu Y, Durig T. Hydroxyethylcellulose as a versatile viscosity modifier in the development of sugar-free, elegant oral liquid formulations. *Int J Curr Res Chem Pharm Sci*. 2023;10:1–23. <https://doi.org/10.22192/ijcrps.2023.10.04.001>
 41. Eccles R. What is the role of over 100 excipients in over-the-counter (OTC) cough medicines? *Lung*. 2020;198(5):727–34. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00390-x>
 42. Arai K, Shikata T. Hydration/dehydration behavior of hydroxyethyl cellulose ether in aqueous solution. *Molecules*. 2020;25(20):4726. <https://doi.org/10.3390/molecules25204726>
 43. Rahman MS, Hasan MS, Nitai AS, Nam S, Karmakar AK, Ahsan MS, et al. Recent developments of carboxymethyl cellulose. *Polymers (Basel)*. 2021;13(8):1345. <https://doi.org/10.3390/polym13081345>
 44. Zarmpi P, Flanagan T, Meehan E, Mann J, Fotaki N. Biopharmaceutical understanding of excipient variability on drug apparent solubility based on drug physicochemical properties: Case study — hypromellose (HPMC). *AAPS J*. 2020;22(2):49. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0411-1>
 45. Kruk K, Szekalska M, Basa A, Winnicka K. The impact of hypromellose on pharmaceutical properties of alginate microparticles as novel drug carriers for posaconazole. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10793. <https://doi.org/10.3390/ijms241310793>
 46. Binisha K, Remya SB, Prasobh GR, Jasbin Nisha S, Soorya S. A review on hypromellose as pharmaceutical excipient for oromucosal drug delivery. *Int J Pharm Pharm Res*. 2023;27(2):289–303.
 47. Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and cellulose gum. *J Am Coll Toxicol*. 1986;5(3):1–59. <https://doi.org/10.3109/10915818609141925>
 48. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Frutos MJ, Galtier P, et al. Re-evaluation of xanthan gum (E 415) as a food additive. *EFSA J*. 2017;15(7):e04909. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4909>
 49. Cortes H, Caballero-Florán IH, Mendoza-Muñoz N, Escutia-Guadarrama L, Figueroa-González G, Reyes-Hernández OD, et al. Xanthan gum in drug release. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)*. 2020;66(4):199–207. PMID: 32583796
 50. Furtado I, Sydney E, Rodrigues S, Sydney A. Xanthan gum: Applications, challenges, and advantages of this asset of biotechnological origin. *Biotechnol Res Innov*. 2022;6:e202204. <https://doi.org/10.4322/biori.202205>
 51. Patil N. Tragacanth gum-based hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications. *Front Mater*. 2024;11. <https://doi.org/10.3389/fmats.2024.1296399>
 52. Tripathy S, Das M. Guar gum: Present status and applications. *J Pharm Sci Innov*. 2013;2(4):24–8. <https://doi.org/10.7897/2277-4572.02447>
 53. Abka-Khajouei R, Tounsi L, Shahabi N, Patel AK, Abdelkafi S, Michaud P. Structures, properties and applications of alginates. *Mar Drugs*. 2022;20(6):364. <https://doi.org/10.3390/md20060364>
 54. Biswal PK, Mishra MK, Bhadouriya AS, Yadav VK. An updated review on colorants as the pharmaceutical excipients. *Int J Pharm Chem Biol Sci*. 2015;5(4):1004–17.
 55. Barciela P, Perez-Vazquez A, Prieto MA. Azo dyes in the food industry: Features, classification, toxicity, alternatives, and regulation. *Food Chem Toxicol*. 2023;178:113935. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113935>
 56. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73(3):914–22. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.09.026>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Я.С. Новиков — анализ инструкций по применению сиропов, зарегистрированных в ГРЛС, написание исходного текста рукописи, формулировка выводов, составление списка литературы; С.Н. Егорова — концепция работы, участие в написании текста рукописи и утверждение окончательной версии для публикации; В.В. Косенко — утверждение рукописи к публикации; Н.Д. Бунятян — участие в написании и редактировании текста рукописи; В.А. Евтеев — работа с источниками литературы.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Yaroslav S. Novikov analysed summaries of product characteristics for syrups registered in the Russian State Register of Medicines, drafted the original text of the manuscript, formulated the conclusions, and compiled the reference list. Svetlana N. Egorova conceptualised the study, drafted the manuscript, and approved its final version for publication. Valentina V. Kosenko approved the final version of the manuscript for publication. Natalya D. Bunyatyan drafted and edited the manuscript. Vladimir A. Evteev worked with literature.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук / Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>

Новиков Ярослав Сергеевич / Yaroslav S. Novikov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2916-3756>

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, профессор / Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7671-3179>

Евтеев Владимир Александрович / Vladimir A. Evteev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, профессор / Natalya D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>

Поступила 01.12.2024

После доработки 13.02.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Received 1 December 2024

Revised 13 February 2025

Accepted 16 April 2025



Н.Е. Кузьмина 
С.В. Моисеев  
И.Ю. Якупов 
С.И. Кулешова 

Количественное определение основных компонентов в лекарственных препаратах полимиксина В методом ЯМР-спектроскопии

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

✉ Моисеев Сергей Владимирович; MoiseevSV@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Природный многокомпонентный антибиотик полимиксин В в виде сульфата применяют для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами. Согласно фармакопейным требованиям в препаратах полимиксина В нормируют суммарное содержание компонентов В1, В2, В3 и В1-І, а также индивидуальное содержание В3 и В1-І. Токсичность отдельных компонентов полимиксина В различается, поэтому разработка индивидуальных норм позволит регулировать содержание компонентов, характеризующихся максимальной нефротоксичностью. Подходом к решению этой задачи является анализ компонентного состава различных образцов полимиксина В. Результаты такого анализа, полученные с использованием часто применяемого метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) не всегда корректны из-за отсутствия стандартных образцов отдельных компонентов полимиксина В.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности количественного определения компонентов В1, В2, В3, В1-І в препаратах полимиксина В методом ЯМР-спектроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объекты исследования — стандартный образец полимиксина В сульфата и лекарственные препараты полимиксина В различных производителей. Измерения проводили на ЯМР-спектрометре Agilent DD2 NMR System 600. Измерения референтным методом проводили по фармакопейной методике, используя ВЭЖХ-хроматограф Agilent 1200.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В спектре ^{13}C выявлены характеристические сигналы, присущие каждому из полимиксинов В1, В2, В3 и В1-І. Мольную долю каждого из полимиксинов В1, В2, В3, В1-І определяли методом внутренней нормализации интегральных интенсивностей их характеристических сигналов. Результаты измерения содержания нормируемых компонентов в образцах полимиксина В методами ЯМР и ВЭЖХ практически совпадают с учетом доверительных интервалов.

ВЫВОДЫ. Показана возможность использования метода ^{13}C ЯМР-спектроскопии для идентификации основных компонентов полимиксина В и определения их количественного содержания в препаратах полимиксина В сульфата без использования стандартных образцов.

Ключевые слова: полимиксин В; компоненты полимиксина В; идентификация; количественное содержание; ЯМР; ВЭЖХ; антибиотики; стандартизация; родственные соединения

Для цитирования: Кузьмина Н.Е., Моисеев С.В., Якупов И.Ю., Кулешова С.И. Количественное определение основных компонентов в лекарственных препаратах полимиксина В методом ЯМР-спектроскопии. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):206–212. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-206-212>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Н.Е. Кузьмина — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Н.Е. Кузьмина, С.В. Моисеев, И.Ю. Якупов, С.И. Кулешова, 2025

Nataliya E. Kuz'mina 
Sergey V. Moiseev 
Ilya Yu. Yakupov 
Svetlana I. Kuleshova 

Quantitative Determination of Major Active Components in Polymyxin B Medicinal Products by NMR Spectroscopy

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

✉ **Sergey V. Moiseev**; MoiseevSV@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Polymyxin B is a natural multicomponent antibiotic used in its sulfate form for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. Pharmacopoeial standards for polymyxin B medicinal products include limits for the sum of polymyxins B1, B2, B3, and B1-I and for individual polymyxins B3 and B1-I. Since polymyxins B1 and B2 differ in their nephrotoxicity, it is important to establish individual limits for their content in polymyxin B medicinal products. Establishing individual limits for polymyxins B1 and B2 requires determining the component composition of various polymyxin B samples. However, high-performance liquid chromatography (HPLC) may not always provide accurate results because of the lack of reference standards for individual polymyxin B components.

AIM. This study aimed to investigate the possibility of quantifying polymyxins B1, B2, B3, and B1-I in polymyxin B medicinal products by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy.

MATERIALS AND METHODS. The study focused on a reference standard for polymyxin B sulfate, as well as polymyxin B medicinal products from different manufacturers. NMR measurements were performed on an Agilent DD2 600 MHz NMR spectrometer. The study used high-performance liquid chromatography (HPLC) on an Agilent 1200 HPLC system as the reference method.

RESULTS. The ^{13}C NMR spectrum contained signals characteristic of polymyxins B1, B2, B3, and B1-I. The authors determined the mole fractions of polymyxins B1, B2, B3, and B1-I by the internal normalisation method using the integrated intensities of the characteristic NMR signals. The results of NMR and HPLC quantification of the specified components in polymyxin B samples practically coincided (with due regard to the confidence intervals).

CONCLUSIONS. According to the results, the ^{13}C NMR analytical procedure can identify and quantify the major active components in polymyxin B sulfate medicinal products without reference standards for individual polymyxins.

Keywords: polymyxin B; polymyxin B components; identification; quantitative composition; NMR; nuclear magnetic resonance spectroscopy; HPLC; high-performance liquid chromatography; antimicrobials; standardisation; related substances

For citation: Kuz'mina N.E., Moiseev S.V., Yakupov I.Yu., Kuleshova S.I. Quantitative determination of major active components in polymyxin B medicinal products by NMR spectroscopy. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):206–212. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-206-212>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Nataliya E. Kuz'mina has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Полимиксин В, входящий в группу природных полипептидных антибиотиков, продуцируемых штаммами *Paenibacillus polymyxa*, обладает широким спектром активности против многих грамотрицательных бактерий. В медицинской практике полимиксин В в виде сульфата используется с 60-х годов прошлого века, однако в 80-х годах данный антибиотик практически был выведен

из медицинской практики из-за его высокой нефро- и нейротоксичности и в связи с появлением более безопасных и эффективных антибактериальных препаратов [1]. В последнее десятилетие врачи вновь вернулись к использованию полимиксина В из-за широкого распространения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,

Acinetobacter baumannii и др.), устойчивыми не только к цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам, но и к карбапенемам. Данные микроорганизмы не обладают резистентностью к полимиксину В (возможно, из-за ограничения его применения): резистентность *Pseudomonas aeruginosa* составила 1,3%, *Acinetobacter spp.* – 2,1%, *Citrobacter spp.*, *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.* – менее 2% [2]. Помимо использования в качестве антибиотика его применяют при терапии сепсиса для сорбции эндотоксинов в крови [3].

Полимиксин В – смесь родственных соединений, из которых наиболее активными компонентами являются полимиксины В1, В2, В3 и В1-І. По химической структуре каждый из них представляет собой циклический гептапептид с трипептидным ациклическим заместителем, соединенным с ацильной алифатической цепью (рис. 1).

Согласно фармакопейным требованиям суммарное содержание полимиксинов В1, В2, В3 и В1-І в используемых в клинической практике препаратах полимиксина В сульфата должно быть не менее 80%, при этом содержание В3 и В1-І не должно превышать 6 и 15% соответственно¹. Индивидуальное содержание В1 и В2 не нормируется. Принято считать, что эти компоненты обладают одинаковой биоактивностью. Однако исследования последних лет показали, что соотношение компонентов В1 и В2 в полимиксине В

существенно влияет на его фармакокинетику, фармакодинамику и токсикокинетику [4–6], на основании чего был сделан вывод о необходимости ужесточить стандартизацию основных компонентов полимиксиновых смесей, доступных в настоящее время для клинического применения, или разработать более безопасные одноконпонентные полимиксиновые липептидные препараты с четкой фармакокинетикой [5, 7].

Стандартизация полимиксина В сульфата по индивидуальному содержанию компонентов В1, В2, В3, В1-І невозможна без мониторинга компонентного состава различных образцов полимиксина В с последующим обобщением полученной информации. Как правило, определение компонентного состава полимиксина В сульфата проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ² или масс-детектором [1, 8, 9]. Из-за отсутствия стандартных образцов отдельных компонентов полимиксина В применяют метод внутренней нормализации. Следует отметить, что применение внутренней нормализации в методе ВЭЖХ не всегда корректно, так как интенсивность хроматографического сигнала зависит не только от концентрации компонента, но и от его сорбционных свойств. Актуально при оценке компонентного состава полимиксина В сульфата использовать метод, в котором свойства соединения не влияют на интенсивность его сигналов. Таким методом

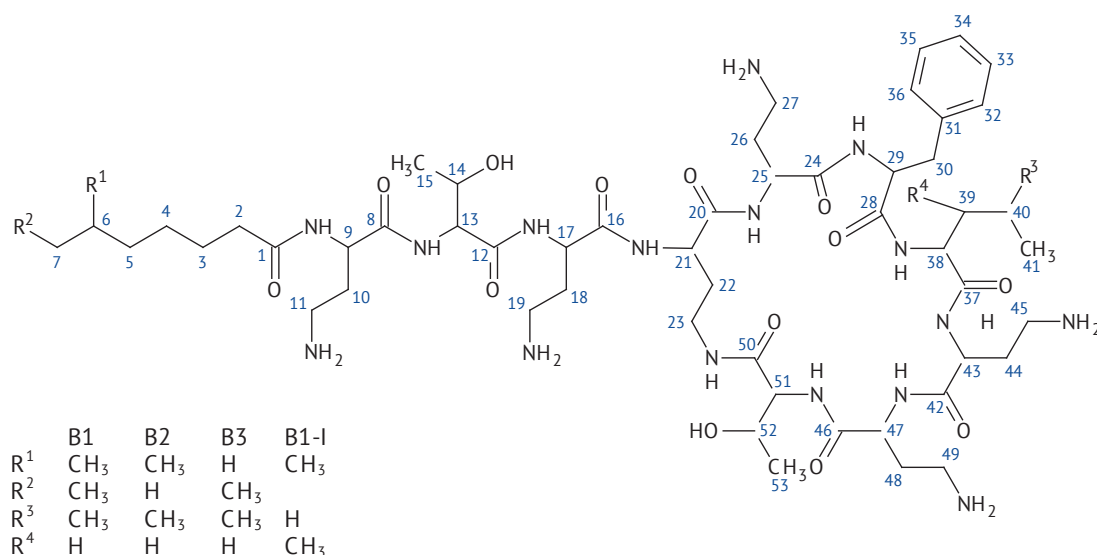


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Структурная формула полимиксинов В1, В2, В3 и В1-І

Fig. 1. Structural formula of polymyxins B1, B2, B3, and B1-I

¹ Monograph Polymyxin B Sulfate. United States Pharmacopeia. 44th ed. Rockville; 2023.

Monograph Polymyxin B Sulfate. European Pharmacopeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2022.

² Там же.

является метод ЯМР-спектроскопии³ [10, 11]. Данный метод успешно применяется для определения состава природных многокомпонентных антибиотиков [12].

Цель работы — оценка индивидуального содержания нормируемых компонентов В1, В2, В3, В1-І в препаратах полимиксина В методом ЯМР-спектроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве **объектов исследования** использовали стандартный образец полимиксина В сульфата для микробиологических исследований Европейской фармакопеи (EDQM CRS, кат. № Y0000355) (I), лекарственные препараты «Полимиксин В, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций» (Jodas Exproim, (II)), «Полимиксин В, порошок для приготовления раствора для инъекций» (ПАО «КрасФарма») различных серий (III и IV).

Были использованы следующие реактивы: дейтерированная вода-D₂ (Cambridge Isotope Laboratories, кат. № DLM-4-99.8-1000) и 3-(триметилсилил)-пропионат натрия-D₄ (ТСП, Cambridge Isotope Laboratories, кат. № DLM-48-1), натрия сульфат (99,99% Merck, кат. № 1.06649-1000), ацетонитрил для ВЭЖХ (Thermo Fisher Scientific, кат. № A/0627/17), фосфорная кислота (85%, Sigma-Aldrich, кат. № 438081).

Измерения методом ЯМР. Около 20 мг полимиксина В сульфата (точная навеска не обязательна) растворяли в 0,5 мл дейтерированной воды с добавлением следовых количеств ТСП и переносили в ЯМР-ампулы. Регистрацию спектров проводили на ЯМР-спектрометре Agilent DD2 NMR System 600 (США) с 5-мм мультаядерным датчиком, оснащенным градиентной катушкой, используя программное обеспечение VNMRJ, версия 4.2. Параметры 1D экспериментов: температура — 27 °С, ширина спектра — 6009,6 Гц (¹H) и 37878,8 Гц (¹³C), угол поворота намагниченности — 45°, время задержки между импульсными последовательностями — 5 с (¹H), 3 с (¹³C), количество накопленных сигнала спада свободной индукции — 8 (¹H) и 16000 (¹³C), число точек аналого-цифрового преобразования — 64 К, экспоненциальный коэффициент аподизации по Лоренсу — 0,3 Гц (¹H) и 2 Гц (¹³C), дополнение нулями 64 К, автоматическая коррекция базовой линии спектра, ручная настройка фазы, калибровка шкалы химических

сдвигов (δ) под сигнал триметилсилильной группы ТСП ($\delta=0,00$ м.д.). Цифровое разрешение на ядре ¹H 0,09 Гц. Регистрацию двумерных спектров ¹H-¹H gCOSY, ¹H-¹H TOCSY, ¹H-¹³C gHSQC, ¹H-¹³C gHMBC проводили с применением стандартных параметров. Мольные доли полимиксинов В1, В2, В3, В1-І в анализируемых образцах определены методом нормализации интегральных интенсивностей сигналов соответствующих структурных фрагментов их молекул. Нормализованные интегральные интенсивности измеряли в пяти повторностях.

Измерения методом ВЭЖХ проводили по фармакопейной методике⁴ (методики, приведенные в Фармакопее США и Европейской фармакопее, одинаковы), используя ВЭЖХ-хроматограф Agilent 1200 с диодно-матричным детектором на колонках ACE 3 C18-HL (150×4,6 мм, размер частиц 3,5 мкм). Для приготовления испытуемых образцов 50 мг полимиксина В растворяли в 100 мл деионизованной воды. Для исключения возможной разницы в поглощении разных компонентов полимиксина В сульфата анализ проводили как при длине волны детектирования 215 нм (указана в фармакопейной методике⁵), так и при 200, 205, 210, 220, 225 и 230 нм с усреднением результатов анализа для всех длин волн. Для каждого раствора полимиксина В получали не менее трех хроматограмм. Мольное соотношение содержания основных компонентов раствора полимиксина В рассчитывали как долю площади каждого пика в сумме площадей 4 пиков, выраженную в процентах.

Статистическую обработку результатов, полученных методами ЯМР и ВЭЖХ, осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с установленным пакетом «Анализ данных».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количественное определение компонентного состава сложной смеси методом ЯМР невозможно без предварительной структурной идентификации одномерных спектров (¹H, ¹³C) анализируемого образца и выбора для каждого компонента характеристических сигналов, которые не пересекаются с другими сигналами в спектре. Нормализованные интегральные интенсивности характеристических сигналов компонентов соответствуют мольной доле каждого компонента в анализируемом образце.

³ ОФС.1.2.1.1.0007 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴ Monograph Polymyxin B Sulfate. United States Pharmacopeia. 44th ed. Rockville; 2023.

Monograph Polymyxin B Sulfate. European Pharmacopeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2022.

⁵ Там же.

Структурное соотнесение сигналов спектров ^1H и ^{13}C образцов I–IV проводили на основе комплексного анализа результатов двумерных экспериментов (^1H - ^1H gCOSY, ^1H - ^1H TOCSY, ^1H - ^{13}C gHSQC, ^1H - ^{13}C gHMBC). В таблице 1 «Спектральные характеристики полимиксина В1» (опубликована на сайте журнала)⁶ представлено структурное соотнесение сигналов спектров ^1H и ^{13}C полимиксина В1, содержание которого в анализируемых образцах максимально.

Следует отметить, что в спектре ^1H практически все сигналы анализируемых компонентов полностью или частично перекрываются, также наблюдается наложение сигналов различных структурных фрагментов, входящих в состав индивидуальных соединений, по этой причине в таблице 1⁷ не приведены мультиплетность и значения констант спин-спинового взаимодействия сигналов протонов. Сигналы олигопептидного остова компонентов В2, В3 и В1-І практически совпадают с таковыми в В1 за исключением изолейцинового фрагмента в В1-І (табл. 2 «Спектральные характеристики изолейцинового фрагмента в полимиксине В1-І», опубликована на сайте журнала⁸).

Все химические сдвиги сигналов алифатической ациламидной цепи в В1 и В1-І совпадают, кроме сигналов ^{13}C метиленового фрагмента $\text{C}(3)\text{H}_2$ (28,40 и 28,32 для В1 и В1-І соответственно).

Для В2 и В3 наблюдаются небольшие различия в спектральных характеристиках 6-метилгептамидного (В2) и октамидного (В3) фрагментов (табл. 3 «Спектральные характеристики ациламидного фрагмента в полимиксинах В2 и В3», опубликована на сайте журнала⁹).

В спектре ^{13}C выявлены характеристические сигналы, присущие каждому из полимиксинов В1, В2, В3 и В1-І, которые могут служить спектральными маркерами их присутствия в анализируемом образце (рис. 2):

В1, δ , м.д.: 28,40 ($\text{C}(3)\text{H}_2$);
В2, δ , м.д.: 28,90 ($\text{C}(3)\text{H}_2$), 40,66 ($\text{C}(5)\text{H}_2$), 29,94 ($\text{C}(6)\text{H}$), 24,72 ($\text{C}(7)\text{H}_3$ и R^1);
В3, δ , м.д.: 28,09 ($\text{C}(3)\text{H}_2$), 26,84 ($\text{C}(5)\text{H}_2$), 33,76 ($\text{C}(6)\text{H}_2$), 16,22 (R^1);
В1-І, δ , м.д.: 28,32 ($\text{C}(3)\text{H}_2$), 17,68 (R^1), 13,37 ($\text{C}(41)\text{H}_2$).

Следует отметить, что оценку мольных долей нормируемых компонентов полимиксина В необходимо выполнять по характеристическим сигналам, принадлежащим к однотипным углеродородным фрагментам молекул компонентов, так как интенсивность сигналов ^{13}C , полученных с развязкой от протонов, зависит не только от концентрации вещества, но и от числа водородных заместителей при углеродном атоме. В данной работе мы ограничились нормируемыми интегральными интенсивностями сигналов $\text{C}(3)$: 28,40 (В1), 28,90 (В2), 28,09 (В3), 28,32 (В1-І).

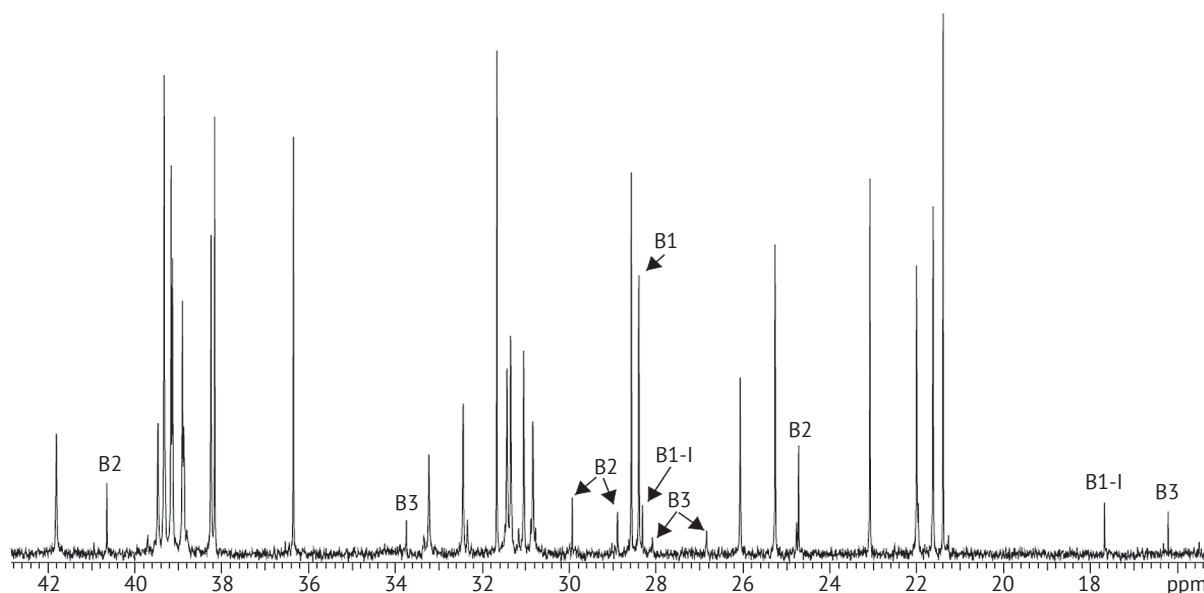


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Характеристические сигналы компонентов полимиксинов В1, В2, В3, В1-І в спектре ^{13}C ЯМР

Fig. 2. Characteristic signals of polymyxins В1, В2, В3, and В1-І in the ^{13}C NMR spectrum

⁶ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-744-table>

⁷ Там же.

⁸ Там же.

⁹ Там же.

Таблица 4. Результаты определения содержания полимиксинов В1, В2, В3, В1-І в образцах полимиксина В

Table 4. Results of polymyxin B1, B2, B3, and B1-I quantification in polymyxin B samples

Образец Sample	Метод Method	В1, мольн. % B1, mol% (RSD, %)	В2, мольн. % B2, mol% (RSD, %)	В3, мольн. % B3, mol% (RSD, %)	В1-І, мольн. % B1-I, mol% (RSD, %)
I	¹³ C ЯМР ¹³ C NMR	70,04±0,52 (0,60)	14,05±0,42 (2,38)	3,83±0,17 (2,84)	11,89±0,36 (2,46)
	ВЭЖХ HPLC	70,05±0,30 (0,94)	14,45±0,05 (0,80)	3,53±0,15 (2,94)	11,96±0,0,38 (6,98)
II	¹³ C ЯМР ¹³ C NMR	72,46±0,66 (0,73)	10,99±0,33 (2,40)	4,83±0,25 (4,22)	11,75±0,55 (3,75)
	ВЭЖХ HPLC	72,32±0,16 (0,50)	10,91±0,03 (0,55)	4,50±0,09 (4,40)	12,26±0,17 (2,97)
III	¹³ C ЯМР ¹³ C NMR	70,46±0,31 (0,35)	13,61±0,29 (1,71)	4,36±0,36 (6,66)	11,59±0,37 (2,49)
	ВЭЖХ HPLC	70,10±0,18 (0,57)	13,65±0,07 (1,15)	4,63±0,07 (3,23)	11,61±0,24 (4,58)
IV	¹³ C ЯМР ¹³ C NMR	70,65±0,41 (0,46)	13,73±0,29 (1,72)	4,50±0,13 (2,24)	11,11±0,48 (3,46)
	ВЭЖХ HPLC	70,12±0,22 (0,68)	13,66±0,08 (1,33)	4,63±0,07 (3,16)	11,59±0,26 (4,83)

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. ЯМР – ядерный магнитный резонанс, ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.

Note. NMR, nuclear magnetic resonance spectroscopy; HPLC, high-performance liquid chromatography.

Результаты определения содержания полимиксинов В1, В2, В3, В1-І в образцах методами ЯМР и ВЭЖХ представлены в таблице 4. Значения содержания нормируемых компонентов в образцах полимиксина В, определенные методами ЯМР и ВЭЖХ, практически совпадают с учетом доверительных интервалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали возможность использования ¹³C ЯМР-спектроскопии для идентификации

нормируемых компонентов полимиксина В и определения их количественного содержания в препаратах полимиксина В сульфата без использования стандартных образцов. Совпадение результатов определения мольных долей полимиксина В1, В2, В3 и В1-І методами ЯМР-спектроскопии и ВЭЖХ доказывает отсутствие различий в сорбционных свойствах компонентов полимиксина В и корректность применения метода внутренней нормализации при определении нестехиометрического состава полимиксина В методом ВЭЖХ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang P, Zhang Q, Qin Z, Xing H, Xu M, Pei H, et al. A simple and robust liquid chromatography with tandem mass spectrometry analytical method for therapeutic drug monitoring of plasma and cerebrospinal fluid polymyxin B1 and B2. *Ther Drug Monit.* 2020;42(5):716–23. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000754>

2. Kumar RS, Anitha E, Junaid M, Chetty S. A study on polymyxin b induced nephrotoxicity: A systematic review. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2022;72(2):73–8. <https://doi.org/10.47583/ijpsrr.2022.v72i02.011>

3. Shoji H, Opal SM. Therapeutic rationale for endotoxin removal with polymyxin B immobilized fiber column (PMX) for septic shock. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2228. <https://doi.org/10.3390/ijms22042228>

4. Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li J. Pharmacology of polymyxins: New insights into an 'old' class of antibiotics. *Future Microbiol.* 2013;8(6):711–24. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.39>

5. Sivanesan S, Roberts K, Wang J, Chea SE, Thompson PE, Li J,

et al. Pharmacokinetics of the individual major components of polymyxin B and colistin in rats. *J Nat Prod.* 2017;80(1): 225–9. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b01176>

6. Roberts KD, Azad MAK, Wang J, Horne AS, Thompson PE, Nation RL, et al. Antimicrobial activity and toxicity of the major lipopeptide components of polymyxin B and colistin: Last-line antibiotics against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *ACS Infect. Dis.* 2015;1(11):568–75. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00085>

7. Sun HZ, Wei SY, Xu QM, Shang W, Li Q, Cheng JS, et al. Enhancement of polymyxin B1 production by an artificial microbial consortium of *Paenibacillus polymyxa* and recombinant *Corynebacterium glutamicum* producing precursor amino acids. *Synth Syst Biotechnol.* 2024;9(1):176–85. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2024.01.015>

8. Hee KH, Leaw YKJ, Ong JL, Lee LS. Development and validation of liquid chromatography tandem mass spectrometry method quantitative determination of polymyxin B1, polymyxin B2, polymyxin B3 and isoleu-

- cine-polymyxin B1 in human plasma and its application in clinical studies. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;140:91–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.03.018>
9. Meng M, Wang L, Liua S, Jaber OM, Gao L, Chevrette L, Reuschel S. Simultaneous quantitation of polymyxin B1, polymyxin B2 and polymyxin B1-1 in human plasma and treated human urine using solid phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016;1012–1013:23–36. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.01.013>
 10. Калабин ГА, Васильев ВГ, Ивлев ВА. Возможности низкочастотных спектрометров ЯМР в скрининге содержания лекарственных субстанций. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(1):16–22. Kalabin GA, Vasil'ev VG, Ivlev VA. Possibilities of low-field NMR spectrometers in screening the content of medicinal substances. *Drug Development & Registration.* 2021;10(1):16–22 (In Russ.).
 11. Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Метод ЯМР в отечественной и зарубежных фармакопеях для оценки качества лекарственных средств. *Ведомо-*
 - сти Научного центра экспертизы средств медицинского применения. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(1):8–23. Moiseev SV, Kuz'mina NE, Luttseva AI. NMR as used in the Russian and foreign pharmacopoeias for quality control of medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(1):8–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-8-23>
 12. Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Северинова ЕЮ, Симонова ЕП, Косенко ВВ. Идентификация и количественное определение компонентного состава фармацевтической субстанции «Гентамицина сульфат» методами ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(2–1):283–91. Moiseev SV, Kuz'mina NE, Severinova EYu, Simonova EP, Kosenko VV. Identification and quantification of the component composition of the active substance gentamicin sulfate by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2023;13(2–1):283–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-2-1-283-291>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены таблицы 1–3. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-744-table>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.Е. Кузьмина — идея, планирование исследования, анализ данных литературы, систематизация и обобщение экспериментальных данных, подготовка и оформление текста рукописи; С.В. Моисеев — пробоподготовка образцов, проведение экспериментальных исследований методом ЯМР, систематизация и обобщение экспериментальных данных, редактирование текста рукописи; И.Ю. Якупов — проведение экспериментальных исследований методом ВЭЖХ; С.И. Кулешова — ответственность за все аспекты работы, включая надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи.

Additional information. Tables 1–3 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-744-table>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Nataliya E. Kuz'mina conceived the study idea, designed the study, analysed literature data, systemised and interpreted the experimental data obtained, and drafted and formatted the manuscript. Sergey V. Moiseev prepared samples, conducted the NMR experiments, systemised and interpreted the experimental data obtained, and edited the manuscript. Ilya Yu. Yakupov conducted the HPLC experiments. Svetlana I. Kuleshova agreed to be accountable for all aspects of the work and for ensuring that all questions related to data reliability and article integrity are appropriately investigated and resolved.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук / Nataliya 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.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1310-4477>

Якупов Илья Юрьевич / Ilya Y. Yakupov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3068-0396>

Кулешова Светлана Ивановна, канд. биол. наук / Svetlana I. Kuleshova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9103-9239>

Поступила 17.02.2025

После доработки 04.03.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Received 17 February 2025

Revised 4 March 2025

Accepted 16 April 2025



П.В. Шадрин ✉

Оценка возможности вычисления средней и минимальной смертельной дозы с помощью модифицированного скрипта для программной среды «R»

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

✉ Шадрин Павел Валерьевич; shadrin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Средняя смертельная доза (LD_{50}) и минимальная смертельная доза (LD_{10}) – важные характеристики безопасности лекарственных средств. В случаях, когда фармакопейным пробит-методом (ФМ) невозможно рассчитать значение LD_{10} (результат расчета заведомо ниже истинного), оправдано использование других численных методов расчета.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования скрипта программной среды «R» для вычисления LD_{50} и LD_{10} лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено сравнение результатов определения LD_{50} и LD_{10} с помощью ФМ (электронные таблицы) и модифицированного варианта скрипта (MBC) программной среды «R». С помощью функции $\ln()$ (регрессионный анализ) проанализированы графики взаимозависимостей значений LD_{50} и LD_{10} , определенных разными методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ. С целью упрощения использования в ранее разработанный (S. Young) скрипт для вычисления LD_{50} внесены изменения и дополнения. В результате модификации уменьшено количество исходных данных, необходимых для расчета, добавлена возможность вычисления значения LD_{10} и повышена наглядность отображения результатов вычислений. Обоснована необходимость уменьшения шага функции $\text{seq}()$ при расчете с использованием MBC в случае вывода как результата ломаной формы кривой смертности. Показано, что значения LD_{50} , рассчитанные с применением MBC, находятся внутри доверительных границ значений, полученных пробит-методом (доверительная вероятность $P = 0,95$). Регрессионный анализ показал правильность вычисления LD_{50} и LD_{10} с использованием MBC (статистически незначимая систематическая погрешность, значимая дозозависимость при $P = 0,999$, высокий коэффициент детерминации R^2). Показано, что в случаях, когда при расчете с помощью ФМ получают заведомо низкие значения LD_{10} , следует руководствоваться значениями LD_{50} и LD_{10} , полученными с помощью MBC.

ВЫВОДЫ. На основе экспериментальных данных продемонстрирована возможность использования MBC программной среды «R» для испытания лекарственных средств. Показаны случаи, когда применение MBC имеет преимущество перед фармакопейным пробит-методом. Дальнейшим направлением работы может быть автоматизация вычисления LD_{10} с помощью MBC.

Ключевые слова: средняя смертельная доза; LD_{50} ; минимальная смертельная доза; LD_{10} ; пробит-метод; метод максимального правдоподобия; информационный критерий Акаике; программная среда «R»; скрипт

Для цитирования: Шадрин П.В. Оценка возможности вычисления средней и минимальной смертельной дозы с помощью модифицированного скрипта для программной среды «R». *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):213–221. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-213-221>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pavel V. Shadrin ✉ 

Evaluation of the Possibility of Calculating LD₅₀ and LD₁₀ Using a Modified Script in the R Environment

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

✉ Pavel V. Shadrin; shadrin@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The median lethal dose (LD₅₀) and the low lethal dose (LD₁₀) are critical parameters for the safety of medicinal products. Sometimes, the pharmacopoeial probit method (PM) fails to calculate the LD₁₀ value, and the calculation result is obviously lower than the true value. In such cases, the use of other computational techniques is warranted.

AIM. This study aimed to evaluate the potential of a script in the R environment as a tool for calculating the LD₅₀ and LD₁₀ of medicines.

MATERIALS AND METHODS. This study compared the results of determining LD₅₀ and LD₁₀ using the spreadsheet-based pharmacopoeial PM and a modified script in the R environment (MS). The `lm()` function (linear regression model) was used to establish the relationships between the LD₅₀ and LD₁₀ values obtained using the PM and those calculated using the MS.

RESULTS. A script originally developed by S. Young for LD₅₀ calculation was modified and supplemented to simplify its use. The modification reduced the amount of input data required for calculation, added the ability to calculate LD₁₀ values, and improved the visual clarity of the calculation results. Reducing the step size for the `seq()` function was shown to improve the output smoothness when the MS yielded a jagged mortality curve. The MS-derived LD₅₀ values were within the confidence limits for the values obtained using the PM ($P=0.95$). The regression analysis confirmed the accuracy of the MS-based LD₅₀ and LD₁₀ calculations, which was demonstrated by a statistically insignificant systematic error, a significant dose dependence at $P=0.999$, and a high coefficient of determination (R^2). If the PM underestimates LD₁₀ values, the analyst should be guided by the LD₅₀ and LD₁₀ values calculated using the MS.

CONCLUSIONS. The experimental data demonstrate the applicability of the MS for testing medicines. In some cases presented in the article, the custom R script offers an advantage over the current pharmacopoeial method. A tentative direction for further work may be the automation of the MS-based LD₁₀ calculation.

Keywords: median lethal dose; LD₅₀; low lethal dose; LD₁₀; probit method; maximum likelihood estimation; Akaike information criterion; R environment; script

For citation: Shadrin P.V. Evaluation of the possibility of calculating LD₅₀ and LD₁₀ using a modified script in the R environment. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):213–221. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-213-221>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Средняя смертельная (LD₅₀) и минимальная смертельная доза (LD₁₀) являются важными характеристиками безопасности лекарственных средств (ЛС). LD₅₀ и LD₁₀ определяют при исследовании острой токсичности на основании

данных о доле погибших животных при введении ЛС в различных дозах [1–3].

В Государственной фармакопее Российской Федерации описан метод, основанный на пробит-анализе (фармакопейный метод, далее ФМ)¹,

¹ ОФС.1.1.0014.15 Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами. Раздел 4.2.1. Определение средней смертельной дозы (LD₅₀). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

ОФС 2.3.12.0 Статистическая обработка результатов биологических испытаний лекарственных средств. Раздел 4.2.1. Определение средней смертельной дозы (LD₅₀). Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023.

позволяющий вычислить значение LD_{50} и его доверительные границы, а также LD_{10} без доверительных границ [4, 5]. Достоинствами данного метода являются:

- возможность проведения вычислений с помощью электронных таблиц без использования специализированного программного обеспечения;
- отсутствие необходимости придерживаться равных интервалов между отдельными изучаемыми дозами;
- определение доверительных границ LD_{50} ($P = 0,95$), что позволяет достоверно сравнить и/или объединить результаты испытаний по определению LD_{50} лекарственных средств.

В некоторых случаях результаты, рассчитанные фармакопейным методом, могут быть нерелевантными: вычисленное значение LD_{10} может оказаться ниже самой низкой дозы препарата, введенной животным. В таких случаях оправдано использование альтернативных методов вычисления LD_{50} и LD_{10} , например лицензионного программного обеспечения «CombiStats» [1]. Наиболее рациональным в текущих условиях является использование свободного программного обеспечения, в частности программной среды «R» [6, 7].

Цель работы — оценка возможности использования скрипта программной среды «R» для вычисления LD_{50} и LD_{10} лекарственных средств.

Задачи работы:

- модификация ранее разработанного скрипта с целью оптимизации его использования (уменьшение количества данных, необходимых для ввода), расширение функционала скрипта (добавление возможности вычисления LD_{10}), оптимизация графического вывода результатов вычисления LD_{50} и LD_{10} ;
- сравнение результатов применения фармакопейного метода и модифицированного варианта скрипта для вычисления LD_{50} и LD_{10} при анализе экспериментальных

данных по острой токсичности лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для вычислений по фармакопейному методу² использовали электронные таблицы MS Excel, выполнение модифицированного варианта скрипта (MBC) проводили в свободно распространяемой программной среде «R» (4.4.2 (2024-10-31 ucrt) — “Pile of Leaves”)³, предназначенной для статистических расчетов, а также первичного анализа данных и математического моделирования (далее — «R»).

При запуске «R» на экране появляется основное окно (рис. 1). Слева располагается консоль, в которую вводят команды или вставляют из буфера обмена текст скрипта (красный шрифт), а программное обеспечение выводит результаты (синий шрифт). При необходимости в ходе работы справа выводится графическое окно, в котором отображаются результаты обработки данных. Скрипт⁴ можно создавать и сохранять в любом текстовом редакторе, копировать в буфер обмена и вставлять в консоль «R» для выполнения. Данные, подлежащие обработке, могут входить в состав скрипта или находиться в отдельном файле. Разделитель разрядов в десятичных дробях — точка⁵.

В качестве первичных данных для вычисления LD_{50} и LD_{10} с помощью ФМ и MBC были использованы результаты испытаний 50 серий лекарственных средств, поступивших на контроль и экспертизу в лабораторию фармакологии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств (ИЦЭКЛС) ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России с 2002 по 2023 г.

Проведена оценка правильности результатов вычисления LD_{50} и LD_{10} с использованием MBC в сравнении с ФМ согласно нормативным требованиям⁶. Результаты расчетов с использованием ФМ и MBC для одних и тех же данных, полученных в экспериментах по острой токсичности,

² ОФС.1.1.0014.15 Статистическая обработка результатов биологических испытаний лекарственных средств. Раздел 4.2.1. Определение средней смертельной дозы (LD_{50}). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018. ОФС 2.3.12.0 Статистическая обработка результатов биологических испытаний лекарственных средств. Раздел 4.2.1. Определение средней смертельной дозы (LD_{50}). Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023.

³ The R Project for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>

⁴ Команды, объединенные в программу.

⁵ Зарядов ИС. Введение в статистический пакет R: типы переменных, структуры данных, чтение и запись информации, графика. М.: РУДН; 2010. Шипунов АБ, Балдин ЕМ, Волкова ПА, Коробейников АИ, Назарова СА, Петров СВ, Суфиянов ВГ. Наглядная статистика. Используем R! М.: ДМК Пресс; 2017.

⁶ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023. ОФС 2.3.14.0. Валидация аналитических методик. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств».

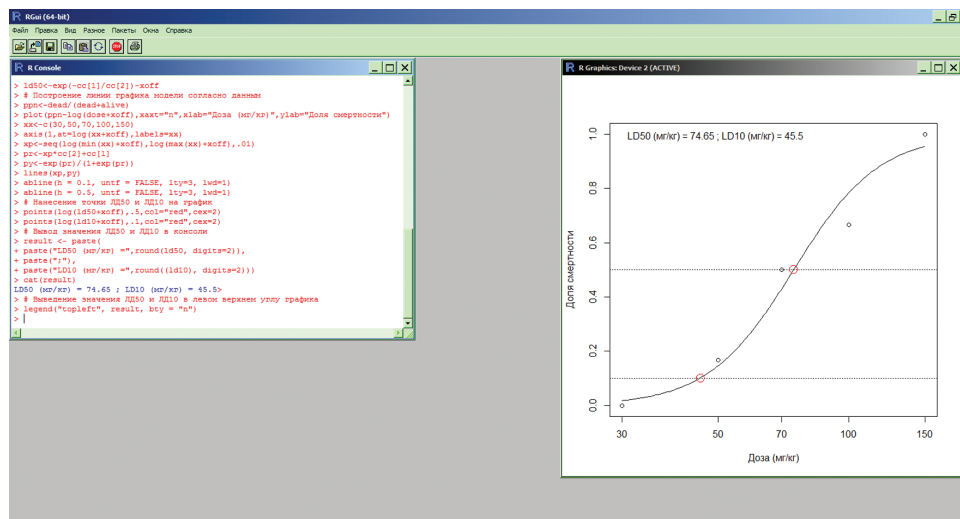


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using his own data

Рис. 1. Общий вид окна программной среды «R» после выполнения скрипта для вычисления LD₅₀ и LD₁₀ (скриншот)

Fig. 1. General view of the R environment window after running the script to calculate LD₅₀ and LD₁₀ (screenshot)

проанализированы путем регрессионного анализа (функция `lm()`) в программной среде «R»⁷.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Модификация скрипта для программной среды «R»

Исходный вариант скрипта для вычисления LD₅₀ был предложен S. Young в 2017 г. в комментарии к сообщению Z. Huang⁸. Согласно исходному варианту, данные, полученные при испытании, вносят в электронные таблицы и сохраняют с расширением `.csv`. В графы "dose", "dead" и "alive" вносят значения доз, число погибших и выживших животных соответственно. Скрипт основан на стандартных функциях «R» и не требует установки пакетов в дополнение к обычному набору по умолчанию.

Текст исходного варианта скрипта представлен на рисунке 2. Первая строка представляет собой ссылку на файл с данными (пример см. на рис. 3с). В строку 21 (объект "xx") вносят дозы, в строку 23 (объект "xp") — интервал, который регулирует границы отображения кривой смертности

(реализован в виде функции `seq()`, генерирующей арифметическую прогрессию, где аргумент `.01` означает ее шаг (в данном случае 0,01).

Скрипт копируют в буфер обмена и вставляют в консоль «R». Результаты вычислений выводятся в графическом окне (рис. 3а).

В основе расчета LD₅₀ лежит функция максимального правдоподобия (минимальное значение информационного критерия Акаике (функция `AIC()`))⁹.

Исходный вариант скрипта S. Young был модифицирован с тем, чтобы добавить возможность вычисления значения LD₁₀, упростить использование и оптимизировать визуальное отображение результатов вычисления LD₅₀ и LD₁₀. В скрипт внесены следующие изменения и дополнения (рис. 4).

1. Добавлен объект "ld10" (строка 14), в который методом ручного подбора вносят значение LD₁₀. Это значение определяется как точка пересечения нижней горизонтальной пунктирной линии с линией смертности (см. пп. 3–5).

⁷ ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химических экспериментов. Раздел 6. Расчет и статистическая оценка параметров линейной зависимости (линейной регрессии). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

Зарядов ИС. Введение в статистический пакет R: типы переменных, структуры данных, чтение и запись информации, графика. М.: РУДН; 2010.

Шипунов АБ, Балдин ЕМ, Волкова ПА, Коробейников АИ, Назарова СА, Петров СВ, Суфиянов ВГ. Наглядная статистика. Используем R! М.: ДМК Пресс; 2017.

Гайдышев ИП. Моделирование стохастических и детерминированных систем: Руководство пользователя программы AtteStat. Курган; 2015.

⁸ Huang Z. Adjusting control mortality in LC50/LD50 determination using R. <https://bees.msu.edu/ld50/>

⁹ Шипунов АБ, Балдин ЕМ, Волкова ПА, Коробейников АИ, Назарова СА, Петров СВ, Суфиянов ВГ. Наглядная статистика. Используем R! М.: ДМК Пресс; 2017.

Гайдышев ИП. Моделирование стохастических и детерминированных систем: Руководство пользователя программы AtteStat. Курган; 2015.

```

1 cf<-read.csv("abbotseg.csv")
2 attach(cf)
3 str(cf)
4 resp<-cbind(dead,alive)
5 #####searches for best x offset value
6 ac<-vector()
7 for (i in 1:1000)
8 {
9   m1<-glm(resp~log(dose+.2*i),binomial)
10  ac<-c(ac,AIC(m1))
11 }
12 xoff<- .2*which.min(ac)
13 #####fits binomial glm, including dose=0
14 m2<-glm(resp~log(dose+xoff),binomial)
15 #####calculates ld50
16 cc<-coef(m2)
17 ld50<-exp(-cc[1]/cc[2])-xoff
18 #####plots data and model curve
19 ppn<-dead/(dead+alive)
20 plot(ppn~log(dose+xoff),xaxt="n",xlab="Dose",ylab="Proportion dead")
21 xx<-c(0,20,50,100,200,500,1000)
22 axis(1,at=log(xx+xoff),labels=xx)
23 xp<-seq(4.6,7.1,.01)
24 pr<-xp*cc[2]+cc[1]
25 py<-exp(pr)/(1+exp(pr))
26 lines(xp,py)
27 #####adds ld50 to graph
28 points(log(ld50+xoff),.5,col="red",cex=2)

```

Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 2. Исходный вариант скрипта S. Young для вычисления LD_{50} (графический редактор)

Fig. 2. S. Young's original script for calculating LD_{50} (visual editor)

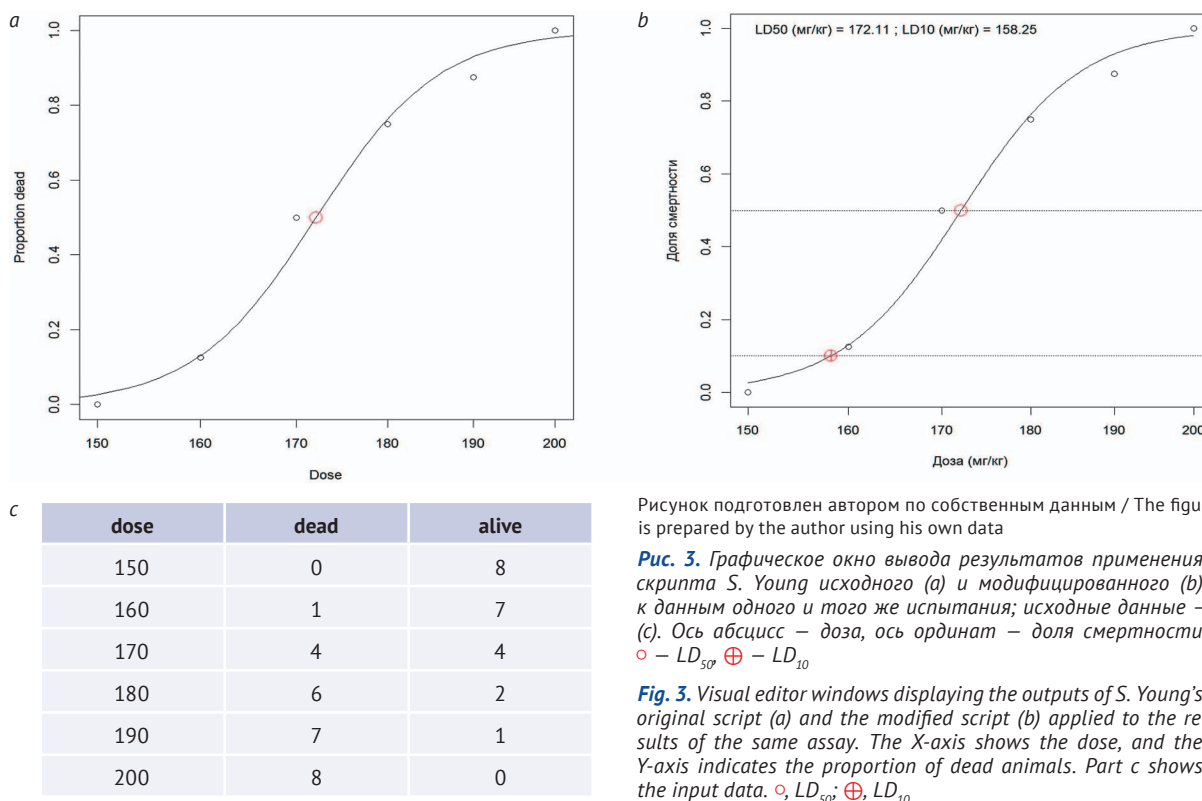


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using his own data

Рис. 3. Графическое окно вывода результатов применения скрипта S. Young исходного (а) и модифицированного (б) к данным одного и того же испытания; исходные данные – (с). Ось абсцисс – доза, ось ординат – доля смертности. $\circ$ – LD_{50} , $\oplus$ – LD_{10}

Fig. 3. Visual editor windows displaying the outputs of S. Young's original script (a) and the modified script (b) applied to the results of the same assay. The X-axis shows the dose, and the Y-axis indicates the proportion of dead animals. Part c shows the input data. $\circ$, LD_{50} ; $\oplus$, LD_{10}

2. Модифицирован объект "xp" (строка 25). Внесенные изменения дают возможность автоматически устанавливать границы отображения кривой смертности. Если по результатам работы скрипта кривая не доходит до начальной или конечной точки и/или имеет ломаную форму (рис. 5а), то следует уменьшить шаг функции

в 10 раз. Для этого в данной строке изменяют аргумент .01 (добавляют по одному разряду), после чего пересчитывают результаты (1).

$xp<-seq(log(min(xx)+xoff),log(max(xx)+xoff),.01)$ (1)

Эту операцию необходимо проводить до тех пор, пока не будут выполнены следующие условия (рис. 5б):

```

1 cf <- read.table("data/LD50.txt", h=T)
2 attach(cf)
3 str(cf)
4 resp<-cbind(dead,alive)
5 # Вычисление наилучшего значения x
6 # Числовой параметр объекта ld10 подбирают вручную, чтобы точка LD10 лежала на кривой
7 ac<-vector()
8 for (i in 1:1000)
9 {
10 m1<-glm(resp~log(dose+.2*i),binomial)
11 ac<-c(ac,AIC(m1))
12 }
13 xoff<--.2*which.min(ac)
14 ld10<-158.25
15 # Подбор биномиальной функции glm, включая дозу=0
16 m2<-glm(resp~log(dose+xoff),binomial)
17 # Вычисление ld50
18 cc<-coef(m2)
19 ld50<-exp(-cc[1]/cc[2])-xoff
20 # Построение линии графика модели согласно данным
21 prn<-dead/(dead+alive)
22 plot(prn~log(dose+xoff),xaxt="n",xlab="Доза (мг/кг)",ylab="Доля смертности")
23 xx<-c(150,160,170,180,190,200)
24 axis(1,at=log(xx+xoff),labels=xx)
25 xp<-seq(log(min(xx)+xoff),log(max(xx)+xoff),.001)
26 pr<-xp*cc[2]+cc[1]
27 py<-exp(pr)/(1+exp(pr))
28 lines(xp,py)
29 abline(h = 0.1, lty=3, lwd=1)
30 abline(h = 0.5, lty=3, lwd=1)
31 # Нанесение точек LD50 и LD10 на график
32 points(log(ld50+xoff),.5,col="red",cex=2)
33 points(log(ld10+xoff),.1,col="red",cex=2)
34 # Вывод значения LD50 и LD10 в консоль
35 result <- paste(
36 paste("LD50 (мг/кг) =",round(ld50, digits=2)),
37 paste(":"),
38 paste("LD10 (мг/кг) =",round(ld10, digits=2)))
39 cat(result)
40
41 # Выведение значения LD50 и LD10 в левом верхнем углу графика
42 legend("topleft", result, bty = "n")

```

Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 4. Модифицированный вариант скрипта S. Young (текстовый редактор). Внесенные изменения и дополнения выделены красным

Fig. 4. Modified S. Young script (code editor). The changes and additions are highlighted in red

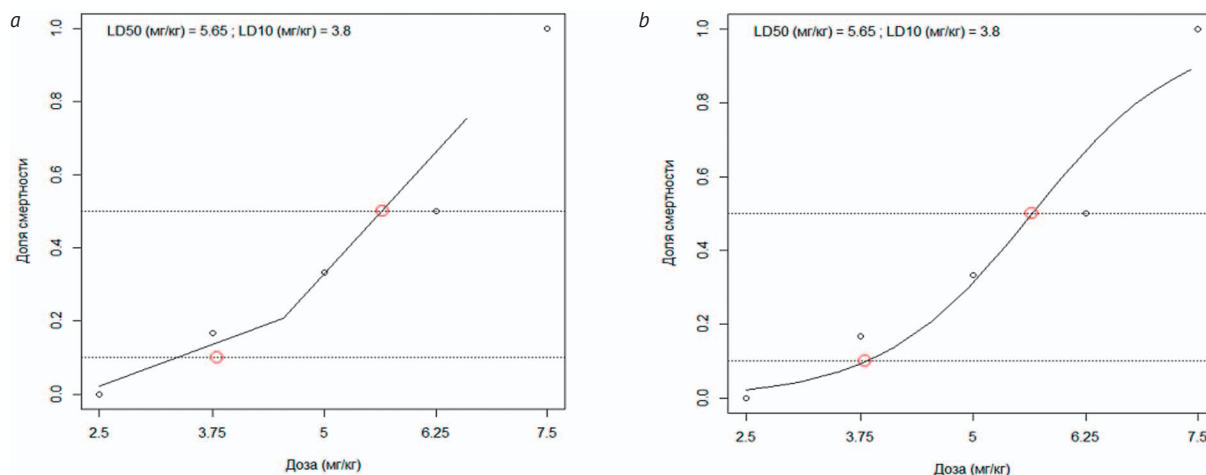


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using his own data

Рис. 5. Форма кривой, построенной по данным одного и того же испытания, при шаге функции seq() 0,01 (a) и 0,001(b)

Fig. 5. The shape of the curve plotted for the results of the same assay using the seq() function with a step of 0.01 (a) and 0.001 (b). The X-axis shows the dose, and the Y-axis indicates the proportion of dead animals

- начало и конец кривой, отображающейся в графическом окне, соответствуют минимальной и максимальной дозе;
- форма кривой сглаженная.

3. Добавлены строки 29 и 30 (функция **abline()**), отвечающие за вывод в графическом окне горизонтальных пунктирных линий, соответствующих LD₁₀ и LD₅₀

4. Строка 33 (функция **points()**) отвечает за отображение в графическом окне в виде нижнего

символа $\circ$ значения LD₁₀, введенного в объект "ld10" (см. п. 1). Значение в объекте "ld10" подбирают таким образом, чтобы нижний символ $\circ$ оказался на пересечении линии смертности и нижней пунктирной линии (рис. 6).

Опционально в строке 33 (функция **points()**) после аргумента **col="red"** может быть добавлен аргумент **pch=10**. В этом случае точка LD₁₀ визуализируется как символ $\oplus$ (вместо $\circ$), что позволяет более корректно «вручную» определять

точку пересечения нижней пунктирной линии с кривой смертности (2).

```
points(log(ld10+xoff),.1,col="red",pch=10,cex=2) (2)
```

Включение в скрипт после строки 16 команды **summary(m2)** позволяет дополнительно вывести на консоль математические коэффициенты, характеризующие линию смертности, и значение критерия Акаике, в соответствии с которыми вычисляют значения LD_{50} и LD_{10} . Эти данные при необходимости можно скопировать в буфер обмена и вставить в отчет.

5. Добавлен вывод значений LD_{50} (○) и LD_{10} (⊕) в численном виде в консоль и на график (левый верхний угол): функции **paste()**, **cat()** и **legend()** (строки 34–42). Из консоли результаты можно скопировать через буфер обмена в электронные таблицы или текстовый редактор. С помощью аргумента **digits** функции **round()** (строки 36 и 38) можно регулировать число знаков после десятичного разделителя, до которого следует округлять результаты вычислений (3).

```
paste("LD50 (мг/кг) =",round(ld50, digits=2)),
paste(";",",",
paste("LD10 (мг/кг) =",round((ld10), digits=2))) (3)
```

Рисунок 3b (графическое окно) иллюстрирует применение МВС к экспериментальным данным.

Для упрощения использования МВС в строке 1 вместо файла электронных таблиц в формате **.csv** использован текстовый файл с расширением **.txt** и, соответственно, функция **read.table()** как основная для считывания данных из таблиц¹⁰ (4).

```
cf<-read.table("data/LD50.txt", h=T) (4)
```

Структура текстового файла с данными и электронных таблиц одинакова, за исключением того, что столбцы в текстовом файле разделены знаками табуляции. Аргумент **h=T** (сокращение от **h=TRUE**) означает, что первая строка представляет собой названия столбцов таблицы. Запись "data/LD50.txt" (см. (4)) указывает на название файла с данными (**ld50.txt**) и местонахождение этого файла (папка "data") (команда меню Файл → Изменить папку)¹¹. Папку "data" обычно создают однократно после установки «R» и в дальнейшем используют ее для размещения файлов

с данными, подлежащими обработке. Проверить место расположения папки "data" (путь к ней) можно с помощью команды **getwd()**¹².

Для удобства ввода данные можно сначала внести в электронные таблицы, затем скопировать в текстовый редактор, заменить запятые точками и сохранить файл в вышеуказанной папке с расширением **.txt**. Также можно скопировать данные из электронных таблиц в уже открытый текстовый файл и сохранить его.

Таким образом, основные отличия процедуры расчета с использованием МВС от исходного варианта скрипта следующие:

- исходные данные представлены в формате **.txt**, а не **.csv** (десятичный разделитель рядов – точка, разделитель столбцов – табуляция);
- в МВС, в отличие от исходного скрипта, вводят значение LD_{10} в объект "ld10" (методом ручного подбора находят значение, при котором символ ⊕ наиболее точно совпадает с точкой пересечения нижней пунктирной линии и кривой смертности);
- отсутствует необходимость корректировки интервала функции **seq()**, в котором строится кривая смертности (за исключением шага функции);
- полученные значения LD_{50} и LD_{10} отображаются в левом верхнем углу графика, а также выводятся в консоль, из которой их можно копировать в буфер обмена.

Сравнение результатов применения различных методов определения LD_{50} и LD_{10}

В испытаниях по определению LD_{50} и LD_{10} 50 серий разных ЛС, проведенных ранее с использованием ФМ, значения LD_{50} варьируют от 0,17 до 15633,05 мг/кг. Во всех случаях значения LD_{50} , вычисленные с использованием МВС, находятся внутри доверительных границ результатов, полученных с помощью ФМ ($P = 0,95$), что свидетельствует о правильности результатов МВС¹³ (рис. 6).

Регрессионный анализ значений LD_{50} , полученных обоими методами (рис. 7a), показал статистически незначимую систематическую погрешность (6,658420 мг/кг), значимое значение коэффициента регрессии 0,938235 ($P = 0,999$)

¹⁰ Зарядов ИС. Введение в статистический пакет R: типы переменных, структуры данных, чтение и запись информации, графика. М.: РУДН; 2010.

¹¹ Там же.

¹² Там же.

Шипунов АБ, Балдин ЕМ, Волкова ПА, Коробейников АИ, Назарова СА, Петров СВ, Суфиянов ВГ. Наглядная статистика. Используем R! М.: ДМК Пресс; 2017.

¹³ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023. ОФС 2.3.14.0 Валидация аналитических методик. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1, ч. 2. М.; 2023. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств».

и высокий коэффициент детерминации $R^2 = 0,9988$. Незначимость систематической погрешности означает, что при одинаковом масштабе осей угол наклона графика практически не отклоняется от 45°, что говорит о незначимости различий между результатами двух методов ввиду отсутствия систематического отклонения¹⁴.

Соответствие значений LD₅₀, полученных с помощью МВС, значениям, полученным с применением

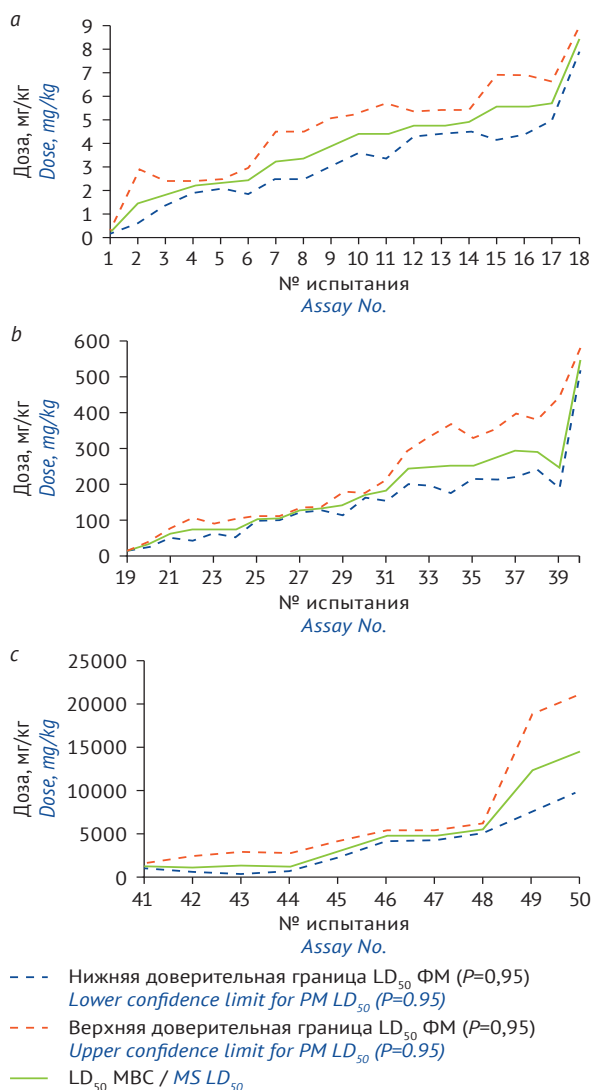


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using his own data

Рис. 6. Значения LD₅₀, рассчитанные с использованием модифицированного скрипта S. Young (МВС), и доверительных границ LD₅₀, рассчитанных фармакопейным методом (ФМ), для 50 испытаний различных лекарственных средств

Fig. 6. Plots of the LD₅₀ values calculated using the modified S. Young script (MS) and the fiducial limits for the LD₅₀ values calculated using the pharmacopoeial probit method (PM), for 50 assays of different medicines

ФМ, с учетом доверительных границ, а также результаты регрессионного анализа свидетельствуют о правомерности использования МВС для вычисления LD₅₀ (рис. 7а). Во всех случаях его применение позволяет получить «правильные, то есть свободные от систематической ошибки результаты»¹⁵.

В тех случаях, когда обоими способами были получены корректные значения LD₁₀ (37 испытаний), результаты вычисления LD₁₀ были проанализированы аналогичным образом с помощью регрессионного анализа (рис. 7б).

Выводы принципиально не отличаются от таковых в случае LD₅₀: статистически незначимая систематическая погрешность составила 23,18996 мг/кг, значимое значение коэффициента регрессии 1,19120 ($P = 0,999$), высокое значение исправленного коэффициента детерминации (R^2) 0,9873. Все это свидетельствует о возможности и корректности вычисления LD₁₀ с помощью МВС и получения «правильных, то есть свободных от систематической ошибки результатов»¹⁶.

В нескольких случаях (далее – «сложные случаи») с помощью ФМ были получены значения LD₁₀ ниже самой низкой дозы в испытании (что заведомо некорректно). Эти случаи также отличались экстремальным (наиболее

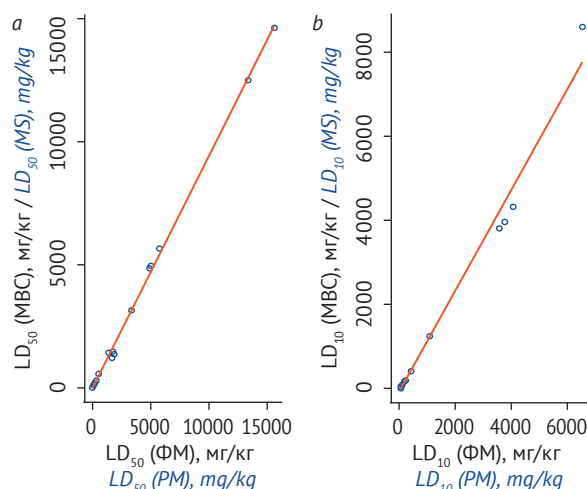


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using his own data

Рис. 7. Зависимости, построенные по результатам регрессионного анализа значений LD₅₀ (а) и LD₁₀ (б), вычисленных по данным испытаний 50 серий лекарственных средств фармакопейным методом (ФМ) и с помощью модифицированного скрипта S. Young программной среды «R» (МВС)

Fig. 7. Regression lines plotted in the R environment for the values of LD₅₀ (a) and LD₁₀ (b) in assays of 50 batches of medicines calculated using the pharmacopoeial probit method (PM) vs those calculated using the modified S. Young script (MS)

¹⁴ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023. Дерффель К. Статистика в аналитической химии. М.: Мир; 1994.

¹⁵ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.

¹⁶ Там же.

низким или, наоборот, высоким) наклоном кривой смертности по сравнению с другими испытаниями. В этих случаях корректно рассчитать значения данного показателя можно с использованием МВС (рис. 8. «Результаты испытания ряда лекарственных средств, обработанные с помощью электронных таблиц и модифицированного скрипта», опубликован на сайте журнала¹⁷).

Если значение LD_{10} с помощью ФМ рассчитано некорректно («сложные случаи»), разность между значениями LD_{50} , вычисленными с применением ФМ и МВС по результатам одного и того же испытания, резко возрастает и может достигать 27%, тогда как в обычных случаях она не превышает 8%.

Таким образом, в «сложных» случаях можно рекомендовать руководствоваться значениями LD_{50} и LD_{10} , полученными с помощью МВС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность использования модифицированного варианта скрипта для программной

среды «R» при вычислении LD_{50} и LD_{10} лекарственных средств. Правильность результатов, полученных с помощью МВС для «R» в широком диапазоне доз ЛС, подтверждена отсутствием статистически значимой разности между результатами, полученными с помощью ФМ и МВС, а также линейностью зависимости между результатами, полученными обоими методами.

МВС, основанный на информационном критерии Акаике, можно использовать для получения значений LD_{50} лекарственных средств (без доверительных границ), а также для вычисления LD_{10} . В частности, МВС можно рекомендовать к использованию в случаях, когда фармакопейный пробит-метод не позволяет получить релевантные результаты LD_{10} (полученное значение меньше самой низкой из использованных в испытании дозы).

Дальнейшим направлением работы может быть совершенствование алгоритма вычисления LD_{10} путем замены ручного подбора на автоматическое вычисление этого значения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шадрин П.В., Батуашвили Т.А., Симутенко Л.В., Неугодова Н.П. Вычисление средней смертельной и минимальной смертельной дозы лекарственных средств с помощью биометрического программного обеспечения CombiStats. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(2):135–42. Shadrin PV, Batushvili TA, Simutenko LV, Neugodova NP. Calculation of the median lethal dose and low lethal dose using the CombiStats biometric software. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(2):135–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-135-142>
2. Morris-Schaffer K, McCoy MJ. A review of the LD_{50} and its current role in hazard communication. *ACS Chem Health Safety*. 2020;28(1):25–33. <https://doi.org/10.1021/acs.chas.0c00096>
3. Harris J. Comparing LD_{50}/LC_{50} machine learning models for multiple species. *ACS Chem Health Safety*. 2023;30(2):83–97. <https://doi.org/10.1021/acs.chas.2c00088>
4. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. *Фармакология и токсикология*. 1962;25(1):115–9. Prozorovskiy VB. Using the ordinary least squares method for probit analysis of mortality curves. *Pharmacology and Toxicology*. 1962;25(1):115–9 (In Russ.). EDN: ZCOGZR
5. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007;7(3–4):2090–120. Prozorovskiy VB. Statistical processing of data of pharmacological investigations. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2007;7(3–4):2090–120 (In Russ.). EDN: JVVCBJ
6. Федосеева Е.В., Терехова В.А., Цесаренко О.В., Гладкова М.М. Обработка результатов токсикологических исследований в статистической программе R. *Принципы экологии*. 2015;15(3):12–26. Fedoseeva EV, Terekhova VA, Tsarenko OV, Gladkova MM. Processing of toxicological studies results in the statistical program R. *Principles of Ecology*. 2015;15(3):12–26 (In Russ.). EDN: SMJOTK
7. Ерошин В.Л., Иванов С.В., Саввина Н.В., Капанова Г.Ж., Гржибовский А.М. Расчет показателей описательной статистики с использованием программной среды R. *Экология человека*. 2018;(9):55–64. Egoshin VL, Ivanov SV, Savvina NV, Kapanova GZh, Grzhibovskiy AM. Descriptive statistics using R. *Human Ecology*. 2018;(9):55–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-9-55-64>

Дополнительная информация. Рисунок 8 размещен на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-213-221-fig8>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Благодарности. Автор благодарит канд. биол. наук Н.П. Неугодову, канд. биол. наук Т.А. Батуашвили и Е.О. Чечетову за ценные консультации при обсуждении полученных результатов.

Additional information. Figure 8 is published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-213-221-fig8>

Author's contributions. The author confirms that he meets the ICMJE criteria for authorship.

Acknowledgements. The author thanks Natalia P. Neugodova, Cand. Sci. (Biol.), Tamara A. Batushvili, Cand. Sci. (Biol.), and Ekaterina O. Chechetova for valuable consultations during the discussion of the results of the work.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шадрин Павел Валерьевич / Pavel V. Shadrin
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7143-8227>

Поступила 21.02.2025

После доработки 03.04.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Received 21 February 2025

Revised 3 April 2025

Accepted 16 April 2025

¹⁷ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-213-221-fig8>



В.В. Величко¹
А.В. Ластовка^{2,3}
М.Е. Карташова¹,
А.А. Гайдук^{2,3},
Д.С. Круглов¹

Разработка и валидация ВЭЖХ-методики определения кофейной кислоты в траве нонеи русской

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), Академика Лаврентьева пр-т, д. 9, Новосибирск, 630090, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ), ул. Пирогова, д. 1, Новосибирск, 630090, Российская Федерация

✉ Величко Виктория Владимировна; velichkvik@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Спиртовой экстракт *Nonea rossica* Steven согласно данным литературы проявляет антикоагулянтную, противомикробную и противогрибковую активность, что может быть связано с наличием в составе растения кофейной кислоты и ее дериватов. Для стандартизации сырья необходима разработка методики количественного определения кофейной кислоты. Наиболее перспективным методом такого определения является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

ЦЕЛЬ. Разработка и валидация методики определения кофейной кислоты в траве нонеи русской с использованием ВЭЖХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования служила надземная часть нонеи русской, заготовленная в Новосибирской области на остепненном луге в период цветения. Исследование проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с колонкой Zorbax SB-C18 (150 мм × 2,1 мм × 3,5 мкм) и детектированием при 330 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Хроматографические условия подобраны таким образом, чтобы обеспечить получение пика кофейной кислоты, соответствующего одной молекулярной форме, а также достичь приемлемого разрешения пиков компонентов экстракта при максимальной интенсивности пика аналита. Разработаны условия градиентного элюирования с использованием двухкомпонентной подвижной фазы: метанола (растворитель Б) и 0,01 М KH_2PO_4 водного раствора, pH 2,70 (растворитель А) при скорости потока 0,25 мл/мин. В этих условиях кофейная кислота элюировалась через 13,5 мин при общем времени анализа 60 мин. Методика валидирована по критериям: специфичность, аналитическая область, пределы обнаружения и количественного определения, правильность, повторяемость и внутрилабораторная прецизионность.

ВЫВОДЫ. Разработана и валидирована методика количественного определения кофейной кислоты в траве нонеи русской методом ВЭЖХ. Относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышало 5,0%. Методика может применяться при стандартизации лекарственного растительного сырья «Нонеи русской трава» для его последующего использования в медицинской практике.

Ключевые слова: нонея русская; кофейная кислота; ВЭЖХ; высокоэффективная жидкостная хроматография; валидация аналитических методик; растительное сырье; стандартизация

Для цитирования: Величко В.В., Ластовка А.В., Карташова М.Е., Гайдук А.А., Круглов Д.С. Разработка и валидация ВЭЖХ-методики определения кофейной кислоты в траве нонеи русской. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):222–228. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-680>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Viktoriya V. Velichko¹ ✉ 
Anastasiya V. Lastovka^{2,3} 
Marina E. Kartashova¹,
Anastasiya A. Gaiduk^{2,3},
Dmitriy S. Kruglov¹ 

Development and Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Caffeic Acid in *Nonea rossica* Herb by HPLC

¹ Novosibirsk State Medical University,
52 Krasny Ave, Novosibirsk 630091, Russian Federation

² N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry,
9 Academician Lavrentyev Ave, Novosibirsk 630090, Russian Federation

³ Novosibirsk State University,
1 Pirogov St., Novosibirsk 630090, Russian Federation

✉ Viktoriya V. Velichko; velichkvik@rambler.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. According to the literature, alcoholic extracts of *Nonea rossica* Steven have anticoagulant, antimicrobial, and antifungal properties, which may be due to the presence of caffeic acid and its derivatives in the plant. The standardisation of this herbal drug requires the development of an analytical procedure for the quantitative determination of caffeic acid, and the most promising method for this is high-performance liquid chromatography (HPLC).

AIM. This study aimed to develop and validate an analytical procedure for the quantitative determination of caffeic acid in *Nonea rossica* herb by HPLC.

MATERIALS AND METHODS. The study focused on the aerial parts of *Nonea rossica* plants collected in a steppified meadow in the Novosibirsk Region during the flowering stage. The study used an Agilent 1100 Series HPLC system equipped with a Zorbax SB-C18 column (150 × 2.1 mm, 3.5 μm) and a detector operating at a wavelength of 330 nm.

RESULTS. The authors selected chromatographic conditions to obtain one peak per one molecular form of caffeic acid, an acceptable resolution of the extract components, and the maximum intensity of the analyte peak. The gradient elution conditions developed in this study were as follows: a two-component mobile phase, including a 0.01 M aqueous solution of KH₂PO₄ with a pH of 2.70 (Solvent A) and methanol (Solvent B), and a flow rate of 0.25 mL/min. Under these conditions, caffeic acid eluted at 13.5 minutes, and the total analysis time was 60 minutes. The analytical procedure was validated for its specificity, analytical range, detection limit, quantitation limit, accuracy, repeatability, and intralaboratory precision.

CONCLUSIONS. The developed and validated analytical procedure for the quantitative determination of caffeic acid in *Nonea rossica* herb by HPLC provides results with a relative standard deviation of ≤5.0%. The analytical procedure can be used to standardise the herbal drug *Noneae rossicae herba* for further use in medicinal practice.

Keywords: *Nonea rossica*; caffeic acid; HPLC; high-performance liquid chromatography; validation of analytical procedures; herbal drug; standardisation

For citation: Velichko V.V., Lastovka A.V., Kartashova M.E., Gaiduk A.A., Kruglov D.S. Development and validation of an analytical procedure for the determination of caffeic acid in *Nonea rossica* herb by HPLC. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):222–228. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-680>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В ранее проведенных нами исследованиях была показана антикоагулянтная, а также противомикробная (в отношении *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*) и противогрибковая (в отношении *Candida albicans*) активность спиртового (70%) экстракта из надземной части нонеи русской (*Nonea rossica* Steven) семейства *Boraginaceae* [1, 2]. В соответствии с данными литературы установлено, что такие виды активности могут быть обусловлены присутствием в экстракте веществ фенольной природы [3, 4].

Проведенные исследования химического состава надземной части нонеи русской показали преобладание фенольных продуктов вторичного метаболизма растения [5]: флавонолов (производных кверцетина и кемпферола) и гидроксициннаматов (derivатов кофейной кислоты). Следует заметить, что впервые выделенное соединение – нонеазид – (кверцетин-3-О-(2''-О-кофеил-6''-О-ацетил)-β-D-глюкопиранозид) является источником кофейной кислоты [5], которая будет образовываться в результате гидролиза нонеазидов при его пероральном поступлении в желудочно-кишечный тракт. С кофейной кислотой может быть связана установленная бактериостатическая активность в отношении исследованных культур [6, 7]. Кемпферол обладает способностью уменьшать или предотвращать тромботические осложнения за счет различных биохимических каскадов [3, 8].

Для эффективного терапевтического применения лекарственных препаратов, в том числе растительных, необходимо для их получения использовать сырье с известным химическим составом и установленными пределами содержания активных компонентов. В этой связи существует необходимость стандартизации лекарственного растительного сырья (ЛРС) «Нонеи русской трава». В качестве показателя для определения доброкачественности сырья целесообразно нормировать количественное содержание кофейной кислоты в ЛРС исследуемого вида. Следует отметить,

что согласно принятым нормам¹ кофейная кислота как гидроксикоричная кислота с доказанной эссенциальностью [6, 7] относится к категории «Минорные биологически активные вещества пищи – природные вещества с установленными химической структурой и физиологическим действием, присутствующие в пище в малых количествах (миллиграммах или микрограммах) и играющие доказанную роль в поддержании здоровья, выполняющие функции экзогенных регуляторов метаболизма», для которых конкретные величины необходимого уровня потребления не установлены. Поэтому определение количественного содержания в ЛРС требует точной и высокочувствительной методики измерений.

В российской фармацевтической практике для оценки количественного содержания оксикоричных кислот в ЛРС используют спектрофотометрический метод анализа [9], отличающийся достаточной простотой выполнения, доступностью оборудования, высокой воспроизводимостью, отсутствием трудоемких операций и небольшим количеством используемых реактивов. Однако растительное сырье характеризуется многокомпонентным составом оптически активных соединений, которые также могут поглощать в аналитической области спектра, характерной для оксикоричных кислот. Согласно закону Бугера–Ламберта–Бера поглощение излучения обладает свойством аддитивности, и результирующая оптическая плотность будет равна сумме оптических плотностей всех веществ, имеющих близкие спектральные характеристики. Поэтому методом прямой спектрофотометрии могут быть получены завышенные результаты, не соответствующие истинному содержанию оксикоричных кислот [10].

Более информативным является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с диодно-матричным детектированием [11, 12], позволяющий установить качественный состав и количественное содержание отдельных компонентов и характеризующийся высокой точностью и воспроизводимостью.

¹ МР 2.3.1.0253-21. 2.3.1. Гигиена питания. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.

На данный момент метод ВЭЖХ для стандартизации ЛРС по содержанию оксикоричных кислот используется довольно редко, о применении данного метода имеются лишь отдельные сообщения [13–15]. Проанализировав требования Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ), установили, что для количественного определения оксикоричных кислот данный метод не используется, а для определения качественного состава — только для сырья родиолы розовой².

В зарубежной практике метод ВЭЖХ используют в исследовательской работе для определения оксикоричных кислот (хинной, цикориевой, розмариновой, кофейной) [16, 17]. Применяют также метод высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ), позволяющий одновременно определять несколько десятков соединений [18]. Однако ВЭТСХ-метод требует дорогостоящего оборудования и ограничен в применении из-за нестабильности соединений на воздухе и различий в результатах количественного анализа от пластины к пластине [19].

Таким образом, использование селективного и чувствительного метода ВЭЖХ для количественного определения кофейной кислоты при исследовании и стандартизации ЛРС на примере травы нонеи русской является актуальной задачей.

Цель работы — разработка и валидация методики определения кофейной кислоты в траве нонеи русской с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали надземную часть нонеи русской, заготовленной в окрестностях д. Воробьево Колыванского р-она Новосибирской обл. (с.ш. 55°31', в.д. 82°57') на остепненном луге в период цветения в 2023 г. Собранное сырье доводили до воздушно-сухого состояния и измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито № 3 (ТУ 3618-001-39436682-98) с размером отверстий 3 мм. Влажность сырья определяли по стандартной методике в сушильном шкафу СНОЛ-3,5.5.3,5/5-И2 (ООО «НПФ ТерМИКС»). Для экстракции из сырья целевой группы биологически активных соединений были взяты девять точных навесок измельченной травы нонеи русской

массой 1,4–2,6 г, взвешенных на аналитических весах SQP-F Quintix 215D-10RU (Sartorius Lab Instruments GmbH). Экстракцию проводили в отработанных ранее условиях [20]: размер частиц сырья 0,2–3 мм, экстрагент — спирт этиловый 70%, соотношение сырье–экстрагент 1:20, время экстракции — 60 мин при настаивании на водяной бане, количество повторов — 2.

Полученные экстракты охлаждали, затем фильтровали в колбу ротационного испарителя Rotavapor R-200 (BUCHI Labortechnik AG) и удаляли растворитель при температуре 60 °С. К полученному сухому остатку добавляли 2 мл метанола («для ВЭЖХ», J.T. Baker) и помещали в ультразвуковую ванну УЗВ-2,8 (ООО «Сапфир») на 3 мин. Далее извлечения фильтровали через шприцевой фильтр из политетрафторэтилена с диаметром пор 0,45 мкм (ANPEL Laboratory Technologies Inc.) в вials для хроматографии.

Точную навеску кофейной кислоты (≥98,0, Sigma-Aldrich) массой 5,0 мг растворяли в 5 мл метанола, перемешивали, фильтровали через шприцевой фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Полученный раствор сравнения (1 мг/мл кофейной кислоты) использовали для приготовления серии рабочих градуировочных растворов, содержащих 0,1, 0,25, 0,5, 1, 5, 10, 100, 500 мкг/мл кофейной кислоты в метаноле.

Анализ экстрактов выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1100 (Agilent Technologies) с диодно-матричным детектором при длине волны 330 нм. Для хроматографирования использовали колонку Zorbax SB 150×2,1 мм (Agilent Technologies), заполненную сорбентом C18 с зернением 3,5 мкм. Состав подвижной фазы: 0,01 М раствор калия дигидрофосфата (ч., «РусХим») pH 2,70 (А) и метанол (Б). Режим элюирования градиентный: 10–100% (Б) 0–60 мин, 100% (Б) 60–65 мин со скоростью 0,25 мл/мин. Температура колонки — 30 °С, объем вводимой пробы — 2 мкл.

Валидация разработанной методики была выполнена по показателям: специфичность, аналитическая область, пределы обнаружения и количественного определения, правильность, повторяемость, внутрилабораторная прецизионность в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012³. Для статистической обработки данных использовали принятые методики⁴ и программное обеспечение Microsoft Office Excel.

² ФС.2.5.0036.15 Родиолы розовой корневища и корни. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

³ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴ ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Никитин В.И. Первичная статистическая обработка экспериментальных данных. Самара: Самарский государственный технический университет; 2017.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хроматографические условия были подобраны таким образом, чтобы обеспечить получение пика кофейной кислоты, соответствующего одной молекулярной форме вещества, а также достичь приемлемого разрешения между пиками компонентов экстракта при максимальной интенсивности пика кофейной кислоты.

Кофейная кислота имеет хорошую растворимость как в ацетонитриле, так и в метаноле, однако использование ацетонитрила в качестве органического компонента подвижной фазы, а также добавление трифторуксусной или муравьиной кислот не позволили улучшить хроматографическое разделение компонентов экстракта. Зависимость формы и интенсивности пика кофейной кислоты от pH водного компонента подвижной фазы представлена на рисунке 1.

При значениях pH ниже 2,68 наблюдалось образование второго пика, соответствующего протонированной форме кофейной кислоты. Для получения пика кофейной кислоты, соответствующего одной молекулярной форме, и его отделения от компонентов матрицы экстракта с разрешением не менее 1,5⁵ были разработаны условия градиентного элюирования, в которых время удерживания кофейной кислоты составило 13,5 мин при общем времени анализа 60 мин.

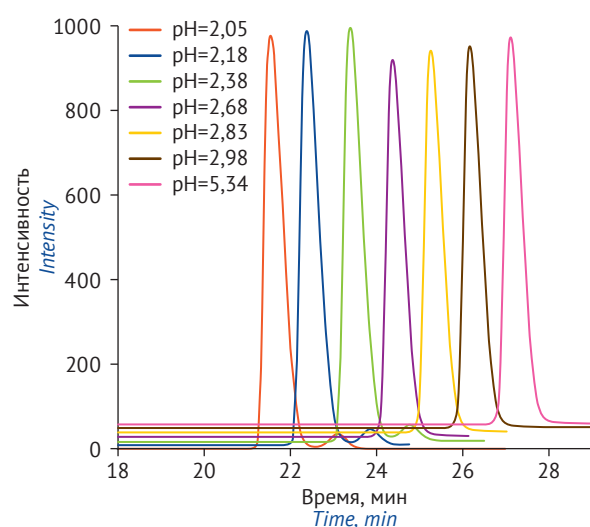


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Хроматографические пики кофейной кислоты в зависимости от pH подвижной фазы

Fig. 1. Chromatographic peaks of caffeic acid depending on the mobile phase pH

Специфичность методики была доказана получением хроматограмм раствора «холостого» образца (100% растворитель), раствора сравнения и раствора экстракта травы нонеи русской при длине волны 330 нм. На хроматограмме чистого растворителя (рис. 2)⁶ отсутствовали пики с временами удерживания определяемых компонентов, таким образом, подтверждено отсутствие мешающего влияния посторонних пиков на аналитический сигнал.

Градуировочный график в аналитической области определения кофейной кислоты, построенный в диапазоне концентраций от 0,25 до 1000 мкг/мл, имел форму линейной зависимости, описываемой уравнением: $Y = 33,54X + 46,61$ с коэффициентом корреляции 0,9998, где X — концентрация кофейной кислоты (мкг/мл), Y — площадь пика кофейной кислоты (табл. 1)⁷.

Для проверки правильности ВЭЖХ-методики определения кофейной кислоты использовали метод добавок. Для трех диапазонов концентраций были приготовлены растворы спиртового извлечения из растительного сырья с добавкой раствора кофейной кислоты известной концентрации в метаноле. Результаты анализа полученных растворов в условиях разработанной ВЭЖХ-методики представлены в таблице 2. Правильность определения кофейной кислоты составила от 0,15 до 5,2%.

Повторяемость методики оценивали по результатам определения кофейной кислоты в образцах с добавками в одинаковых условиях проведения анализа с использованием одних и тех же реактивов и оборудования в одной и той же лаборатории в течение одного дня. Значение повторяемости (относительного стандартного отклонения) изменялось в интервале от 1,5 до 4,6 и не превышало 5% (табл. 2). Данное значение можно принять за допустимую норму при определении содержания кофейной кислоты методом ВЭЖХ в образцах растительного сырья «Нонеи русской трава».

Внутрилабораторная прецизионность исследовалась для получения характеристики вариабельности результатов анализа в одной лаборатории на одном и том же оборудовании в разные дни разными исполнителями и не превышала 5% (табл. 3).

Результаты валидации разработанной методики, установленные пределы обнаружения

⁵ ОФС.1.2.1.2.0001 Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁶ Рисунок 2 размещен на сайте журнала. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-680-fig2>

⁷ Таблицы 1–5 размещены на сайте журнала. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-680-tables>

и количественного определения кофейной кислоты, линейность, аналитическая область методики, специфичность, прецизионность на уровне сходимости (внутрилабораторной и межлабораторной) представлены в *таблице 4*.

Проведена метрологическая оценка разработанной методики. Установлено, что относительная погрешность единичного определения с доверительной вероятностью 95% составляет 3,74% (*табл. 5*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика определения количественного содержания кофейной кислоты в надземной части нонеи русской на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием при 330 нм и колонкой Zorbax SB-C18 (150 мм × 2,1 мм × 3,5 мкм). Выбран оптимальный состав подвижной фазы: 0,01 М водный раствор калия дигидрофосфата, pH 2,70 (элюент А) и метанол (элюент Б). Элюирование предложено проводить в градиентном режиме: от 10 до 100% элюента Б за первые 60 мин анализа, затем еще 5 мин – 100% элюента Б со скоростью

0,25 мл/мин. В этих условиях время удерживания кофейной кислоты составляло 13,5 мин.

Методика валидирована по критериям: специфичность, аналитическая область, пределы обнаружения и количественного определения, правильность, повторяемость и внутрилабораторная прецизионность. Специфичность методики была доказана по отсутствию мешающих пиков, совпадающих по времени удерживания с пиком кофейной кислоты. Аналитическая область методики находится в диапазоне концентраций от 80 до 120 мкг/мл кофейной кислоты. Предел обнаружения составил 0,1 мкг/мл, предел количественного определения – 0,25 мкг/мл. Диапазон вариаций открываемости составил от 0,15 до 5,2%. Относительное стандартное отклонение при оценке повторяемости и внутрилабораторной прецизионности методики не превышало 5,0%. При изменении скорости потока подвижной фазы время удерживания кофейной кислоты изменялось соответственно.

Разработанная методика может применяться для стандартизации лекарственного растительного сырья «Нонеи русской трава».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Долганова ОМ, Величко ВВ, Карташова МЕ, Ершов КИ, Круглов ДС. Антикоагулянтная активность травы нонеи русской (*Nonea rossica* Steven). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(4):68–76. Dolganova OM, Velichko VV, Kartashova ME, Ershov KI, Kruglov DS. Anticoagulant activity of *Nonea rossica* Steven herb. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(4):68–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-4-68-76>
2. Величко ВВ, Карташова МЕ, Кучерова СД, Круглов ДС, Бурова ЛГ, Евстропов АН. Фитохимическая характеристика и антимикробные свойства экстрактов *Nonea rossica* (*Boraginaceae*). *Растительные ресурсы*. 2023;59(3):297–305. Velichko VV, Kartashova ME, Kucheroval SD, Kruglov DS, Burova LG, Evstropov AN. Phytochemical characteristics and antimicrobial effects of *Nonea rossica* (*Boraginaceae*) extracts. *Rastitel'nye Resursy*. 2023;59(3):297–305 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0033994623030068>
3. Чиряпкин АС, Золотых ДС, Поздняков ДИ. Обзор биологической активности флавоноидов: кверцетина и кемпферола. *Juvenis Scientia*. 2023;9(2):5–20. Chiriapkin AS, Zolotikh DS, Pozdnyakov DI. Review of biological activity of flavonoids: Quercetin and kaempferol. *Juvenis Scientia*. 2023;9(2):5–20 (In Russ.). https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_2_5-20
4. Бояринцев ДИ, Калинин ЕП, Ральченко ИВ, Рудзевич ЕЛ. Природные соединения с антикоагулянтным действием (обзор). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019;22(2):3–10. Boyarintsev DI, Kalinin EP, Ralchenko IV, Rudzevich EL. Natural compounds with anticoagulant action (review). *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2019;22(2):3–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-02-01>
5. Olenikov DN, Kartashova ME, Velichko VV, Kruglov DS. New flavonoids from *Nonea rossica* and *Tournefortia sibirica*. *Chem Nat Compd*. 2022;58(6):1021–5. <https://doi.org/10.1007/s10600-022-03858-9>
6. Khan F, Bamunuarachchi NI, Tabassum N, Kim YM. Caffeic acid and its derivatives: Antimicrobial drugs toward microbial pathogens. *J Agric Food Chem*. 2021;69(10):2979–3004. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c07579>
7. Лужанин ВГ, Уэйли АК, Понкратова АО, Новикова ВВ, Безверхняя ЕА. Противомикробная активность соединений полифенольной природы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(2):65–72. Luzhanin VG, Whaley AK, Ponkratova AO, Novikova VV, Bezverkhniaia EA. Antimicrobial activity of polyphenolic compounds. *Drug Development & Registration*. 2022;11(2):65–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-65-72>
8. Choi J-H, Park S-E, Kim S-J, Kim S. Kaempferol inhibits thrombosis and platelet activation. *Biochimie*. 2015;115:177–86. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.001>
9. Belay A. Spectrophotometric method for the determination of caffeic acid complexation and thermodynamic properties. *Int J Biophys*. 2012;2(2):12–7. <https://doi.org/10.5923/j.biophysics.20120202.01>
10. Компанцева ЕВ, Айрапетова АЮ, Саушкина АС. Определение гидроксикоричных кислот в растительном сырье спектрофотометрическим методом. Часть 1. Прямая спектрофотометрия (обзор). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):181–95. Kompantseva EV, Ayrapetova AY, Saushkina AS. Spectrophotometric determination of hydroxycinnamic acids in herbal drugs. Part 1. Direct spectrophotometry (review). *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):181–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-181-195>

11. Awwad S, Issa R, Alnsour L, Albals D, Al-Momani I. Quantification of caffeine and chlorogenic acid in green and roasted coffee samples using HPLC-DAD and evaluation of the effect of degree of roasting on their levels. *Molecules*. 2021;26(24):7502. <https://doi.org/10.3390/molecules26247502>
12. Gerasimova V, Kaloyanov N, Karsheva M, Peycheva MF, Stoilova NA. HPLC-DAD method for simultaneous determination of natural polyphenols. *Open J Anal Bioanal Chem*. 2019;3(1):39–43. <https://doi.org/10.17352/ojabac.000009>
13. Коломиец НЭ, Калинкина ГИ, Сапронова НН. Стандартизация листьев крапивы двудомной. *Фармация*. 2011;(6):22–4. Kolomiyets NE, Kalinkina GI, Sapronova NN. Standardization of stinging nettle (*Urtica dioica*) leaves. *Pharmacy*. 2011;(6):22–4 (In Russ.). EDN: OEELAL
14. Zhang Z, Zhang W, Tu J, Li Y, Xu G, Zhang Y. Simultaneous detection of protocatechuic acid, chlorogenic acid and caffeic acid in honey by HPLC with ultraviolet and electrochemical detectors. *Int J Electrochem Sci*. 2018;13(7):6655–65. <https://doi.org/10.20964/2018.07.44>
15. Нестерова НВ, Самылина ИА, Бобкова НВ, Кузьменко АН, Краснюк ИИ, Евграфов АА. Количественное определение гидроксикоричных кислот и анализ динамики их накопления в листьях яблони лесной. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. 2019;60(1):60–4. Nesterova NV, Samylina IA, Bobkova NV, Kuzmenko AN, Krasnyuk II, Evgrafov AA. Quantitative determination of hydroxycoric acids and the analysis of the dynamics of their accumulation in the leaves of the *Malus sylvestris*. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2019;60(1):60–4 (In Russ.). EDN: YTIALB
16. Lee H-D, Paje LA, Lee S, Kang KS, Hong K, Kwon H, Lee S. Optimization of an analytical HPLC-DAD method for detecting hydroxycinnamic acid derivatives from mixtures of *Saussurea grandifolia* and *Taraxacum coreanum*. *Appl Biol Chem*. 2021;64:49. <https://doi.org/10.1186/s13765-021-00622-5>
17. Wang H, Provan GJ, Helliwell K. Determination of rosmarinic acid and caffeic acid in aromatic herbs by HPLC. *Food Chem*. 2004;87(2):307–11. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2003.12.029>
18. Ishwarya M, Narendhirakannan RT. HPTLC method for quantitative determination of hydroxycinnamic acid derivatives in *Solanum lycopersicum*. *Bangladesh J Pharmacol*. 2018;13(2):137–41. <https://doi.org/10.3329/bjp.v13i2.34461>
19. Morlock GE. High-performance thin-layer chromatography combined with effect directed assays and high-resolution mass spectrometry as an emerging hyphenated technology: A tutorial review. *Anal Chim Acta*. 2021;1180:338644. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338644>
20. Карташова МЕ, Величко ВВ, Круглов ДС. Товароведческие показатели лекарственного растительного сырья «Нонеи русской травы». В кн.: Лужанин ВГ, ред. *Кромеровские чтения 2024*. Пермь; 2024. Kartashova ME, Velichko VV, Kruglov DS. Commodity science indicators of medicinal plant raw materials *Nonea* herb. In: Luzhanin VG, ed. *Kromer Readings 2024*. Perm; 2024 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.В. Величко — работа с источниками литературы, концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, формулировка выводов, окончательное утверждение текста рукописи для публикации; А.В. Ластовка — получение, анализ данных, их интерпретация, написание текста рукописи; М.Е. Карташова и А.А. Гайдук — пробоподготовка, получение экспериментальных данных; Д.С. Круглов — работа с источниками литературы, критический пересмотр и доработка текста рукописи.

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены таблицы 1–5, рис. 2. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-680-fig2>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-680-tables>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Viktoriya V. Velichko* worked with literature sources, conceptualised and designed the study, drafted the manuscript, formulated the conclusions, approved the final version of the manuscript for publication. *Anastasiya V. Lastovka* obtained, analysed, and interpreted data and drafted the manuscript. *Anastasiya E. Kartashova* and *Anastasiya A. Gaiduk* prepared samples and obtained experimental data. *Dmitriy S. Kruglov* worked with literature sources, critically revised the manuscript, and finalised the manuscript.

Additional information. Tables 1–5, and Figure 2 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-680-fig2>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-680-tables>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Величко Виктория Владимировна, канд. фарм. наук, доцент / **Viktoriya V. Velichko**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9224-9350>

Ластовка Анастасия Валерьевна, канд. хим. наук / **Anastasiya V. Lastovka**, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9170-6214>

Карташова Марина Елвардовна / **Marina E. Kartashova**

Гайдук Анастасия Андреевна / **Anastasiya A. Gaiduk**

Круглов Дмитрий Семенович, канд. техн. наук, доцент / **Dmitriy S. Kruglov**, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-7901>

Поступила 08.08.2024

После доработки 07.10.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Online first 31.01.2025

Received 8 August 2024

Revised 7 October 2024

Accepted 21 October 2024

Online first 31 January 2025



И.А. Проскурина 
Т.Е. Горская  
Р.С. Ильин 
Д.В. Горячев 

Программа клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронического запора: анализ руководства Европейского агентства по лекарственным средствам

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

✉ Горская Татьяна Евгеньевна; gorskayate@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Хронический запор — широко распространенное заболевание, приводящее к существенному ухудшению качества жизни пациентов и требующее значительных прямых и косвенных расходов на диагностику и лечение. Ограниченное количество доступных эффективных лекарственных препаратов (ЛП) для лечения хронического запора, проблемы с их переносимостью и безопасностью при длительном применении обуславливают необходимость разработки и проведения клинических исследований (КИ) новых эффективных ЛП для лечения этого заболевания. В настоящее время в Российской Федерации и в других государствах — членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) отсутствуют рекомендации, регламентирующие вопросы планирования и проведения КИ новых ЛП для лечения хронического запора.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования зарубежных методических подходов для подготовки руководства по планированию программы КИ новых лекарственных препаратов для лечения хронического запора.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ основных положений руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по КИ новых ЛП для лечения хронического запора. Определены особенности проведения фармакологических исследований и подтверждающих КИ (выбор популяции исследования, дизайна и длительности КИ, выбор первичных и вторичных конечных точек для оценки эффективности, оценка безопасности), а также особенности проведения подтверждающих КИ у детей и пациентов пожилого возраста.

ВЫВОДЫ. Положения Руководства EMA соответствуют всем требованиям, необходимым при планировании программы КИ, и могут быть положены в основу руководства, разрабатываемого для проведения КИ в Российской Федерации и государствах — членах ЕАЭС.

Ключевые слова: хронический запор; клиническое исследование; лекарственный препарат; эффективность; безопасность; руководство; Европейское агентство по лекарственным средствам; EMA; слабительные средства

Для цитирования: Проскурина И.А., Горская Т.Е., Ильин Р.С., Горячев Д.В. Программа клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронического запора: анализ руководства Европейского агентства по лекарственным средствам. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):229–240. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-734>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Д.В. Горячев — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Irina A. Proskurina 
Tatiana E. Gorskaya 
Roman S. Ilin 
Dmitriy V. Goryachev 

Planning a Clinical Trial Programme for Medicinal Products for Chronic Constipation: An Analysis of the European Medicines Agency Guideline

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

✉ Tatiana E. Gorskaya; gorskayate@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Chronic constipation is a widespread condition associated with substantial direct and indirect costs for diagnosis and treatment and a significant reduction in the quality of life of patients. There is a need for the development and clinical studies of novel medicinal products for chronic constipation due to the limited availability of effective treatment options and concerns regarding the long-term safety and tolerability of these options. Currently, the Russian Federation and other Member States of the Eurasian Economic Union (EAEU) lack guidelines governing the design and conduct of clinical trials of new medicinal products for chronic constipation.

AIM. This study aimed to analyse the relevant international approaches and methods as a potential basis for drafting a regional guideline for planning clinical trial programmes for novel medicinal products for chronic constipation.

DISCUSSION. This study analysed the main provisions of the European Medicines Agency (EMA) outlined in the Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid-induced constipation) and for bowel cleansing. The authors identified special considerations for conducting pharmacology studies and confirmatory clinical trials (selection of the clinical trial population, design, and duration; selection of primary and secondary efficacy endpoints; and safety assessment). Additionally, the authors highlighted special considerations for confirmatory clinical trials in paediatric and geriatric populations.

CONCLUSIONS. The EMA guideline covers all the requirements that are necessary for designing a clinical trial programme for a novel medicinal product for chronic constipation. Therefore, the EMA guideline can inform the ongoing development of the corresponding guideline for the Russian Federation and other EAEU Member States.

Keywords: chronic constipation; clinical trial; medicinal product; efficacy; safety; guidelines; European Medicines Agency; EMA; laxatives

For citation: Proskurina I.A., Gorskaya T.E., Ilin R.S., Goryachev D.V. Planning a clinical trial programme for medicinal products for chronic constipation: An analysis of the European Medicines Agency Guideline. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):229–240. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-734>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Dmitriy V. Goryachev has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический запор является одним из наиболее частых желудочно-кишечных расстройств. Его частота составляет 11–18% в популяции в целом, с широкой вариабельностью в зависимости от этиологии и патогенеза, пола, географического региона, расы и сопутствующего

приема лекарственных препаратов (ЛП). Запор чаще встречается у женщин, пациентов пожилого возраста и людей с низким социально-экономическим статусом¹. У женщин пожилого возраста тяжелый запор наблюдается чаще, чем у мужчин [1]. Кроме того, женщины гораздо чаще прибегают к приему

¹ EMA/CHMP/336243/2013. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. CHMP; 2013.

слабительных препаратов при обращении за медицинской помощью по поводу запора [2]. Распространенность хронического запора с возрастом прогрессирует [3, 4]. Имеются данные о том, что у лиц старше 60 лет хронический запор встречается чаще (в 36% случаев)², чем у более молодых пациентов.

Из-за своей широкой распространенности и хронического длительного течения хронический запор является глобальной медико-социальной проблемой, поскольку увеличивает как прямые затраты, связанные с диагностикой и лечением, так и косвенные затраты на лечение пациентов [5]. Негативные изменения в физическом, психологическом и эмоциональном состоянии при хроническом запоре у взрослых и детей подтверждаются результатами широкомасштабных исследований [6]. Клинические проявления хронического запора (низкая частота дефекаций, затруднение дефекации, неполноценная дефекация) серьезно влияют на качество жизни пациентов, которое сравнимо с качеством жизни пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией³. Все это обуславливает актуальность проблемы лечения хронического запора для современной клинической медицины [7, 8].

Одним из путей решения данной проблемы являются разработка и внедрение в клиническую практику новых ЛП. В процессе разработки перед исследователями встает много вопросов и задач, в том числе при планировании и проведении программы клинических исследований (КИ) данных ЛП. В настоящее время в Российской Федерации и в других государствах — членах ЕАЭС отсутствуют рекомендации по проведению КИ новых ЛП для лечения хронического запора.

В странах Европейского союза проведение КИ ЛП для лечения хронического запора регламентируется требованиями руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁴.

Цель работы — оценка возможности использования зарубежных методических подходов к подготовке руководства по планированию программы КИ новых ЛП для лечения хронического запора в Российской Федерации и других государствах — членах ЕАЭС.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Современные подходы к терапии хронического запора

Запор — комплекс симптомов, связанных с уменьшением частоты актов дефекации (менее трех раз в неделю), изменением консистенции каловых масс (твердые, фрагментированные), избыточным натуживанием, а также ощущением неполного опорожнения прямой кишки⁵ [7]. Основным симптомом запора является консистенция каловых масс, соответствующая 1 и 2 типу по Бристольской шкале формы стула (Bristol Stool Form Scale) («отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками») [9]. Выделяют острый запор, длительность которого не превышает 7 сут, и хронический запор, при котором продолжительность симптомов запора превышает 3 мес. [7].

Для постановки диагноза «хронический запор» рекомендуется использовать Римские критерии IV пересмотра [10], которые определяют функциональный запор у взрослых пациентов наличием как минимум двух из следующих признаков: натуживание, комковатый или твердый стул, ощущение неполного опорожнения прямой кишки, ощущение аноректальной обструкции, ручные манипуляции для облегчения дефекации (они должны присутствовать как минимум в 25% случаев дефекации) и менее трех дефекаций в неделю. Для постановки диагноза хронического запора эти критерии должны наблюдаться в течение последних 3 мес. с появления симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза.

Кроме того, при постановке диагноза «хронический запор» следует учитывать, что при хроническом запоре жидкий стул может наблюдаться лишь в редких случаях без применения слабительных средств, а также следует исключить диагноз синдрома раздраженного кишечника [10].

Патогенез хронического запора является многофакторным и зависит от типа питания, генетической предрасположенности, перистальтики толстой кишки и всасывания, принимаемых пациентами ЛП, в том числе для лечения иных заболеваний, а также поведенческих и других факторов [11]. Развитию запора способствует

² Запор. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

³ Там же.

⁴ EMA/CHMP/336243/2013. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. CHMP; 2013.

⁵ Запор. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

низкий социально-экономический статус, низкий уровень образования родителей, недостаточная физическая активность, депрессия, пережитое физическое и сексуальное насилие, образ жизни и др. [12, 13].

Хронический запор подразделяют на первичный (функциональный) и вторичный (обусловленный морфологическими изменениями кишечника)⁶.

В основе первичного хронического запора могут лежать алиментарные и поведенческие факторы, а также первичное нарушение моторики толстой кишки и координации мышечного аппарата, обеспечивающих дефекацию [14]. Частые причины первичного хронического запора состоят в недостатке потребления клетчатки (фруктов, овощей и других продуктов, содержащих клетчатку), питьевой воды или других жидкостей. В этих случаях хронический запор обычно не является серьезной проблемой, его можно контролировать, корректируя привычки в питании и образе жизни. Исследования показали, что диета с высоким содержанием клетчатки может увеличить массу стула, что приводит к сокращению времени прохождения через толстую кишку, в то время как диета с низким содержанием клетчатки вызывает задержку дефекации [15].

Вторичный хронический запор может быть обусловлен приемом ЛП, индуцирующих запор, включая опиоидные анальгетики, жаропонижающие препараты, антихолинергические препараты, антидепрессанты, противосудорожные препараты, нейролептики, пищевые добавки, содержащие железо и кальций, и др. [16, 17]. Также вторичный хронический запор может быть связан с механическими причинами (структура толстой кишки, прямой кишки или заднего прохода; мегаколон; ректоцеле; псевдообструкция кишечника; дивертикулез и аномальное сужение кишечника или прямой кишки); органическими причинами (колоректальный рак; облучение кишечника; дивертикулит; заворот сигмовидной или слепой кишки; образования в кишечнике; воспалительный, ишемический или хирургический стеноз), а также системными и психическими заболеваниями (сахарный диабет, гиперкальциемия, порфирия, гипотиреоз, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, склеродермия, амилоидоз, инсульт, травма спинного мозга, параплегия, депрессия, тревога, расстройства пищевого поведения и др.) [7, 18].

С учетом состояния мышц тазового дна, а также времени транзита содержимого по кишечнику первичный хронический запор подразделяют на три группы: запор с нормальным транзитом (частота 50%); запор, связанный с нарушением акта дефекации (частота 30%); запор, связанный с замедлением транзита (частота 20%) [14, 19, 20]. Большинство клинических случаев первичного хронического запора представлено хроническим идиопатическим запором, запором с нормальным транзитом [7].

На протяжении последних двух десятилетий основные принципы терапии хронического запора существенно не изменились. Подходы к терапии хронического запора отражены в Клинических рекомендациях «Запор», одобренных Научно-практическим Советом Минздрава России (последний пересмотр — июль 2024 г.)⁷, и включают в себя изменение образа жизни (увеличение физической нагрузки), диетотерапию, потребление жидкости до двух литров в сутки и прием слабительных ЛП. Публикационная активность в отношении КИ ЛП для лечения этого заболевания в основном отмечалась более 15 лет назад, однако именно эти данные легли в основу современных Клинических рекомендаций.

Диетотерапия при хроническом запоре заключается во включении в пищевой рацион растительных волокон и лигнина⁸. Результаты 16 рандомизированных КИ показали эффективность при функциональном запоре таких растительных волокон, как полидекстроза, подорожника овального семян оболочка (псиллиум), инулин, галактоолигосахариды, пектин, пшеничные отруби, а также комбинированные составы, включающие инулин с гуаровой камедью и инулин с мальтодекстрином [21]. Результаты 31 КИ по изучению эффективности различных слабительных препаратов у лиц пожилого возраста показали, что по эффективности ЛП, содержащие подорожника овального семян оболочку, не уступали макроголу, но значительно превосходили лактулозу⁹. Диета с повышенным содержанием растительных волокон может улучшить состояние пациентов с нормальными транзитом по толстой кишке и аноректальной функцией, в то время как состояние пациентов с замедленным транзитом по толстой кишке при увеличении количества растительных волокон не улучшается. Увеличение потребления растительных волокон может усилить проявление запора из-за

⁶ Запор. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

⁹ Там же.

возникновения метеоризма в результате усиления газообразования [22].

Пациентам с запором для нормализации стула также рекомендуется включение в рацион пребиотиков (в виде биологических активных добавок к пище) [23, 24], а также обогащенных пробиотиками функциональных пищевых продуктов [25]. Считается, что при применении пребиотиков отсутствуют серьезные нежелательные реакции, однако их прием может привести к развитию осмотической диареи и метеоризма [24].

Пациентам с хроническим запором, у которых диетические мероприятия, а также применение ЛП, содержащих растительные волокна, оказываются неэффективными, рекомендуется проведение медикаментозной терапии. Медикаментозная терапия включает назначение патогенетических и симптоматических средств, а также ЛП для профилактики развития осложнений. Назначение этиотропного лечения возможно только после постановки окончательного диагноза. В случае первичного хронического запора может быть назначена только патогенетическая терапия [7]. Основной целью медикаментозного лечения пациентов с хроническим запором являются нормализация консистенции стула и восстановление пассажа содержимого по кишечнику.

В качестве препаратов первой линии с целью нормализации стула рекомендуется применение одного из следующих ЛП: макрогола, лактулозы или лактитола, способствующих размягчению и увеличению кишечного содержимого. В связи с благоприятным профилем безопасности осмотические слабительные ЛП можно применять у беременных и кормящих женщин.

С целью нормализации стула пациентам с хроническим запором рекомендуется краткосрочное (2 нед.) применение стимулирующих (контактных) слабительных ЛП (бисакодил, натрия пикосульфат, сеннозиды А и В), которые усиливают перистальтику за счет стимуляции нервных окончаний слизистой оболочки кишечника¹⁰.

При недостаточной эффективности стимулирующих слабительных ЛП для устранения основ-

ных симптомов хронического запора у взрослых пациентов рекомендуется применение в течение 4–6 нед. прукалоприда, действующего на серотониновые рецепторы¹¹. Эффективность и безопасность прукалоприда подтверждены в трех крупных рандомизированных контролируемых КИ [26]. Прукалоприд одобрен с 2009 г. в европейских странах и с 2012 г. — в Российской Федерации. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы два ЛП прукалоприда¹².

При доказанной эффективности слабительных средств, рекомендованных для лечения хронического запора, имеются ограничения их длительного применения в связи с развитием нежелательных реакций. Применение осмотических слабительных ЛП может приводить к электролитным нарушениям у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или нарушением функции почек. Лактулоза и лактитол могут вызывать вздутие живота и метеоризм¹³. Стимулирующие слабительные ЛП часто вызывают не нормализацию стула, а диарею со схваткообразной болью в животе и метеоризмом; приводят к развитию электролитных нарушений (гипокалиемия); обуславливают возникновение дегенеративных изменений клеток мейсснеровского и ауэрбаховского сплетений; вызывают эффект привыкания и способствуют развитию «синдрома ленивого кишечника» [27], поэтому длительный прием стимулирующих слабительных ЛП (более двух недель) не рекомендуется¹⁴.

Применение ЛП на основе сенны нежелательно в связи со свойством этого препарата вызывать псевдомеланоз толстой кишки¹⁵. Учитывая токсические эффекты, в США препараты сенны изъяты из аптечной сети [28]. Несмотря на подтвержденный профиль эффективности и хорошую переносимость прукалоприда, данные о его применении ограничены у пациентов с тяжелыми и клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями печени, легких; сердечно-сосудистыми, неврологическими, эндокринными, онкологическими заболеваниями; психическими расстройствами; СПИДом. В связи с этим у данных пациентов прукалоприд следует применять с осторожностью¹⁶.

¹⁰ Там же.

¹¹ Там же.

¹² <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?isfs=0®type=1.6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&MnnR=%d0%bf%d1%80%d1%83%d0%ba%d0%b0%d0%bb%d0%be%d0%bf%d1%80%d0%b8%d0%b4&token=ef46f764-0196-4ab0-a31a-3010bf14b4a0>

¹³ Запор. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2024.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Там же.

¹⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8e4f134d-e6b8-4762-83ec-59a1d41ea832

Ограниченное количество доступных эффективных ЛП для лечения хронического запора, проблемы с их переносимостью и безопасностью при длительном применении приводят к необходимости поиска новых эффективных и безопасных ЛП для лечения хронического запора.

Основные требования руководства ЕМА к программе клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронического запора

Программа КИ новых (оригинальных) ЛП зависит от типа, предполагаемых механизмов действия препарата, показаний к применению, профиля безопасности и других факторов и включает фармакологические исследования (I фаза), поисковые терапевтические КИ (II фаза), подтверждающие терапевтические КИ (III фаза)¹⁷.

Фармакологические КИ. На ранних стадиях разработки потенциальных ЛП для лечения хронического запора следует оценить фармакодинамические свойства препарата в отношении влияния на кишечный транзит, частоту стула и консистенцию кала.

Изучение влияния ЛП на желудочно-кишечный транзит (и/или части общего транзита, обычно транзита в толстой кишке) следует проводить у здоровых добровольцев и пациентов (отдельно для пациентов с запором с замедленным транзитом и запором с нормальными транзитом) с использованием рентгеноконтрастных маркеров [29], гамма-сцинтиграфии беспроводных капсул (на основе оценки pH) или комбинации этих методов.

Влияние ЛП на общий транзит по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) и/или толстой кишке должно быть соотнесено с наблюдением за симптомами хронического запора (например, за консистенцией стула, частотой дефекации и другими симптомами) и оценкой каловых масс (например, массой стула, содержанием электролитов и т.д.), а также давлением в прямой кишке [30], поскольку не всегда наблюдается прямая зависимость.

При проведении первого КИ ЛП необходимо исключение пациентов с нарушением дефекации. Для оценки зависимости фармакодинамических свойств ЛП от пола пациента на данном этапе

разработки ЛП в КИ должны быть включены субъекты обоего пола.

Поисковые терапевтические КИ. При проведении поисковых КИ новых ЛП для лечения хронического запора необходимо руководствоваться общими принципами проведения таких КИ¹⁸.

Подтверждающие терапевтические КИ. Целью подтверждающих КИ новых ЛП для лечения хронического запора являются изучение и оценка их эффективности и безопасности в сравнении с плацебо или активным контролем и подтверждение превосходства эффективности ЛП по сравнению с плацебо и, по крайней мере, не меньшей эффективности нового ЛП по сравнению с активным контролем.

Популяция КИ. Пациент должен соответствовать двум или более из следующих трех критериев¹⁹:

- натуживание как минимум в 25% эпизодов дефекации, степень тяжести — менее 3 или 4 баллов по 5-балльной шкале;
- комковатый или твердый стул как минимум в 25% случаев дефекации;
- менее трех дефекаций в неделю.

Пациент должен соответствовать всем следующим требованиям:

- жидкий стул редко наблюдается без применения слабительных ЛП;
- нормальный тонус сфинктера прямой кишки при пальцевом ректальном исследовании;
- недостаточно критериев для постановки диагноза «синдром раздраженного кишечника»;
- отсутствуют другие причины запора (например, прием некоторых ЛП).

У пациента могут наблюдаться дополнительные симптомы:

- ощущение неполной дефекации как минимум в 25% случаев дефекации;
- ощущение аноректальной обструкции как минимум в 25% случаев дефекаций;
- ручные манипуляции для облегчения как минимум 25% дефекаций (например, пальцевое опорожнение, поддержка тазового дна).

Указанные критерии должны соблюдаться при проведении скрининга пациентов (путем сбора анамнеза) и на начальном этапе КИ. На начальном этапе КИ количество дефекаций не должно превышать 5 за 2 нед.

¹⁷ CPMP/ICH/291/95. Note for guidance on general considerations for clinical trials. EMA; 1998.

¹⁸ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12.03.2019 № 8 «О Руководстве по подбору дозы лекарственных препаратов».

CPMP/ICH/378/95. Note for guidance on dose response information to support drug registration. EMA; 1994

¹⁹ CPMP/ICH/378/95. Note for guidance on dose response information to support drug registration. EMA; 1994.

У пациентов с идиопатическим запором следует исключить вторичные причины запора путем соответствующего сбора анамнеза и оценки сопутствующей симптоматики. При недавно возникшем запоре следует проверить наличие тревожных симптомов (быстрая потеря массы тела, примесь крови в кале, изменение формы или цвета кала) и сдать анализ кала на наличие крови.

Все пациенты должны быть обследованы на предмет выраженной дегидратации; полного отсутствия содержания в рационе пищевых волокон, содержащих клетчатку; уровня физической нагрузки. При наличии дегидратации необходимо проведение срочного восстановления водно-электролитного баланса. Все пациенты должны получить стандартные рекомендации в отношении потребления жидкости, а также питания и физических упражнений перед включением в КИ.

Дизайн подтверждающего клинического исследования. Подтверждающие КИ ЛП для лечения хронического запора должны быть рандомизированными, контролируемыми, двойными слепыми в параллельных группах. Как правило, препаратом сравнения в подтверждающих КИ является плацебо, поскольку для вывода об общем соотношении «польза–риск» ЛП бывает достаточно сравнить профиль эффективности и безопасности ЛП и плацебо. В дополнение к плацебо-контролируемым КИ могут быть актуальны дизайны с использованием активного контроля. Следует рассмотреть возможность проведения хотя бы одного КИ с использованием дополнительного активного ЛП сравнения из-за широкой доступности таких ЛП, их доказанной эффективности и безопасности, а также широкого применения. Если включен активный ЛП сравнения, то в зависимости от выбора ЛП сравнения и свойств исследуемого ЛП целью КИ должно быть документирование не меньшей эффективности исследуемого ЛП по отношению к активному ЛП в дополнение к информации о «чувствительности анализа», показывающей существенное отличие от плацебо также для активного контроля. При сравнении нового ЛП с активным контролем приемлемая гипотеза превосходства.

КИ должны быть достаточно продолжительными (не менее 3 мес.) для определения устойчивости ответа и оценки потенциально позднего отказа от участия пациентов в КИ. В зависимости от механизма и скорости наступления действия продолжительность КИ может быть продлена

до 6 мес. После окончания периода лечения следует включить дополнительный период наблюдения продолжительностью не менее 4 нед. для оценки эффекта отмены лечения и/или удержания эффекта лечения.

Все подтверждающие КИ должны включать вводную фазу продолжительностью не менее 2 нед., в течение которой прекращается любое предыдущее активное лечение, за исключением ЛП неотложной помощи, и документируется полное соответствие пациента критериям включения. В случае если имеется отсутствие ответа на стандартные слабительные ЛП, активную терапию с недостаточным ответом следует проводить во время вводной фазы.

Дизайн, описанный выше, применим только в случае изучения эффективности и безопасности ЛП в популяции пациентов с болью, не связанной со злокачественной опухолью, при которой применяются опиоидные анальгетические ЛП. Если проводятся исследования безопасности или эффективности у пациентов со злокачественными заболеваниями при запорах, вызванных опиоидными препаратами, по этическим причинам возможны следующие изменения дизайна КИ:

- сокращение периода скрининга;
- отмена вводной фазы КИ, в течение которой прекращается любое предыдущее активное лечение;
- сокращение периода рандомизированного лечения. Обычно для адекватной оценки эффективности и безопасности может потребоваться как минимум 4-недельный период лечения.

Обоснованным препаратом сравнения в КИ ЛП для лечения запоров, вызванных опиоидными препаратами, является плацебо.

Критерии оценки эффективности. Обоснованной первичной конечной точкой является изменение частоты дефекации по сравнению с исходным уровнем. Может быть использована первичная конечная точка, основанная на полной спонтанной дефекации (полная дефекация без применения какой-либо «терапии спасения» или любого другого слабительного ЛП, включая клизму или суппозитории в течение 24 ч до дефекации). Оценка полных спонтанных дефекаций может даже быть более чувствительной для выявления различий (между активным препаратом и плацебо, а также между различными дозами ЛП), чем оценка только спонтанных дефекаций.

Для оценки первичной конечной точки учитывается ответ, определяемый как «минимум 3 полные спонтанные дефекации в неделю, и увеличение количества полных спонтанных дефекаций как минимум на 1 в неделю по сравнению с исходным уровнем».

Оценка первичной конечной точки должна основываться на общей частоте ответа, равного 75%, в зависимости от общей продолжительности КИ (в неделях), включая устойчивый ответ, определяемый как «соответствие указанным критериям в течение последних 4 недель лечения».

Использование других первичных конечных точек потребует тщательного обоснования.

Вторичные конечные точки:

- оценка частоты полных спонтанных дефекаций и спонтанных дефекаций (количественная оценка);
- оценка консистенции каловых масс (с помощью Бристольской шкалы формы стула);
- оценка дополнительных симптомов (напряжение, полнота опорожнения прямой кишки, ощущение аноректальной непроходимости, боль и дискомфорт, а также ручные манипуляции для облегчения дефекации);
- частично валидированные шкалы, оценивающие симптомы запора (такие как Индекс функции кишечника (BFI), Дневник функции кишечника (Дневник BF) и т.д.), PAC-SYM и т.д.;
- валидированные шкалы, такие как шкала «Глобальное впечатление от изменений» (PGIC) и т. д.;
- оценка качества жизни с помощью опросников (например, SF-36; SF-12), а также опросников, специфичных для конкретных заболеваний (например, PAC-QOL);
- использование «терапии спасения»;
- время до первой спонтанной дефекации или полной спонтанной дефекации после первого применения.

Для того чтобы избежать снижения мощности исследования при оценке эффективности опиоидных ЛП, при анализе используется числовая шкала. Обычно применяется критерий, основанный на частоте дефекации, однако могут быть использованы и дополнительные критерии, такие как спонтанность и полнота дефекации, нормальная консистенция каловых масс и др.

Клинические исследования в особых группах пациентов. При проведении КИ у детей необходимо

учитывать общие принципы проведения КИ в педиатрической популяции²⁰. Запор в детском возрасте считается распространенным заболеванием, на которое приходится 3% всех обращений к врачам-педиатрам и 25–30% к детским гастроэнтерологам. Считается, что пик заболеваемости запором у детей приходится на период приучения к туалету (возраст 2–4 года). Хотя заболеваемость считается очень низкой в первый год жизни, показатели частоты выявления запора у детей с возрастом растут, достигая максимальной распространенности у детей школьного возраста (от 17 до 34%)²¹.

Органические причины запора редки и обычно выявляются в раннем детстве. 95% запоров у детей являются функциональными, так как они развиваются вследствие приобретенного поведения, заключающегося в прерывании процесса дефекации с циклами задержки стула, приводящих к запорам, застою каловых масс и недержанию каловых масс из-за переполнения кишечника²².

Для постановки диагноза функционального запора у детей рекомендуется использовать Римские критерии IV пересмотра, в которых описаны отдельные диагностические критерии для младенцев, детей до 4 лет и детей старше 4 лет и подростков [10, 31].

Диагностические критерии функционального запора у детей [32]:

У детей до 4 лет должны отмечаться в течение 1 мес. как минимум два из следующих симптомов:

- не более двух дефекаций в неделю;
- в анамнезе эпизод вынужденной задержки стула;
- болезненность при акте дефекации или плотные каловые массы в анамнезе;
- в анамнезе каловые массы большого диаметра;
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке (копростаз).

У детей, имеющих туалетные навыки на момент постановки диагноза, могут быть использованы следующие дополнительные критерии:

- как минимум 1 эпизод недержания кала в неделю после приобретения гигиенических навыков;
- в анамнезе каловые массы большого диаметра, которые могут засорять унитаз.

²⁰ ICH E11(R1). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. EMA; 2018.

²¹ EMA/CHMP/336243/2013. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. CHMP; 2013.

²² https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8e4f134d-e6b8-4762-83ec-59a1d41ea832

Диагностические критерии у детей старше 4 лет и подростков в целом аналогичны критериям диагностики хронического запора у детей младшего возраста. Они должны включать не менее двух из следующих событий, происходящих минимум 1 раз в нед. в течение минимум 1 мес. при недостаточности критериев для постановки диагноза «синдром раздраженного кишечника»:

- не более двух дефекаций в туалете в неделю у ребенка в возрасте более 4 лет (после приобретения туалетных навыков);
- не менее 1 эпизода недержания кала в неделю;
- в анамнезе особая поза или поведение при акте дефекации (ребенок приседает стоя, прячется и т. д.) или удерживание кала ребенком;
- болезненность при акте дефекации, плотные каловые массы в анамнезе;
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке (копростаз);
- в анамнезе каловые массы большого диаметра, которые могут засорять унитаз.

Из-за различий в патофизиологии запора у детей и взрослых у детей необходимо проведение отдельных КИ.

КИ ЛП, применяемых для лечения функциональных запоров у детей, как правило, редки и отличаются низким качеством [33, 34]. Два систематических обзора показали, что результаты разных КИ слабительных ЛП у детей с запором значительно различаются между собой [35, 36]. Дизайны КИ также различаются. Эта разница в результатах КИ и определениях критериев эффективности терапии затрудняет сравнение результатов КИ и проведение метаанализов. Необходимость в подготовке рекомендаций по дизайну КИ у детей очевидна [37].

В зависимости от механизма действия могут также потребоваться отдельные КИ по подбору дозы. Для препаратов местного действия подбор дозы может быть особенно трудным. Для обоснования доз могут использоваться модели на животных или *in vitro*, а также опыт применения существующих слабительных ЛП²³.

В КИ следует включить детей всех возрастных групп от 0 до 18 лет в достаточном количестве²⁴. Из-за необходимости использования разных конечных точек и форм оценки КИ следует проводить в отдельных возрастных группах: дети

до приобретения навыков пользования туалетом (до 4 лет); дети дошкольного возраста (от 4 до 7 лет); дети младшего школьного возраста (от 7 до 11 лет); дети старшего возраста и подростки (от 12 до 18 лет).

Рекомендуется проведение рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах [37].

Первичные и вторичные конечные точки эффективности могут отличаться в разных возрастных группах. Однако оценка эффективности во всех возрастных группах должна обязательно включать оценку частоты дефекаций и всех других критериев функционального хронического запора.

У детей старшего школьного возраста и подростков дополнительные вторичные конечные точки (показатели полноты дефекации, боль или глобальные шкалы) соответствуют таковым у взрослых пациентов. У детей младшего возраста может потребоваться разработка соответствующих возрасту вопросников (или их применение, если таковые имеются). У детей младше 5 лет оценка эффективности обычно должна основываться на информации, полученной от лиц, осуществляющих уход.

Продолжительность КИ эффективности в детской популяции может составлять 8 нед. только в тех случаях, когда уже доступны данные изучения долгосрочной безопасности у взрослых.

Около 50% пациентов детского возраста с функциональными запорами выздоравливают в течение 6–12 мес. Таким образом, чтобы полностью учесть пациентов, не выздоравливающих и, следовательно, нуждающихся в длительной терапии, и документировать долгосрочную безопасность, следует проводить дополнительные расширенные исследования продолжительностью 10 мес. (общая продолжительность КИ должна составлять 12 мес.).

Распространенность хронического запора у людей *пожилого возраста* старше 65 лет выше, и к концу жизни она увеличивается до 74% [38, 39]. У пожилых людей чаще развиваются нежелательные реакции при приеме слабительных ЛП [40], кроме того, люди пожилого возраста чаще получают различные сопутствующие ЛП, что делает необходимым изучение вопроса взаимодействия лекарственных средств. Таким образом, включение в подтверждающие КИ

²³ EMA/CHMP/336243/2013. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. CHMP; 2013.

²⁴ ICH E11(R1). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. EMA; 2018.

пациентов старше 65 лет является обоснованным. Рекомендуется формировать исследуемую популяцию в соответствии с естественным распределением пациентов разного возраста.

Пол. Распространенность хронического запора у женщин примерно в 2 раза выше, чем у мужчин. В проведенных ранее КИ ЛП для лечения хронического запора были включены преимущественно лица женского пола (более 80%). Однако чтобы результаты КИ были репрезентативными, в КИ должны быть включены как минимум около 30% пациентов мужского пола.

Гендерные различия следует оценивать на ранних этапах разработки ЛП, и, если различия обнаружены, может потребоваться разработка программ КИ отдельно для пациентов мужского и женского пола (например, с разными режимами дозирования). Если значимых различий не ожидается, популяцию следует стратифицировать по полу. Исключение пациентов мужского или женского пола из программы КИ ЛП не является целесообразным, если только это не оправдано значительным снижением ожидаемой эффективности или значительным увеличением потенциальных рисков.

Оценка безопасности. Основное внимание при оценке безопасности должно быть уделено оценке нежелательных явлений со стороны ЖКТ, особенно если такие явления могут быть следствием первичной фармакодинамики нового ЛП, которая влияет на моторику ЖКТ и секрецию/абсорбцию, что приводит к изменению частоты дефекации и консистенции каловых масс.

Таким образом, при изучении безопасности фармакотерапии следует рассматривать частоту возникновения диареи и ее последствия, а именно возможную потерю воды (обезвоживание), электролитов, изменение кислотно-щелочного баланса. Целью исследований безопасности также должна быть оценка потенциальных последствий потери воды и электролитов, таких как изменение сердечного ритма, а также артериальная гипотония и обмороки как особые явления. Фокус оценок также зависит от первичной фармакологии нового ЛП, включая первичную и вторичную фармакодинамику, а также от фармакокинетики, включая уровень системного воздействия.

Последствия злоупотребления слабительными ЛП должны оцениваться на основе свойств ЛП и результатов оценки безопасности во время разработки. Однако оценку возможного злоупотребления слабительными ЛП вряд ли можно

решить с помощью исследований безопасности до регистрации ЛП. Таким образом, оценка злоупотребления слабительными ЛП должна быть частью плана управления рисками, при этом следует предложить провести соответствующие наблюдательные исследования после регистрации ЛП.

Особое внимание при оценке безопасности ЛП для лечения запоров, вызванных опиоидными препаратами, особенно если фармакологический механизм их действия нацелен на опиоидные рецепторы в ЖКТ, необходимо уделять индукции симптомов отмены опиоидных препаратов и влиянию на болевые симптомы, отражающие потенциальное влияние опиоидного препарата на центральный анальгетический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье обоснована актуальность разработки единых подходов к планированию программы КИ ЛП для лечения хронического запора с учетом зарубежных рекомендаций и научных публикаций, а также с учетом современных подходов к терапии хронического запора. Проведена оценка возможности использования зарубежных методологических подходов для подготовки руководства по планированию программы клинических исследований новых лекарственных препаратов для лечения хронического запора в Российской Федерации и других государствах — членах ЕАЭС.

Проведен анализ рекомендаций Руководства ЕМА по КИ ЛП для лечения хронического запора. Руководство ЕМА включает все ключевые требования к планированию программы КИ новых ЛП для лечения хронического запора, как в отношении фармакологических исследований, так и в отношении подтверждающих КИ. Требования к подтверждающим КИ, описываемые в Руководстве ЕМА, включают все аспекты, которые необходимо учитывать при проведении таких КИ в отношении выбора популяции исследования, дизайна и длительности КИ, а также выбора первичных и вторичных конечных точек для оценки эффективности и параметров оценки безопасности. В Руководстве ЕМА описаны особенности проведения подтверждающих КИ у детей и пациентов пожилого возраста, а также особенности КИ, связанные с полом субъекта.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать заключение о возможности использования зарубежных методологических подходов к подготовке руководства по планированию программы КИ новых ЛП для лечения

хронического запора в Российской Федерации и других государствах — членах ЕАЭС. С целью гармонизации методологических подходов к планированию программы КИ ЛП основой для разработки данного руководства могут послужить рекомендации Руководства ЕМА.

Данные рекомендации могут использоваться экспертами, осуществляющими оценку программы КИ ЛП для лечения хронического запора с целью регистрации, а также для разработчиков ЛП для лечения хронического запора, планирующих проведение КИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roque M, Bouras E. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:919–30. <https://doi.org/10.2147/CIA.S54304>
2. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American gastroenterological association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1):218–38. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.028>
3. Chu H, Zhong L, Li H, Zhang X, Zhang J, Hou X. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in China. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:532734. <https://doi.org/10.1155/2014/532734>
4. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: A systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(1):3–18. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.010>
5. Eoff JC. Optimal treatment of chronic constipation in managed care: Review and roundtable discussion. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(9 Suppl A):1–15. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2008.14.s8-a.1>
6. Маевская ЕА. Хронический запор: тактика ведения на основе научных фактов. *Фарматека*. 2014;(14):17–23. Maevskaya EA. Chronic constipation: Management tactics based on scientific evidence. *Farmateka*. 2014;(14):17–23 (In Russ.). EDN: [SVQFTF](https://doi.org/10.18553/jmcp.2008.14.s8-a.1)
7. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.95>
8. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010631>
9. Lacy BE, Mearin F, Lin Chang, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
10. Андреев ДН, Заборовский АВ, Трухманов АС, Маев ИВ, Ивашкин ВТ. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4–11. Andreyev DN, Zaborovsky AV, Trukhmanov AS, Mayev IV, Ivashkin VT. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):4–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11>
11. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckstaens G, Kamm MA, Simren M, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation — a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(8):697–710. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x>
12. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1790–6. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07591.x>
13. Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. Are anxiety and depression related to gastrointestinal symptoms in the general population? *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(3):294–8. <https://doi.org/10.1080/003655202317284192>
14. Бордин ДС, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):76–80. Bordin DS, Kucheryav YuA, Andreyev DN. Chronic constipation: Urgency of the problem and modern possibilities of therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(36):76–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-76-80>
15. Tucker DM, Sandstead HH, Logan GM Jr, Klevay LM, Mahalko J, Johnson LK, et al. Dietary fiber and personality factors as determinants of stool output. *Gastroenterology*. 1981;81(5):879–83. PMID: 6269944
16. Остроумова ОД, Шахова ЕЮ, Кочетков АИ. Лекарственно-индуцированный запор. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(1):20–31. Ostroumova OD, Shakhova EYu, Kochetkov AI. Drug-induced constipation. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2020;9(1):20–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020901120>
17. Трухан ДИ, Деговцов ЕН, Дрокина ОВ. Пациент с синдромом запора на амбулаторнополиклиническом приеме: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2021;(5):142–53. Trukhan DI, Degovtsov EN, Drokina OV. Patient with constipation syndrome at the ambulatory-polyclinic reception: Actual aspects of differential diagnosis and treatment. *Medical Council*. 2021;(5):142–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-142-153>
18. Sbahi H, Cash BD. Chronic constipation: A review of current literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(12):47. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0471-z>
19. Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM, Rath DM. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(3):273–9. <https://doi.org/10.1007/bf02050415>
20. Rao SS. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(3):687–711. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2007.07.013>
21. van der Schoot A, Drysdale C, Whelan K, Dimidi E. The effect of fiber supplementation on chronic constipation in adults: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(4):953–69. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac184>
22. Basilisco G, Coletta M. Chronic constipation: A critical review. *Dig Liver Dis*. 2013;45(11):886–93. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.03.016>
23. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh M, Seifan M, Monkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019;8(3):92. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>
24. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Абдулганиева ДИ, Алексеенко СА, Горелов АВ, Захарова ИН и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, Alekseenko SA, Gorelov AV, Zakharova IN, et al. Practical recommendations of scientific society for the study of human microbiome and the Russian gastroenterological association on use of probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods in treatment and prevention of gastroenterological diseases in children and adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>

25. Le Nevé B, de la Torre AM, Tap J, Derrien M, Cotillard A, Barba E, et al. A fermented milk product with *B. Lactis* CNCM I-2494 and lactic acid bacteria improves gastrointestinal comfort in response to a challenge diet rich in fermentable residues in healthy subjects. *Nutrients*. 2020;12(2):320. <https://doi.org/10.3390/nu12020320>
26. Stanghellini V, Vandeplasche L, Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: Combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Gut*. 2011;60:159–60. <https://doi.org/10.1136/gut.2011.239301.338>
27. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):1–35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.122>
28. Лузина ЕВ. Безопасность использования слабительных средств. *Российский медицинский журнал*. 2014;20(5):41–4. Luzina EV. The safety of application of laxatives. *Russian Medicine*. 2014;20(5):41–4 (In Russ.). EDN: [SZVCUN](https://doi.org/10.1038/ajg.2008.122)
29. Карпукhin ОЮ, Елеев АА, Кутырева МП, Юсупова АФ, Ханнанов АА. Использование оригинальных рентгеноконтрастных маркеров в диагностике хронического запора. *Колопроктология*. 2016;2(2):6–11. Karpukhin OYu, Eleev AA, Kutyreva MP, Yusupova AF, Khannanov AA. The use of original radiopaque markers in diagnosis of chronic constipation. *Koloproktologia*. 2016;2(2):6–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-2-6-11>
30. Rao SS, Hatfield R, Soffer E, Rao S, Beaty J, Conkin JL. Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):773–83. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00950.x>
31. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–37. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.063>
32. Пахомовская НЛ, Татьянанина ОФ, Лазарева ТЮ. Функциональные запоры у детей. *Медицинский совет*. 2022;1(1):106–13. Pakhomovskaya NL, Tatianina OF, Lazareva TYu. Functional constipation in children. *Medical Council*. 2022;1(1):106–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-106-113>
33. Koppen IJN, Lammers LA, Benninga MA, Tabbers MM. Management of functional constipation in children: Therapy in practice. *Paediatr Drugs*. 2015;17(5):349–60. <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0142-4>
34. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (review). *Evid Based Child Health*. 2013;8(1):57–109. <https://doi.org/10.1002/ebch.1893>
35. Kuizenga-Wessel S, Benninga MA, Tabbers MM. Reporting outcome measures of functional constipation in children from 0 to 4 years of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4):446–56. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000631>
36. Kuizenga-Wessel S, Heckert SL, Tros W, van Etten-Jamaludin FS, Benninga MA, Tabbers MM. Reporting on outcome measures of functional constipation in children – a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(6):840–6. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001110>
37. Koppen IJN, Saps M, Lavigne JV, Nurko S, Taminiau J, Di Lorenzo C, Benninga MA. Recommendations for pharmacological clinical trials in children with functional constipation: The Rome Foundation Pediatric Subcommittee on Clinical Trials. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13294. <https://doi.org/10.1111/nmo.13294>
38. Маев ИВ, Самсонов АА, Дичева ДТ, Андреев ДН. Обстипационный синдром. *Медицинский вестник МВД*. 2012;4(4):42–5. Mayev I, Samsonov A, Dicheva D, Andreyev D. Obstipation syndrome. *MIA Medical Bulletin*. 2012;4(4):42–5 (In Russ.). EDN: [PAWRDH](https://doi.org/10.1155/2012/290231)
39. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Drugs and constipation in elderly in nursing homes: What is the relation? *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:290231. <https://doi.org/10.1155/2012/290231>
40. Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(6):514–50. [https://doi.org/10.1016/s1543-5946\(10\)80003-0](https://doi.org/10.1016/s1543-5946(10)80003-0)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.А. Проскурина — написание и редактирование текста рукописи, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей статьи; Т.Е. Горская — написание и редактирование текста рукописи, сбор и систематизация данных литературы; Р.С. Ильин — редактирование текста рукописи, систематизация данных литературы; Д.В. Горячев — разработка концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Irina A. Proskurina drafted and edited the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work and the academic integrity of the article. Tatiana E. Gorskaya drafted and edited the manuscript, collected and systematised literature data. Roman S. Ilin edited the manuscript and systematised literature data. Dmitriy V. Goryachev conceptualised the study, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Проскурина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук / **Irina A. Proskurina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0934-5067>

Горская Татьяна Евгеньевна / **Tatiana E. Gorskaya**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-6975>

Ильин Роман Святославович / **Roman S. Ilin**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2105-7270>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук / **Dmitriy V. Goryachev**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Поступила 29.11.2024

После доработки 05.02.2025

Принята к публикации 11.02.2025

Online first 13.03.2025

Received 29 November 2024

Revised 5 February 2025

Accepted 11 February 2025

Online first 13 March 2025



Руководство по экспертизе лекарственных средств. В 3-х томах. / Под редакцией В.В. Косенко. Том 1. Экспертиза отдельных групп лекарственных средств. – М.: Типография Миттель Пресс, 2025. – 432 с.

Руководство содержит рекомендации по формированию программ разработки лекарственных препаратов. Создано на основе комплексного анализа методических подходов к экспертизе лекарственных средств с целью оценки их качества, эффективности и безопасности и включает в себя обобщенные сведения по доклиническим и клиническим исследованиям отдельных групп лекарственных препаратов для лечения распространенных и социально значимых заболеваний, а также методические рекомендации по оценке безопасности лекарственных средств.

Прозрачность включенных в руководство требований поможет в работе при выведении на рынок новых лекарственных препаратов, а также при подготовке регистрационных досье.

Содержание

- ГЛАВА I. Доклиническая оценка безопасности лекарственных препаратов при изменении лекарственной формы и пути введения
- ГЛАВА II. Доклинические исследования безопасности при разработке лекарственных препаратов для детей
- ГЛАВА III. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения анкилозирующего спондилита
- ГЛАВА IV. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения коронарного синдрома
- ГЛАВА V. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета
- ГЛАВА VI. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения алкоголизма
- ГЛАВА VII. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения хронического вирусного гепатита С
- ГЛАВА VIII. Клиническая разработка лекарственных препаратов для лечения синдрома раздраженного кишечника
- ГЛАВА IX. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения ожирения
- ГЛАВА X. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения генерализованного тревожного расстройства
- ГЛАВА XI. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения и профилактики гриппа
- ГЛАВА XII. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения ревматоидного артрита
- ГЛАВА XIII. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения онкологических заболеваний
- ГЛАВА XIV. Клиническая разработка лекарственных препаратов, применяемых для лечения инфекционных заболеваний

Подробная информация о книге представлена на сайте:

<https://www.regmed.ru/editions/publications/rukovodstvo-po-ekspertize-lekarstvennykh-sredstv-t1-2025/>

Готовятся к печати:

Том 2. Экспертиза биологических лекарственных препаратов

Том 3. Экспертиза качества и безопасность лекарственных средств

**Регуляторные исследования
и экспертиза лекарственных средств**

