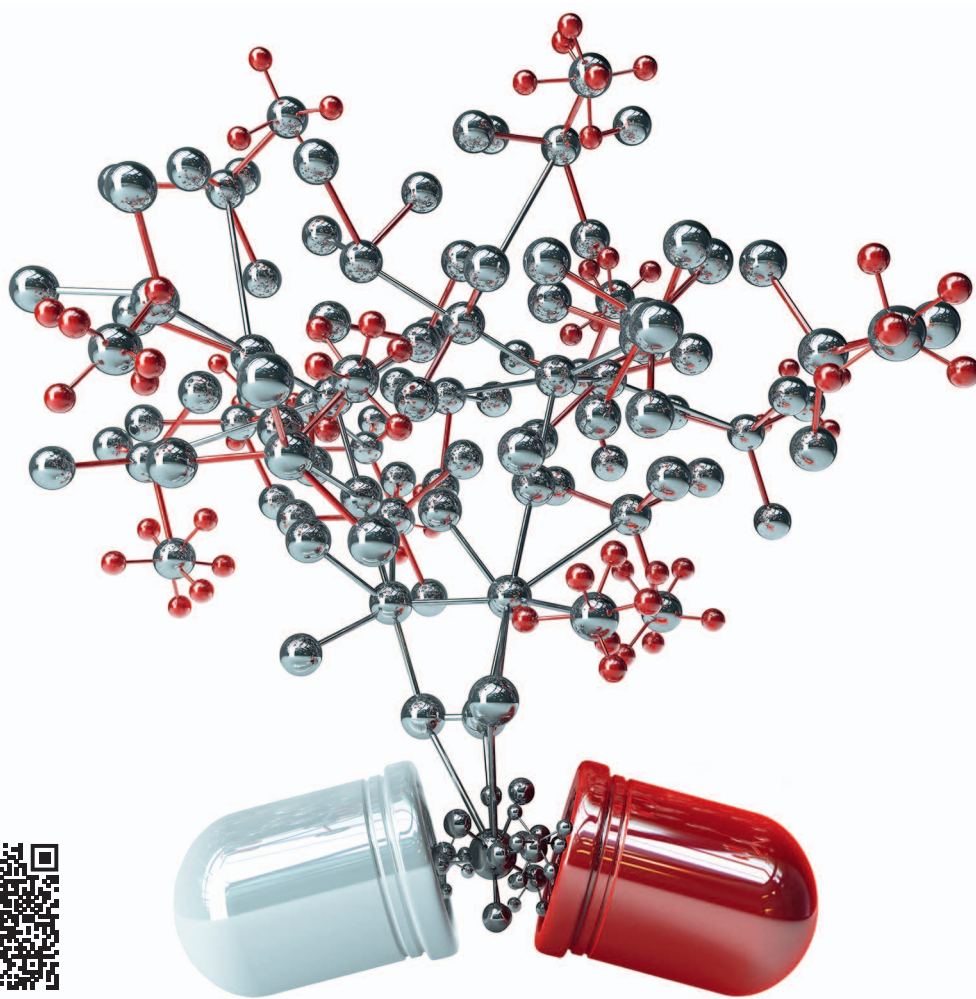


Том 16, № 1
Vol. 16, No. 1

2026

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

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств



ГЛАВНАЯ ТЕМА

Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний:
разработка и контроль качества лекарственных средств

QR-гид: документы в мгновенном доступе

Нормативно-правовые документы, касающиеся фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний



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



Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024



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



Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024



Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями»



Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2025



Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017



Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024



Treatment for heart failure: Endpoints for drug development. Guidance for industry. FDA; 2019



Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2025



Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024



Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023

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 коллеги!

Главная тема данного выпуска журнала посвящена разработке и контролю качества лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Хроническая сердечная недостаточность — одна из наиболее серьезных патологий сердечно-сосудистой системы, создающая значимую нагрузку на систему здравоохранения, поэтому разработка новых и совершенствование подходов к стандартизации уже существующих лекарственных препаратов для фармакотерапии хронической сердечной недостаточности и сопряженных сердечно-сосудистых заболеваний является одним из приоритетных направлений фармакологических исследований.

Журнал открывает интервью с академиком РАН, профессором Ю.Н. Беленковым, посвященное современной фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. Это интервью задает тон всему выпуску, подчеркивая, что только взаимодействие клинической науки, фармакологических исследований и регуляторной практики позволит повысить эффективность медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью.

В контексте комплексного подхода в выпуске рассматриваются требования к проведению клинических исследований препаратов для лечения данной нозологии, вопросы контроля качества лекарственных средств, используемых для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, а также аспекты гармонизации фармакопейных требований к контролю качества лекарственных препаратов.

Также в выпуске затрагиваются иные аспекты фармацевтической разработки лекарственных средств: предлагаются решения для создания новых лекарственных форм (на примере пробиотиков и сахароснижающего препарата с пролонгированным действием); рассматриваются возможности доклинического изучения обезболивающих препаратов (определения интенсивности боли) в экспериментах *in vivo*, оцениваются возможности стандартизации фармакопейных требований на примере вспомогательных веществ.

Уверена, что этот выпуск будет полезен широкому кругу специалистов: врачам-кардиологам, разработчикам лекарственных средств, специалистам по контролю качества, клиническим фармакологам, а также экспертам научных учреждений и регуляторных органов.

*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.

Научный редактор:

Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук

Редактор:

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода:

Агафоницева Тамара Владимировна

Менеджер по развитию:

Мжельский Александр Анатольевич

Адрес учредителя, издателя и редакции:

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
тел.: +7 (499) 190-18-18 (доб. 63-42)
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 – 0,533.

Входит в Единый государственный перечень научных изданий (ЕГПНИ) – «Белый список», а также 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, 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:	17.02.2026
Дата выхода в свет	12.03.2026
Подписной индекс	в каталоге «Пресса России» – 57942
	в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57942

© Оформление, составление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2026

Редакционная коллегия

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Петров Владимир Иванович, акад. 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)

Консультативный редакционный совет

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

Глаголев Сергей Владимирович, Минздрав России (Москва, Россия)

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

Члены редакционной коллегии

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

Дурнев Андрей Дмитриевич, акад. 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. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Ивкин Дмитрий Юрьевич, канд. биол. наук, доцент, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Кайтель Сьюзан, Ph.D. (Бонн, Германия)

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

Кодина Галина Евгеньевна, канд. хим. наук, доцент, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Кошевенко 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)

Матуа Алиса Зауровна, канд. биол. наук, НИИ экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии (Сухум, Республика Абхазия)

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)

Тернинко Инна Ивановна, д-р фарм. наук, доцент, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Фарманова Нодира Тахировна, д-р хим. наук, проф., Ташкентский фармацевтический институт (Ташкент, Республика Узбекистан)

Чжао Вэньлун, канд. мед. наук, «Синофарм» (Пекин, Китайская Народная Республика)

Шиков Александр Николаевич, д-р фарм. наук, проф., ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Шимановский Николай Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Юсифова Джамиля Юсиф кызы, д-р фарм. наук, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджанская Республика)

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, проф., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (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	50 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.

Science Editor:

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

Editor:

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

Translation Editor:

Tamara V. Agafonycheva

Development Manager:

Alexander A. Mzhelsky

Postal address of the founder, publisher, and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051
tel.: +7 (499) 190-18-18 (ext. 63-42)
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 0.533.

The journal is included in the Unified State List of Scientific Publications ("White List") and the List of peer-reviewed scientific publications that the State Commission for Academic Degrees and Titles recommends for publishing the main scientific results of theses for Candidate of Science and Doctor of Science degrees.

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, 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:	17.02.2026
Date of publication:	12.03.2026
Subscription codes	Pressa Rossii catalogue: 57942
	Ural-Press agency catalogue: 57942

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2026

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 Council

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

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

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

Editorial Board Members

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

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

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

Andrey D. Durnev, Academician 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)

Dmitry Yu. Ivkin, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical 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., National Medical Research Radiological Centre (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)

Alisa Z. Matua, Cand. Sci. (Biol.), Research Institute of Experimental Pathology and Therapy (Sukhum, Republic of Abkhazia)

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

Olga G. Potanina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., 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)

Inna I. Terninko, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia)

Nodira T. Farmanova, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Tashkent Pharmaceutical Institute (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Wenlong Zhao, Ph.D., Sinopharm (Beijing, People's Republic of China)

Alexander N. Shikov, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay L. Shimanovskiy, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Cemile Yu. Yusifova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Azerbaijan Medical University (Baku, Republic of Azerbaijan)

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	50 copies. Free price

Содержание

Том 16, №1 2026

ГЛАВНАЯ ТЕМА:		ФАРМАКОТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: РАЗРАБОТКА И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
<i>Ю.Н. Беленков</i>	8	Фармакотерапия сердечной недостаточности: поиск новых мишеней и пути развития
<i>П.А. Седова, Е.В. Горбунова, Е.А. Герасимец, Д.В. Горячев</i>	13	Разработка методологии проведения клинических исследований препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности
<i>Т.А. Голомазова, Н.П. Антонова, Н.Е. Семенова, Е.П. Шефер, С.С. Прохвятилова, В.Л. Багирова</i>	27	Стандартизация лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды ландыша: оценка возможности отказа от биологического метода
<i>О.А. Матвеева, Е.Л. Ковалева, А.П. Карпушина, В.В. Акопова</i>	37	Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств бисопролола
<i>А.И. Беланова, Е.В. Ланкина, А.А. Таранова</i>	46	Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств карведилола
		РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
<i>П.А. Андрюшков, А.Л. Марченко, Т.Ф. Черных</i>	57	Исследование профиля высвобождения и выживаемости бифидобактерий из микрокапсул на основе альгината натрия и хитозана
<i>С.Е. Стороженко, Э.Ф. Степанова, Е.М. Лупитько</i>	66	Инъекционные депо-формы гликлазида: разработка модельных составов и оценка их эффективности
		ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
<i>Д.В. Суров, Ю.О. Коньшаков, Н.Г. Венгеревич</i>	76	Ноцицептивные тесты в мультимодальной оценке боли в доклинических исследованиях (обзор)
		КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
<i>Т.Б. Шемерянкина, Л.И. Шишова</i>	92	Фармакопейные подходы к стандартизации вспомогательных веществ на примере пропиленгликоля и его производных
<i>К.С. Архипова, Е.Л. Ковалева, А.Р. Фазылова, А.С. Немцова</i>	108	Валацикловир: сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству

Contents

Volume 16, No. 1 2026

MAIN TOPIC:		PHARMACOTHERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES: DRUG DEVELOPMENT AND QUALITY CONTROL
<i>Yu.N. Belenkov</i>	8	Heart Failure Pharmacotherapy: Finding New Targets and Growth Vectors
<i>P.A. Sedova, E.V. Gorbunova, E.A. Gerasimets, D.V. Goryachev</i>	13	Developing Clinical Trials Methodology for Drugs Used to Treat Chronic Heart Failure
<i>T.A. Golomazova, N.P. Antonova, N.E. Semenova, E.P. Shefer, S.S. Prokhvatilova, V.L. Bagirova</i>	27	Standardizing Medicinal Products with <i>Convallaria majalis</i> Cardiac Glycosides: The Prospect of Phasing out Biological Method
<i>O.A. Matveeva, E.L. Kovaleva, A.P. Karpushina, V.V. Akopova</i>	37	Comparative Analysis of Compendial Requirements for the Quality of Bisoprolol Products
<i>A.I. Belanova, E.V. Lankina, A.A. Taranova</i>	46	Comparative Analysis of Compendial Quality Requirements for Carvedilol Products
DRUG DEVELOPMENT		
<i>P.A. Andryushkov, A.L. Marchenko, T.F. Chernykh</i>	57	Sodium Alginate–Chitosan Microcapsules: Release Profile and Viability of Encapsulated Bifidobacteria
<i>S.E. Storozhenko, E.F. Stepanova, E.M. Lupitko</i>	66	Gliclazide Injectable Depot Forms: Development of Model Compounds and Efficacy Assessment
PRECLINICAL TRIALS		
<i>D.V. Surov, Yu.O. Kon'shakov, N.G. Vengerovich</i>	76	Nociceptive Tests as Part of Multimodal Pain Assessment in Preclinical Trials (Review)
PHARMACEUTICAL QUALITY CONTROL		
<i>T.B. Shemeryankina, L.I. Shishova</i>	92	Pharmacopeial Approaches to Standardization of Excipients Exemplified by Propylene Glycol and Its Derivatives
<i>K.S. Arhipova, E.L. Kovaleva, A.R. Fazylova, A.S. Nemcova</i>	108	Valacyclovir: A Comparative Analysis of Pharmacopeial Quality Requirements



Юрий БЕЛЕНКОВ:

«Только взаимодействие клинической науки, фармакологических исследований и регуляторной практики позволит достичь повышения эффективности медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью»

Yury BELENKOV

“Only the interaction between clinical science, pharmacological studies and regulatory practice will ensure the improving effectiveness of medical care in patients with chronic heart failure”

Ю.Н. Беленков

Фармакотерапия сердечной недостаточности: поиск новых мишеней и пути развития

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ **Беленков Юрий Никитич**; belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ключевых медико-социальных проблем, определяющих прогноз и качество жизни пациентов. Современная фармакотерапия смещает акцент с симптоматического лечения на раннее вмешательство и модификацию прогноза, что требует строгой доказательной и регуляторной оценки и использования инновационных лекарственных препаратов. В этом контексте особый интерес представляет экспертный взгляд на эволюцию фармакотерапии ХСН, поиск новых терапевтических мишеней и перспективы трансляции фундаментальных исследований в клиническую практику через призму науки, клинического опыта и регуляторной логики. Этим и другим вопросам посвящено интервью с директором Клиники госпитальной терапии имени А.А. Остроумова и Центра сердечной недостаточности Сеченовского Университета, президентом российского Общества специалистов по сердечной недостаточности академиком РАН Ю.Н. Беленковым.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; ингибиторы SGLT2; ингибиторы ангиотензин-неприлизина; ингибитор АПФ

Для цитирования: Беленков Ю.Н. Фармакотерапия сердечной недостаточности: поиск новых мишеней и пути развития. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):8–12. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-8-12>

Yury N. Belenkov

Heart Failure Pharmacotherapy: Finding New Targets and Growth Vectors

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation*

✉ **Yury N. Belenkov;** belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

ABSTRACT

Chronic heart failure (CHF) is one of the key sociomedical challenges that define the disease prognosis and patients' quality of life. Modern pharmacotherapy shifts the focus from symptomatic treatment to early intervention and modified prognosis, thus necessitating a strict evidence-based/regulatory assessment and innovative drugs. In this context, an expert opinion on the evolution of CHF pharmacotherapy is of particular interest, alongside with a search for new therapeutic targets and the translation prospective of fundamental research findings into clinical practice through a lens of science, clinical experience, and regulatory reasoning. These and other questions are answered in an interview with Yury N. Belenkov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Ostroumov Clinic for Hospital Therapy and Sechenov University Centre of Heart Failure, and President of Russian Society of Experts in Heart Failure.

Keywords: chronic heart failure; SGLT2 inhibitors; angiotensin receptor-neprilysin inhibitors; angiotensin-converting-enzyme inhibitors

For citation: Belenkov Yu.N. Heart failure pharmacotherapy: Finding new targets and growth vectors. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):8–12. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-8-12>

– Юрий Никитич, в начале третьего десятилетия XXI века вопросы фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности сердечной недостаточности, выходят за рамки сугубо клинической дискуссии и становятся частью стратегического диалога о будущем здравоохранения. Можно ли сказать, что в данном контексте это становится не только медицинской, но и системной задачей, требующей баланса между инновациями, доказательной базой, безопасностью и экономической обоснованностью?

Безусловно. Тем более что этот подход полностью соответствует государственной повестке в сфере здравоохранения. Мы видим, что современная кардиология все чаще смещает фокус с лечения терминальных стадий заболевания на раннее вмешательство, профилактику и модификацию прогноза, что невозможно без внедрения эффективных, научно обоснованных и доступных лекарственных технологий.

Сердечная недостаточность – одно из ключевых состояний, определяющих прогноз, качество жизни и структуру смертности, – наглядно демонстрирует, насколько тесно сегодня переплетаются клиническая наука, фармакологические инновации и регуляторные решения. По данным эпидемиологических исследований распространенность хронической сердечной

недостаточности в общей популяции взрослого населения составляет 1–2%, а среди лиц старше 70 лет достигает 8–10%. В Российской Федерации по различным оценкам число пациентов с клинически выраженной ХСН превышает 7–9 млн человек, при этом ежегодно регистрируется устойчивый рост за счет старения населения и увеличения выживаемости после инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых событий. ХСН остается одной из ведущих причин госпитализаций и повторных обращений за медицинской помощью, формируя значительную нагрузку на систему здравоохранения.

Именно на пересечении этих направлений: клинической эффективности, фармакологической новизны и регуляторной экспертизы – в настоящее время формируется новая модель ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Появление инновационных классов лекарственных средств, расширение показаний, развитие фиксированных комбинаций и персонализированных подходов требуют не только клинической оценки, но и глубокого регуляторного анализа.

– Очевидно, что современная терапия уже давно вышла за рамки простого симптоматического лечения. Сегодня стратегия сместилась в сторону раннего вмешательства и модификации

прогноза. Скажите, позволяет ли современная фармакотерапия не просто лечить, но и предотвращать развитие хронической сердечной недостаточности?

Сердечная недостаточность – синдром, часто развивающийся как следствие других сердечно-сосудистых патологий, таких как инфаркт миокарда и артериальная гипертензия, поэтому современная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний действительно нередко рассматривается не только как средство лечения уже сформированной хронической сердечной недостаточности, но и как инструмент первичной и вторичной профилактики ее развития. Это стало возможным благодаря более глубокому пониманию механизмов патологического ремоделирования миокарда и нейрогуморальной активации.

Наиболее значимый лечебный и профилактический эффект продемонстрирован для препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, β -адренергическую активацию и альдостерон-опосредованные механизмы фиброза. В последние годы к этим классам добавились ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), которые в клинических исследованиях показали снижение риска развития сердечной недостаточности вне зависимости от наличия сахарного диабета.

Важно, что с регуляторной точки зрения эти эффекты подтверждены в крупных рандомизированных клинических исследованиях, таких как PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, где было показано достоверное снижение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности. Полученные данные нашли отражение в международных и национальных клинических рекомендациях, включая рекомендации ESC по лечению сердечной недостаточности (2021, обновления 2023–2024 гг.), а также в действующих российских клинических рекомендациях, где данные классы препаратов рассматриваются как основа базисной патогенетической терапии и профилактики прогрессирования ХСН.

– Юрий Никитич, вы упомянули новые классы препаратов, такие как ингибиторы SGLT2, а также ингибиторы ангиотензин-неприлизина (ARNI). Именно они в последнее десятилетие кардинально изменили подходы к лечению. Какова их роль в самом главном итоге – в снижении смертности? Можно ли сказать, что их вклад сегодня стал определяющим?

Да, с момента внедрения ингибиторов ангиотензин-неприлизина и ингибиторов SGLT2 в клиническую практику было продемонстрировано снижение риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в среднем на 20–30%. Так, в исследовании PARADIGM-HF применение сакубитрил/валсартана сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности на 20% и общей смертности на 16% по сравнению с эналаприлом, а в исследованиях DAPA-HF и EMPEROR-Reduced ингибиторы SGLT2 снижали риск комбинированной конечной точки смерти или госпитализации по поводу ХСН на 25–30%.

Столь высокая эффективность этих препаратов обусловлена мультифакторным механизмом действия на нейрогуморальную регуляцию, энергетический обмен миокарда, системное воспаление и функцию почек. Именно это объясняет их эффективность применения в различных клинических подгруппах.

С позиции доказательной медицины и регуляторной оценки следует отметить, что эффект этих препаратов был подтвержден в исследованиях с жесткими конечными точками. В этих исследованиях ими являлись сердечно-сосудистая смертность, общая смертность, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и время до первого неблагоприятного события. Использование именно таких «жестких» клинических исходов подчеркивает высокую степень доказательности полученных результатов и их значимость для реальной клинической практики. При этом рациональная фармакотерапия не противопоставляется хирургическим и реабилитационным подходам, а формирует базис долгосрочного прогностического контроля заболевания.

– Поиск новых мишеней не останавливается. Если появление ARNI и SGLT2-ингибиторов стало революцией 2010-х, которая кардинально изменила классический подход к терапии ХСН, то над чем работают ученые сейчас? Ведутся ли исследования, которые, на ваш взгляд, могут дать нам следующее поколение терапии, особенно для сложных фенотипов, например ХСН с сохранной фракцией выброса или кардиомиопатией?

Безусловно, поиск продолжается, и он становится все более прицельным. Активно изучаются препараты, ориентированные на специфические фенотипы сердечной недостаточности, включая ХСН с сохраненной фракцией выброса,

инфильтративные и воспалительные кардиомиопатии. Успех таргетной терапии при амилоидозе сердца – яркий пример успешного трансфера фундаментальных исследований в клиническую практику. Он заключается в воздействии непосредственно на патогенетический механизм заболевания – стабилизацию или подавление синтеза патологических белков – предшественников амилоида. Применение препаратов, таких как стабилизаторы транскрипции или РНК-интерференционные технологии, позволяет замедлить прогрессирование инфильтрации миокарда и существенно улучшить прогноз пациентов, что еще недавно считалось недостижимым.

С регуляторной точки зрения такие препараты требуют особенно тщательной оценки соотношения пользы и риска, но именно они закладывают основу для механизм-ориентированной, персонализированной терапии будущего.

– Это логично подводит нас к фундаментальной науке. Сегодня поиск новых молекулярных мишеней ведется уже на уровне генома, эпигенетики, внутриклеточных сигнальных путей. Как вы оцениваете перспективы появления принципиально новых лекарств, «точечно» взаимодействующих с такими молекулярными мишенями? И как скоро мы можем ожидать их применения в клинической практике?

Современные исследования в области сердечной недостаточности все чаще направлены на изучение генетических, эпигенетических и внутриклеточных механизмов повреждения миокарда. Изучение глубинных механизмов открывает путь к созданию препаратов принципиально нового типа: моноклональных антител, РНК-терапии и селективных сигнальных ингибиторов, прежде всего для лечения редких и прогностически неблагоприятных форм сердечной патологии.

В ближайшей перспективе наибольший потенциал такие подходы имеют при лечении транскрипционного амилоидоза, воспалительных и генетически детерминированных кардиомиопатий, отдельных форм гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатии, а также при редких наследственных нарушениях энергетического обмена миокарда. Однако путь подобных препаратов в клинику долг и сложен. Он требует тщательных доклинических исследований, фармакогенетической валидации и внимательного пострегистрационного мониторинга безопасности.

– Перейдем от науки к практике обеспечения. В современных экономических реалиях изменилась ли ситуация с доступностью современных схем лечения для российских пациентов? В каких направлениях импортозамещение и развитие отечественных аналогов наиболее критично и ощутимо?

В целом доступ к основным классам препаратов для ХСН в России сохранен. Импортозамещение наиболее целесообразно и активно идет в сегменте массово применяемых лекарственных средств: ингибиторов АПФ, статинов, бета-блокаторов. Ключевое условие здесь – безусловное соблюдение требований к качеству, биоэквивалентности и клинической сопоставимости препаратов. Что касается новейших классов, то, помимо разработки отечественных оригинальных препаратов, крайне важно обеспечивать стабильность поставок импортных лекарственных средств и их соответствие международным стандартам с доказательной базой.

– Еще один практический аспект – удобство для пациента. Для людей с ХСН, принимающих множество таблеток, огромное значение имеют фиксированные комбинации (например, ингибитор АПФ + диуретик). Считаете ли вы разработку таких комплексных препаратов приоритетным направлением для отечественной фармотрасли?

Фиксированные комбинации – это важнейший инструмент повышения приверженности лечению, что напрямую влияет на его результат. Их разработка, безусловно, должна быть в приоритете. Однако с регуляторной точки зрения это не просто «смешивание» – требуется отдельная и глубокая оценка фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий компонентов. Тем не менее уже сейчас, по данным реальной клинической практики, использование фиксированных комбинаций позволяет повысить приверженность лечению на 15–25% по сравнению с отдельным приемом компонентов. Наиболее широко сегодня применяются комбинации ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина с диуретиками, а также комбинированные антигипертензивные препараты у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией и ХСН. Для пациентов с сердечной недостаточностью это имеет принципиальное значение, поскольку высокая приверженность терапии напрямую ассоциирована со снижением риска декомпенсаций и повторных госпитализаций.

Перспективными направлениями я также вижу создание препаратов с улучшенным профилем безопасности, прогнозируемым действием и ориентацией на конкретные клинические фенотипы ХСН. Все это превращает современную фармакотерапию из набора pills в стройную, научно обоснованную систему, требующую тесного диалога клиницистов, разработчиков и регуляторов.






– Юрий Никитич, можно ли сказать, что клиническая мысль, фармакологический прогресс и регуляторная логика уже тесно переплетены в борьбе с сердечной недостаточностью – одним из главных вызовов современной кардиологии?

Я бы сказал так: современная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности вступила в этап качественной трансформации, при котором лечение заболевания все в большей степени основывается на понимании его патогенеза, клинических фенотипов и долгосрочных прогностических целей. Особый интерес представляют первые клинические данные по кардиотропной AAV – генной терапии, опубликованные в “Nature Medicine” в 2025 году, которые

демонстрируют принципиальную возможность прямого молекулярного вмешательства в патогенез сердечной недостаточности. Появление инновационных лекарственных препаратов, расширение терапевтических показаний и развитие комбинированных форм терапии требуют не только клинической экспертизы, но и взвешенного регуляторного подхода, обеспечивающего баланс между эффективностью, безопасностью и доступностью лечения. А на все это нужно время, и сегодня ученые всего мира активно над этим работают.

Повторю, и опыт последних лет это подтверждает, что устойчивое снижение смертности и числа госпитализаций при ХСН возможно лишь при условии системного внедрения научно обоснованных фармакологических решений, которые должны сопровождаться строгой оценкой доказательной базы и качественным лекарственным обеспечением. В этом контексте только взаимодействие клинической науки, фармакологических исследований и регуляторной практики позволит достичь повышения эффективности медицинской помощи и улучшения прогноза при лечении пациентов.



П.А. Седова 
Е.В. Горбунова 
Е.А. Герасимец  
Д.В. Горячев 

Разработка методологии проведения клинических исследований препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности

*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*

✉ Герасимец Евгений Алексеевич; gerasimetsea@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) в настоящее время приобретает все большую актуальность не только для клинической медицины, но и для всей системы здравоохранения и общества в целом. Высока необходимость разработки новых лекарственных препаратов, в том числе комбинированных, для лечения ХСН. На данный момент в России и странах Евразийского экономического союза отсутствуют нормативные и методические документы или руководства, регламентирующие вопросы планирования, проведения и оценки клинических исследований лекарственных средств для терапии пациентов с ХСН, в связи с чем поставлена задача разработки подобного руководства с учетом национальных требований к регистрации лекарственных препаратов.

ЦЕЛЬ. Систематизация международных подходов к клиническим исследованиям препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности, для последующей разработки соответствующего руководства, действующего на территории Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Основными принципами проведения клинических исследований препаратов для лечения ХСН являются: рандомизация, контроль, ослепление, клинически значимые конечные точки, репрезентативность популяции и приоритизация безопасности. Стандартом оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата следует считать рандомизированное контролируемое исследование с применением метода двойного ослепления. Подтверждение эффективности терапии также требует тщательного отбора пациентов по четким критериям диагностики ХСН, достаточного объема выборки и длительности наблюдения, идентичности сопутствующей базисной терапии, разработки адаптированных подходов к исследованию в особых популяциях пациентов (педиатрическая и геронтологическая популяции). Выбор конечных точек зависит от их влияния на прогноз заболевания и качество жизни пациентов, а также значения препарата в терапии. Следует отметить, что в настоящее время больше внимания уделяется пациент-ориентированным исходам (улучшению самочувствия) при условии обеспечения безопасности и отсутствия негативного влияния на выживаемость.





ВЫВОДЫ. Принципы проведения клинических исследований при хронической сердечной недостаточности как в национальной российской среде, так и за рубежом едины и опираются на фундаментальные постулаты доказательной медицины. Внедрение описанных научно обоснованных принципов клинических исследований препаратов для терапии ХСН будет способствовать повышению стандартов лечения, что, в конечном итоге, должно положительно отразиться на прогнозах и исходах заболевания.

Ключевые слова: клинические исследования; хроническая сердечная недостаточность; сердечно-сосудистая смертность; функциональный класс; конечные точки; лекарственный препарат; рекомендации

Для цитирования: Седова П.А., Горбунова Е.В., Герасимец Е.А., Горячев Д.В. Разработка методологии проведения клинических исследований препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):13–26. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-13-26>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polina A. Sedova ,
Ekaterina V. Gorbunova ,
Evgenii A. Gerasimets  ✉,
Dmitriy V. Goryachev 

Developing Clinical Trials Methodology for Drugs Used to Treat Chronic Heart Failure

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

✉ Evgenii A. Gerasimets; gerasimetsea@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The issue of chronic heart failure (CHF) is gaining importance not only in clinical medicine, but also for the entire health care system and society. The need to develop new drugs and drug combinations to treat CHF remains highly relevant. Currently, Russia and the EAEU countries lack regulatory documents or guidelines that control the planning, conduct and evaluation of clinical trials for CHF drugs. Therefore, it is essential to develop such a guideline considering national authorization requirements.

AIM. This study aimed to systematize international approaches to clinical trials of CHF drugs and use them as a base for the relevant guidelines effective in the Russian Federation.

DISCUSSION. Clinical trials of CHF drugs are based on such key principles as randomization, control, blinding, clinically significant endpoints, representativeness of the population, and safety prioritization. Randomized controlled trials using the double-blind method should be deemed as a measurement standard for the efficacy and safety of a new drug. To confirm therapeutic efficacy, a careful selection of patients by well-defined diagnostic criteria is warranted, alongside with a sufficient sample size and observation time, similar concomitant baseline therapy, and development of adapted approaches for special populations (elderly and pediatric patients). The endpoints are chosen by their impact on the disease prognosis and patient quality of life, as well as the contribution of the drug. Notably, increasing attention is being paid to current patient-oriented outcomes (such as improved well-being), provided that safety is ensured and there is no negative impact on the survival rate.

CONCLUSIONS. The principles of conducting CHF clinical trials both globally and in the Russian Federation are unified and stem from the fundamentals of evidence-based medicine. Implementing the described scientific principles of clinical research in CHF patients will contribute to improved treatment standards, which, in turn, should have a positive impact on the disease prognosis and outcomes.

Keywords: clinical trials; chronic heart failure; cardiovascular mortality; functional class; endpoints; medicinal product

For citation: Sedova P.A., Gorbunova E.V., Gerasimets E.A., Goryachev D.V. Developing clinical trials methodology for drugs used to treat chronic heart failure. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):13–26. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-13-26>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, характеризующееся высокой смертностью и частыми госпитализациями¹. По экспертным оценкам, ХСН выявляется у 1–2% взрослого населения развитых стран; степень распространенности резко возрастает в старших возрастных группах. ХСН сопряжена с существенным снижением качества жизни пациентов и значительными затратами на лечение [1, 2]. Современные методы лечения ХСН основаны на принципах доказательной медицины и результатах многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Именно благодаря крупным многоцентровым исследованиям за последние десятилетия были разработаны эффективные лекарственные препараты (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и др.), значительно улучшающие выживаемость и прогноз пациентов с ХСН [3].

Для дальнейшего прогресса в лечении ХСН чрезвычайно важно обоснованное планирование и проведение новых клинических исследований (КИ) препаратов. Для каждого этапа исследований, от отбора пациентов до выбора конечных точек и оценки безопасности, должны быть установлены адекватные их задачам и особенностям методы планирования и практического осуществления. Международные (European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Heart Failure Society (HFSA)) и национальные (Минздрав России, Российское кардиологическое общество (РКО)) клинические рекомендации подчеркивают необходимость строгого соответствия таких исследований принципам доказательной медицины и надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice, GCP)². В данной статье представлен обзор и анализ принципов планирования КИ лекарственных препаратов для терапии ХСН с учетом подходов, соответствующих международным и российским рекомендациям.

В настоящее время в Российской Федерации и других государствах — членах Евразийского экономического союза отсутствуют нормативные и методические документы, рекомендации, регламентирующие вопросы планирования и проведения КИ препаратов для лечения ХСН, что обуславливает актуальность и необходимость разработки методических материалов, определяющих порядок проведения исследований и необходимый объем данных, которые должны быть представлены при регистрации новых препаратов для лечения ХСН.

В странах Европейского союза принципы и общие требования к организации и проведению КИ препаратов для лечения ХСН и критерии отбора пациентов определены утвержденным Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) Руководством по оценке лекарственных средств для лечения ХСН³. В последней редакции Руководства ЕМА декларируется необходимость разработки рекомендаций по оценке эффективности новых препаратов для лечения ХСН и определяются основные проблемы, которые приходится решать разработчикам при планировании КИ. К ним относятся вопросы определения исследуемой популяции пациентов, выбор конечных точек эффективности (первичных и вторичных), методы оценки эффективности препарата, дизайн исследования, исследования в особых группах пациентов (дети, лица пожилого возраста), аспекты безопасности фармакотерапии.

Цель работы — систематизация международных подходов к клиническим исследованиям препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности, для последующей разработки соответствующего руководства, действующего на территории Российской Федерации.

В статье проведен анализ планирования и проведения КИ лекарственных средств, применяемых при ХСН⁴. Работа выполнена методом информационно-аналитического поиска, проведен анализ статей и монографий, опубликованных в период 2009–2025 гг.

¹ Хроническая сердечная недостаточность: Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>

² [Guideline for good clinical practice \(GCP\) E6\(R3\). CHMP/ICH/135/1995EMA/CHMP/ICH/135/1995. EMA; 2025.](#)

³ [Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95. Rev. 2. EMA; 2017.](#)

⁴ [Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.](#)

[Treatment for heart failure: Endpoints for drug development guidance for industry. FDA; 2019.](#)

и индексируемых в библиографических базах РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Scopus, PubMed.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Особенности программы клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности

Критерии включения. Правильный отбор участников — ключевой фактор успеха КИ при ХСН. Исследуемая популяция должна включать пациентов, для которых предназначен лекарственный препарат, а также обеспечивать выявление клинически значимых эффектов терапии. В типичных РКИ при ХСН со сниженной фракцией выброса критерии включения охватывают пациентов с симптомной ХСН II–IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Критерий наличия повышенного уровня BNP/NT-proBNP (Brain Natriuretic Peptide, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (натрийуретический гормон (В-типа), N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа)) также является научно обоснованным: наличие данного показателя повышает вероятность того, что пациенты действительно страдают сердечной недостаточностью и находятся в группе риска неблагоприятных исходов, что повышает статистическую мощность исследования. Одним из условий отбора участников считается получение пациентами базовой стандартной терапии ХСН перед включением их в исследование (например, стабильные дозы ингибитора АПФ/БРА (блокатора рецепторов ангиотензина) и бета-блокатора в течение не менее 4 недель). Данное условие способствует повышению вероятности корректного эффекта нового препарата относительно результатов стандартной терапии, а также достижению максимальной коррекции состояния пациента.

Критерии исключения. Обосновано исключение пациентов, для которых риск исследования превышает потенциальную пользу, а также имеются факторы, затрудняющие интерпретацию результатов⁵. К общим критериям исключения из РКИ по ХСН относятся выраженная гипотензия (например, систолическое артериальное давление менее 90–100 мм рт. ст.), тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 29 мл/мин/1,73 м²)

или гиперкалиемия (концентрация калия в крови более 5,2 ммоль/л). Эти ограничения предотвращают включение пациентов с непереносимостью исследуемого препарата (например, из-за риска гипотонии при приеме вазодилаторов) или имеют высокую вероятность серьезных нежелательных реакций. Также обычно исключаются пациенты с нестабильным течением заболевания, например с острой декомпенсацией ХСН незадолго до рандомизации, поскольку в исследованиях ХСН необходима стабилизированная в этом отношении популяция [4]. Иногда применяются исключения по сопутствующей патологии: тяжелые сопутствующие заболевания, ограниченная продолжительность жизни, активные инфекции и т.д., чтобы исследуемая популяция была однороднее, а события происходили преимущественно вследствие ХСН, а не других заболеваний.

Проблема репрезентативности. Важно не допустить выбор необоснованно узких критериев отбора пациентов, которые могут снизить внешнюю валидность результатов. Например, целесообразно включать пациентов старше 75 лет и проводить анализ результатов в различных возрастных подгруппах. Это повышает генерализуемость (обобщение) полученных данных к клинической практике и соответствует этическому требованию не дискриминировать пожилых в доступе к новым технологиям лечения [5]. Таким образом, оптимальный дизайн исследования ХСН основан на сочетании принципов однородности (для статистической мощности и безопасности) и репрезентативности выборки (с целью возможности экстраполировать результаты на всех пациентов, включая уязвимые группы)⁶.

Фенотипы ХСН. Необходимо дифференцировать пациентов в соответствии с классификацией ХСН по уровню снижения ФВЛЖ. Для каждой подгруппы пациентов должны быть четко определены пороговые значения ФВЛЖ до проведения исследования. Исследования могут проводиться в большой популяции, охватывающей все уровни ФВЛЖ или ограниченной одной или двумя подгруппами. Особого внимания заслуживает вопрос: критерии отбора при ХСН с сохраненной ФВЛЖ и промежуточной ФВЛЖ. Диагностика ХСН с сохраненной ФВЛЖ сложнее, поэтому в исследования обычно включают пациентов с ФВЛЖ выше порога (например, более 40–50%) и объективными

⁵ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.

⁶ Там же.

признаками диастолической дисфункции или повышения давления наполнения сердца. Для правильной идентификации целевой популяции и получения значимых результатов необходимы четкие критерии, основанные на патофизиологии. Также могут проводиться КИ в отдельных подгруппах пациентов с ХСН независимо от классификации по функции левого желудочка, например в генетически детерминированных субпопуляциях и популяциях со специфическими метаболическими фенотипами (например, амилоидные, лекарственно-индуцированные, диабетические, гипертрофические кардиомиопатии) [6].

Дизайн клинических исследований лекарственных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности

Тип исследования и контроль. «Золотым стандартом» доказательной медицины для оценки эффективности новых препаратов при ХСН считаются РКИ. Рандомизация обеспечивает равномерное распределение известных и неизвестных факторов риска между группами, минимизируя систематические ошибки (смещение). Контрольная группа обычно получает либо плацебо на фоне стандартной терапии, либо активное сравнительное лечение, если существует признанный стандарт⁷. В исследованиях ХСН чаще применяется добавление изучаемого препарата к базовой терапии в сравнении с добавлением к ней плацебо (так называемый принцип “add-on”)⁸. Такой дизайн этически обоснован, поскольку все пациенты продолжают получать необходимое базовое лечение (ингибиторы АПФ/БРА, бета-блокаторы и др.), а различие заключается в наличии нового препарата.

Рандомизация и ослепление. Для устранения фактора субъективности крайне важно проводить исследования двойным слепым методом, при котором ни пациенты, ни исследователи не знают, кто получает новый препарат. Это предотвращает субъективное влияние на сбор данных и оценку исходов. С целью достижения сбалансированности групп рандомизация часто выполняется с применением стратификации, например по центрам проведения КИ, по ключевым факторам (ФВЛЖ, наличие сахарного диабета) и т.д. Также может использоваться

блоковая рандомизация для равномерности численности групп. Все эти методики статистически обоснованы и направлены на повышение достоверности результатов.

Многоцентровые и международные КИ. Большинство современных РКИ по ХСН являются многоцентровыми, а нередко и многонациональными. Включение множества центров исследования (нередко более 100) и стран позволяет быстрее сформировать необходимую популяцию и повысить обобщаемость выводов. Национальные требования (например, этические комитеты, регуляторные одобрения) гармонизированы с международными стандартами GCP, поэтому дизайн российских и международных исследований принципиально не различается⁹.

Размер выборки и статистическая мощность. Ключевой этап дизайна – расчет необходимого числа пациентов для достижения статистически значимого результата по основной конечной точке. ХСН – заболевание с относительно высокой частотой событий (например, ежегодная смертность или госпитализация в тяжелых группах могут достигать 10–15%), но ожидаемые отличия между группами обычно умеренные (20–30% снижение риска). Поэтому для выявления достоверной разницы требуются довольно большие выборки. Большая выборка также позволяет проводить достоверный анализ подгрупп (например, эффективность у пациентов разного возраста, пола, уровня ФВЛЖ и т.д.). Размер выборки определяется априорно на основе предполагаемой разницы между группами, вариабельности данных и заданного уровня значимости (обычно $\alpha=0,05$) и мощности (обычно 80–90%). Таким образом, научное обоснование размера выборки заключается в обеспечении высокой вероятности обнаружения клинически значимого эффекта, если он реально существует, либо необходимости доказательно подтвердить его отсутствие¹⁰.

Продолжительность наблюдения. Для ХСН характерны длительные исходы, поэтому испытания часто длятся 1,5–3 года и более, чтобы достоверно оценить частоту событий (смертность, госпитализации). Некоторые исследования завершались раньше планового срока вследствие достижения критериев эффективности

⁷ Там же.

⁸ Там же.

⁹ Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. Heart failure drug therapy: Endpoints for drug development. U.S. Food and Drug Administration (FDA) Guidance. 2019.

¹⁰ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.

или, реже, выявления бесполезности/вреда [4]. Поэтому протокол исследования должен включать промежуточные анализы (с корректировкой α -уровня – заранее установленная вероятность отвергнуть нулевую гипотезу – при необходимости) и четкие критерии досрочного прекращения по этическим соображениям. Для подтверждения эффективности нового препарата продолжительность исследования должна составлять не менее 6 месяцев¹¹. Длительность наблюдения должна быть достаточной для оценки как краткосрочных, так и долгосрочных эффектов терапии.

Статистические методы. Для объективной оценки эффективности лечения и прогнозирования исходов заболевания в кардиологических КИ могут использоваться статистические методы, включая описательную статистику (средние, медианы), проверку гипотез (t -критерий, дисперсионный анализ, хи-квадрат (χ^2)) для сравнения групп, регрессионный анализ для прогнозирования и оценки факторов риска, анализ выживаемости (метод Каплана–Майера, регрессия Кокса) для оценки исходов (смертность, инфаркт), и непараметрические тесты (Манна–Уитни, Уилкоксона) для ненормально распределенных данных¹².

Фазы исследования. КИ препарата проходят несколько фаз. На фазе II обычно оценивают промежуточные показатели эффективности (биомаркеры, функциональные тесты) и безопасность на меньшей выборке. Фаза III – это крупные исход-ориентированные исследования. Принципы, изложенные в данной статье, преимущественно относятся к фазе III (поскольку именно она дает основания для регистрации препарата и включения его в клинические рекомендации). Однако научная обоснованность подходов важна и на ранних фазах, например фаза II может повлиять на оптимизацию дизайна фазы III (выбрать правильную дозу, оценить вариабельность конечных точек и т.д.).

Этические аспекты. Дизайн клинического исследования подлежит тщательной этической экспертизе. Пациенты должны давать информированное согласие; им разъясняются цели исследования, потенциальные риски и польза. Протокол должен соответствовать Хельсинкской декларации 1964 г. и национальным требованиям.

В России порядок проведения КИ лекарственных средств регулируется приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральным законом Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», требования в целом гармонизированы с ICH (International Council on Harmonisation), GCP¹³. Например, обязательным является наличие независимого этического комитета и системы мониторинга безопасности.

Принципы выведения пациентов из исследования. Принципы выведения пациентов из КИ основаны на этике и правах человека: пациент имеет право выйти в любой момент из исследования без объяснения причин и без негативных последствий для дальнейшего лечения, а решение должно быть добровольным и информированным¹⁴. Процедуры выведения строго прописаны в протоколе исследования и включают оценку безопасности, сбор данных о причинах выхода и обеспечение непрерывности медицинской помощи с акцентом на защиту благополучия пациента.

Первичные конечные точки

Смертность и госпитализации. Исторически, наиболее значимыми для пациентов и системы здравоохранения исходами, жесткими конечными точками считаются смертность (общая либо сердечно-сосудистая) и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Достижение снижения уровня смертности – высший критерий эффективности препарата. Многие ключевые РКИ сфокусированы именно на выживаемости: например, исследования с ингибиторами АПФ (CONSENSUS [7], SOLVD [8]), бета-блокаторами (MERIT-HF [9], COPERNICUS [10]) или антагонистами альдостерона (RALES [11]) впервые подтвердили фактическое снижение риска смерти пациентов с ХСН при применении этих препаратов. Однако по мере улучшения стандартной терапии снижалась абсолютная смертность, что усложняло выявление дополнительного снижения смертности от лечения новыми препаратами. Поэтому в современных исследованиях первичной конечной точкой часто является комбинированная (составная) конечная точка: смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу ухудшения ХСН.

¹¹ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.

¹² Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA/CPMP/EWP/2158/99. EMA; 2005.

¹³ Guideline for good clinical practice (GCP) E6(R3). CHMP/ICH/135/1995EMA/CHMP/ICH/135/1995. EMA; 2025.

¹⁴ Там же.

Такая составная конечная точка использовалась, в частности, в исследованиях PARADIGM-HF [4], DAPA-HF [12], EMPHASIS-HF [13]. Объединение смертности и госпитализаций увеличивает число событий и статистическую мощность, позволяя определить пользу терапии даже при умеренном снижении каждого из компонентов. Более того, данная комбинация отражает влияние как на летальность, так и на тяжелые декомпенсации заболевания, что важно с клинической точки зрения. При этом требуется тщательная идентификация влияния каждого компонента: смертность от сердечно-сосудистого заболевания обычно включает смерти вследствие прогрессирования ХСН, внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и прочих сердечно-сосудистых причин. Аналогично, четко оговариваются критерии госпитализации по поводу ХСН. Обычно под этим понимается незапланированная (экстренная) госпитализация продолжительностью более 24 ч с основным диагнозом декомпенсации ХСН. Такие случаи также требуют подтверждения наличия симптомов и объективных признаков ухудшения состояния.

Использование композитных конечных точек имеет ограничения: не каждое событие равноценно (смерть важнее госпитализации), и простой подсчет может недооценивать различия именно в смертности. В ответ на это в некоторых исследованиях внедряются иерархические (ранжированные) конечные точки: например, анализ win-ratio (отношение побед) [14] или иные методы, сначала сравнивающие группы по выживаемости, затем по госпитализациям и далее – по другим показателям в порядке приоритета. Такой подход статистически более сложен, однако обеспечивает более пациент-ориентированную оценку исходов, учитывая различную значимость событий¹⁵.

Функциональные и симптоматические исходы. В некоторых случаях (особенно на ранних фазах или при изучении средств, нацеленных на улучшение самочувствия) в качестве первичных точек применялись функциональные показатели: прирост дистанции шестиминутной ходьбы, изменение пикового потребления кислорода в кардиопульмональном тесте, изменение функционального класса ХСН или оценок по опросникам качества жизни. В настоящее время в отдельных популяциях пациентов с высокой потребностью

в медицинской помощи (например, у пациентов с терминальной стадией ХСН, ХСН с кахексией или гипертрофическими кардиомиопатиями и другими специфическими этиологиями) влияние лечения на переносимость физической нагрузки может рассматриваться в качестве первичной конечной точки¹⁶. Это важное новшество отражает смещение акцента в выборе первичных конечных точек исключительно от выживаемости и количества госпитализаций к улучшению качества жизни, самочувствия пациентов. Тем не менее даже в таких случаях требуется убедительная демонстрация безопасности. Примером испытания, где первичная конечная точка была функциональной, служит исследование реабилитации HF-ACTION [15], где оценивалось изменение толерантности к физической нагрузке.

Вторичные конечные точки

Вторичные конечные точки дополняют картину эффективности и безопасности терапии, позволяя оценить влияние препарата на симптомы, субклинические показатели и качество жизни. Они планируются *a priori* и обычно анализируются с учетом поправки на множественность (либо описательно, если объем исследования недостаточен для их оценки).

Симптоматика и качество жизни. Поскольку цель лечения – не только продлить жизнь, но и улучшить ее качество, в КИ по ХСН практически всегда оцениваются изменения функционального класса NYHA, в том числе одышки, усталости, переносимости нагрузок и пр. Используются валидированные опросники качества жизни, специфичные для сердечной недостаточности: например Миннесотский опросник «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLWHFQ (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire)) или опросник Канзасского кардиомиопатического общества KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)¹⁷. Изменение суммы баллов этих анкет между группами – важный показатель, свидетельствующий об улучшении самочувствия пациентов. Нередко существенное улучшение по KCCQ или MLWHFQ приводится в поддержку клинической значимости эффекта даже при отсутствии разницы в смертности. В некоторых недавних исследованиях (например, EMPEROR-Preserved [16]) улучшение качества жизни также приводилось как аргумент в пользу

¹⁵ Guideline on multiplicity issues in clinical trials. Draft. EMA/CHMP/44762/2017. EMA; 2017.

¹⁶ Treatment for heart failure: Endpoints for drug development guidance for industry. FDA; 2019.

¹⁷ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.

терапии (помимо снижения госпитализаций). Тем не менее в большинстве случаев качество жизни – вторичная конечная точка. Регуляторы и эксперты требуют, чтобы улучшение симптомов подтверждалось в условиях отсутствия ухудшения прогноза. Поэтому в протоколы включают сбор и анализ таких данных.

Функциональные показатели. К ним относятся результаты теста шестиминутной ходьбы, пик потребления кислорода по данным кардиопульмонального тестирования, время до развития одышки при нагрузке. Эти объективные меры отражают физическую работоспособность пациентов [17]. Хотя перечисленные показатели не являются жесткими конечными точками, они коррелируют с прогнозом и имеют значение для повседневной активности пациентов. В некоторых случаях (например, исследования устройств для мониторинга или кардиоресинхронизаторов) комбинированные конечные точки включали наряду со смертностью изменение функционального класса или результатов теста шестиминутной ходьбы.

Лабораторные маркеры и параметры работы сердца. К вторичным конечным точкам могут относиться динамика уровня NT-proBNP (важный биомаркер, отражающий нагрузку на сердце), изменение ФВЛЖ, конечных диастолических и систолических объемов левого желудочка по данным эхокардиографии, степень митральной регургитации, давление в легочной артерии и др. Хотя улучшение этих показателей само по себе не гарантирует улучшения прогноза, оно подтверждает механизм действия препарата и может свидетельствовать о потенциальной долговременной пользе. Например, в ряде исследований зафиксировано влияние новой терапии на ремоделирование сердца: увеличение ФВЛЖ или уменьшение размеров камер – положительные эффекты, указывающие на замедление прогрессирования ХСН. NT-proBNP часто применяется как суррогатная конечная точка: значимое снижение его уровня в группе терапии относительно плацебо (сопровождающееся клиническими улучшениями) рассматривается как подтверждение снижения нагрузки на сердце. Поэтому изменение маркеров остается вторичным критерием, полезным для интерпретации, но недостаточным для выводов об эффективности.

Комбинированные точки «клинического статуса». Иногда используют составные консолидированные показатели клинического статуса, сочетающие несколько аспектов: например, долю пациентов с улучшением + отсутствие

госпитализаций, или «выздоровевшие против ухудшившихся» на основании комплексной оценки (как в исследовании FAIR-HF [18] с препаратом железа: разделяли пациентов на улучшившихся, стабильных или ухудшившихся по ряду критериев). Такие интегральные конечные точки могут демонстрировать общее распределение исходов. Однако они не заменяют анализа стандартных исходов, и их интерпретация более сложна.

Аритмии, зарегистрированные имплантируемыми устройствами. Имплантируемые аритмологические устройства улучшают выживаемость у пациентов с ХСН и предоставляют возможность регистрировать эпизоды жизнеугрожающих аритмий (желудочковые тахикардии, фибрилляция желудочков). Подобные зарегистрированные эпизоды принято считать эквивалентами внезапной сердечной смерти, и они могут использоваться в качестве вторичной конечной точки, а снижение их количества будет служить мерой эффективности лекарственного средства. Однако в данном случае существует необходимость тщательной дифференциальной диагностики случаев нанесения необоснованных разрядов и успешно проведенной надлежущей терапии.

Клинические исследования в особых группах пациентов

Педиатрическая популяция. Сердечная недостаточность у детей встречается гораздо реже, чем у взрослых, и обычно имеет иную этиологию (врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардиты). К сожалению, доказательная база по лечению ХСН у педиатрических пациентов крайне ограничена. Как отмечено в недавнем научном заявлении АНА, в 2020-е годы было проведено всего 16 КИ по детской ХСН, и лишь 2 из них – РКИ при врожденных пороках сердца. В детские исследования обычно набирают небольшое количество пациентов (100–200), что в 10 раз меньше, чем в аналогичных взрослых исследованиях [19].

Поскольку традиционные жесткие конечные точки (смертность, госпитализации) у детей встречаются редко (особенно смертность, учитывая возможность трансплантации и др.), выбор корректных конечных точек – большая проблема. Результаты лечения оценивают по улучшению сердечной функции, росту и развитию ребенка, способности к физической активности, необходимости трансплантации сердца или вспомогательных устройств и т.д. Например, в одном из немногих РКИ (исследование по карведилолу

при педиатрической ХСН [20]) первичной конечной точкой служила композитная оценка клинического статуса, учитывающая изменения класса по Ross (для детей), потребность в усилении терапии или трансплантации. Исследования часто приходится проводить открытым методом или с использованием суррогатных точек, так как длительные плацебо-контролируемые испытания в этой группе сложны по этическим причинам. Довольно часто новый препарат для взрослых с ХСН впоследствии изучается и у детей (если ожидается, что он может быть полезен, например, в лечении детских кардиомиопатий). Так, после успеха сакубитрил/валсартана в исследованиях у взрослых был инициирован педиатрический проект PANORAMA-HF [21], оценивающий его переносимость и эффективность у детей с ХСН от 1 месяца до 18 лет. Подобные исследования обычно имеют адаптированные протоколы: используют массу тела для расчета дозы, часто – суррогатные конечные точки (изменение уровня NT-proBNP, ФВЛЖ, потребность в госпитализации за определенный срок).

Особенности терапии и исследований. Многие препараты, эффективные для взрослых, используются для лечения детей «off-label» на основании физиологического подобия, но это не заменяет необходимости проведения специальных исследований. Например, ингибиторы АПФ и бета-блокаторы применяются при детской дилатационной кардиомиопатии по аналогии со взрослыми, хотя единственное крупное РКИ по лечению эналаприлом младенцев с одножелудочковым пороком не показало повышения выживаемости или улучшения функции сердца. Поэтому необходимо научно корректно проверять каждую новую терапию, эффективную для взрослых, на популяциях педиатрических пациентов с ХСН, учитывая дозозависимые и возрастные различия фармакокинетики [19].

Пациенты пожилого возраста. Средний возраст пациентов с ХСН в реальной практике 70 лет и старше, однако в КИ XX – начала XXI вв. пожилые люди нередко были представлены недостаточно. Поэтому сегодня признается необходимым включение пожилых пациентов в основные исследования либо проведение отдельных анализов/исследований в данной возрастной группе.

Около половины РКИ по ХСН ранее искусственно ограничивали верхний возрастной предел. Например, пациенты старше 75 или 80 лет

не включались в исследование просто исходя из предположений об их «нестандартности». Кроме того, косвенно исключались пожилые с полиморбидностью: критерии исключения, запрещающие участие при наличии нескольких хронических болезней или при приеме более 3–5 сопутствующих препаратов, также чаще всего отсекали именно старших пациентов. Американское гериатрическое общество и другие организации выпустили рекомендации не вводить произвольные ограничения по возрасту. В последние годы крупные исследования по ХСН, как правило, не имеют верхней границы возраста – например, в DAPA-HF включались пациенты от 18 лет без верхнего предела. Однако даже без формального ограничения пожилые пациенты могут сами не соглашаться на участие или отсеиваться из-за сопутствующих состояний. Поэтому параллельно разрабатываются гериатрические подходы: проведение специальных исследований в уязвимой группе. Эксперты отмечают, что наука должна адаптироваться под пожилых пациентов, например упрощать протоколы, использовать конечные точки, релевантные для этой группы (функциональная независимость, когнитивный статус и т.д.).

При включении в исследование значительного числа пожилых пациентов целесообразно предусмотреть отдельный стратифицированный анализ по возрасту (старше 65 или старше 75 лет), чтобы выявить возможные различия эффекта препарата. Как правило, большинство современных препаратов проявляют схожую относительную эффективность у пожилых, но абсолютная польза может быть даже выше. Например, в субанализах EMPEROR-Reduced [22] и DAPA-HF [12, 23] пациенты не моложе 75 лет имели сопоставимое снижение относительного риска госпитализаций, что означало больше предотвращенных случаев в расчете на 100 пациентов. Однако пожилые пациенты могут хуже переносить препарат (например, титрование бета-блокаторов у них медленнее), поэтому в протоколах должны быть определены гибкость в титрации, дополнительные визиты с целью контроля безопасности (чаще мониторировать креатинин, электролиты, артериальное давление). Также важно собирать данные о синдроме хрупкости (старческой астении) – многие пожилые с ХСН имеют саркопению, когнитивные нарушения, депрессию, влияющие на исходы и приверженность. Сейчас появляются инициативы по включению показателя хрупкости в клинические испытания как ковариаты¹⁸.

¹⁸ Westly E. Reliable? Heart studies often exclude the elderly. *Reuters Health News*. 2011.

Сопутствующее лечение

При проведении КИ в популяции пациентов с ХСН крайне важно учитывать и контролировать сопутствующую терапию. Пациенты с ХСН, как правило, уже получают ряд базовых лекарственных средств, и новые препараты обычно добавляются к фоновой терапии. От того, какие сопутствующие лекарства разрешены, какие обязательны и как они распределяются между группами, зависят чистота и интерпретируемость результатов исследования.

Стандартизация фоновой терапии. Современные международные и национальные рекомендации определяют перечень препаратов, обязательных при ХСН со сниженной ФВЛЖ при условии отсутствия противопоказаний: ингибиторы АПФ (или сакубитрил/валсартан), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Поэтому в КИ новых средств, как правило, требуется оптимизация стандартной терапии ХСН для всех пациентов¹⁹. Это отражает принцип этичности (недопустимо лишать группу плацебо жизненно важного лечения ради идеализации эксперимента) и принцип научности (есть ли значительный эффект от нового препарата на фоне приема стандартной терапии). Например, в исследовании DAPA-HF включались пациенты, уже получающие ингибитор АПФ/БРА/АРНИ (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор), бета-блокатор по показаниям; 93–100% участников имели такую фоновую терапию. В PARADIGM-HF протоколом требовалось перед рандомизацией назначение пациентам эналаприла в дозе не менее 10 мг/сут и бета-блокатор. Это гарантировало корректность сравнения сакубитрил/валсартана с эналаприлом и практическую значимость (пациенты обеих групп исследовались на фоне приема прочих препаратов, различие состояло только в ключевой терапии, направленной на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему).

Разрешенные и запрещенные сопутствующие препараты. В протоколе исследования необходимо четко перечислить препараты, которые можно продолжать или начинать принимать во время исследования, а также запрещенные лекарственные средства. Запрещаются, как правило, препараты, прием которых несет следующие риски: могут серьезно повлиять на оцениваемые исходы; их взаимодействия

с исследуемым препаратом потенциально могут приводить к нежелательным реакциям; находятся на испытании (экспериментальные). Например, в исследовании нового инотропного препарата логично запретить другие инотропы, чтобы не исказить влияние на смертность. В исследованиях сакубитрила/валсартана было строго запрещено одновременное применение ингибиторов АПФ из-за риска ангионевротического отека; назначался 36-часовой «отмывочный период» при смене препаратов. Также часто исключают нестероидные противовоспалительные препараты из-за их способности ухудшать функцию почек и течения ХСН, что могло бы мешать оценке безопасности нового препарата. Разрешенными обычно являются все стандартные для ХСН препараты и медикаментозная терапия сопутствующих заболеваний (например, инсулин при сахарном диабете, статины при ишемической болезни сердца и т.д.), однако такие препараты подлежат обязательному учету.

Баланс сопутствующей терапии между группами. Благодаря рандомизации в больших исследованиях удается добиться сравнимого распределения сопутствующих препаратов между группами. Однако в течение периода проведения продолжительных исследований пациентам может потребоваться коррекция сопутствующей терапии (например, назначение препаратов железа или эритропоэтина при анемии). Важно, чтобы такие случаи отслеживались и учитывались при статистическом анализе (анализ чувствительности или стратификация). При проведении исследований стремятся минимизировать изменения фоновой терапии без необходимости. Например, прежде чем ввести пациентов в исследование, их состояние оптимизируют: титруют базисные препараты, стабилизируют сопутствующие заболевания.

Сопутствующие устройства и процедуры. В современной терапии ХСН нередко применяются имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор (ИКД), устройства ресинхронизации (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT), а также реваскуляризация миокарда, клапанные вмешательства. Эти вмешательства можно рассматривать как сопутствующую терапию в контексте испытаний лекарственного средства. Исследователи обычно фиксируют, кому из пациентов имплантирован ИКД/CRT, проведено ли кому-либо

¹⁹ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev. 2. EMA; 2017.

коронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий и т.д. Рандомизация в крупных выборках в целом уравнивает эти факторы. Однако при сравнительно небольших размерах должны быть предусмотрены требования к учету этих вмешательств, например в протокол возможно включение требования по оценке показаний к CRT или ИКД перед включением в исследование, а также имплантации устройств до участия в исследовании. Также в качестве жестких конечных точек могут быть выбраны такие процедуры, как трансплантация сердца, экстракорпоральные методы оксигенации и другая временная механическая поддержка кровообращения. Влияние этих вмешательств подлежит учету в исследованиях.

Безопасность

Безопасность пациента – приоритет в любом КИ, а особенно в испытаниях новых препаратов для ХСН, где сами пациенты уязвимы из-за тяжести заболевания. Подходы к мониторингу безопасности и оценке нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) регламентированы международными стандартами ICH GCP²⁰ и национальными правилами²¹.

Сбор информации о нежелательных явлениях.

В протоколе исследования должен быть подробно описан процесс сбора данных о НЯ/СНЯ. Обычно при каждом визите в ходе исследования (и при промежуточных контактах) пациентов активно опрашивают о любых новых симптомах, измеряют ключевые показатели (артериальное давление, пульс, данные электрокардиографии, лабораторные тесты). Все отклонения регистрируются в индивидуальных регистрационных формах. Особое внимание уделяется известным потенциальным нежелательным реакциям изучаемого препарата. Такой таргетированный мониторинг основан на фармакологии препарата и данных доклинических исследований. При исследовании препаратов для лечения ХСН рекомендуется уделить особое внимание следующим нежелательным реакциям: гипотензия, брадикардия, изменение регионального кровотока в других системах органов (почках, головном мозге и др.), влияние на сердечный ритм, потенциальные проишемические эффекты препарата.

Сообщение о серьезных явлениях. В целях контроля СНЯ установлены особые требования по срочности уведомления: исследователь должен в течение 24 ч сообщить спонсору о любом серьезном нежелательном явлении. Спонсор, в свою очередь, обязан информировать регулятора о неожиданных и связанных СНЯ (например, о неожиданных смертях, жизнеугрожающих состояниях) в сроки до 15 сут для несмертельных СНЯ и до 7 сут для жизнеугрожающих СНЯ. Формируется Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) – независимая группа экспертов, которая периодически просматривает обезличенные данные по безопасности в ходе исследования. НКМД имеет право рекомендовать приостановить или досрочно завершить исследование, если выявится значимый дисбаланс по безопасности между группами (например, явное увеличение смертности или частоты серьезных осложнений на фоне нового препарата) [24].

В отчетах исследования приводится сравнительный анализ частоты НЯ и СНЯ в исследуемой и контрольной группах. Обязательно оценивают частоту отмены лечения из-за НЯ. Часто составляют таблицы наиболее повторяющихся нежелательных реакций, связанных с исследуемым препаратом.

Поскольку сроки КИ ограничены, редкие нежелательные реакции или эффекты длительного применения могут не проявиться. Поэтому регуляторные органы обычно требуют план пост-регистрационных исследований безопасности, включающий расширенные наблюдательные исследования, регистры пациентов, фармакоэпидемиологические анализы.

Комплаентность и обучение. Важной частью обеспечения безопасности являются обучение пациентов распознаванию и своевременному сообщению о симптомах. Участникам исследований разъясняют, какие признаки должны их насторожить (например, сильное головокружение, обморок – возможно проявление брадикардии или гипотонии; появление отеков в горле – признак ангионевротического отека и т.п.). Им выдается контакт срочной связи с исследовательской командой. Такая проактивная позиция повышает выявляемость НЯ и позволяет быстрее реагировать.

²⁰ Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting. ICH; 1994.

²¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ требований Руководства Европейского агентства по лекарственным средствам по проведению клинических исследований лекарственных препаратов для лечения ХСН показал, что представленные в данном документе методологические подходы могут быть использованы при подготовке отечественного руководства (рекомендаций) и послужат основой для поддержки клинической разработки лекарственных средств для лечения этого заболевания.

Предложенные рекомендации по подготовке руководства для планирования и проведения клинических исследований лекарственных средств для лечения ХСН направлены на оптимизацию разработки программ клинических исследований для производителей лекарственных средств, обеспечение прозрачности протоколов и отчетов клинических исследований лекарственных препаратов. Проведенный анализ позволяет сделать следующие выводы.

- Отбор пациентов должен осуществляться по четким критериям, подтверждающим диагноз ХСН и достаточную тяжесть состояния, чтобы продемонстрировать эффект терапии. В то же время недопустимо неоправданно ограничивать доступ в исследование пациентов пожилого возраста, коморбидных пациентов – выборка должна отражать реальную популяцию пациентов с ХСН. Оптимизация базисной терапии и стабилизация состояния до рандомизации повышают качество исследования.
- Дизайн исследования по оценке эффективности новых препаратов для ХСН основан на рандомизированном контролируемом подходе с адекватной группой сравнения (платцебо или активный контроль). Обеспечивается двойное слепое наблюдение для минимизации предвзятости. Многоцентровость, достаточный размер выборки и длительность наблюдения гарантируют статистически достоверные и клинически значимые результаты.
- Клинические конечные точки выбираются исходя из их важности для прогноза и качества жизни пациентов. Первичные конечные точки в исследованиях ХСН традиционно включают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу ХСН – эти исходы остаются основным доказательством эффективности нового препарата. Вторичные точки (симптомы, функциональные показатели, биомаркеры) дополняют картину, позволяя оценить влияние на состояние пациента

и механизмы действия. Современная тенденция – уделять больше внимания пациент-ориентированным исходам (улучшению самочувствия) при условии обеспечения безопасности и отсутствия негативного влияния на выживаемость.

- Уязвимые группы пациентов – пожилые и дети – требуют особых подходов. Пожилые должны быть включены в исследования, при необходимости могут проводиться специальные исследования для пациентов старших возрастов, которые обосновывают эффективность и безопасность с учетом гериатрических особенностей. Дети с ХСН – крайне сложная категория для исследований из-за малочисленности и гетерогенности, поэтому данные ограничены. В настоящий момент терапия детей во многом опирается на экстраполяцию взрослой доказательной базы, которая дополняется специфическими доказательствами и решениями.
- Сопутствующее лечение во время клинического исследования должно соответствовать стандартам: все пациенты получают лучшее доступное базисное лечение ХСН, и новый препарат исследуется как дополнение к нему. Такой дизайн обеспечивает как этическую сторону (никто не остается без необходимого лечения), так и научную – результаты релевантны реальной клинической практике. Контроль фоновой терапии и ее равномерность между группами минимизирует искажения. Протоколы четко регламентируют, какие препараты разрешены или запрещены, чтобы исключить перекрестное влияние на конечные точки.
- Безопасность и мониторинг нежелательных явлений – обязательная составляющая любого исследования. В проект заложены механизмы своевременного обнаружения, доклада и анализа всех неблагоприятных событий. Независимый мониторинговый комитет следит за соотношением «польза–риск». Научный подход к безопасности позволяет остановить исследования, если риск превышает пользу, или скорректировать дозировки и критерии. Поскольку ХСН у пациентов может быть в стадии декомпенсации, особое внимание уделяется изучению событий, связанных с естественным течением болезни, и истинных нежелательных реакций при применении препарата. Только продемонстрировав приемлемый профиль безопасности наряду с эффективностью, новый препарат может быть одобрен регуляторными органами и рекомендован к применению в широкой практике.

В настоящее время подходы к проведению клинических исследований при ХСН однородны и опираются на фундаментальные принципы доказательной медицины: рандомизация, контроль, ослепление, клинически значимые конечные точки, репрезентативность популяции и приоритизация безопасности. Научная обоснованность каждого этапа – от планирования до регистрации – обеспечивает высокое качество оценки препаратов. Благодаря этому за последние десятилетия терапия ХСН превратилась из симптоматической в прогностически

значимую: каждый новый класс препаратов (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, ингибиторы АРНИ, SGLT2-ингибиторы и др.) появлялся вследствие строго проведенных клинических исследований и приводил к повышению выживаемости пациентов. Таким образом, разработка и внедрение научно обоснованных принципов исследований препаратов для терапии ХСН имеет не только научное, но практическое значение, улучшая стандарты лечения и, в конечном счете, повышая продолжительность жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
3. Галявич АС, Терещенко СН, Ускач ТМ и др. Хроническая сердечная недостаточность: Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>
4. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. Angiotensin-nephrilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409077>
5. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med*. 2011;171(6):550–6. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.31>
6. Gronda E, Vanoli E, Iacoviello M. The PARAGON-HF trial: The sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl L):77–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa140>
7. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429–35. <https://doi.org/10.1056/nejm198706043162301>
8. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293–302. <https://doi.org/10.1056/nejm199108013250501>
9. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2)
10. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(1):20–3. <https://doi.org/10.1186/cvm-2-1-020>
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17. <https://doi.org/10.1056/nejm199909023411001>
12. McMurray J, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
13. Zannad F, McMurray J, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009492>
14. Packer M. Development and evolution of a hierarchical clinical composite end point for the evaluation of drugs and devices for acute and chronic heart failure: A 20-year perspective. *Circulation*. 2016;134(21):1664–78. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.023538>
15. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439–50. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.454>
16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–61. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>
17. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875–85. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61198-1)
18. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436–48. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0908355>
19. Amdani S, Conway J, George K, et al. Evaluation and management of chronic heart failure in children and adolescents with congenital heart disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(2):33–50. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001245>
20. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(10):1171–9. <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1171>
21. Shaddy R, Burch M, Kantor PF, et al. Sacubitril/valsartan in pediatric heart failure (PANORAMA-HF): A randomized, multicenter, double-blind trial. *Circulation*. 2024;150(22):1756–66. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.066605>

22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–24. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>
23. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020;141(2):90–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>
24. Hussain A, Misra A, Bozkurt B. Endpoints in heart failure drug development: History and future. *Card Fail Rev.* 2022;8:e01. <https://doi.org/10.15420/cfr.2021.13>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *П.А. Седова* – написание текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи; *Е.В. Горбунова* – интерпретация результатов, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Е.А. Герасимец* – сбор, анализ и обобщение данных, редактирование текста рукописи; *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. *Polina A. Sedova* drafted the manuscript and agreed to be accountable for the integrity of all parts of the study. *Ekaterina V. Gorbunova* interpreted the obtained results, edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Evgenii A. Gerasimets* collected, analyzed and summarized data, and edited the manuscript. *Dmitriy V. Goryachev* elaborated the study concept, revised the manuscript, and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Седова Полина Алексеевна / Polina A. Sedova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0073-3428>

Горбунова Екатерина Владимировна / Ekaterina V. Gorbunova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-9781>

Герасимец Евгений Алексеевич / Evgenii A. Gerasimets

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2409-0472>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук / Dmitriy V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Поступила 21.10.2025

После доработки 16.01.2026








Принята к публикации 11.02.2026

Received October 21, 2025

Revised January 16, 2026

Accepted February 11, 2026



Т.А. Голомазова  
Н.П. Антонова 
Н.Е. Семенова 
Е.П. Шефер 
С.С. Прохвятилова 
В.Л. Багирова 

Стандартизация лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды ландыша: оценка возможности отказа от биологического метода

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

✉ Голомазова Татьяна Александровна; golomazovata@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Согласно утвержденной российской нормативной документации для определения подлинности лекарственных средств, содержащих сердечные гликозиды ландыша (*Convallaria majalis*), используют общегрупповые качественные реакции и метод тонкослойной хроматографии; для количественной оценки гликозидов применяют метод спектрофотометрии и биологический метод определения. Постепенный отказ от испытаний на животных, а также тот факт, что методики, основанные на биологическом методе, не характеризуются высокой точностью и воспроизводимостью, обуславливают необходимость разработки новых, физико-химических методов контроля качества лекарственных препаратов ландыша.

ЦЕЛЬ. Замена *in vivo* методики количественного определения сердечных гликозидов в лекарственных препаратах ландыша на методику, основанную на физико-химическом методе анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектами исследования являлись лекарственные средства отечественного производства: «Ландыша настойка» и «Зеленина капли»; стандартный образец экстракта ландыша, стандартный образец конваллятоксина (93,0%). Оценка биологической активности выполнена согласно фармакопейной методике на озерных лягушках (*Rana ridibunda*). Содержание конваллятоксина определено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по методике, разработанной авторами. Проведена оценка ранговой корреляции с использованием коэффициента Спирмена между данными, полученными биологическим методом и методом ВЭЖХ, а также ВЭЖХ и спектрофотометрией.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Показана возможность использования методики ВЭЖХ для качественной и количественной оценки препаратов, содержащих сердечные гликозиды ландыша. Определено среднее содержание доминирующего и наиболее биологически активного гликозида – конваллятоксина методом ВЭЖХ в препаратах ландыша: стандартный образец экстракта ландыша 0,14578 мг/мл; ландыша настойка 0,01397 мг/мл; Зеленина капли 0,00630 мг/мл; также определена биологическая активность объектов исследования. С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена проведен корреляционный анализ результатов исследования.







ВЫВОДЫ. Для идентификации и количественного определения в лекарственных средствах «Ландыша настойка» и «Зеленина капли» конваллятоксина предложена методика, основанная на методе ВЭЖХ, позволяющая получать воспроизводимые и точные результаты. Рекомендуемые нормы содержания конваллятоксина: «Ландыша настойка» 0,01–0,02 мг/мл; «Зеленина капли» 0,004–0,008 мг/мл.

Ключевые слова: сердечные гликозиды; стандартизация; ВЭЖХ; ландыш; настойка; Зеленина капли; биологический метод; спектрофотометрия; корреляционный анализ; озерные лягушки; *Rana ridibunda*; конваллятоксин

Для цитирования: Голомазова Т.А., Антонова Н.П., Семенова Н.Е., Шефер Е.П., Прохвятилова С.С., Багирова В.Л. Стандартизация лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды ландыша: оценка возможности отказа от биологического метода. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):27–36. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-27-36>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tatyana A. Golomazova 
Natalia P. Antonova 
Natalia E. Semenova 
Elena P. Shefer 
Svetlana S. Prokhvatilova 
Valeria L. Bagirova 

Standardizing Medicinal Products with *Convallaria majalis* Cardiac Glycosides: The Prospect of Phasing out Biological Method

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

✉ Tatyana A. Golomazova; golomazovata@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The approved Russian regulations and guidelines on identification of medicinal products containing *Convallaria majalis* cardiac glycosides use group identification tests and thin-layer chromatography; spectrophotometry and bioassay are applied to quantify glycosides. Phasing out animal tests and lack of precision and reproducibility for bioassay methods necessitate the development of new physicochemical methods for the quality control of *Convallaria majalis* products.

AIM. This study aimed to replace *in vivo* assay of cardiac glycosides in *Convallaria majalis* medicinal products with physicochemical analysis.

MATERIALS AND METHODS. The study objects included Russian products: *Convallaria* tincture and Zelenin drops; *Convallaria majalis* extract reference standard, convallatoxin reference standard (93.0%). Biological activity was assessed on *Rana ridibunda* according to a compendial method. Convallatoxin content was determined using high-performance liquid chromatography (HPLC) within our method. Spearman's rank correlation was assessed between the results of bioassay and HPLC/HPLC and spectrophotometry.

RESULTS. The study proved validity of an HPLC method for identification and quantitation of medicinal products containing *Convallaria majalis* cardiac glycosides. The content of convallatoxin, the predominant and most biologically active glycoside was determined by HPLC: *Convallaria majalis* extract standard reference – 0.14578 mg/mL; *Convallaria majalis* tincture – 0.01397 mg/mL; Zelenin drops – 0.00630 mg/mL; biological activity was determined as well. Spearman's rank correlation of the findings was performed.

CONCLUSIONS. An HPLC-based method providing precise and reproducible results has been proposed for convallatoxin identification and quantitation in *Convallaria* tincture and Zelenin drops. Recommended convallatoxin content: *Convallaria* tincture 0.01–0.02 mg/mL; Zelenin drops 0.004–0.008 mg/mL.

Keywords: cardiac glycosides; standardization; high-performance liquid chromatography; HPLC; *Convallaria majalis*; lily of the valley; tincture; Zelenin drops; biological method; spectrophotometry; correlation analysis; marsh frogs; *Rana ridibunda*; convallatoxin

For citation: Golomazova T.A., Antonova N.P., Semenova N.E., Shefer E.P., Prokhvatilova S.S., Bagirova V.L. Standardizing medicinal products with *Convallaria majalis* cardiac glycosides: The prospect of phasing out biological method. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):27–36. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-27-36>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты ландыша применяются в терапии сердечно-сосудистых заболеваний¹. Выделенные из данного растения сердечные гликозиды (СГ) в терапевтических дозах обладают значительной кардиотонической и биологической активностью, быстро проявляют свое действие и имеют слабовыраженные кумулятивные свойства. Так, например, основной действующий гликозид ландыша конваллятоксин по биологической активности превосходит все известные сердечные гликозиды: 1 г вещества имеет активность 63300–83000 лягушачьих единиц действия (ЛЕД) [1–6].

Для определения подлинности лекарственных растительных препаратов (ЛРП) на основе сердечных гликозидов ландыша используют качественные реакции общегруппового характера и метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) без применения стандартного образца (СО) [7, 8]. Количественное определение действующих веществ таких ЛРП до настоящего времени выполняют с использованием биологического метода², основанного на реакции живых лягушек на введение гликозидов. Постепенный отказ от испытаний на животных, а также тот факт, что методики, основанные на биологическом методе, не характеризуются высокой точностью и воспроизводимостью, обуславливают необходимость разработки новых методик, основанных на физико-химических методах анализа.

Цель работы – замена *in vivo* методики количественного определения сердечных гликозидов в лекарственных препаратах ландыша на методику, основанную на физико-химическом методе анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

В качестве объектов исследования были использованы образцы отечественных производителей: субстанция-жидкость «Ландыша настойка» – 4 серии, ЛРП «Зеленина капли» – 12 серий, «Стандартный образец экстракта ландыша» – 2 серии (ЗАО «Вифитех», ФС 42-2486-87),

стандартный образец конваллятоксина (содержание основного вещества 93,0%, Sigma-Aldrich, кат. № С9140, Германия). В качестве тест-системы использовали озерных лягушек (*Rana ridibunda*)³.

Реактивы и материалы

Реактивы: ацетонитрил (для ВЭЖХ, Concord Technology, Китай), хлороформ (для ВЭЖХ, Merck, Германия), спирт этиловый (96%, сорт «Экстра», Гатчинский спиртовой завод, Россия), свинца(II) ацетат тригидрат (для анализа, Merck, Германия), фосфорная кислота концентрированная (85,9%, ч., Honeywell, США), натрия сульфат безводный (для анализа, Merck, Германия), натрия гидроксид (для анализа, Merck, Германия), натрия бромид (для ИК-спектроскопии, Merck, Германия), левоментол (Sigma-Aldrich, кат. № PHR1116, Германия), натрия хлорид 0,9% раствор для инъекций (ООО «Гротекс», Россия); вода для инъекций (ООО «Гротекс», Россия).

Материалы: хроматографическая колонка: Luna C18(2) 250 мм × 4,6 мм × 5 мкм (Phenomenex, США), бумажный складчатый фильтр «черная лента» (ООО «МЕЛИОР XXI», Россия).

Оборудование

Жидкостный хроматограф 1260 Infinity II (Agilent Technologies, Германия); электронные весы XPE205DR (Mettler Toledo AG, Швейцария); система очистки воды Milli-Q Integral 5 (Millipore®, США), шейкер орбитальный KS 501 digital (digital IKA® Werke GmbH & Co.KG, Германия); испаритель ротационный с баней Rotavapor R-200 / R200/205 (BUCHI lab AG, Швейцария); ванна ультразвуковая ГРАД-95-3 (ООО «НТК Солтек», Россия); холодильник LKv 3912 (Liebherr Hausgeraete Lienz GmbH, Австрия).

Испытание проводили биологическим методом⁴, физико-химическими методами (спектрофотометрия (СФМ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [9]).

Биологические испытания проводили на лягушках в соответствии с фармакопейными методиками⁵. Активность СГ определяли методом биологической стандартизации и выражали в ЛЕД⁶.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

² ОФС.1.2.4.0009.15 Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

³ Проведение исследования с использованием экспериментальных животных было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Протокол заседания № 6 от 16.05.2024).

⁴ ОФС.1.2.4.0009.15 Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁵ ОФС.1.2.4.0009.15 Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

ФС.3.4.0003.18 Ландыша травы настойка *Convallariae herbae tinctura*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

⁶ 1 ЛЕД – минимальная доза стандартного препарата, которая вызывает остановку сердца в систоле у подопытных лягушек.

Животные были предоставлены ИП Осьмаком Г.Ж.⁷ В экспериментах было использовано 600 лягушек с массой тела 30–75 г. Для экспериментальных исследований лягушки поступали 4 раза, с декабря 2024 г. по март 2025 г. Животных рандомизировали по массе тела на 120 групп по 5 особей в каждой группе с разницей в массе не более 5,0 г в группе. Лягушек содержали в емкости с проточной водой в полутемном помещении при температуре около 4 °С⁸. Каждое испытание начинали с определения чувствительности очередной партии лягушек к стандартной дозе препарата. С этой целью нескольким группам лягушек, по 5 особей в каждой, вводили подкожно в бедренные лимфатические мешки дозу, близкую к 1 ЛЕД. Эта доза должна вызывать систолическую остановку сердца в течение 1 ч у большинства лягушек данной группы.

Результаты определений были обработаны с привлечением методов корреляционного анализа. Для оценки степени связи между методами был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Качественную характеристику тесноты связи коэффициента ранговой корреляции оценивали по шкале Чеддока. Для оценки значимости коэффициента корреляции сравнивали его с критическим значением, величина которого зависит от объема выборки и уровня значимости [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки существующей стандартизации ЛРП ландыша была проанализирована нормативная документация российских производителей по показателям качества на лекарственные средства растительного происхождения «Ландыша настойка» и «Зеленина капли»⁹, данные ГРЛС, результаты экспертной работы (табл. 1, 2). Для установления подлинности СГ в препаратах «Ландыша настойка» и «Зеленина капли» используют общегрупповую качественную химическую реакцию Балье на пятичленное лактонное кольцо и применяют ТСХ. Метод ТСХ

позволяет эффективно разделять сложные смеси веществ, но для обеспечения специфичности крайне важно использовать СО конваллятоксина. Однако только 2 производителя из 6 применяют СО при проведении испытания. Для определения СГ применяют 1% раствор ванилина в хлорной или серной кислоте, который также является неспецифичным, что может привести к обнаружению других органических соединений и получению ложноположительных результатов.

Количественную оценку действующих веществ препаратов ландыша выполняют путем спектрофотометрического определения суммы сердечных гликозидов в пересчете на конваллятоксин. Данный метод имеет ряд недостатков: низкую селективность (метод не позволяет идентифицировать индивидуальные гликозиды, а определяет их сумму) и недостаточную специфичность (поглощение в спектре может быть обусловлено не только СГ, но и другими сопутствующими веществами), недостаточную точность результатов исследования (за счет использования в расчетах удельного показателя поглощения).

Для оценки также используют метод биологической оценки активности СГ ландыша с использованием лягушек. Необходимо отметить, что начиная с 2011 г. отдельные производители начали исключать биологический метод из процессов контроля качества ЛРП. Это может быть связано со сложностями в обеспечении тест-системой – животными из дикой природы, часть из которых находится под охраной (например, занесены в Красную книгу Москвы¹⁰), а также с трудоемкостью выполнения экспериментов на живых особях, особенно при рутинном анализе.

В связи с вышеизложенным, а также постепенным сокращением использования животных в экспериментах в соответствии с внедряемой в практику концепцией 3R¹¹, необходимо изменение подходов к стандартизации ЛРП, содержащих

⁷ <https://companies.rbc.ru/persons/ogrnip/317774600170853-osmak-german-zhakovich/>

⁸ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Федеральный закон Российской Федерации от 14.05.1993 № 4979-1 «О ветеринарии».

ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур.

⁹ В работе были использованы данные Государственного реестра лекарственных средств, а также материалы, полученные в рамках выполнения уставной деятельности ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

¹⁰ Постановление Правительства Москвы от 02.07.2019 № 745-ПП «О внесении изменений в постановление Правительства Москвы от 19 февраля 2013 г. № 79-ПП» (вместе с «Порядком ведения Красной книги города Москвы», «Перечнем видов животных, растений и грибов, исключенных из Красной книги города Москвы», «Перечнем видов животных, растений и грибов, не занесенных в Красную книгу города Москвы, но нуждающихся на территории города Москвы в постоянном контроле и наблюдении», «Списком редких, находящихся под угрозой исчезновения и уязвимых в условиях города Москвы видов животных и растений, занесенных в Красную книгу города Москвы»).

¹¹ Директива № 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского союза «О защите животных, используемых для научных целей».

Таблица 1. Показатели качества препарата «Ландыша настойка»

Table 1. Quality parameters of *Convallaria majalis* tincture

Показатели качества <i>Quality parameters</i>		Производители <i>Manufacturer</i>					
		1	2	3	4	5	6
Описание <i>Description</i>		Прозрачная жидкость <i>Transparent liquid</i>					
		От желто-коричневого до зеленовато-коричневого цвета <i>Yellow-brown to greenish-brown color</i>		Зеленовато-коричневого цвета <i>Greenish-brown color</i>			
		Со слабым характерным запахом <i>Faint characteristic odor</i>			Слабого своеобразного запаха <i>Faint peculiar odor</i>		
Подлинность <i>Authenticity</i>	Качественные реакции <i>Qualitative reactions</i>	Качественная реакция с натрия пикратом. Окрашивание оранжево-желтого цвета (сердечные гликозиды) <i>Qualitative reaction with sodium picrate. Orange-yellow staining (cardiac glycosides)</i>					
	Тонкослойная хроматография (сердечные гликозиды) <i>Thin-layer chromatography for cardiac glycosides</i>	Зона адсорбции от синезеленого до синего цвета, соответствующая по расположению зоне адсорбции конваллятоксина на хроматограмме раствора сравнения <i>The adsorption zone blue-green to blue, location corresponding to the adsorption zone of convallatoxin on the chromatogram of the reference solution</i>		Зона с R _f около 0,52 <i>Zone with R_f around 0.52</i>		Пятно того же цвета на хроматограмме раствора стандартного образца конваллятоксина <i>A spot of the same color on the chromatogram of convallatoxin reference standard</i>	
	Допускается обнаружение пятен других гликозидов <i>Spots of other glycosides allowable</i>						
Спирт этиловый Метод дистилляции <i>Ethyl alcohol Distillation method</i>		От 64,0 до 70,0% <i>64.0 to 70.0%</i>		Не менее 64% <i>Not less than 64%</i>			
Сухой остаток <i>Dry residue</i>		Не менее 2,0% <i>Not less than 2.0%</i>		Не менее 1,7% <i>Not less than 1.7%</i>			
Тяжелые металлы <i>Heavy metals</i>		Не более 0,001% <i>Not more than 0.001%</i>					
Микробиологическая чистота <i>Microbiological purity</i>		Категория ЗБ <i>Category 3B</i>					
Количественное определение <i>Assay</i>	Биологический метод <i>Biological method</i>	Травяные лягушки <i>Grass frogs</i>				Травяные и водные лягушки <i>Grass and water frogs</i>	
		10,4–13,3 ЛЕД/мл <i>10.4 to 13.3 frog unit/mL</i>		Отсутствует <i>None</i>		10,4–13,3 ЛЕД/мл <i>10.4 to 13.3 frog unit/mL</i>	
		Отсутствует <i>None</i>				2,0–2,5 КЕД/мл <i>2.0 to 2.5 kU/mL</i>	
	Спектрофотометрический метод по удельному показателю <i>Spectrophotometric assay based on specific absorptivity</i>	Сумма сердечных гликозидов в пересчете на конваллятоксин 0,104–0,133 мг/мл <i>Total cardiac glycosides expressed as convallatoxin 0.104 to 0.133 mg/mL</i>					

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

Таблица 2. Показатели качества препарата «Зеленина капли»

Table 2. Quality parameters of Zelenin drops

Показатели качества <i>Quality parameters</i>		Производители <i>Manufacture</i>						
		1	2	3	4	5	6	7
Описание <i>Description</i>	Прозрачная жидкость <i>A transparent liquid</i>							
	От зеленовато-коричневого до желтовато-коричневого цвета <i>Greenish-brown to yellowish-brown</i>	Зеленовато-бурого или желтовато-бурого цвета <i>Greenish-brown or yellowish-brown</i>	Зеленоватого или желтовато-коричневого цвета <i>Greenish or yellowish-brown</i>	От зеленовато-коричневого до желтовато-коричневого цвета <i>Greenish-brown to yellowish-brown</i>	Зеленовато-коричневого или желтовато-коричневого цвета <i>Greenish-brown or yellowish-brown</i>			
		Характерного запаха <i>With a characteristic odor</i>						
Подлинность <i>Authenticity</i> Качественные реакции <i>Quality Reactions</i>	Сердечные гликозиды, атропин, левоментол, сложные эфиры валереновой кислоты <i>Cardiac glycosides, atropine, levomenthol, valerenic acid esters</i>							
Плотность* <i>Density*</i>	Метод 1, 4 <i>Method 1, 4</i>		Метод 1 <i>Method 1</i>					
	От 0,900 до 0,924 <i>0.900 to 0.924</i>							
Количественное определение <i>Assay</i>	Тяжелые металлы <i>Heavy metals</i>	Не более 0,001% <i>Not more than 0.001%</i>		–		Не более 0,001% <i>Not more than 0.001%</i>		
	Микробиологическая чистота <i>Microbiological purity</i>	Категория 3Б <i>Category 3B</i>						
	Спектрофотометрический метод <i>Spectrophotometric assay</i>	Содержание сердечных гликозидов в пересчете на конваллятоксин 0,040–0,060 мг/мл <i>Total cardiac glycosides expressed as convallatoxin 0.040–0.060 mg/mL</i>						
	Биологический метод <i>Biological method</i>	4,1–5,3 ЛЕД/мл <i>4.1 to 5.3 frog unit/mL</i>						
	Спектрофотометрия <i>Spectrophotometric assay</i>	Содержание алкалоидов красавки в пересчете на атропин основание 0,048–0,068 мг/мл <i>Belladonna alkaloid, expressed as atropine base, ranges 0.048–0.068 mg/mL</i>						
	Спектрофотометрия / газожидкостная хроматография <i>Spectrophotometric assay/GLC</i>	7,2–8,8 г/мл ментола <i>7.2–8.8 g/mL menthol</i>						

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. «–» – не указано.

* – определена согласно ОФС.1.2.1.0014 Плотность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Note. –, not stated.

СГ ландыша, по показателям «Идентификация» и «Количественное определение», а также отказ от *in vivo* метода определения биологической активности в пользу современного физико-химического метода.

Для выполнения биологических исследований необходимо наличие стандартного образ-

ца, в качестве которого был выбран экстракт ландыша. Результаты определения конваллятоксина в таком образце приведены в таблице 3. Основная часть исследования включала идентификацию и количественное определение конваллятоксина (доминирующего и наиболее биологически активного СГ, маркера, отвечающего за фармакологическое действие

Таблица 3. Количественное определение конваллятоксина в лекарственных растительных препаратах на основе сердечных гликозидов ландыша (n=3)**Table 3.** Convallatoxin assay in herbal medicinal products based on *Covallaria majalis* cardiac glycosides (n=3)

Наименование препарата, серия <i>Product name, batch</i>	Метод определения <i>Test method</i>	
	Высокоэффективная жидкостная хроматография (содержание конваллятоксина, мг/мл (RSD, %)) <i>High-performance liquid chromatography (convallatoxin, mg/mL (RSD, %))</i>	Биологический метод (биологическая активность, ЛЕД/мл) <i>Biological (biological activity, frog unit/mL)</i>
Экстракт ландыша – стандартный образец, серия 1 <i>Convallaria majalis Extract – Reference Standard, Series 1</i>	0,14408 (0,25%)	Испытание не проводили <i>Not performed</i>
Экстракт ландыша – стандартный образец, серия 2 <i>Convallaria majalis Extract – Reference Standard, Series 2</i>	0,14736 (0,31%)	53,3
Ландыша настойка, субстанция-жидкость, ОП010524 <i>Convallaria majalis tincture, liquid, 010524</i>	0,01604 (0,64%)	7,2
Ландыша настойка, субстанция-жидкость, ОП020524 <i>Convallaria majalis tincture, liquid, 020524</i>	0,01083 (2,34%)	Биологическая активность не обнаружена <i>Biological activity not detected</i>
Ландыша настойка, субстанция-жидкость, ОП030524 <i>Convallaria majalis tincture, liquid, 030524</i>	0,01095 (1,47%)	Биологическая активность не обнаружена <i>Biological activity not detected</i>
Ландыша настойка, субстанция-жидкость, 050423 <i>Convallaria majalis tincture, liquid, 050423</i>	0,01621 (0,64%)	Испытание не проводили <i>Not performed</i>
Зеленина капли, 030823 <i>Zelenin drops, 030823</i>	0,00365 (3,01%)	Испытание не проводили <i>Not performed</i>
Зеленина капли, 050623 <i>Zelenin drops, 050623</i>	0,00393 (0,32%)	Испытание не проводили <i>Not performed</i>
Зеленина капли, 030422 <i>Zelenin drops, 030422</i>	0,00509 (0,19%)	Испытание не проводили <i>Not performed</i>
Зеленина капли, 050623 <i>Zelenin drops, 050623</i>	0,00397 (0,32%)	Биологическая активность не обнаружена <i>Biological activity not detected</i>
Зеленина капли, 010524 <i>Zelenin drops, 010524</i>	0,00662 (2,96%)	Испытание не проводили <i>Not performed</i>
Зеленина капли, 010423 <i>Zelenin drops, 010423</i>	0,00554 (2,02%)	4,3
Зеленина капли, 060624 <i>Zelenin drops, 060624</i>	0,00368 (3,05%)	Испытание не проводили <i>Not performed</i>
Зеленина капли, 30823 <i>Zelenin drops, 30823</i>	0,00657 (0,44%)	Биологическая активность не обнаружена <i>Biological activity not detected</i>
Зеленина капли, 10323 <i>Zelenin drops, 10323</i>	0,00695 (0,31%)	Испытание не проводили <i>Not performed</i>
Зеленина капли, 20823 <i>Zelenin drops, 20823</i>	0,01166 (0,46%)	4,1
Зеленина капли, 010622 <i>Zelenin drops, 010622</i>	0,00652 (2,08%)	Биологическая активность не обнаружена <i>Biological activity not detected</i>
Зеленина капли, 10124 <i>Zelenin drops, 10124</i>	0,00491 (3,39%)	Испытание не проводили <i>Not performed</i>

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

и характеризующего эффективность препаратов ландыша с помощью разработанной ранее методики ВЭЖХ [9] (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой вариабельности и низкой чувствительности биологического метода определения: в пяти образцах биологическая активность не была установлена, в то время как методом ВЭЖХ был обнаружен конваллятоксин в концентрации от 0,004 (RSD=0,32%) до 0,011 мг/мл (RSD=2%). Была проведена статистическая проверка наличия корреляции между результатами определения содержания конваллятоксина методом ВЭЖХ и данных по биологической активности (в ЛЕД) в препаратах ландыша (табл. 4). Полученный коэффициент ранговой корреляции Спирмена (0,62) указывает на наличие средней и заметной связи между методами, однако, поскольку данный коэффициент ниже критического значения 0,68 ($n=9$; $p=0,05$)¹², статистическая значимость этой корреляции не достигается [10]. Неоднозначность корреляции между биологическими и физико-химическими методами может быть связана с тем, что биологический метод определения не может быть валидирован, отличается низкой чувствительностью, большой вариабельностью получаемых результатов [11, 12].

Поскольку для количественного определения суммы СГ используют также спектрофотометрический метод, был проведен корреляционный анализ между результатами,

полученными физико-химическими методами, включенными в ряд нормативных документов: ВЭЖХ (результаты получены в текущей работе) и спектрофотометрии (результаты опубликованы ранее в работе [9]) (табл. 5). Коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,89, что указывает на наличие высокой степени корреляции между рассматриваемыми методами. Значение вышеуказанного коэффициента превышает критическое значение 0,78 ($n=7$; $p=0,05$), что свидетельствует о статистической значимости выявленной корреляции и возможности использования разработанной ВЭЖХ-методики в качестве адекватного метода количественного определения сердечных гликозидов в препаратах ландыша по маркеру, отвечающему за фармакологическое действие препаратов.

На основании данных, полученных в настоящем исследовании и в работе [9], были рассчитаны средние значения содержания конваллятоксина, определенные методом ВЭЖХ, в препаратах ландыша: стандартный образец экстракта ландыша 0,14578 мг/мл (0,14408–0,14736 мг/мл); ландыша настойка, субстанция-жидкость: 0,01397 мг/мл (0,01083–0,01824 мг/мл); Зеленина капли 0,00630 мг/мл (0,00368–0,01280 мг/мл).

Накопленная информация позволяет рекомендовать нормы содержания конваллятоксина в исследуемых объектах: ландыша настойка, субстанция-жидкость 0,01–0,02 мг/мл; Зеленина капли – 0,004–0,008 мг/мл. Рекомендуемые

Таблица 4. Таблица ранговой корреляции Спирмена данных по содержанию сердечных гликозидов, полученных разными методами

Table 4. Spearman's rank correlation between cardiac glycosides contents obtained by various methods

№ образца Sample No.	Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Содержание конваллятоксина, мг/мл Convallatoxin content (high-performance liquid chromatography), mg/mL	Ранг А Rank A	Биологический метод. Биологическая активность, ЛЕД/мл Biological activity, frog unit/mL	Ранг В Rank B	d (разница рангов) Rank difference	d ² (квадрат разностей рангов) Squared rank difference
1	0,14736	8	53,3	9	-1	1
2	0,01604	9	7,2	8	-1	1
3	0,01083	5	0	3	2	4
4	0,01095	6	0	3	3	9
5	0,00397	1	0	3	-2	4
6	0,00554	2	4,3	7	-5	25
7	0,00657	4	0	3	1	1
8	0,01166	7	4,1	6	1	1
9	0,00652	3	0	3	0	0
Σ Total		45		45	0	46

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

¹² n – количество экспериментов, p – доверительная вероятность.

Таблица 5. Таблица ранговой корреляции Спирмена данных по содержанию конваллятоксина, полученных методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрии

Table 5. Spearman's rank correlation between convallatoxin contents obtained by HPLC and spectrophotometry

№ образца <i>Sample No.</i>	Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Содержание конваллятоксина, мг/мл <i>Convallatoxin content (high-performance liquid chromatography), mg/mL</i>	Ранг А <i>Rank A</i>	Метод спектрофотометрии. Содержание суммы СГ в пересчете на конваллятоксин, мг/мл <i>Spectrophotometry Convallatoxin content, mg/mL</i>	Ранг В <i>Rank B</i>	<i>d</i> (разница рангов) <i>Rank difference</i>	<i>d</i> ² (квадрат разностей рангов) <i>Squared rank difference</i>
1	0,00413	1	0,03256	1	0	0
2	0,00490	2	0,03506	2	0	0
3	0,01123	5	0,06868	6	-1	1
4	0,01028	4	0,04063	5	-1	1
5	0,01138	6	0,04019	4	2	4
6	0,01280	7	0,06910	7	0	0
7	0,00593	3	0,03994	3	0	0
Σ Total		28		28	0	6

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

нормы были предложены на основании данных, полученных на образцах препаратов, которые были изготовлены по утвержденным промышленным регламентам и находятся на фармацевтическом рынке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана высокая степень корреляции данных, полученных методами ВЭЖХ и спектрофотометрии для качественной и количественной оценки препаратов, содержащих сердечные гликозиды ландыша. Статистически достоверную корреляцию между методом ВЭЖХ и биологическим

методом установить не удалось из-за высокой вариабельности результатов биологического метода.

В рамках реализации концепции 3R предложено включить метод ВЭЖХ для идентификации и количественного определения конваллятоксина в фармакопейную статью «Ландыша настойка» и в нормативную документацию на лекарственный препарат «Зеленина капли» с рекомендуемыми нормами содержания конваллятоксина: 0,01–0,02 и 0,004–0,008 мг/мл соответственно взамен биологического метода с использованием лягушек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stansbury J, Saunders P, Winston D, Zampieron ER. The use of *Convallaria* and *Crataegus* in the treatment of cardiac dysfunction. *J Restor Med*. 2012;1(1):107–11. <https://doi.org/10.14200/jrm.2012.1.1012>
- Ivanović S, Simić K, Lekić S, et al. Plant metabolomics as a tool for detecting adulterants in edible plant: A case study of *Allium ursinum*. *Metabolites*. 2022;12(9):849. <https://doi.org/10.3390/metabo12090849>
- Быков ЕВ, Вихарева ЕВ. Фармакопейные методы анализа сердечных гликозидов в растительном сырье и лекарственных препаратах (обзор). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2023;26(7):5–11. Вukov EV, Vikhareva EV. Pharmacopoeial methods for the analysis of cardiac glycosides in plant raw materials and medicines (review). *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2023;26(7):5–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2023-07-01>
- Орынбекова СО, Келеке АС, Сакипова ЗБ и др. Сравнительная оценка методик идентификации сердечных гликозидов в лекарственном растительном сырье. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2019;(2):396–9. Orynbeikova SO, Keleke AS, Saki-pova ZB, et al. Comparative evaluation of the identification methods of cardiac glycosides in herbal drugs. *Vestnik KazNMU*. 2019;(2):396–9 (In Russ.).
- Гуревич МА, Гаврилин АА. Сердечные гликозиды в современной клинической практике. *Альманах клинической медицины*. 2014;(35):101–5. Gurevich MA, Gavrilin AA. Cardiac glycosides in up to-date clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;(35):101–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-35-101-105>
- Дукельская НК, Гармашова ИВ, Давыдова МВ. Сравнительный анализ препаратов сердечных гликозидов, используемых в современной фармакотерапии. *Известия Российской военной медицинской академии*. 2020;39(S3–4):82–5. Dukelskaya NK, Garmashova IV, Davydova MV. Comparative analysis of the products of cardiac glycosides used in modern pharmacotherapy. *Russian Military Medical Academy Report*. 2020;39(S3–4):82–5 (In Russ.). EDN: [SNCYHH](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-35-101-105)
- Доронина ДА. Перспективы изучения биологически активных веществ ландыша майского *Convallaria majalis* L.

- В кн.: *От биохимии растений к биохимии человека: Международная научная конференция*. М.; 2022. С. 281–8. Doronina DA. Prospects for the study of biologically active substances of lily of the valley *Convallaria majalis* L. In: *From plant biochemistry to human biochemistry: International scientific conference*. Moscow; 2022. P. 281–8 (In Russ.). https://doi.org/10.52101/9785870191041_281
8. Witkowska A, Gryn-Rynko A, Syrkiewicz P, et al. Characterizations of white mulberry, sea-buckthorn, garlic, lily of the valley, motherwort, and hawthorn as potential candidates for managing cardiovascular disease. *In vitro and ex vivo* animal studies. *Nutrients*. 2024;16(9):1313. <https://doi.org/10.3390/nu16091313>
 9. Голомазова ТА, Антонова НП, Семенова НЕ и др. Разработка и валидация методики определения конваллятоксина в лекарственных препаратах, содержащих сердечные гликозиды ландыша. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(5):580–9. Golomazova TA, Antonova NP, Semenova NE, et al. Development and validation of an analytical procedure for determining convallatoxin in medicinal products containing cardiac glycosides of lily of the valley. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(5):580–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-580-589>
 10. Баврина АП, Борисов ИБ. Современные правила применения корреляционного анализа. *Медицинский альманах*. 2021;(3):70–9. Bavrina AP, Borisov IB. Modern rules for applying correlation analysis. *Medical Almanac*. 2021;(3):70–9 (In Russ.). EDN: [TPSSIX](https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-5-580-589)
 11. Гайдерова ЛА, Алпатова НА, Головинская ОВ и др. Реализация концепции 3Rs при контроле качества биологических препаратов: современное состояние и перспективы (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):229–39. Gaiderova LA, Alpatova NA, Golovinskaya OV, et al. Implementation of the 3Rs Concept in quality control of biologicals: Status and prospects (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):229–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-229-240>
 12. Akkermans A, Chapsal JM, Coccia EM, et al. Animal testing for vaccines. Implementing replacement, reduction and refinement: Challenges and priorities. *Biologicals*. 2020;68:92–107. <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2020.07.010>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Т.А. Голомазова — выполнение экспериментальной части исследований, написание исходного текста рукописи; Н.П. Антонова — консультация по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ, редактирование и переработка текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Н.Е. Семенова — обобщение результатов исследования и их интерпретация; Е.П. Шефер — критический пересмотр содержания текста рукописи; С.С. Прохвятилова — сбор, анализ и обобщение данных литературы; В.Л. Багирова — планирование эксперимента и постановка задач исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Tatyana A. Golomazova performed the experiments and drafted the manuscript. Natalia P. Antonova advised the researchers at certain experimental stages, edited and restructured the manuscript and approved the final version for publication. Natalia E. Semenova generalized and interpreted the study results. Elena P. Shefer critically revised the manuscript. Svetlana S. Prokhvatilova collected, analyzed and generalized literature data. Valeria L. Bagirova planned the experiment, formulated study objectives and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Голомазова Татьяна Александровна / Tatyana A. Golomazova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9917-9367>

Антонова Наталья Петровна, канд. биол. наук / Natalia P. Antonova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7818-5303>

Семенова Наталья Евгеньевна / Natalia E. Semenova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6787-0647>

Шефер Елена Павловна, канд. фарм. наук / Elena P. Shefer, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8389-4799>

Прохвятилова Светлана Степановна, канд. фарм. наук / Svetlana S. Prokhvatilova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3278-1994>

Багирова Валерия Леонидовна, д-р фарм. наук, профессор / Valeria L. Bagirova, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-6158>

Статья поступила 20.10.2025

После доработки 18.12.2025





Принята к печати 11.02.2026

Received October 20, 2025

Revised December 18, 2025

Accepted February 11, 2026



О.А. Матвеева 
Е.Л. Ковалева 
А.П. Карпушина 
В.В. Аكوпова 

Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств бисопролола

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

✉ Матвеева Оксана Анатольевна; matveeva@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Одной из основных групп лекарственных препаратов для терапии сердечно-сосудистых заболеваний являются β -блокаторы, в частности бисопролола фумарат, характеризующийся высокой селективностью к β -рецепторам первого типа. В Государственную фармакопею Российской Федерации XV изд. (ГФ РФ) включена фармакопейная статья (ФС) на фармацевтическую субстанцию бисопролола фумарата, однако ФС на лекарственный препарат отсутствует. Зарубежные фармакопеи устанавливают разные требования к контролю качества лекарственных средств бисопролола фумарата. В связи с этим представляется целесообразным систематизировать информацию по национальным и зарубежным фармакопейным требованиям к лекарственным препаратам и фармацевтическим субстанциям бисопролола фумарата.

ЦЕЛЬ. Систематизация требований к качеству лекарственных средств для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций на препарат бисопролола фумарата в лекарственной форме «таблетки» и фармацевтическую субстанцию бисопролола фумарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализа. Проведено исследование требований ГФ РФ XV изд. и монографий следующих фармакопей: Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), США (USP), Китайской Народной Республики (ChP), Японской (JP), Республики Корея (KP) и Индийской (IP) к качеству лекарственных средств бисопролола фумарата и материалов регистрационных досье.

РЕЗУЛЬТАТЫ. ГФ РФ и зарубежные фармакопеи Ph. Eur., USP, IP, ChP, JP и KP содержат ФС и монографии на фармацевтическую субстанцию бисопролола фумарата. На препарат бисопролола в лекарственной форме «таблетки» отсутствуют национальные стандарты качества, монографии на данную лекарственную форму включены в BP, USP, ChP и JP. Проведен сравнительный анализ ФС ГФ РФ и монографий зарубежных фармакопей. ФС «Бисопролола фумарат» ГФ РФ XV изд. в целом гармонизирована с требованиями Ph. Eur., однако имеются различия в части подтверждения подлинности действующего вещества и необходимости контроля фумаровой кислоты. Изучены материалы регистрационных досье на фармацевтические субстанции и препараты бисопролола фумарата. Обоснована необходимость «гибкого подхода» к контролю органических примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах, проведению испытания на растворение, возможность использования альтернативных комбинаций методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и тонкослойной хроматографии либо ВЭЖХ и спектрофотометрии для препарата.





ВЫВОДЫ. В результате проведенного исследования обоснован выбор показателей качества и методов анализа для идентификации, испытания на растворение для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций на препараты бисопролола фумарата в лекарственной форме «таблетки». Установлены примеси, относящиеся к технологическим примесям синтеза фармацевтической субстанции и продуктам деградации, что также может быть использовано для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций. Обоснована необходимость оценки и контроля возможности образования генотоксичных примесей при получении фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: бисопролола фумарат; фармацевтические субстанции; таблетки; примеси; методы анализа; фармакопейные требования

Для цитирования: Матвеева О.А., Ковалева Е.Л., Карпушина А.П., Аكوпова В.В. Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств бисопролола. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):37–45. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-37-45>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Е.Л. Ковалева – член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 года. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oksana A. Matveeva 
Elena L. Kovaleva 
Anastasia P. Karpushina 
Violetta V. Akopova 

Comparative Analysis of Compendial Requirements for the Quality of Bisoprolol Products

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

✉ Oksana A. Matveeva; matveeva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Beta-blockers are one of the major groups of medicines used to treat cardiovascular diseases. Bisoprolol fumarate is of particular interest as it shows high selectivity towards beta-1 receptors. A monograph on bisoprolol fumarate drug substance was included in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Edition XV (SP RF); however, there is no monograph on the medicinal product. Thus, it seems advisable to systematize the data on Russian and other national compendial requirements for bisoprolol fumarate medicinal product and drug substance.

AIM. This study aimed to systematize quality requirements for drug substances in order to develop the guidelines on specification drafting for bisoprolol fumarate drug substance and bisoprolol fumarate tablets.

MATERIALS AND METHODS. The study used a comparative analysis and a content analysis. The study object included the monographs of SP RF, European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), British Pharmacopoeia (BP), United State Pharmacopoeia (USP), Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China (ChP), Japanese Pharmacopoeia (JP), Korean Pharmacopoeia (KP), and Indian Pharmacopoeia (IP) for the quality of bisoprolol fumarate drug substance.

RESULTS. Monographs for bisoprolol fumarate drug substance were included in SP RF, Ph. Eur., USP, IP, ChP, JP, and KP. There was no quality specification for bisoprolol fumarate tablets in SP RF; however, the monographs for this dosage form were included in BP, USP, ChP, and JP. The monograph Bisoprolol fumarate (SP RF) was compared to other pharmacopoeias; it is generally harmonized with Ph. Eur.; however, the monographs differed with regard to authentication of the active substance and the need to control fumaric acid content. Registration dossiers were analyzed for bisoprolol fumarate drug substances and tablets. It was concluded that combinations of high-performance liquid chromatography-thin-layer chromatography or high-performance liquid chromatography-spectrophotometry can be used to assess the quality of bisoprolol fumarate and identify the active substance.

CONCLUSIONS. The performed study has justified the choice of quality parameters and analytical methods used to develop the guidelines on preparing specifications for bisoprolol fumarate tablets. The identified impurities can be described as process-related impurities resulting from the synthesis of the drug substance or degradation impurities; this is also applicable for the guidelines on specification drafting.

Keywords: bisoprolol fumarate; drug substance; tablets; impurities; methods of analysis; compendial requirements

For citation: Matveeva O.A., Kovaleva E.L., Karpushina A.P., Akopova V.V. Comparative analysis of compendial requirements for the quality of bisoprolol products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):37–45. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-37-45>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Elena L. Kovaleva 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

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти в мире (17,9 млн человек ежегодно)¹. Лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС); так, например, в России доля ежегодной смертности от ИБС среди всех ССЗ составляет 27% [1].

Одной из основных групп лекарственных препаратов для терапии ССЗ являются β-блокаторы. Это обусловлено доказанной эффективностью препаратов данной группы при лечении артериальной гипертензии, разных форм ИБС, в том числе инфаркта миокарда в остром периоде, хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца (суправентрикулярной тахикардии, экстрасистолии, тахисистолической формы фибрилляции предсердий), гипертрофической кардиомиопатии [1].

Бисопролола фумарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения², характеризуется более высокой селективностью к β-рецепторам первого типа по сравнению с другими препаратами данного класса и является препаратом длительного действия с периодом полувыведения 10–12 ч, что обуславливает возможность его назначения один раз в сутки [2].

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации включено 12 фармацевтических субстанций бисопролола фумарата, в том числе одна субстанция отечественного производства; зарегистрировано 57 лекарственных препаратов, из них 45 монопрепаратов, содержащих только бисопролола фумарат в качестве действующего вещества в лекарственной форме «таблетки,

покрытые пленочной оболочкой» в дозировках 2,5, 5 и 10 мг³.

В Государственную фармакопею Российской Федерации XV изд. (ГФ РФ XV) включена фармакопейная статья (ФС) на фармацевтическую субстанцию бисопролола фумарата, однако ФС на лекарственный препарат отсутствует⁴. В связи с этим представляется актуальным проведение сравнительного анализа монографий зарубежных фармакопей на лекарственные препараты бисопролола фумарата для обобщения требований к их качеству. Поскольку стандарты качества на лекарственные препараты основаны на требованиях к фармацевтическим субстанциям, из которых препараты получены, анализ монографий зарубежных фармакопей на фармацевтические субстанции бисопролола фумарата также представляется необходимым.

Цель работы – систематизация требований к качеству лекарственных средств для подготовки рекомендаций по составлению спецификаций на препарат бисопролола фумарата в лекарственной форме «таблетки» и фармацевтическую субстанцию бисопролола фумарат.

Задачи исследования:

- провести сравнительный анализ фармакопейных требований ГФ РФ и зарубежных фармакопей, а также материалов регистрационного досье к качеству фармацевтической субстанции бисопролола фумарата и лекарственных препаратов бисопролола фумарата;
- установить технологические примеси синтеза фармацевтической субстанции бисопролола фумарата и продукты деструкции;
- обосновать рекомендации к спецификации на препарат бисопролола фумарата в лекарственной форме «таблетки».

¹ https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

² Распоряжение Правительства Российской Федерации от 18.12.2025 № 3867-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁴ ФС.2.1.0071 Бисопролола фумарат. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализа. Проведено исследование требований ГФ РФ XV и монографий следующих фармакопей: Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), США (USP), Китайской Народной Республики (ChP), Японской (JP), Республики Корея (KP) и Индийской (IP)⁵ к качеству лекарственных средств бисопролола fumarата, а также материалов регистрационных досье на фармацевтические субстанции и препараты бисопролола.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции бисопролола fumarата

С целью гармонизации требований с Ph. Eur. в ГФ РФ XV включена пересмотренная ФС.2.1.0071 Бисопролола fumarат (взамен ФС.2.1.0071.18 Бисопролола fumarат), в которой ужесточены пределы содержания основного вещества в субстанции «не менее 99,0% и не более 101,0%» (вместо «не менее 98,0% и не более 102,0%») и дополнительно предусмотрены контроль и нормирование трех идентифицированных примесей (А, Г и Е) с внесением соответствующих изменений в методику испытания.

Бисопролола fumarат ((2RS)-3-[(пропан-2-ил)амино]-1-[4-({2-[(пропан-2-ил)окси]этокси)метил}фенокси)пропан-2-ола (2E)-бут-2-ендиоат (2:1)) представляет собой белые кристаллы (JP) или белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха (ChP), который очень легко растворим в воде и метаноле, легко растворим в этаноле (99,5%) и уксусной кислоте (100%) (JP, KP). Бисопролол относится к I классу биофармацевтической системы классификации (обладает высокой растворимостью и высокой проницаемостью) [3], фармацевтическая субстанция является гигроскопичной и проявляет полиморфизм. Известны три различные кристаллические формы бисопролола fumarата: две полиморфные безводные формы (формы I и II) и гидратная форма [4]. Кристаллические формы были изучены с привлечением физико-химических методов анализа (инфракрасной Фурье-спектроскопии (ИК-спектроскопия), рентгеновской порошковой дифракции, динамической

сорбции паров), термоаналитическими методами (термогравиметрия и дифференциальная сканирующая калориметрия), также были исследованы термодинамическая стабильность и растворимость [4].

По результатам проведенных исследований были обнаружены значительные различия между физико-химическими свойствами различных кристаллических форм (температура плавления, термодинамическая стабильность, поведение при повышенной влажности). В связи с высокими диффузионными свойствами молекулы и способностью быстро распределяться по всему объему растворителя отсутствует необходимость включения в спецификацию на фармацевтическую субстанцию бисопролола fumarата контроля полиморфизма кристаллов. Все три указанные кристаллические формы могут быть пригодны для разработки лекарственного препарата с предсказуемой и четко определенной биодоступностью и физико-химическими характеристиками, поскольку обнаруженные различия не влияют на безопасность, эффективность или функциональность лекарственного препарата [4].

Во всех фармакопеях для подтверждения подлинности используется метод ИК-спектроскопии, в Ph. Eur. это единственный метод идентификации (табл. 1). В качестве второго метода идентификации в ГФ РФ, ChP и JP приводится спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра (СФ), а в USP, KP и IP – высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). В отличие от других фармакопей в ChP для идентификации помимо методов ИК и СФ включена качественная реакция с раствором калия перманганата (выпадение коричневатого осадка в результате окисления боковых углеводородных цепей в молекуле бисопролола) (табл. 1).

Только в ChP регламентируется контроль кислотности и прозрачности раствора фармацевтической субстанции, согласно ГФ РФ⁶ и Ph. Eur.⁷ эти показатели не являются обязательными для субстанций, предназначенных для производства лекарственной формы «таблетки». В ГФ РФ, ChP, JP и KP контролируется температура плавления фармацевтической субстанции (норма «от 101 до 105 °С», в ChP – «от 101 до 104 °С»).

⁵ Bisoprolol fumarate. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg: EDQM; 2025. United States Pharmacopoeia. USP–NF. Rockville, MD; 2025. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. V. IV. Beijing; 2020. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. Tokyo; 2021. Korean Pharmacopoeia. 12th ed. Seoul; 2024. Indian Pharmacopoeia. IX ed. New Delhi; 2022.

Bisoprolol fumarate tablets. United States Pharmacopoeia. USP–NF. Rockville, MD; 2025. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. English version. Tokyo; 2021. Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China. V. IV. Beijing; 2020. British Pharmacopoeia. London; 2025.

⁶ ОФС.1.1.0006.23 Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁷ European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg: EDQM; 2025.

Таблица 1. Требования фармакопей по показателям «Идентификация» и «Удельное вращение» к фармацевтической субстанции бисопролола фумарата**Table 1.** Requirements of a number of pharmacopoeias for Identification and Specific rotation of bisoprolol fumarate drug substance

Показатель <i>Parameter</i>	Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>						
	ГФ РФ <i>SP RF</i>	Ph. Eur.	USP	ChP	JP	KP	IP
Идентификация <i>Identification</i>	ИК-спектроскопия; спектрофотометрия <i>Infrared spectroscopy; spectrophotometry</i>	ИК-спектроскопия <i>Infrared spectroscopy</i>	ИК-спектроскопия; ВЭЖХ <i>Infrared spectroscopy; HPLC</i>	ИК-спектроскопия; спектрофотометрия; качественная реакция <i>Infrared spectroscopy; spectrophotometry; identification test</i>	ИК-спектроскопия; спектрофотометрия <i>Infrared spectroscopy; spectrophotometry</i>	ИК-спектроскопия; ВЭЖХ <i>Infrared spectroscopy; high-performance liquid chromatography</i>	ИК-спектроскопия; ВЭЖХ <i>Infrared spectroscopy; high-performance liquid chromatography</i>
Удельное вращение / угол вращения <i>Specific rotation / Optical rotation</i>	от -2 до +2 -2 to +2	-	от -2 до +2 -2 to +2	-	-	от -0,2 до +0,2 -0.2 to +0.2	от -2 до +2 -2 to +2

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации, XV изд., 2023; Ph. Eur. – European Pharmacopoeia, 11.8 ed., 2024; USP – United States Pharmacopoeia, USP-NF, 2023; ChP – Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China, V. IV, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; KP – Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2024; IP – Indian Pharmacopoeia, IX ed., 2022.

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография, «-» – определение не предусмотрено.

Note. SP RF, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XV ed., 2023;

HPLC, high-performance liquid chromatography; -, test not applicable.

Бисопролола фумарат представляет собой рацемическую смесь, содержащую R и S энантиомеры [5], и не обладает оптической активностью, при этом в ГФ РФ, USP, KP и IP предусмотрен контроль удельного оптического вращения / угла вращения. Во всех монографиях в качестве растворителя для приготовления испытуемого раствора используется метанол, нормы отличаются только в KP (табл. 1). В монографии JP информация о том, что субстанция не имеет оптической активности, приведена только в разделе «Описание».

Для контроля содержания родственных примесей бисопролола во всех рассмотренных фармакопеях используется метод ВЭЖХ, однако профиль примесей различается как качественно, так и количественно.

Методика анализа и требования к содержанию родственных примесей в ГФ РФ полностью гармонизированы с Ph. Eur. и включают определение следующих примесей бисопролола фумарата:

- примесь А ((2RS)-1-[4-(гидроксиметил)фенокси]-3-[(пропан-2-ил)амино]пропан-2-ол) – не более 0,3%;
- примесь Е ((EZ)-N-(пропан-2-ил)-3-[4-({2-[(пропан-2-ил)окси]этокси)метил]фенокси]проп-2-ен-1-амин) – не более 0,2%;

- примесь G: ((2RS)-1-[4-[(2-изопропоксиэтокси)метокси]метил]фенокси)-3-изопропиламинопропан-2-ол) – не более 0,3%;
- неспецифицированная примесь – не более 0,1%;
- сумма всех примесей – не более 0,5%.

В монографии Ph. Eur. приведена информация о возможных примесях бисопролола фумарата (A, B, C, D, E, F, G, K, L, N, Q, R, S, T, U), при этом только три из них отнесены к специфицируемым (A, E, G). Примеси A, L и D образуются в результате кислотного гидролиза [6, 7]; щелочной гидролиз приводит к образованию примесей A, L, Q, G и K, окислительная и термическая деградация – примесей A, L и K, фотодеградация – примесей A, L, G и K [7]. Согласно данным регистрационных досье фармацевтических субстанций бисопролола фумарата, включенных в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации, примеси E и G образуются в процессе синтеза, примесь A может образовываться как в процессе синтеза, так и в процессе хранения субстанции.

В USP, ChP, JP, KP и IP отсутствует требование по идентификации примесей, монографиями ChP и JP предусмотрен контроль содержания любой примеси и суммы всех примесей на уровне «не более 0,5%» и «не более 1,0%» соответственно, тогда как в USP, KP и IP установлен предел

только суммы всех примесей – «не более 0,5%» (табл. 2). Такое содержание примесей не соответствует требованиям ГФ РФ⁸, руководству ICH Q3A⁹ и требованиям ЕАЭС¹⁰, согласно которым примеси более 0,1% должны быть идентифицированы, поскольку максимальная суточная доза бисопролола 20 мг и препарат применяется длительно.

Потенциально генотоксичными примесями бисопролола фумарата являются 4-гидроксибензальдегид [8] и N-нитрозо-бисопролол (N-(2-гидрокси-3-(4-(гидроксиметил)феноксипропил)-N-изопропилнитрозамид)¹¹, которые относятся к технологическим примесям субстанции [8]. Так, 4-гидроксибензальдегид является исходным материалом для получения фармацевтической субстанции, а N-нитрозо-бисопролол может образовываться в процессе ее синтеза, например в случае использования диметилформамида в качестве растворителя [5]. Максимально допустимое количество примеси N-нитрозо-бисопролола составляет 1500 нг/сут¹².

ГФ РФ, USP, КР, IP контролируют содержание фумаровой кислоты в пределах «от 14,8 до 15,4%»

методом потенциометрического титрования, в Ph. Eur., ChP и JP такой контроль не предусмотрен.

Контроль остаточного содержания влаги в фармацевтической субстанции осуществляется методом К. Фишера (показатель «Вода») в ГФ РФ, Ph. Eur., USP, IP или определением потери в массе при высушивании в ChP, КР и JP. В ChP заявлена норма «не более 0,3%», в других фармакопеях – «не более 0,5%».

Количественное определение бисопролола фумарата проводят методами потенциометрического титрования 0,1 М раствором хлорной кислоты (ГФ РФ, Ph. Eur., ChP, JP), или ВЭЖХ (USP, КР, IP). Для метода ВЭЖХ установлены единые нормы («не менее 97,5% и не более 102,0%»), тогда как в случае титриметрического анализа приведены различные требования. Так, в ГФ РФ и Ph. Eur. для содержания, определенного методом титриметрии, заявлены нормы «не менее 99,0% и не более 101,0%», в JP – «не менее 98,5% и не более 101,0%», наименее жесткие требования приведены в ChP – «не менее 97,5% и не более 102,0%» (такой диапазон обычно соответствует нормированию в методе ВЭЖХ).

Таблица 2. Контроль родственных примесей в фармацевтической субстанции бисопролола фумарата в фармакопеях

Table 2. Control of related impurities in bisoprolol fumarate drug substance for a number of pharmacopeias

Примеси <i>Impurities</i>	Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>						
	ГФ РФ <i>SP RF</i>	Ph. Eur.	USP	ChP	JP	КР	IP
Специфицированные <i>Specified</i>	A	≤0,3%	–	–	–	–	–
	E	≤0,2%	–	–	–	–	–
	G	≤0,5%	–	–	–	–	–
Неспецифицированная / любая другая <i>Unspecified / Any other</i>		≤0,1%	–	≤0,5%	≤0,5%	–	–
Сумма <i>Total</i>		≤0,5%	≤0,5%	≤1,0%	≤1,0%	≤0,5%	≤0,5%

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации, XV изд., 2023; Ph. Eur. – European Pharmacopoeia, 11.8 ed., 2024; USP – United States Pharmacopoeia, USP–NF, 2023; ChP – Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China, V. IV, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; КР – Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2024; IP – Indian Pharmacopoeia, IX ed., 2022; «–» – определение не предусмотрено.

Note. SP RF, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XV ed., 2023; –, test not applicable.

⁸ ОФС.1.1.0006.23 Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁹ ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. CPMP/ICH/2737/99.

¹⁰ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

¹¹ Acceptable intakes (AIs) established for N-nitrosamines. Appendix 1 to Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No. 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products. EMA/42261/2025/Rev. 11. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-1-acceptable-intakes-established-n-nitrosamines_en.xlsx

¹² Там же.

Фармакопейные требования к качеству лекарственного препарата бисопролола фумарата

Для идентификации бисопролола фумарата в лекарственном препарате «таблетки» используются различные методы и их комбинации. Так, в USP и JP предусмотрено использование только одного метода – тонкослойной хроматографии (ТСХ) и спектрофотометрии (СФ) соответственно; в ВР приведено два метода для идентификации действующего вещества: ТСХ и ВЭЖХ (в рамках количественного определения), в ChP три: СФ, ВЭЖХ (в рамках количественного определения) и качественная реакция с калия перманганатом (аналогичная реакция включена для фармацевтической субстанции).

Для определения количества действующего вещества бисопролола, которое высвобождается в среду растворения, во всех фармакопеях предложен метод ВЭЖХ. Условия проведения испытания по показателю «Растворение» и нормы по высвобождению бисопролола имеют существенные различия (табл. 3).

В USP предусмотрены три возможных методики испытания по показателю «Растворение», которые различаются условиями выполнения: средой растворения, ее объемом, значением pH

(от 1,2 и в диапазоне 6,0–7,0), а также используемыми аппаратами (табл. 3). Для всех испытаний указана единая норма «не менее 80% от заявленного количества через 20 мин». В 2025 г. с целью контроля лекарственных препаратов, одобренных Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), с различными условиями растворения и (или) допусками, отличными от существующих тестов на растворение, текст монографии был дополнен тестом 3.

ВР и ChP в качестве среды растворения указывают воду, а JP – смесь фосфатного буфера pH 6,8 и воды (1:1); отбор проб проводят через 30 мин (JP и ChP) или 45 мин (ВР) после начала испытания. Скорость вращения лопастной мешалки в JP и ВР составляет 50 об./мин. В отличие от других фармакопей в ChP предусмотрено проведение испытания в «маленьком резервуаре» объемом 250 мл (метод 3 по ChP), приведены различные объемы среды растворения для дозировок 2,5 мг (100 мл воды) и 5 мг (200 мл воды), скорость вращения мешалки составляет 35 об./мин.

Установлено, что растворение таблеток бисопролола фумарата в воде, 0,1 М хлороводородной кислоте, буферных растворах с pH 4,75 и 7,2 происходит быстро и практически полностью в течение 20 мин

Таблица 3. Условия испытания по показателю «Растворение» для лекарственных препаратов бисопролола фумарата в зарубежных фармакопеях

Table 3. Test conditions for Dissolution parameter of bisoprolol fumarate medicinal products in the foreign pharmacopoeias

Условия испытания <i>Test conditions</i>	Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>					
	USP			ВР	JP	ChP
	Тест 1 <i>Test 1</i>	Тест 2 <i>Test 2</i>	Тест 3 <i>Test 3</i>			
Среда растворения и ее объем <i>Dissolution medium and its volume</i>	Вода 900 мл <i>Water, 900 mL</i>	0,5 М раствор NaCl 900 мл <i>0.5 M sodium chloride, 900 mL</i>	0,1 М раствор HCl 500 мл <i>0.1 M hydrochloric acid, 500 mL</i>	Вода 500 мл <i>Water, 500 mL</i>	Смесь фосфатного буфера pH 6,8 и воды (1:1) 900 мл <i>A mixture of phosphate buffer pH 6.8 and water (1:1), 900 mL</i>	Вода 100 мл (для дозировки 2,5 мг) или 200 мл (для дозировки 5 мг) <i>Water, 100 mL (for a 2.5 mg dosage) or 200 mL (for a 5 mg dosage)</i>
Аппарат и скорость его вращения <i>Apparatus and its rotation speed</i>	Лопастная мешалка 75 об./мин <i>Paddle apparatus, 75 rpm</i>	Лопастная мешалка 75 об./мин <i>Paddle apparatus, 75 rpm</i>	Вращающаяся корзинка 100 об./мин <i>Rotating basket, 100 rpm</i>	Лопастная мешалка 50 об./мин <i>Paddle apparatus, 50 rpm</i>	Лопастная мешалка 50 об./мин <i>Paddle apparatus, 50 rpm</i>	Маленький резервуар (метод 3 по ChP) 35 об./мин <i>Small vessel (ChP Method 3) 35 rpm</i>
Время проведения испытания <i>Test time</i>	20 мин <i>20 min</i>	20 мин <i>20 min</i>	20 мин <i>20 min</i>	45 мин <i>45 min</i>	30 мин <i>30 min</i>	30 мин <i>30 min</i>
Норма <i>Limits</i>	≥80%	≥80%	≥80%	≥75%	≥85%	≥80%

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. USP – United States Pharmacopoeia, USP-NF, 2023; ВР – British Pharmacopoeia, 2025; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; ChP – Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China, V. IV, 2020.

[3]. Таким образом, а также учитывая, что бисопролол относится к I классу по биофармацевтической системе классификации и имеет высокую биодоступность, которая не зависит от скорости растворения, производители лекарственных средств могут использовать различные условия проведения испытания по показателю «Растворение», но заявленные условия должны быть обоснованы и подтверждены данными по биоэквивалентности лекарственного препарата.

В USP не предусмотрено требование к определению родственных примесей. Контроль примесей в BP, ChP и JP установлен методом ВЭЖХ, при этом профиль примесей и пределы содержания единичных примесей в этих фармакопеях и их суммы различны.

Согласно BP контролируются примеси синтеза фармацевтической субстанции, технологические примеси лекарственного препарата и продукты деструкции:

- примесь K: 2-изопропоксиэтил-4-[[[(2RS)-2-гидрокси-3-(изопропиламино)пропил]окси]бензоат – не более 3%;
- примесь L: 4-[[[(2RS)-2-гидрокси-3-(изопропиламино)пропил]окси]бензальдегид – не более 1%;
- примесь 1: 4-[[2-(пропан-2-илокси)этокси]метил]фенол – не более 0,6%;
- примесь 2: *rac*-N-(пропан-2-ил)-N-{2-гидрокси-3-[(4-[[2-(пропан-2-илокси)этокси]метил]фенил)окси]пропил}формамид (bisoprolol N-aldehyde) – не более 0,5%;
- примесь G: (2RS)-1-[4-[[[(2-изопропоксиэтокси)метокси]метил]фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол – не более 0,5%;
- примесь A: (R,S)-1-(4-гидроксиметилфенокси)-3-изопропиламинопропан-2-ол – не более 0,3%;
- любая другая примесь – не более 0,2%;
- сумма примесей (кроме примеси K и L) – не более 3%.

В Ph. Eur. не предусмотрено определение и контроль примесей 1 и 2 в фармацевтической субстанции бисопролола фумарата, что связано с тем, что в Ph. Eur. приведена информация о родственных примесях, которые могут образовываться при определенном способе получения субстанции. Согласно материалам регистрационных досье на лекарственные средства производители фармацевтических субстанций при различных способах синтеза,

продукт характеризуется различным профилем примесей.

Примесь G является технологической примесью синтеза фармацевтической субстанции, остальные идентифицированные примеси K, L, A, 1 и 2 могут относиться как к продуктам деградации, так и к технологическим примесям бисопролола фумарата.

ChP контролирует только содержание любой (неидентифицированной) примеси и суммы примесей на уровне «не более 0,5%» и «не более 2,0%» соответственно. В JP нормируется содержание двух примесей (по относительным временам удерживания) – не более 1,0% каждая, любая другая примесь – не более 0,2%, а общее содержание примесей – не более 2,5%.

Согласно ГФ РФ¹³, руководству ICH Q3B¹⁴ и требованиям ЕАЭС¹⁵ предел идентификации родственных примесей для лекарственных препаратов бисопролола составляет «не более 0,2%» с учетом максимальной суточной дозы бисопролола 20 мг. Таким образом, в BP и JP установлены приемлемые требования к содержанию любой другой примеси в лекарственном препарате, а предел содержания единичных примесей «не более 0,5%», установленный в ChP, не соответствует указанным нормативным документам и недостаточен для обеспечения безопасности применения лекарственного препарата.

Метод определения содержания бисопролола фумарата в таблетках в USP, BP, ChP и JP – ВЭЖХ. Согласно всем фармакопеям определяется содержание солевой формы действующего вещества – бисопролола фумарата, что соответствует заявленной дозировке лекарственного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФС.2.1.0071 «Бисопролола фумарат» Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд. в целом гармонизирована с требованиями Европейской фармакопеи, однако имеются различия в части подтверждения подлинности действующего вещества и необходимости контроля фумаровой кислоты. При оценке качества фармацевтических субстанций бисопролола фумарата возможно сокращение числа испытаний, указанных в текущей редакции ФС, и использование только одного метода ИК-спектроскопии для идентификации, что соответствует требованиям Ph. Eur.

¹³ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁴ ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. CPMP/ICH/2738/99.

¹⁵ Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

Учитывая потенциальную токсичность примесей 4-гидроксibenзальдегида и N-нитрозобисопролола, которые могут образовываться в процессе производства фармацевтических субстанций бисопролола, производители лекарственных средств должны применять меры по контролю и ограничению возможности их присутствия в фармацевтических субстанциях с предоставлением соответствующих данных в регистрационном досье.

При оценке качества лекарственных препаратов бисопролола фумарата для идентификации действующего вещества возможно использование комбинации методов ВЭЖХ и ТСХ либо ВЭЖХ и СФ. Поскольку бисопролол имеет высокую

биодоступность, производители лекарственных средств могут рассматривать различные условия проведения испытания по показателю «Растворение» при разработке и подготовке спецификаций и нормативного документа по качеству на лекарственный препарат «Бисопролол, таблетки». Профиль контролируемых примесей в лекарственных препаратах бисопролола зависит от возможности их образования в условиях производства и хранения (обязательным является контроль продуктов деструкции), при этом максимальный уровень содержания неидентифицированных примесей, согласно требованиями ГФ РФ, ИСН и нормативно-правовых документов ЕАЭС, не должен превышать 0,2%.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лунева ЮВ, Поветкин СВ. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролол/периндоприл у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях реальной клинической практики. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2024;(3):25–32. Luneva YuV, Povetkin SV. Evaluation of the effectiveness of the fixed combination of bisoprolol/perindopril in patients with combined cardiovascular pathology in real clinical practice. *Atmosphere. Cardiology News*. 2024;(3):25–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2076-4189-2024-13233>
2. Гендлин ГЕ, Борисов СН, Мелехов АВ. Применение бисопролола в практике кардиолога. *Consilium Medicum*. 2010;12(10):67–71. Gendlin GE, Borisov SN, Melekhov AV. Use of bisoprolol in the practice of a cardiologist. *Consilium Medicum*. 2010;12(10):67–71 (In Russ.). EDN: [RCAQGX](https://doi.org/10.2298/JSC220204053L)
3. Charoo NA, Shamster A, Lian LY, et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: Bisoprolol fumarate. *J Pharm Sci*. 2014;103(2):378–91. <https://doi.org/10.1002/jps.23817>
4. Detrich A, Dömötör KJ, Katona MT, et al. Polymorphic forms of bisoprolol fumarate. *J Therm Anal Calorim*. 2019;135(6):3043–55. <https://doi.org/10.1007/s10973-018-7553-8>
5. Verma M, Pandey S, Gidwani B, et al. Bisoprolol fumarate: An exploration on its properties and analytical methods. *Pal Med Pharm J*. 2024;9(4):483–96. <https://doi.org/10.59049/2790-0231.1272>
6. Kasagić-Vujanović I, Stojanović BJ, Ivanović D. Monitoring of bisoprolol fumarate stability under different stress conditions. In: Badnjević A, ed. *CMBEBIH 2017. Proceedings of the International conference on medical and biological engineering in Bosnia and Herzegovina*. Singapore: Springer; 2017. P. 415–24. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4166-2_64
7. Todevska EL, Piponski M, Stefova M. Forced degradation studies and structural characterization of related substances of bisoprolol fumarate in finished drug product using LC–UV–MS/MS. *J Serb Chem Soc*. 2022;87(10):1185–202. <https://doi.org/10.2298/JSC220204053L>
8. Al-Khateeb LA, Abbas AEF, Elghobashy MR, et al. Dual-platform integration of HPTLC and firefly algorithm-optimized chemometrics with hammersley sequence sampling for simultaneous quantification of bisoprolol, amlodipine, and mutagenic impurity 4-hydroxybenzaldehyde. *BMC Chemistry*. 2025;19(1):237. <https://doi.org/10.1186/s13065-025-01598-9>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.А. Матвеева — систематизация и анализ нормативных требований, сбор данных литературы; Е.Л. Ковалева — идея, разработка концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.П. Карпушина — анализ и интерпретация данных монографий, составление табличного материала, написание текста рукописи; В.В. Акопова — анализ и интерпретация данных монографий, составление табличного материала, написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Oksana A. Matveeva systematized and analyzed regulatory requirements and collected reference data. Elena L. Kovaleva conceptualized and revised the manuscript, and approved the final version for publication. Anastasia P. Karpushina analyzed the monographs and interpreted the data, drafted the tables and the manuscript. Violetta V. Akopova analyzed the monographs and interpreted the data, drafted the tables and the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеева Оксана Анатольевна / Oksana A. Matveeva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук / Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Карпушина Анастасия Павловна / Anastasia P. Karpushina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0221-7120>

Акопова Виолетта Владимировна, канд. фарм. наук / Violetta V. Akopova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7464-721X>

Поступила 30.09.2025

После доработки 02.02.2026





Принята к публикации 11.02.2026

Received September 30, 2025

Revised February 2, 2026

Accepted February 11, 2026



А.И. Беланова 
Е.В. Ланкина 
А.А. Таранова  

Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств карведилола

*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*

✉ *Таранова Анастасия Александровна; taranova@expmed.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Карведилол – препарат, применяемый при лечении реноваскулярной артериальной гипертензии и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Фармакопейная статья на фармацевтическую субстанцию карведилола включена в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ), однако требования к качеству лекарственных препаратов на основе карведилола в ГФ РФ отсутствуют. Для разработки фармакопейной статьи на лекарственные препараты карведилола необходима систематизация действующих зарубежных и российских требований к лекарственным средствам на основе карведилола.

ЦЕЛЬ. Разработка подхода к контролю качества лекарственного препарата в лекарственной форме «таблетки» и фармацевтической субстанции карведилола.

ОБСУЖДЕНИЕ. По данным Государственного реестра лекарственных средств, в обращении на территории Российской Федерации находятся фармацевтические субстанции карведилола 7 производителей и зарегистрировано 18 препаратов карведилола в лекарственной форме «таблетки» (из них в ЕАЭС зарегистрировано 11). Фармацевтическая субстанция карведилола описана в ГФ РФ XV изд. и в ведущих зарубежных фармакопеях: Европейской фармакопее (Ph. Eur.), Британской фармакопее (BP), Американской фармакопее (USP), Индийской фармакопее (IP), Фармакопее Китайской Народной Республики (ChP), Японской фармакопее (JP), Корейской фармакопее (KP). Монография на лекарственную форму «таблетки карведилола» включена в ряд ведущих зарубежных фармакопей – BP, USP, IP, ChP, JP, в ChP также включена монография на лекарственную форму «капсулы». Проведен сравнительный анализ требований по ключевым показателям качества: «Идентификация», «Родственные примеси», «Количественное определение» для субстанции и для таблеток; дополнительно для таблеток – «Растворение». Показано, что подходы к нормированию примесей и испытанию «Растворение» существенно различаются между фармакопеями; базовыми для контроля примесей являются методики на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), базовым методом идентификации – ИК-спектроскопия.




ВЫВОДЫ. На основе сравнительного анализа фармакопейных документов предложен унифицированный подход к формированию требований к качеству лекарственных средств карведилола (субстанции и таблетки): выбор приоритетных показателей качества, обоснование аналитических методов (ИК-спектроскопия, ВЭЖХ, титриметрия/ВЭЖХ для количественного определения, растворение) и установление нормативных требований с учетом риск-ориентированного контроля примесей. Предложенный подход может быть использован при экспертизе материалов регистрационного досье и подготовке проекта фармакопейной статьи на таблетки карведилола для ГФ РФ.

Ключевые слова: карведилол; фармакопейные требования; качество лекарственных средств; примеси; фармацевтическая субстанция; таблетки; фармакопей; показатели качества

Для цитирования: Беланова А.И., Ланкина Е.В., Таранова А.А. Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств карведилола. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):46–56. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-46-56>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alla I. Belanova 
Ekaterina V. Lankina 
Anastasia A. Taranova 

Comparative Analysis of Compendial Quality Requirements for Carvedilol Products

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

✉ Anastasia A. Taranova; taranova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Carvedilol is a drug used to treat renovascular hypertension and cardiovascular diseases. A monograph for carvedilol drug substance has been included in the State Pharmacopeia of the Russian Federation (SP RF); however, quality requirements lack for carvedilol products. In order to develop a relevant monograph, it appears feasible to systematize current Russian and global compendial requirements for carvedilol products.

AIM. This study aimed to develop an approach to quality control of carvedilol medicinal products (tablets) and carvedilol drug substance.

DISCUSSION. According to Russian State register of medicines, carvedilol drug substance by seven manufacturers and 18 authorized products in the form of tablets (of them, 11 authorized in the EAEU) are marketed in the Russian Federation. Carvedilol drug substance is included in SP RF, ed. XV, as well as the leading world pharmacopeias – European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), British Pharmacopoeia (BP), US Pharmacopeia (USP), Indian Pharmacopoeia (IP), Chinese Pharmacopoeia (ChP), Japanese Pharmacopoeia (JP), and Korean Pharmacopoeia (KP). Monographs for carvedilol tablets were included in several leading pharmacopeias – BP, USP, IP, ChP, JP; ChP included a monograph for carvedilol capsules. The requirements were compared for key quality parameters: Identification, Related impurities, and Assay for the substance and the tablets; and Dissolution (additionally) for tablets. Standardization approaches to impurities and Dissolution test differ significantly between the pharmacopeias; basic methods to control impurities typically include high-performance liquid chromatography (HPLC); infrared spectroscopy is the basic identification method.

CONCLUSIONS. A uniform approach has been suggested based on a comparative analysis of compendial documents. The approach helps to define quality requirements for carvedilol (drug substance and tablets): choosing high-priority parameters; providing a rationale for analytical methods (infrared spectroscopy, HPLC, titrimetry/HPLC assay, and dissolution); and setting standard requirements for risk-based control of impurities. The suggested approach is applicable for expert evaluation of carvedilol dossier and monograph draft for SP RF.

Keywords: carvedilol; compendial requirements; drug quality; impurities; drug substance; tablets; pharmacopeia; quality indicators

For citations: Belanova A.I., Lankina E.V., Taranova A.A. Comparative analysis of compendial quality requirements for carvedilol products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):46–56. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-46-56>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаются ведущими причинами преждевременной смертности и инвалидизации¹. По данным ВОЗ, в мире количество взрослых пациентов с артериальной гипертензией достигло более 1,3 млрд². В этой связи препараты с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности, используемые для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, такие как карведилол, представляют существенную клинико-экономическую ценность для систем здравоохранения [1, 2].

Карведилол – рацемический неселективный бета-адреноблокатор с α_1 -ингибиторной активностью; относится к классу карбазолов, является вторичным спиртом и вторичным аминсоединением. Представляет собой рацемическую смесь (S/R≈50:50), в которой энантиомер S(-) является блокатором как β -, так и α_1 -адренорецепторов, а энантиомер R(+) является блокатором α_1 -адренорецепторов. Двойной механизм действия препарата приводит к снижению частоты сердечных сокращений, сократимости и системного сосудистого сопротивления и, как следствие, к уменьшению пред- и постнагрузки, снижению артериального давления и антиангинальному эффекту [3, 4]. Высокая аффинность к мембранам и антиоксидантные свойства дополнительно рассматриваются как потенциальный вклад в органопroteкцию³. Также карведилол может применяться как противовоспалительный агент и агент с антиапоптотическим действием.

По данным Государственного реестра лекарственных средств⁴, в обращении на территории Российской Федерации находятся фармацевтические субстанции 7 производителей (1 отечественный и 6 зарубежных производителей) и зарегистрировано 18 препаратов в лекарственной форме «таблетки» на основе карведилола в дозировках 3,125; 6,25; 12,5; 25 и 50 мг (из них в ЕАЭС зарегистрировано 11). В США, помимо препарата в лекарственной форме «таблетки», также зарегистрирована лекарственная форма

«капсулы пролонгированного высвобождения» в дозировках 10, 20, 40 и 80 мг⁵.

В настоящее время в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) включена фармакопейная статья (ФС) на фармацевтическую субстанцию карведилол⁶, тогда как фармакопейная статья на готовые лекарственные формы карведилола отсутствует. Основой для подготовки соответствующего проекта ФС для ГФ РФ могут стать результаты сравнительного анализа фармакопейных требований разных стран к контролю качества лекарственных средств на основе карведилола.

Цель работы – разработка подхода к контролю качества лекарственного препарата в лекарственной форме «таблетки» и фармацевтической субстанции карведилола.

Задачи исследования:

1. Сравнительный анализ требований ГФ РФ и зарубежных фармакопей к контролю качества фармацевтической субстанции карведилол.
2. Сравнительный анализ требований зарубежных фармакопей к контролю качества препарата карведилол в лекарственной форме «таблетки».
3. Разработка подходов к оценке качества лекарственных средств карведилола (выбор показателей качества, методов анализа и нормативных требований), которые послужат основой для экспертизы материалов регистрационного досье на лекарственный препарат.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализа. Проведен сравнительный анализ требований к качеству фармацевтических субстанций карведилола, описанных в фармакопейной статье ГФ РФ XV изд., монографиях Европейской фармакопеи (Ph. Eur.), Британской фармакопеи (BP), Фармакопеи США (USP), Индийской фармакопеи (IP), Фармакопеи Китайской Народной Республики (ChP), Японской фармакопеи (JP), Корейской фармакопеи (KP)⁷, сравнительный анализ требований к качеству лекарственных препаратов карведилола

¹ WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) – Key facts. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

² WHO. Hypertension – Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

³ Singh S, Preuss CV. Carvedilol. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534868/>

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

⁵ COREG CR (carvedilol phosphate) extended-release capsules, for oral use – Highlights of prescribing information (NDA 022012/S-020; 2017, GlaxoSmithKline). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022012s017s019lbl.pdf

⁶ ФС.2.1.0433 Карведилол. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁷ Monograph Carvedilol. European Pharmacopoeia. 11.8th ed. 2025; British Pharmacopoeia. 2024; United States Pharmacopoeia 48–NF43. 2025; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022; Chinese Pharmacopoeia. 2020; Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021; Korean Pharmacopoeia. 12th ed. 2019.

в лекарственной форме «таблетки», описанных в монографиях BP, USP, IP, ChP, JP⁸.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции карведилола

Карведилол представляет собой кристаллический порошок, практически не растворимый в воде, хорошо растворимый в спиртах и органических растворителях. Согласно данным монографий Ph. Eur., BP, USP и ГФ РФ XV изд., фармацевтическая субстанция проявляет полиморфизм [5]. Фармакопейная статья на карведилол (субстанцию) была включена в ГФ РФ XV изд. в 2023 г.⁹ В зарубежных фармакопеях фармацевтическая субстанция карведилол описана в монографиях Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP, JP, KP.

Основным методом идентификации действующего вещества, указанным во всех анализируемых монографиях, является ИК-спектроскопия. Поскольку субстанция является полиморфным веществом, в случае выявления различий в спектрах предусмотрена дополнительная перекристаллизация испытуемой субстанции и стандартного образца, после которой вторично проводится запись спектров [6, 7].

В ГФ РФ, Ph. Eur., BP, IP, KP предложено устанавливать подлинность действующего вещества только методом ИК-спектроскопии. Два метода испытания для подтверждения подлинности предлагают монографии USP (ИК-спектроскопия и ВЭЖХ), а также ChP и JP (ИК-спектроскопия и УФ-спектрофотометрия). Контроль содержания действующего вещества методом ВЭЖХ предложен только в монографии USP, метод используется одновременно для количественного определения и идентификации. В ГФ РФ, Ph. Eur., BP, IP, ChP, JP количественное определение проводят методом потенциометрического титрования (табл. 1).

Контроль родственных примесей, согласно всем анализируемым фармакопеям, проводят методом ВЭЖХ. Профиль примесей, приведенный в фармакопейных монографиях на карведилол, существенно различается (табл. 2).

В ГФ РФ методика испытания, профиль и предельные значения примесей гармонизированы с Ph. Eur. (BP). Монография USP включает три методики ВЭЖХ с различными наборами специфицированных примесей и критериями приемлемости. В зависимости от присутствующих примесей используется либо методика 1, либо методика 2. По методике 3 определение

Таблица 1. Значения показателей «Идентификация» и «Количественное определение» фармацевтической субстанции карведилола в монографиях фармакопей

Table 1. Identification and Assay values for carvedilol drug substance in various world pharmacopeias

Показатель <i>Parameter</i>	Фармакопея <i>Pharmacopeia</i>						
	ГФ РФ <i>SP RF</i>	Ph. Eur. (BP)	USP	IP	ChP	JP	KP
Идентификация <i>Identification</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>	ИК <i>IR</i>
			ВЭЖХ <i>HPLC</i>		УФ-СФМ <i>UV-SPM</i>	УФ-СФМ <i>UV-SPM</i>	
Количественное определение <i>Assay</i>	Титриметрия <i>Titrimetry</i>		ВЭЖХ <i>HPLC</i>	Титриметрия <i>Titrimetry</i>			
	99,0–101,0%	99,0–101,0%	98,0–102,0%	99,0–101,0%	Не менее <i>Not less than</i> 98,5%	99,0–101,0%	99,0–101,0%

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ИК – ИК-спектроскопия; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; УФ-СФМ – УФ-спектрофотометрия; ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации, XV изд.; Ph. Eur. – European Pharmacopoeia, 11.8th ed., 2024; BP – British Pharmacopoeia, 2024; USP – United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP – Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP – Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; KP – Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2019.

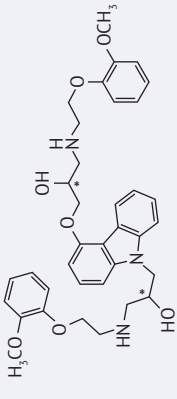
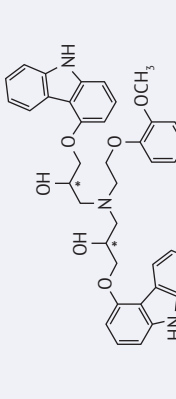
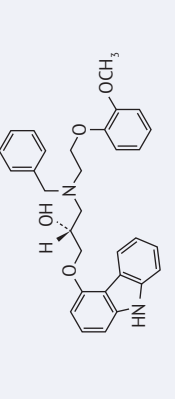
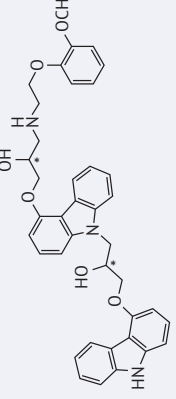
Note. IR, infrared spectroscopy; HPLC, high-performance liquid chromatography; UV-SPM, ultraviolet spectrophotometry; SP RF, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV; Ph. Eur., European Pharmacopoeia, Supplement 11.8, 2024; BP, British Pharmacopoeia, 2024; USP, United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP, Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP, Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; KP, Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2019.

⁸ Monograph Carvedilol tablets. British Pharmacopoeia. 2024; United States Pharmacopoeia 48–NF43. 2025; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022; Chinese Pharmacopoeia. 2020; Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021.

⁹ Приказ Минздрава России от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

Таблица 2. Сравнительные данные по нормированию примесей (методом ВЭЖХ) фармацевтической субстанции карведилола в монографиях зарубежных фармакопей

Table 2. Comparative data on setting specifications for carvedilol drug substance in the world pharmacopoeias (using HPLC)

Контролируемая примесь Specified impurity	Фармакопея Pharmacopoeia						Структурная формула примеси Impurity structural formula		
	ГФ РФ SPRF	Ph. Eur. (BP)	IP	USP		ChP		JP	KP
				Метод 1 Method 1	Метод 2 Method 2				
Норма Standard	≤0,2%	≤0,2%	≤0,2%	≤0,1%	≤0,1%	-	-	-	
Примесь А Impurity A	1-[[9-[2-hydroxy-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-9H-carbazol-4-yl]oxy]-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol			1-(4-(2-гидрокси-3-(2-метоксифенокси)этиламино)пропокси)-9H-карбазол-9-yl)-3-(2-метоксифенокси)этиламино)пропан-2-ол					
Норма Standard	-	-	-	≤0,1%	≤0,1%	-	-	-	
Примесь В Impurity B	1,1'-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]нитрило]бис[3-(9H-карбазол-4-yl)локси]пропан-2-ол]			3,3'-(2-(2-methoxyphenoxy)ethyl)azanediylo)bis(1-(9H-carbazol-4-yl)loxy)propan-2-ol					
Норма Standard	≤0,02%	≤0,02%	-	≤0,02%	≤0,02%	-	-	≤0,02%	
Примесь С* Impurity C*	(2RS)-1-[benzyl(2-(2-methoxyphenoxy)ethyl)amino]-3-(9H-carbazol-4-yl)oxy]propan-2-ol			1-(9H-carbazol-4-yl)oxy)-3-(benzyl(2-(2-methoxyphenoxy)ethyl)amino)propan-2-ol				(2RS)-1-[benzyl(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-3-(9H-carbazol-4-yl)oxy]propan-2-ol	
Норма Standard	≤0,15%	≤0,15%	-	-	-	-	-	-	
Примесь D Impurity D	1-(9H-carbazol-4-yl)oxy)-3-[4-[2-гидрокси-3-[[2-(2-метоксифенокси)этиламино]пропокси]-9H-карбазол-9-yl]пропан-2-ол]			-	-	-	-	-	

Сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству лекарственных средств карведилола

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Контролируемая примесь <i>Specified impurity</i>	Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>										Структурная формула примеси <i>Impurity structural formula</i>	
	ГФ РФ <i>SP RF</i>	Ph. Eur. (BP)	IP	USP		ChP	JP	KP				
				Метод 1 <i>Method 1</i>	Метод 2 <i>Method 2</i>							
Примесь E <i>Impurity E</i>	-	-	-	≤0,1%	-	-	-	-	-	-	-	-/-
Carvedilol bisalkylpyrocatechol derivative	-	-	-	≤0,15%	-	-	-	-	-	-	-	-/-
4-(oxiran-2-ylmethoxy)-9H-carbazole	-	-	-	≤0,1%	-	-	-	-	-	-	-	-/-
Примесь F <i>Impurity F</i>	-	-	-	-	≤0,1%	-	-	-	-	-	-	-/-
N- isopropylcarvedilol	-	-	-	-	≤0,1%	-	-	-	-	-	-	-/-
Biscarbazole	-	-	-	-	≤0,1%	-	-	-	-	-	-	-/-
Примесь II** (ОВУ 0,5) <i>Impurity II** (TRT 0.5)</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≤0,2%	-	-/-
Примесь II** (ОВУ 3,8) <i>Impurity III** (TRT 3.8)</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≤0,15%	-	-/-
Любая другая примесь <i>Any other impurity</i>	Любая другая примесь <i>Any other impurity</i> ≤0,10%	Любая другая примесь <i>Any other impurity</i> ≤0,10%	Любая неидентифицированная примесь <i>Any unspecified impurity</i> ≤0,1%	Любая неидентифицированная примесь <i>Any unspecified impurity</i> ≤0,1%	Любая примесь <i>Other impurity</i> ≤0,2%	Любая примесь <i>Other impurity</i> ≤0,15%	Любая примесь <i>Other impurity</i> ≤0,1%	Другая примесь <i>Other impurity</i> ≤0,1%	Не применимо <i>Not applicable</i>			
Сумма примесей <i>Sum of impurities</i>	≤0,5% (без учета примеси C) <i>(without impurity C)</i>	≤0,5% (без учета примеси C) <i>(without impurity C)</i>	≤0,5%	≤0,5%	≤0,5%	≤0,5%	≤0,5%	≤0,5% (без учета примеси C) <i>(without impurity C)</i>	Не применимо <i>Not applicable</i>			

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. * Соответствует примеси I по Фармакопее КНР. ** Структура примеси в монографии не описана.

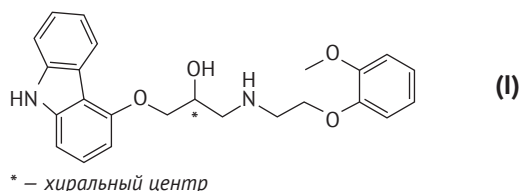
ОВУ – общее время удерживания; «-/-» – определение не предусмотрено; «-/» – структурная формула не приведена; ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации, XV изд.; Ph. Eur. – European Pharmacopoeia, 11.8th ed., 2024; BP – British Pharmacopoeia, 2024; USP – United States Pharmacopoeia 48-NF43, 2025; JP – Indian Pharmacopoeia, 9th ed, 2022; ChP – Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; KP – Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2019.

Note. *Corresponds to impurity I in Chinese Pharmacopoeia. ** Structure not described in the monograph. TRT, total retention time; -, test not provided; -/-, structural formula not provided; SP RF, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV; Ph. Eur., European Pharmacopoeia, Supplement 11.8, 2024; BP, British Pharmacopoeia, 2024; USP, United States Pharmacopoeia 48-NF43, 2025; JP, Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP, Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021; KP, Korean Pharmacopoeia, 12th ed., 2019.

проводят, если потенциальной примесью является соединение F, родственное карведилолу.

В монографиях ChP и JP отсутствует перечень специфицированных примесей, они контролируют только неидентифицированные примеси и их сумму. В монографии КР предусмотрен контроль примеси I, соответствующей примеси С по химическому наименованию и нормам, приведенным в монографиях Ph. Eur. (BP), USP и ГФ РФ. Различия профиля примесей и их нормирования могут быть обусловлены в том числе технологией синтеза карведилола, принятой при производстве в разных странах.

Карведилол (1-(9H-карбазол-4-илокси)-3-[[2-(2-метоксифенокси)этил]амино]-2-пропанол) (I) имеет один хиральный центр и может существовать в виде или (R(+))-изомера, или (S(-))-изомера, проявляющих практически одинаковые активности как блокаторы α -адренорецептора. Применение рацемических препаратов сопряжено с риском проявления нежелательных побочных эффектов или снижением терапевтической эффективности, поскольку только один из энантиомеров обычно обладает нужной биологической активностью. Следовательно, для повышения безопасности и эффективности ведутся многочисленные исследования, направленные на разработку лекарственных средств, содержащих только высокооптически чистые стереоизомеры лекарственных средств [8].



В ряду нормируемых специфицируемых примесей в активной фармацевтической субстанции (АФС) особо выделяется родственная примесь С (N-бензиловое производное карведилола), являющаяся промежуточным продуктом синтеза карведилола (примесь синтеза). Контроль данной примеси в АФС включен в монографии Ph. Eur. (BP), USP, КР и ГФ РФ с нормированием предельного содержания не более 0,02%, так как предсказуемо может присутствовать в АФС при некоторых способах синтеза и характеризуется потенциальной собственной фармакологической активностью. BP предусматривает контроль данной примеси и в монографии на лекарственную форму «таблетки» на том же низком уровне, что и в АФС, учитывая длительность применения лекарственного препарата.

Согласно данным досье подаваемых на регистрацию лекарственных средств в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России сведения по продуктам деградации в источниках литературы не приводятся. Кроме того, материалы регистрационных досье на фармацевтическую субстанцию показывают, что действующее вещество остается стабильным в течение всего периода долгосрочного хранения, при этом никаких дополнительных примесей к перечню, приведенному в фармакопее, в процессе наблюдения не образуется.

Анализ фармакопей выявил различия в определении профиля специфицированных примесей и индивидуальных пределов нормирования. Наиболее широкий профиль нормируемых примесей представлен в монографии USP, что отражает ориентированный подход к контролю конкретных продуктов синтеза с учетом разных способов синтеза карведилола. Следует отметить, что ГФ РФ и Ph. Eur. (BP) устанавливают единые пределы для трех идентифицированных примесей (A, D, C), неидентифицированных и суммы примесей.

Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов карведилола в лекарственной форме «таблетки»

Поскольку в РФ лекарственные препараты карведилола зарегистрированы только в лекарственной форме «таблетки», были рассмотрены монографии BP, USP, IP, ChP, JP, в которых описан карведилол в этой лекарственной форме, и проведен анализ требований по показателям качества «Идентификация», «Родственные примеси», «Растворение» и «Количественное определение».

Для установления подлинности действующего вещества все монографии используют физико-химические приборные методы анализа, в монографии BP, USP и ChP включены по два метода идентификации, а монографии IP и JP ограничиваются только одним методом определения подлинности (табл. 3). Следует отметить монографию BP, в которой для идентификации действующего вещества указан не только метод ИК-спектроскопии, но и ВЭЖХ, несмотря на то что метод ИК-спектроскопии является приоритетным и достаточным методом идентификации [9].

Различные подходы предлагают зарубежные монографии и к тесту растворения (табл. 4). В монографии JP условия проведения тестов «Растворение» зависят от дозировки ЛС

Таблица 3. Показатели «Идентификация» и «Количественное определение» в монографиях зарубежных фармакопей на карведилол в лекарственной форме «таблетки»**Table 3.** Identification and Assay values for carvedilol tablets in the world pharmacopeias

Показатель Value	Фармакопея Pharmacopeia				
	BP	USP	IP	ChP	JP
Идентификация Identification	ИК IR	УФ-СФМ UV-SPM	ВЭЖХ HPLC	УФ-СФМ UV-SPM	УФ-СФМ UV-SPM
	ВЭЖХ HPLC	ВЭЖХ HPLC		ВЭЖХ HPLC	
Количественное определение Assay	ВЭЖХ HPLC				
	от 95,0 до 105,0% 95.0 to 105.0%	от 90,0 до 110,0% 90.0 to 110.0%	от 90,0 до 110,0% 90.0 to 110.0%	от 90,0 до 110,0% 90.0 to 110.0%	от 95,0 до 105,0% 95.0 to 105.0%

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ИК – ИК-спектроскопия; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; УФ-СФМ – УФ-спектрофотометрия; BP – British Pharmacopoeia, 2024; USP – United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP – Indian Pharmacopoeia, 9th ed, 2022; ChP – Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

Note. IR, infrared spectroscopy; HPLC, high-performance liquid chromatography; UV-SPM, ultraviolet spectrophotometry; BP, British Pharmacopoeia, 2024; USP, United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP, Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP, Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

Таблица 4. Характеристика показателя «Растворение» в монографиях зарубежных фармакопей на карведилол в лекарственной форме «таблетки»**Table 4.** Dissolution values for carvedilol tablets in the world pharmacopeias

Показатель Value	Фармакопея Pharmacopeia							
	USP			BP	IP	ChP	JP	
	Анализ проводится одним из описанных тестов One of the below tests is used						Для дозировок 10/20 мг For 10 mg / 20 mg doses	Для дозировок 1,25/2,5 мг For 1.25 mg / 2.5 mg doses
Норма Standard	Тест 1: не менее 80% через 30 мин Test 1: not less than 80% after 30 min	Тест 2: не менее 80% (Q) через 30 мин Test 2: not less than 80% (Q) after 30 min	Тест 3: не менее 80% (Q) через 30 мин Test 3: not less than 80% (Q) after 30 min	Не менее 75% (Q) через 45 мин Not less than 75% (Q) after 45 min	Не менее 70% (Q) через 30 мин Not less than 70% (Q) after 30 min	Не менее 80% через 30 мин Not less than 80% after 30 min	Не менее 80% (Q) через 30 мин Not less than 80% (Q) after 30 min	Не менее 75% (Q) через 20 мин Not less than 75% (Q) after 20 min
Метод опреде- ления количества высвобож- даемого вещества Drug release test	УФ-СФМ, рН 1,45±0,20 Лопастная мешалка UV-SPM, рН 1.45±0.20 Paddle apparatus	УФ-СФМ, рН 1,3 Лопастная мешалка UV-SPM, рН 1.3 Paddle apparatus	ВЭЖХ, УФ-детек- тор, рН 1,45 Лопастная мешалка HPLC, UV- SPM, pH 1.45 Paddle apparatus	УФ-СФМ, рН 1,5 Лопаст- ная мешалка UV-SPM, рН 1.5 Paddle apparatus	ВЭЖХ, УФ-детек- тор, рН 1,3 Лопастная мешалка HPLC, UV- SPM, pH 1.3 Paddle apparatus	УФ-СФМ, рН 1,3 Враща- ющаяся корзинка UV-SPM, рН 1.3 Basket apparatus	УФ-СФМ, рН 4,0 Лопастная мешалка UV-SPM, рН 4.0 Paddle apparatus	УФ-СФМ, рН 4,0 Лопастная мешалка UV-SPM, рН 4.0 Paddle apparatus

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; УФ-СФМ – УФ-спектрофотометрия; BP – British Pharmacopoeia, 2024; USP – United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP – Indian Pharmacopoeia, 9th ed, 2022; ChP – Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

Note. HPLC, high-performance liquid chromatography; UV-SPM, ultraviolet spectrophotometry; BP, British Pharmacopoeia, 2024; USP, United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP, Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP, Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

Таблица 5. Нормы содержания примесей в монографиях зарубежных фармакопей на карведилол в лекарственной форме «таблетки»**Table 5.** Impurity standards for carvedilol tablets in the world pharmacopeias

Контролируемые примеси <i>Specified impurities</i>	USP	BP	IP	ChP	JP
Примесь С <i>Impurity C</i>	–	≤0,02%	–	–	–
Примесь с ОВУ 1,7–1,9 <i>Impurity with TRT 1.7–1.9</i>	–	–	–	–	≤0,1%
Примесь с ОВУ 2,0–3,1 <i>Impurity with TRT 2.0–3.1</i>	–	–	–	–	≤0,4%
Любая другая примесь <i>Any other impurity</i>	≤0,2%	≤0,2%	≤0,5%	≤0,5%	≤0,1%
Сумма примесей <i>Sum of impurities</i>	≤1,0%	≤0,5%	≤2,0%	≤1,0%	≤0,6%

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. «–» – определение не предусмотрено; ОВУ – общее время удерживания; BP – British Pharmacopoeia, 2024; USP – United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP – Indian Pharmacopoeia, 9th ed, 2022; ChP – Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP – Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

Note. –, test not provided; TRT, total retention time; BP, British Pharmacopoeia, 2024; USP, United States Pharmacopoeia 48–NF43, 2025; IP, Indian Pharmacopoeia, 9th ed., 2022; ChP, Chinese Pharmacopoeia, 2020; JP, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.

и различаются pH среды (1,3 или 4,0) и критерием Q / временем (80% за 30 мин или 75% за 20 мин). В монографии USP указаны три методики анализа, различающиеся как методами определения (УФ-спектрофотометрия и ВЭЖХ), так и составом среды растворения; нормативные требования к времени проведения теста и количеству высвободившегося вещества для всех методик исследования одинаковы [10].

Профиль нормируемых родственных примесей и допустимые критерии приемлемости в таблетках карведилола могут различаться в различных фармакопеях. Так, например, монографии USP, IP, ChP ограничиваются только контролем единичной примеси (специфицируемой или неспецифицируемой) и суммы примесей; монография BP дополнительно включает определение идентифицированной примеси С; контроль идентифицированных по времени удерживания примесей предусмотрен в монографии JP (табл. 5).

Максимальная терапевтическая доза карведилола может достигать 50 мг в сутки, при этом начальная доза составляет 12,5 мг 1 раз/сут. При таком режиме дозирования предел идентификации примеси должен находиться на уровне 0,2%¹⁰, что соответствует нормам, установленным монографиями BP, USP.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенных сравнительно-аналитических исследований можно сделать следующие выводы.

1. Активная фармацевтическая субстанция «карведилол»:

- ФС.2.1.0433 Карведилол гармонизирована с требованиями монографии Ph. Eur. «Карведилол»;
- карведилол представляет собой рацемическую смесь (R/S≈ 50/50); (R)-изомер и (S)-изомер проявляют почти одинаковые активности. Анализ материалов регистрационного досье показывает, что технологический процесс производства обеспечивает получение карведилола с заданной стереохимией и практически исключает образование других стереоизомеров. Валидация процесса и периодические хиральные исследования, которые производители представляли в регистрационном досье, демонстрируют, что рацемический состав стабилен, в связи с чем отсутствует необходимость рутинного контроля изомеров;
- установлено, что все примеси относятся к технологическим;
- в монографии USP контроль примесей принципиально отличается от Ph. Eur. Так, например, монография USP предусматривает две

¹⁰ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

процедуры, ориентируясь на различные пути синтеза АФС, тогда как в Ph. Eur. предусмотрена только одна методика, отличная от описанных в USP. Несмотря на то что профиль идентифицированных примесей и их нормирование отличаются в монографиях, суммарное содержание и контроль единичной неидентифицированной примеси находится на одном уровне;

- несмотря на то что в ГФ РФ методика испытания, профиль и предельные значения примесей гармонизированы с Ph. Eur./BP, при оценке документов регистрационного досье следует принимать во внимание, что профиль примесей зависит от пути синтеза и не всегда может совпадать с заявленным профилем примесей ГФ РФ (Ph. Eur.).
2. Лекарственный препарат «Карведилол»:
- согласно Решению Коллегии ЕЭК № 151 применение единственного метода иденти-

фикации, обладающего специфичностью (ИК-спектроскопия), достаточно для подтверждения подлинности, несмотря на то что монография BP предписывает дополнительный метод для определения подлинности наряду с методом ИК-спектроскопии;

- несмотря на выявленные различия по показателю «Растворение», в нормативных требованиях и испытаниях в средах с разным значением pH (1,3–1,5 или 4,0), согласно литературным источникам, показана относительная биоэквивалентность ЛС;
- согласно данным регистрационных досье и литературным источникам сведения о продуктах деградации не приводятся и все примеси относятся к технологическим. В связи с этим для готовой лекарственной формы целесообразно устанавливать контроль в отношении «любой другой единичной примеси» и «суммарное содержание примесей».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Талицкий КА, Булкина ОС, Карпов ЮА. Бета-адреноблокаторы в терапии артериальной гипертензии: в прошлом или в будущем? Фокус на карведилол. *PMЖ*. 2010;18(22):1343–7. Talitsky KA, Bulkina OS, Karpov YuA. Beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: past or future? Focus on carvedilol. *RMJ*. 2010;18(22):1343–7 (In Russ.). EDN: [PRNPJZ](#)
2. Ливенцева ММ. Бета-адреноблокаторы в кардиологии. Роль карвелэнда в лечении основных кардиологических заболеваний. *Медицинские новости*. 2021;(11):47–9. Liventseva MM. Beta blockers in cardiology. Role of carvedilol in treatment of basic cardiological diseases. *Medical News*. 2021;(11):47–9 (In Russ.). EDN: [RTOODJ](#)
3. Зарудий ФС, Гарифуллин БН, Закирова АН. Особенности структуры и действия карведилола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010;73(1):40–3. Zarudii FS, Garifullin BN, Zakirova AN. Features of the structure and activity of carvedilol. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010;73(1):40–3 (In Russ.). EDN: [TNIJZZ](#)
4. Карцова ЛА, Объедкова ЕВ, Протасова ИД. Разделение энантиомеров нестероидных противовоспалительных средств и бета-блокаторов в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2013;13(3):257–65. Kartsova LA, Obedkova EV, Protasova ID. Enantioseparation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and β -blockers by high-performance thin-layer chromatography. *Sorption and Chromatography Processes*. 2013;13(3):257–65 (In Russ.). EDN: [QOXEBB](#)
5. Сергеев БМ, Михалев СП, Морозов ЮН и др. Криомодификация лекарственных веществ: микронизированная аморфная форма карведилола. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. 2010;51(6):440–4. EDN: [OGCKPR](#). Sergeev BM, Mikhalev SP, Morozov YuN, et al. Cryomodification of drugs: micronized amorphous state of carvedilol. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2010;65(6):366–9. <https://doi.org/10.3103/S0027131410060064>
6. Попова МИ, Кобелева ТА, Сичко АИ. Спектрофотометрическое исследование карведилола в лекарственном препарате, приготовленном на аквакомплексе глицеролитата титана. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2022;22(2):67–72. Popova MI, Kobeleva TA, Sichko AI. Spectrophotometric analysis of carvedilol in a medication based on aquacomplex of titanium glycerosolvate. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhya*. 2022;22(2):67–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2022.22.2.67-72>
7. Попова МИ. Основные методы контроля качества лекарственных препаратов бета-адреноблокаторов и применение спектрофотометрии в анализе мазей антиангиогенного действия на основе тизоля геля (обзор). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2024;27(1):47–54. Popova MI. Main methods of quality control of beta-blocker drugs and application of spectrophotometry in the analysis of antiangiogenic ointments on tizol gel (Review). *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2024;27(1):47–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-01-06>
8. Зуев АП, Садчикова НП, Тюляев ИИ и др. Разработка состава и технологии таблеток карведилола. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003;37(11):29–33. EDN: [SVZPSR](#). Zuev AP, Sadchikova NP, Tyulyaev II, et al. Development of the composition and production technology of carvedilol tablets. *Pharm Chem J*. 2003;37(11):29–33. <https://doi.org/10.1023/B:PHAC.0000016071.91002.22>
9. Онучак ЛА, Васильева МВ, Кудашкина ЕВ, Кураева ЮГ. Колоночная и тонкослойная жидкостная хроматография гипотензивных лекарственных средств: каптоприл, карведилол, бисопролол, атенолол и амлодипин. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2012;12(3):355–62. Onuchak LA, Vasileva MV, Kudashkina EV, Kuraeva JuG. Column and thin-layer liquid chromatography of antihypertensive drugs captopril, carvedilol, bisoprolol, atenolol, and amlodipine. *Sorption and Chromatography Processes*. 2012;12(3):355–62 (In Russ.). EDN: [OZMANF](#)
10. Попова МИ, Кобелева ТА, Сичко АИ. Рассмотрение кинетики высвобождения карведилола и небивалола из мазей для лечения гемангиом. *Проблемы современной науки и образования*. 2022;(2):74–8. Popova MI, Kobeleva TA, Sichko AI. Review of the release kinetics of carvedilol and nebivolol from ointments for the treatment of hemangiomas. *Problems of Modern Science and Education*. 2022;(2):74–8 (In Russ.). EDN: [KVLRFI](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.И. Беланова* – систематизация и анализ нормативных документов, написание текста рукописи; *Е.В. Ланкина* – участие в обсуждении материалов и написании текста рукописи; *А.А. Таранова* – сбор, анализ и интерпретация данных литературы, составление табличного материала.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Alla I. Belanova* systematized and analyzed regulatory documents and drafted the manuscript. *Ekaterina V. Lankina* participated in the discussion and manuscript drafting. *Anastasia A. Taranova* collected, analyzed, interpreted literature and drafted the tables.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Беланова Алла Ивановна / Alla I. Belanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7593-2860>

Ланкина Екатерина Владимировна / Ekaterina V. Lankina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6044-256X>

Таранова Анастасия Александровна / Anastasia A. Taranova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5484-3154>

Поступила 30.09.2025

После доработки 19.01.2026




Принята к публикации 11.02.2026

Received September 30, 2025

Revised January 19, 2026

Accepted February 11, 2026



П.А. Андриюшков 
А.Л. Марченко 
Т.Ф. Черных 

Исследование профиля высвобождения и выживаемости бифидобактерий из микрокапсул на основе альгината натрия и хитозана

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Проф. Попова, д. 14, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

✉ Андриюшков Павел Александрович; andryushkov.pavel@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Пероральное применение пробиотиков затруднено ввиду их низкой выживаемости в агрессивной среде желудочно-кишечного тракта. Микрокапсулирование в альгинат-хитозановой системе позволяет защитить бактериальные клетки и обеспечить их доставку в толстый кишечник. В настоящее время недостаточно изучено влияние условий покрытия альгинатных микрокапсул хитозаном и соотношение профилей высвобождения модельных субстанций к выживаемости микрокапсулированных пробиотиков; решение требует экспериментального сопоставления параметров покрытия, размера микрокапсул и их влияния на высвобождение и КОЕ.

ЦЕЛЬ. Сформировать методические рекомендации для разработки лекарственных форм пробиотических культур на примере *Bifidobacterium bifidum*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Использованы 2% раствор альгината натрия с метамизолом натрия (2%) или бифидобактериями ($2,5 \times 10^6 / 1,25 \times 10^6$ КОЕ/мл), который экструдировали в 5% CaCl_2 с последующим покрытием микрокапсул хитозаном (0,4%, pH 6,0) путем выдержки в растворе хитозана 0–1080 мин; экструзия через иглы 0,16 и 1,8 мм; тест растворения с изменением pH без замены среды; количественное определение метамизола натрия методом УФ-спектрофотометрии ($\lambda = 258$ нм); выживаемость – подсчет количества КОЕ методом посева на питательной среде МРС-5.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Покрытие микрокапсул хитозаном уже при 15 мин выдержки в растворе существенно снижало раннее высвобождение метамизола натрия, при последующем увеличении времени выдержки микрокапсул в растворе хитозана изменения были незначительными. Выживаемость бифидобактерий: игла 0,16 мм без покрытия <1%; игла 0,16 мм с покрытием ~20% (при введении в обоих случаях бифидобактерий в микрокапсулы в количестве $0,5 \times 10^9$ КОЕ); игла 1,8 мм с покрытием ~50% при введении бифидобактерий в микрокапсулы в количестве $0,5 \times 10^9$ КОЕ и ~80% при введении бифидобактерий в микрокапсулы в количестве 1×10^9 КОЕ.



ВЫВОДЫ. Кратковременная выдержка микрокапсул в хитозане формирует функциональный барьер, уменьшающий преждевременное высвобождение содержимого и повышающий выживаемость микрокапсулированных пробиотиков; увеличение размера микрокапсул значительно повышает их защитные свойства. Для промышленной технологии микрокапсулирования пробиотиков рекомендуется покрытие хитозаном с выдержкой ~15 мин (0,4% хитозана, pH 6,0) как базовые условия. Для достижения максимальной выживаемости и удобства дозирования предпочтительно использование больших игл для экструзии с последующей упаковкой, защищающей от влаги и кислорода (Alu/Alu блистеры или флаконы с влагопоглотителем).

Ключевые слова: пробиотики; микрокапсулирование; альгинат натрия; хитозан; метамизол натрия; бифидобактерии

Для цитирования: Андриюшков П.А., Марченко А.Л., Черных Т.Ф. Исследование профиля высвобождения и выживаемости бифидобактерий из микрокапсул на основе альгината натрия и хитозана. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):57–65. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-57-65>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Pavel A. Andryushkov 
Alexei L. Marchenko 
Tatiana F. Chernykh 

Sodium Alginate–Chitosan Microcapsules: Release Profile and Viability of Encapsulated Bifidobacteria

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14 Professor Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

✉ Pavel A. Andryushkov; andryushkov.pavel@pharminnotech.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Oral administration of probiotics is limited by their low viability while passing through the harsh gastrointestinal environment. Microencapsulation in the alginate–chitosan system makes it possible to protect bifidobacterial cells and ensure their delivery to the large intestine. However, the effect of chitosan coating on alginate microcapsules and the relationship between the release profiles of model compounds and the viability of encapsulated probiotics remain understudied; this necessitates an experimental comparison of coating parameters, microcapsule size, and their effects on release kinetics and colony-forming unit (CFU) recovery.

AIM. This study aimed to develop guidelines for the design of probiotic dosage forms using *Bifidobacterium bifidum* as a case.

MATERIALS AND METHODS. A 2% sodium alginate containing either sodium metamizole (2%) or bifidobacteria ($2.5 \times 10^6/1.25 \times 10^6$ CFU/mL) was extruded into a 5% CaCl₂ solution to form microcapsules subsequently coated with chitosan (0.4%, pH 6.0) by 0–1,080 min exposure to the coating solution. Capsules were produced using 0.16 and 1.8 mm needles. Dissolution test with stepwise pH change was performed without media replacement; sodium metamizole release was quantified by UV spectrophotometry ($\lambda = 258$ nm); bifidobacterial viability was assessed by counting CFU cultivated on MRS-5 agar.

RESULTS. After only 15 min of exposure, chitosan coating markedly reduced early sodium metamizole release in the dissolution test, while further coating produced no relevant additional changes. Bifidobacterial viability was as follows: 0.16 mm needles, without coating, <1%; 0.16 mm needles, with coating, ≈20%; 1.8 mm needles, with coating, ≈50%, at an initial load of 0.5×10^9 CFU per batch of microcapsules, and ≈80% at 1×10^9 CFU.

CONCLUSIONS. Short-term exposure of alginate microcapsules in chitosan forms a functional barrier that reduces premature release and increases the viability of microencapsulated probiotics; increasing capsule size further enhances the protective properties of the delivery system. Recommended baseline conditions for large-scale probiotic microencapsulation include chitosan coating with ~15 min exposure (0.4% chitosan, pH 6.0). Large extrusion needles and the final-product package with the high water and oxygen barrier (Alu-Alu blisters or desiccated bottles) is a preferred option for maximum viability and convenient dosing.

Keywords: probiotics; microencapsulation; sodium alginate; chitosan; sodium metamizole; bifidobacteria

For citation: Andryushkov P.A., Marchenko A.L., Chernykh T.F. Sodium alginate–chitosan microcapsules: Release profile and viability of encapsulated bifidobacteria. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):57–65. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-57-65>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пробиотические микроорганизмы, в том числе бактерии *Bifidobacterium*, широко применяются для профилактики и лечения дисбактериоза кишечника, повышения иммунологической реактивности организма и нормализации метаболических процессов [1, 2]. Бифидобактерии являются доминирующими представителями микробиоты толстого кишечника человека и участвуют в синтезе витаминов группы В, ферментации пищевых волокон, конкурентном ингибировании патогенных микроорганизмов и модуляции иммунного ответа [1, 3]. Для достижения терапевтического эффекта пробиотика при пероральном приеме должны достигать места колонизации – толстой кишки [3].

Основной проблемой терапии пероральными пробиотическими препаратами является низкая эффективность лекарственных средств в связи со снижением жизнеспособности микроорганизмов при прохождении препарата через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [3]. Первым барьером является кислая среда желудка (рН 1,5–3,0) с высоким содержанием пепсина и других ферментов, снижающих выживаемость пробиотических культур [4, 5]. Бифидобактерии характеризуются низкой кислотоустойчивостью (за исключением *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*), что приводит к снижению жизнеспособности на 4–5 порядков в первые 5 мин воздействия модельной желудочной среды (рН 2,0–3,0) [7]. Второй барьер формируют желчные кислоты и панкреатические ферменты в двенадцатиперстной кишке [5, 6]. Таким образом, прямое пероральное введение незащищенных бактериальных клеток приводит к значительной потере их жизнеспособности до достижения места колонизации, что снижает терапевтическую эффективность препаратов [3, 5].

Одним из методов защиты микроорганизмов от воздействия среды желудочно-кишечного тракта может являться микрокапсулирование пробиотиков в биополимерных матрицах [8, 9]. В качестве материала микрокапсул часто используется альгинат натрия благодаря его биосовместимости, нетоксичности, биodeградируемости в кишечной среде и способности к ионотропному гелеобразованию в присутствии двухвалентных катионов (Ca^{2+} , Ba^{2+}) [8, 10]. Альгинат представляет собой линейный анионный полисахарид, состоящий из блоков β -D-маннуроносовой и α -L-гулууроносовой кислот, соединенных 1,4-гликозидными связями [10]. При контакте с Ca^{2+} происходит кооперативное связывание катионов с карбоксильными группа-

ми гулууроновых блоков соседних полимерных цепей по типу «яичной упаковки», что приводит к формированию трехмерной сетчатой структуры гидрогеля [10, 11]. Образовавшаяся кальций-альгинатная матрица обеспечивает защиту клеток микроорганизмов от внешних воздействий, при этом сохраняя пористую структуру, позволяющую пропускать питательные вещества и метаболиты [10, 12].

Однако микрокапсулы из альгината недостаточно устойчивы в кислой среде желудка и склонны к преждевременному набуханию и разрушению при наличии хелатирующих агентов (фосфаты, цитраты) в ЖКТ [8, 12]. Дополнительное покрытие микрокапсул хитозаном – природным катионным полисахаридом, получаемым деацелированием хитина, позволяет существенно улучшить защитные свойства системы доставки [4, 10, 12]. Хитозан содержит протонируемые аминогруппы с pK_a 6,3–6,5, что создает в кислой среде положительный заряд полимера [13]. При контакте альгинатных микрокапсул с раствором хитозана в слабокислой среде (рН 5,0–6,0) происходит электростатическое взаимодействие между протонированными аминогруппами хитозана (NH_3^+) и отрицательно заряженными карбоксильными группами альгината (COO^-), приводящее к формированию полиэлектролитного комплекса на поверхности микрокапсул [13, 14], что значительно снижает проницаемость оболочки для ионов водорода, ферментов, а также низкомолекулярных соединений [4, 14]. В кислой среде желудка (рН 1,5–3,0) хитозановое покрытие находится в полностью протонированном состоянии, образовавшийся плотный барьерный слой блокирует поры альгинатного геля, что предотвращает преждевременное высвобождение содержимого и гибель микрокапсулированных бактерий [4, 13, 14]. При переходе в нейтральную среду кишечника (рН 6,5–7,5) происходит депротонирование аминогрупп хитозана, ослабление электростатических взаимодействий в комплексе, набухание полимерной оболочки и ускорение высвобождения жизнеспособных клеток в месте предполагаемой колонизации [14, 15].

Эффективность экранированных хитозаном альгинатных микрокапсул для защиты пробиотиков подтверждена рядом исследований. R. Ji и соавт. [10] показали, что хитозановое покрытие способствует сохранению жизнеспособности *Bifidobacterium longum* $6,12 \log \text{КОЕ/г}$ после 240 мин последовательного воздействия модельных желудочного (рН 2,5) и кишечного (рН 7,0) соков, в то время как жизнеспособные

клетки в микрокапсулах из альгината без покрытия не определялись уже через 30 и 120 мин воздействия соответственно [10]. T.W. Yeung и соавт. [12] наблюдали, что покрытие хитозаном снижает потерю жизнеспособности *Bifidobacterium infantis* UMA 299 с 2,7 до 1,4 log КОЕ после 5 мин выдерживания в модели желудочного сока. Аналогичные результаты получены для *Lactobacillus gasseri* и *Bifidobacterium bifidum*, в случае которых микрокапсулирование с хитозановым покрытием обеспечило сохранение жизнеспособности на уровне 7–8 log КОЕ/г после полного цикла воздействия желудочно-кишечных сред [4].

Несмотря на значительный прогресс в области технологии микрокапсулирования пробиотиков, влияние условий проведения процесса на функциональные характеристики микрокапсул остается недостаточно изученным [8, 12, 16]. В частности, отсутствуют систематизированные данные о влиянии времени выдержки альгинатных микрокапсул в растворе хитозана на формирование полиэлектролитного комплекса и на барьерные свойства покрытия; корреляции между профилем высвобождения низкомолекулярных модельных субстанций из микрокапсул и выживаемостью микрокапсулированных пробиотических микроорганизмов; влиянии размера микрокапсул на эффективность защиты бактериальных клеток при сохранении технологичности и приемлемости для пациентов. Решение этих вопросов требует проведения исследований с использованием модельных низкомолекулярных субстанций для оценки диффузионных свойств полимерной матрицы и последующей корреляции полученных данных с выживаемостью микрокапсулированных микроорганизмов.

Цель работы – сформировать методические рекомендации для разработки лекарственных форм пробиотических культур.

Задачи исследования:

- исследовать профиль высвобождения метамизола натрия из микрокапсул на основе альгината натрия в отсутствие / присутствии хитозанового покрытия;
- оценить влияние продолжительности выдержки микрокапсул в растворе хитозана на характеристики микрокапсул;
- оценить выживаемость бифидобактерий в зависимости от диаметра микрокапсул и наличия их покрытия хитозаном;
- определить условия микрокапсулирования для обеспечения максимальной защиты пробиотиков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

В работе использованы: натрия альгинат FOODALGA 500 (Foodchem, Китай), вязкость 1% раствора 500 мПа·с; хитозан (Hunan Yunbang Biotech Inc., Китай), степень деацетилирования >85, молекулярная масса 350 кДа; хлорид кальция безводный (ч.д.а., ЗАО «Вектон», Россия); метамизол натрия (Shandong Xinhua Pharmaceutical Co., Ltd, Китай) – модельная субстанция для оценки профиля высвобождения; хлористоводородная кислота (х.ч., ЗАО «Вектон», Россия); гидроксид натрия (ч.д.а., ЗАО «Вектон», Россия); фосфат натрия 12-водный (ч.д.а., ЗАО «Вектон», Россия); вода очищенная (по требованиям ФС.2.2.0020 Вода очищенная. Государственная фармакопея Российской Федерации, XV изд.); пробиотический препарат «Бифидумбактерин» (ООО «ПробиоФарм», Россия).

Оборудование

Для формирования капель/экструзии применена шприцевая установка, разработанная лабораторией аддитивных технологий Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. В работе использованы магнитная мешалка AREC.T (VELP, Италия), тестер растворения RC-1, оснащенный лопастной мешалкой (LPMIE, Китай), привод лабораторный ПЭ-0270 с листовой мешалкой (ООО «Экоприбор», Россия), pH-метр PH2101 (ООО «Экостаб», Россия) спектрофотометр UV 1240 mini (Shimadzu, Япония), шприцы одноразовые стерильные Luer Lock (MedAim, Россия/Китай).

Объекты исследования

Модельная субстанция метамизол натрия выбрана как относительно стабильное, доступное, хорошо растворимое в воде, легко детектируемое УФ-спектрометрическим методом вещество¹. Использование модельной субстанции позволяет быстро получать данные по высвобождению препарата при варьировании параметров микрокапсулирования и покрытия без необходимости проведения трудоемких и длительных микробиологических анализов. Профиль высвобождения модельной субстанции необходим для оценки проницаемости микрокапсул, что позволит оценить потенциальную выживаемость микрокапсулированных микроорганизмов. Замедленное высвобождение метамизола натрия в кислой среде будет указывать на формирование плотного барьера, предотвращающего проникновение ионов

¹ ФС.2.1.0003.15 Метамизол натрия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

водорода, ферментов и других веществ к бактериальным клеткам.

Непосредственный объект исследования – чувствительные к агрессивным условиям ЖКТ, широко применяющиеся в медицине и пищевой промышленности бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*). Показатель эффективности технологии покрытия – выживаемость бифидобактерий.

Методы

Получение микрокапсул. 2% раствор натрия альгината готовили в воде очищенной (20 °С) при перемешивании на лабораторной мешалке с листовыми лопастями с перфорацией ($n=600$ об./мин) до полного растворения (~1 ч). В раствор вносили метамизол натрия (2%) или бифидобактерии ($(1,25-2,5) \times 10^6$ КОЕ/мл), перемешивали до полного растворения/суспандирования. Раствор/суспенсию альгината с метамизолом натрия / бифидобактериями экструдировали через иглу в 5% раствор CaCl_2 при перемешивании магнитной мешалкой ($n=100$ об./мин) для формирования микрокапсул. Время выдержки в растворе CaCl_2 – 15 мин. После формирования капсул их промывали водой очищенной (однократно). Условия микрокапсулирования (скорость магнитной мешалки, температура раствора, концентрация альгината) были определены в ранее проведенном исследовании [17].

Концентрация CaCl_2 5% и время отверждения 15 мин были выбраны по данным исследований формирования альгинатных микрокапсул [18–20]. Отверждение в течение 15 мин является достаточным для полного гелеобразования [21]. Поскольку микрокапсулы в дальнейшем подвергались сушке, то продолжительность выдержки не определяла конечный размер высушенных микрокапсул.

Покрывание хитозаном. Для формирования покрытия готовили 0,4% раствор хитозана в 0,1 М HCl, затем доводили pH раствора до 6,0 раствором NaOH (20%). Данные параметры обеспечивают эффективное формирование полиэлектролитного комплекса [10, 12, 13]. Альгинатные микрокапсулы помещали в раствор хитозана путем погружения на определенное время: 0 (контроль – без покрытия), 15, 30, 60, 180 и 1080 мин. Время покрытия хитозаном от 15 мин основано на кинетических данных о формировании комплекса альгинат-хитозан:

при выдержке более 10 мин происходит изменение ζ -потенциала с -8 до $+13$ мВ, что свидетельствует о полном формировании покрытия [10–12]. После покрытия микрокапсулы промывали водой очищенной.

Сушка микрокапсул. Сушка осуществлялась без использования дополнительного оборудования при комнатной температуре на чашках Петри в течение 24 ч.

Тест «растворение» и кинетика высвобождения (метамизол натрия). Тест «растворение» выполняли в соответствии с требованиями фармакопей² с использованием тестера растворения RC-1 (LPMIE, Китай), оснащенного лопастной мешалкой (37 °С, $n=50$ об./мин). Для анализа использовали методику № 1 для лекарственных препаратов 2 группы с отсроченным высвобождением (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы, гранулы и другие кишечнорастворимые твердые дозированные лекарственные формы). Тест проводили для микрокапсул с метамизолом натрия, выдержанных в растворе хитозана в течение 0, 15, 30, 60, 180 и 1080 мин. 1 стадию исследования (кислотную) проводили в течение 2 ч, аликвоты отбирали каждые 15 мин с последующим возвращением в среду растворения, 2 стадию исследования (буферную) проводили до полного растворения микрокапсул, аликвоты отбирали каждые 15 мин без возвращения в среду растворения. При переходе от 1 ко 2 стадии среду не меняли: моделировали переход от кислотной стадии (pH 1,2) к буферной (pH 6,8) путем изменения pH в объеме среды растворения. Анализ аликвот проводили методом УФ-спектрофотометрии ($\lambda = 258$ нм)³. Для количественного определения была построена калибровочная кривая по стандартным растворам различной концентрации метамизола натрия. Для каждого образца выполняли расчет содержания метамизола натрия в среде растворения.

Подбор кинетических моделей не проводили, поскольку основная задача исследования заключалась в сравнительной оценке влияния параметров покрытия и размера микрокапсул на профиль высвобождения, а не в детальном моделировании механизма высвобождения.

Оценка выживаемости пробиотиков. Испытания проводили методом последовательных разведений, в качестве питательной среды

² ОФС.1.4.2.0014 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ Высокоразмерные данные – данные, где на каждое исследуемое соединение (наблюдение) приходится огромное количество измеренных характеристик.

использовали МРС-5, для разведения использовали фосфатный буфер с pH 6,8⁴.

Статистическая обработка. Статистическую обработку результатов проводили при помощи компьютерной программы Microsoft Office Excel 2016. Каждое испытание выполняли в трех повторностях ($n=3$), доверительный интервал $P=0,95$ (95%). Результаты представляли в виде $X \pm \Delta X$, где X – среднее арифметическое значение; ΔX – доверительный интервал. Для сравнения групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Кинетика высвобождения метамизола натрия из микрокапсул

При отсутствии покрытия хитозаном отмечалось быстрое высвобождение метамизола натрия в кислотной стадии: через 15 мин высвободилось $11,60 \pm 0,82$ мг, что составляет $29,0 \pm 2,1\%$ от максимального количества субстанции. К концу кислотной стадии (120 мин) накопительное высвобождение достигло $23,75 \pm 3,39$ мг ($59,4 \pm 8,5\%$), что свидетельствует о недостаточной защите альгинатной матрицы от проникновения низкомолекулярных соединений в кислой среде (рис. 1). Статистический анализ показал значимое различие ($p < 0,05$) между микрокапсулами без покрытия и всеми микрокапсулами с хитозановым покрытием во всех временных точках кислотной стадии (0–120 мин).

Нанесение хитозанового покрытия значительно снижало раннее высвобождение метамизола

натрия в кислой среде. При выдержке 15 мин в модельном растворе высвобождение составило $1,07 \pm 0,22$ мг ($2,7 \pm 0,5\%$), что в 10,8 раза ниже, чем в группе без покрытия. К концу кислотной стадии (120 мин) высвобождение составило $1,14 \pm 0,20$ мг ($2,9 \pm 0,5\%$), что в 20,8 раза ниже по сравнению с непокрытыми микрокапсулами (критерий Фишера $F=2106,04$; $p < 0,05$ для временной точки 15 мин; $F=81,99$; $p < 0,05$ для временной точки 120 мин).

Увеличение времени выдержки в растворе хитозана свыше 15 мин не приводило к существенному дополнительному снижению высвобождения в кислотной фазе. Так, через 15 мин проведения теста высвобождение составило: $0,85 \pm 0,08$ мг (выдержка в хитозане 30 мин), $0,78 \pm 0,09$ мг (выдержка в хитозане 60 мин) и $1,21 \pm 0,19$ мг (выдержка в хитозане 180 мин), что статистически не отличается от группы «15 мин» ($p=0,24$) (рис. 1). Это указывает на то, что формирование функционального покрытия происходит в первые минуты / десятки минут, и дальнейшее увеличение времени экспозиции приводит лишь к незначительному изменению барьерных свойств.

После перехода к буферной стадии (pH 6,8) наблюдался резкий скачок высвобождения во всех группах, что связано с набуханием альгинатной матрицы и депротонированием хитозанового покрытия при нейтральном pH. При этом группы с хитозановым покрытием демонстрировали более медленную кинетику высвобождения в буферной среде.

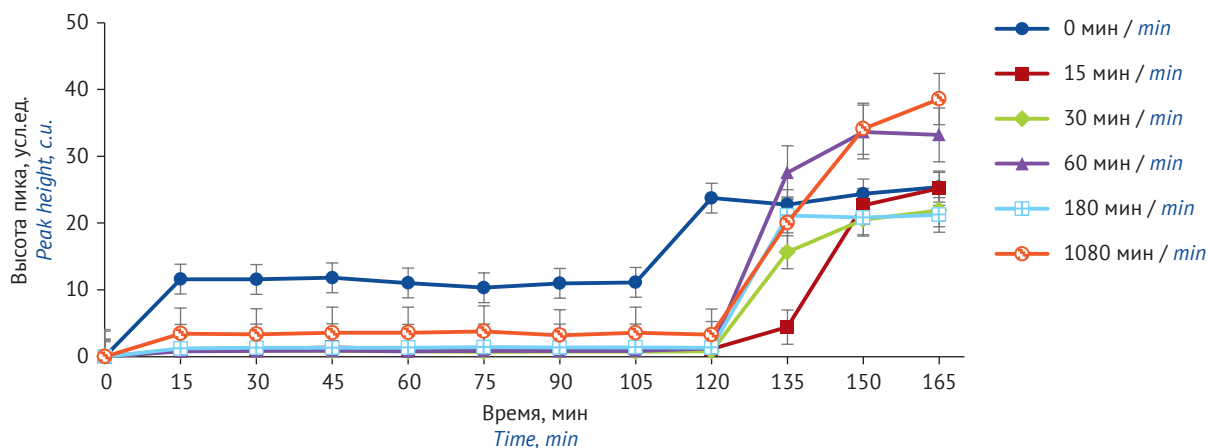


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Профиль накопительного высвобождения метамизола натрия (мг) в зависимости от времени выдержки микрокапсул в растворе хитозана (в легенде названия кривых отражают время выдержки)

Fig. 1. Cumulative release of sodium metamizole (mg) depending on the exposure time of microcapsules to chitosan solution (the names of the curves on the legend indicate the exposure time)

⁴ ОФС.1.7.2.0009.15 Определение специфической активности пробиотиков. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Использование в качестве модельной субстанции метамизола натрия как малой молекулы позволяет оценить проницаемость альгинат-хитозановых микрокапсул для малых молекул и для агрессивных компонентов желудочного сока. Замедленное высвобождение метамизола натрия в кислой среде указывает на формирование плотного барьера, ограничивающего диффузию веществ как из микрокапсулы наружу, так и извне внутрь. Однако следует учитывать, что механизм высвобождения микроорганизмов может быть иным, в том числе высвобождение бактерий из микрокапсул в результате их набухания и эрозии, поэтому полное перенесение результатов, полученных для малых молекул, на биологические объекты невозможно и требует подтверждения в экспериментах с использованием микрокапсулированных бифидобактерий.

Выживаемость бифидобактерий

Микрокапсулы без покрытия хитозаном, полученные при малом диаметре иглы (0,16 мм), не обеспечивали защиту: выживаемость бактерий оказалась ниже предела обнаружения (<1%). Нанесение хитозанового покрытия значительно повышало выживаемость в случае применения игл обоих диаметров (0,16 и 1,8 мм), причем эффект выражен сильнее в случае более крупных микрокапсул (1,8 мм). При увеличении количества пробиотиков (1×10^9 КОЕ) в микрокапсулах диаметром 1,8 мм с покрытием наблюдали наилучшие результаты – до 80% выживаемости (табл. 1).

При увеличении размера микрокапсул объем частицы также увеличивается; как следствие, уменьшается ее удельная поверхность. Это приводит к снижению воздействия агрессивной среды на пробиотические микроорганизмы

в силу матричного строения ядра из альгината. Кроме того, при прочих равных условиях крупные микрокапсулы более устойчивы к разрушению при механических стрессах.

Ограничение размера иглы до 1,8 мм связано с физическими особенностями процесса экструзии раствора альгината натрия. При превышении этого размера происходит самопроизвольное вытекание раствора через иглу, что приводит к получению неоднородных по размеру и форме микрокапсул. Данное ограничение является фактором, определяющим максимальный размер получаемых микрокапсул в используемой установке и, следовательно, оптимальное соотношение между их защитными свойствами и производственными возможностями.

Сопоставление данных по высвобождению метамизола натрия и выживаемости бифидобактерий демонстрирует корреляцию между барьерными свойствами микрокапсул и защитой микроорганизмов. В группах с наиболее низким высвобождением метамизола натрия в кислой фазе (15–60 мин выдержки в хитозане) наблюдалась наибольшая выживаемость бифидобактерий при сопоставимых условиях (диаметр иглы 1,8 мм, покрытие 15 мин). Это подтверждает гипотезу о том, что профиль высвобождения низкомолекулярной модельной субстанции может служить прогностическим параметром для оценки защитных свойств системы доставки.

Однако следует учитывать, что данная корреляция не является линейной и зависит от размера микрокапсул. Малые микрокапсулы (0,16 мм), несмотря на наличие хитозанового покрытия, обеспечивают лишь умеренную выживаемость (20%). Крупные микрокапсулы (1,8 мм) демонстрируют существенно более высокую защиту (50–80%), что подчеркивает важность

Таблица 1. Выживаемость бифидобактерий в микрокапсулах на основе альгината натрия и хитозана

Table 1. Viability of bifidobacteria in sodium alginate/chitosan microcapsules

Диаметр иглы, мм <i>Needle diameter, mm</i>	Покрытие <i>Coating</i>	Введенное количество бифидобактерий, КОЕ <i>Injected bifidobacteria, CFU</i>	Выживаемость, % <i>Viability, %</i>	Выживаемость, КОЕ <i>Viability, CFU</i>
0,16	Нет / <i>No</i>	$0,5 \times 10^9$	<1	Нет / <i>No</i>
0,16	Да / <i>Yes</i>	$0,5 \times 10^9$	$19,8 \pm 6,5$	$9,9 \times 10^7$
1,8	Да / <i>Yes</i>	$0,5 \times 10^9$	$47,9 \pm 18,4$	$2,4 \times 10^8$
1,8*	Да / <i>Yes</i>	1×10^9	$76,5 \pm 6,4$	$7,7 \times 10^8$

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

* Данные для микрокапсул диаметром 1,8 мм без хитозанового покрытия не приведены, так как основной целью эксперимента являлось исследование влияния хитозанового покрытия на выживаемость пробиотиков.

* Data for 1.8 mm microcapsules without chitosan coating not provided, since the main objective of the experiment was to study the effect of chitosan coating on the viability of probiotics.

оптимизации размера частиц для достижения максимальной выживаемости пробиотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нанесение хитозанового покрытия на альгинатные микрокапсулы способствует формированию эффективного поверхностного барьера уже при кратковременной экспозиции в хитозане, значимо снижает раннее высвобождение модельной субстанции (метамизола натрия) в кислой среде по сравнению с непокрытыми микрокапсулами, а также существенно повышает выживаемость микрокапсулированных бифидобактерий. Увеличение размера микрокапсул существенно усиливает защитный эффект.

Для промышленной технологии микрокапсулирования пробиотиков рекомендуется рассматривать покрытие хитозаном с выдержкой ~15 мин (0,4% хитозана, pH 6,0) как базовое условие.

Для достижения максимальной выживаемости и удобства дозирования предпочтительны микрокапсулы большего диаметра (практически – использование больших игл для экструзии) с последующей упаковкой, защищающей от влаги и кислорода (Alu/Alu блистеры или флаконы с влагопоглотителем).

Направлениями будущих исследований может быть изучение выживаемости пробиотиков в условиях, максимально приближенных к реальным; серия экспериментов с разными фармацевтически значимыми штаммами *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*; исследование сочетаний покрытия хитозаном с другими технологиями защиты пробиотиков (внедрение пребиотиков, вспомогательных веществ, повышающих стабильность, модификация альгината, использование твердых кишечнорастворимых капсул для получения финальной готовой лекарственной формы).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Раскина КВ, Мартынова ЕЮ, Фатхутдинов ИР, Потешкин ЮЕ. Современные бактериологические средства: влияние на микробиоту кишечника и роль в лечении заболеваний. *PMЖ*. 2018;26(5–2):86–91. Raskina KV, Martynova EYu, Fatkhutdinov IR, Poteshkin YuE. Modern bacteriological agents: the effect on gut microbiota and the role in the treatment of diseases. *RMJ*. 2018;26(5–2):86–91 (In Russ.). EDN: [YQJMLZ](https://doi.org/10.17116/dok-gastro2019803145)
2. Кайбышева ВО, Никонов ЕЛ. Пробиотики с позиций доказательной медицины. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(3):45–54. Kaibysheva VO, Nikonov EL. Probiotics from the standpoint of evidence-based medicine. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(3):45–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dok-gastro2019803145>
3. Han S, Lu Y, Xie J, et al. Probiotic gastrointestinal transit and colonization after oral administration: A long journey. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:609722. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.609722>
4. Chávarri M, Marañón I, Ares R, et al. Microencapsulation of a probiotic and prebiotic in alginate-chitosan capsules improves survival in simulated gastro-intestinal conditions. *Int J Food Microbiol*. 2010;142(1–2):185–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.06.022>
5. Sánchez B, Champomier-Vergès MC, Collado Mdel C, et al. Low-pH adaptation and the acid tolerance response of *Bifidobacterium longum* biotype *longum*. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(20):6450–9. <https://doi.org/10.1128/AEM.00886-07>
6. Wendel U. Assessing viability and stress tolerance of probiotics – A review. *Front Microbiol*. 2022;12:818468. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.818468>
7. Alp G, Aslim B. Relationship between the resistance to bile salts and low pH with exopolysaccharide (EPS) production of *Bifidobacterium* spp. isolated from infants feces and breast milk. *Anaerobe*. 2010;16(2):101–5. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2009.06.006>
8. Wang X, Gao S, Yun S, et al. Microencapsulating alginate-based polymers for probiotics delivery systems and their application. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(5):644. <https://doi.org/10.3390/ph15050644>
9. Cook MT, Tzortzis G, Charalampopoulos D, Khutoryanskiy VV. Microencapsulation of probiotics for gastrointestinal delivery. *J Control Release*. 2012;162(1):56–67. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.06.003>
10. Ji R, Wu J, Zhang J, et al. Extending viability of *Bifidobacterium longum* in chitosan-coated alginate microcapsules using emulsification and internal gelation encapsulation technology. *Front Microbiol*. 2019;10:1389. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01389>
11. Gåserød O, Smidsrød O, Skjåk-Bræk G. Microcapsules of alginate-chitosan-I. A quantitative study of the interaction between alginate and chitosan. *Biomaterials*. 1998;19(18):1815–25. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(98\)00073-8](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(98)00073-8)
12. Yeung TW, Üçok EF, Tiani KA, et al. Microencapsulation in alginate and chitosan microgels to enhance viability of *Bifidobacterium longum* for oral delivery. *Front Microbiol*. 2016;7:494. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00494>
13. Hamman JH. Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems. *Mar Drugs*. 2010;8(4):1305–22. <https://doi.org/10.3390/md8041305>
14. Gierszewska M, Ostrowska-Czubenko J, Chrzanowska E. pH-responsive chitosan/alginate polyelectrolyte complex membranes reinforced by tripolyphosphate. *Eur Polym J*. 2018;101:282–90. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.08.070>
15. Thinkohkaew K, Paseephol T, Sangsawad P. Microencapsulation of probiotics in chitosan-coated alginate/gellan microcapsules. *Food Hydrocoll*. 2024;151:109788. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2024.109788>
16. Pupa P, Apiwatsiri P, Sirichokchatchawan W, et al. The efficacy of three double-microencapsulation methods for preservation of probiotic bacteria. *Sci Rep*. 2021;11(1):13753. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93263-z>
17. Андрюшков ПА, Марченко АЛ, Казарина ТС, Аракелян АД. Технология микрокапсул на основе альгината натрия. В кн.: *Сандеровские чтения*. СПб: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 2024. С. 18–22. Andryushkov PA, Marchenko AL, Kazarina TS, Arakelyan AD. Technology of microcapsules based on sodium alginate. In: *Proceedings of the Sanderov Readings Conference*. Saint Petersburg: Saint

- Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. P. 18–22 (In Russ.). EDN: [INSANL](#)
18. Bennacef C, Desobry S, Jasniewski J, et al. Influence of alginate properties and calcium chloride concentration on alginate bead reticulation and size: A phenomenological approach. *Polymers*. 2023;15:4163. <https://doi.org/10.3390/polym15204163>
 19. Hoad CL, Rayment P, Cox E, et al. Investigation of alginate beads for gastro-intestinal functionality, Part 2: *In vivo* characterisation. *Food Hydrocoll*. 2009;23(3):833–9. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2008.04.013>
 20. Lotfipour F, Mirzaeei S, Maghsoodi M. Evaluation of the effect of CaCl₂ and alginate concentrations and hardening time on the characteristics of Lactobacillus acidophilus loaded alginate beads using response surface analysis. *Adv Pharm Bull*. 2012;2(1):71–8. <https://doi.org/10.5681/apb.2012.010>
 21. Chandramouli V, Kailasapathy K, Peiris P, Jones M. An improved method of microencapsulation and its evaluation to protect Lactobacillus spp. in simulated gastric conditions. *J Microbiol Methods*. 2004;56(1):27–35. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2003.09.002>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: П.А. Андрюшков – концепция работы, выполнение экспериментов, написание текста рукописи, формулировка выводов; А.Л. Марченко – обсуждение в ходе выполнения экспериментов, участие в формулировании выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации, Т.Ф. Черных – проведение микробиологической части эксперимента.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Pavel A. Andryushkov* conceptualized the work, performed the experiments, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. *Alexei L. Marchenko* discussed the experiments, participated in formulating conclusions, and approved the final version for publication. *Tatiana F. Chernykh* performed the microbiological part of the experiment.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Андрюшков Павел Александрович / Pavel A. Andryushkov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3062-1855>

Марченко Алексей Леонидович, канд. фарм. наук, доцент / **Alexei L. Marchenko**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8049-6207>

Черных Татьяна Федоровна, д-р фарм. наук, профессор / **Tatiana F. Chernykh**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1539-8013>

Поступила 19.09.2025

После доработки 22.12.2025




Принята к публикации 11.02.2026

Received September 19, 2025

Revised December 22, 2025

Accepted February 11, 2026



С.Е. Стороженко¹ 
Э.Ф. Степанова² 
Е.М. Лупитько³ 

Инъекционные депо-формы гликлазида: разработка модельных составов и оценка их эффективности

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

² Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Ильича, д. 16, г. Донецк, 283003, Российская Федерация

✉ Стороженко Сергей Евгеньевич; s.e.storozhenko@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на обширный арсенал гипогликемических средств, выбор их лекарственных форм, особенно пролонгированного действия, остается ограниченным. В связи с этим необходима разработка инъекционных депо-форм, обеспечивающих длительное и контролируемое высвобождение действующего вещества. Ключевым этапом и одним из определяющих факторов для создания стабильной парентеральной депо-формы является изучение растворимости действующего вещества и подбор растворителя или их смеси, обеспечивающих эффективное высвобождение соединения во внешнюю среду. Гликлазид, один из самых часто назначаемых гипогликемических препаратов, доступен лишь в формах для перорального приема, ввиду чего задача создания его пролонгированной формы для парентерального введения является актуальной, решение этой задачи позволит оптимизировать терапию для широкого круга пациентов.

ЦЕЛЬ. Разработка пролонгированной депо-системы гликлазида для парентерального введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Определение растворимости гликлазида в биосовместимых растворителях проводили по фармакопейной методике: в стандартных условиях и при нагревании. Биофармацевтические исследования *in vitro* проводили методом диализа через целлофановую мембрану. Количественное определение гликлазида в пробах диализата проводили методом УФ-спектрофотометрии ($\lambda=230$ нм). Антидиабетическую активность исследуемых объектов проводили на модели сахарного диабета, индуцированного аллоксаном, у самцов крыс линии Wistar возрастом 7–8 нед. Уровень глюкозы в крови животных контролировали с помощью глюкометра Accu-Chek® Performa Nano в течение 24 ч после однократного введения исследуемых образцов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты оценки растворимости гликлазида свидетельствуют о лучшей растворимости гликлазида в диметилсульфоксиде и спирте этиловом 95%. Гликлазид практически нерастворим в полиэтиленгликоле-400, пропиленгликоле-1,2, изопропилмиристате, глицерине и мало растворим в спирте этиловом 70%. При повышении температуры растворимость гликлазида в пропиленгликоле-1,2 и полиэтиленгликоле-400 увеличивается до значений

«малорастворим». Высвобождение гликлазида из водной модели суспензии в течение 2 ч составило $15,69 \pm 0,49\%$. Определен сопоставимый антидиабетический эффект для инъекционных моделей депо-форм, приготовленных с использованием бинарных дисперсионных сред: воды для инъекций, пропиленгликоля-1,2 и диметилсульфоксида. Более выраженный гипогликемический эффект наблюдали при использовании в качестве дисперсионной среды смеси воды для инъекций и пропиленгликоля-1,2, а также смеси диметилсульфоксида и пропиленгликоля-1,2.





ВЫВОДЫ. Получены модельные составы инъекционных депо-форм гликлазида пролонгированного действия на основе бинарных систем, проведена их биофармацевтическая оценка. В результате исследования показана необходимость введения в состав суспензии органических растворителей, способных повысить высвобождение гликлазида из водной суспензии.

Ключевые слова: гликлазид; депо-формы; суспензия гликлазида; сахарный диабет, биофармацевтическая оценка; растворимость; аллоксановый диабет

Для цитирования: Стороженко С.Е., Степанова Э.Ф. Лупитко Е.М. Инъекционные депо-формы гликлазида: разработка модельных составов и оценка их эффективности. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2026;16(1):66–75. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-66-75>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sergey E. Storozhenko¹  
Eleonora F. Stepanova² 
Elena M. Lupitko³ 

Gliclazide Injectable Depot Forms: Development of Model Compounds and Efficacy Assessment

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, 11 Kalinin Ave, Pyatigorsk 357532, Russian Federation

³ M. Gorky Donetsk State Medical University, 16 Illich Ave, Donetsk 283003, Russian Federation

 **Sergey E. Storozhenko;** s.e.storozhenko@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Despite a broad range of available hypoglycemic agents, the choice of dosage forms, particularly those with prolonged release, remains limited. This necessitates the development of injectable depot formulations for the prolonged and controlled release of an active pharmaceutical ingredient. A key milestone and one of the pivotal factors in developing a stable parenteral depot formulation is testing solubility of the active pharmaceutical ingredient and selecting a solvent / solvent mixture that ensures effective release of the compound. One of the most frequently prescribed hypoglycemic agents is gliclazide, currently only available in oral dosage forms. Therefore, the development of a prolonged-release form for parenteral administration is urgent, since it will optimize therapy for a wide range of patients.

AIM. This study aimed to develop a prolonged-release depot system of gliclazide for parenteral administration.

MATERIALS AND METHODS. Gliclazide solubility in biocompatible solvents was determined according to a pharmacopeial method (under standard conditions and when heated). *In vitro* biopharmaceutical studies were based on dialysis with a cellophane membrane. Gliclazide in dialysate samples was quantified using UV spectrophotometry ($\lambda=230$ nm). Antidiabetic effect of the test samples was determined in male Wistar rats with an alloxan-induced diabetes model. Blood glucose was measured using an Accu-Chek® Performa Nano glucometer for 24 h after a single administration of the test samples.

RESULTS. Gliclazide solubility assessment indicated better solubility in dimethyl sulfoxide and 95% ethyl alcohol. However, gliclazide was practically insoluble in polyethylene glycol-400, propylene glycol-1,2, isopropyl myristate, glycerol, and slightly soluble in 70% ethyl alcohol. When heated, gliclazide solubility in propylene glycol-1,2 and polyethylene glycol-400 increased to slightly soluble. Gliclazide release from an aqueous suspension model over 2 h was $15.69 \pm 0.49\%$. Comparable antidiabetic effect was established for injection depot models using binary dispersion media based on combinations of water for injection, propylene glycol-1,2, and dimethyl sulfoxide. A more pronounced hypoglycemic effect was observed when using water for injection : propylene glycol-1,2 and dimethyl sulfoxide : propylene glycol-1,2 as a dispersion medium.

CONCLUSIONS. Model compounds have been obtained for gliclazide prolonged-release injectable depot forms based on the binary media, with a subsequent biopharmaceutical assessment. The findings necessitate the use of organic solvents in the suspension that would improve gliclazide release from the aqueous suspension.

Keywords: gliclazide; depot forms; gliclazide suspension; diabetes mellitus, biopharmaceutical assessment; solubility; alloxan-induced diabetes

For citation: Storozhenko S.E., Stepanova E.F., Lupitko E.M. Gliclazide injectable depot forms: Development of model compounds and efficacy assessment. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):66–75. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-66-75>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее широко распространенных хронических заболеваний, частота которого с каждым годом неуклонно растет. По данным Международной диабетической федерации, число пациентов в возрасте 20–79 лет с установленным диагнозом СД составляет около 537 млн [1]. По прогнозам, к 2030 г. их количество составит 643 млн, к 2045 – 783 млн. В России за 15 лет количество пациентов с СД увеличилось почти втрое, с 2 до 5,5 млн человек; подавляющее большинство из них – взрослые с СД 2 типа (5,1 млн) [2]. СД представляет собой социально значимое заболевание, сопровождающееся высоким риском смерти от осложнений и ведущее к ранней инвалидизации. Стратегия терапии СД требует комплексного подхода, и в первую очередь – контроля уровня глюкозы в крови [3, 4].

Для коррекции гликемии при СД 2 типа используются препараты, относящиеся к 9 фармакотерапевтическим группам. В группе синтетических гипогликемических препаратов насчитывается 28 международных непатентованных наименований, однако в клинической практике большая часть назначений приходится на глибенкламид, метформин и гликлазид [5, 6].

Гликлазид – противодиабетический препарат сульфонилмочевины второго поколения. Механизм гипогликемического действия гликлазида заключается в увеличении секреции инсулина, опосредованном активацией рецепторов

глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1Р). В рамках длительной монотерапии СД 2 типа гликлазид получают 26–30% пациентов старшей возрастной группы, а также 74% всех пациентов, получающих комбинированную терапию [8].

Несмотря на большое количество гипогликемических препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации, разнообразие лекарственных форм (ЛФ) ограничено таблетками и растворами для подкожного введения (агонисты ГПП-1Р). Существование зарегистрированной пероральной пролонгированной формы гликлазида указывает на соответствующие биофармацевтические свойства субстанции, что делает разработку ее инъекционной пролонгированной ЛФ обоснованной и актуальной задачей.

Разработка пролонгированных форм, в том числе инъекционных, является одной из ключевых задач фармацевтической разработки, поскольку такие препараты обеспечивают комплаенс терапии. Имплантируемые инъекционные депосистемы имеют ряд преимуществ: обеспечивают контролируемое и непрерывное высвобождение лекарственных средств в течение длительного периода (от нескольких дней до нескольких недель/месяцев) без необходимости повторного введения [9].

Перечень существующих депо-систем включает такие виды, как: системы на масляной основе

(растворы, суспензии); водные растворы и суспензии; полимерные микросферы; гелевые имплантаты, формирующиеся *in situ*; имплантаты. Тип депо-систем во многом определяется физико-химическими и биофармацевтическими свойствами активной фармацевтической субстанции [10–12].

Цель работы – разработка пролонгированной депо-системы гликлазида для парентерального введения. Задачи состояли в исследовании растворимости гликлазида в различных растворителях и их смесях с водой; биофармацевтической оценке высвобождения гликлазида *in vitro*; оценке гипогликемической активности суспензии гликлазида на модели аллоксан-индуцированного диабета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы и реактивы

Модели суспензионных систем для инъекционной доставки были получены на основе гликлазида (Ningbo Double Sun Pharmaceutica Co. Ltd., Китай, серия 30222017, срок годности 03.2026).

Растворимость гликлазида оценивалась в следующих органических растворителях: пропиленгликоль-1,2 (ПГ-1,2) (х.ч., ГК «ЭКОС-1»), полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ-400) (Acros Organics), диметилсульфоксид (ДМСО) (х.ч., ООО ТД «ХИММЕД»), изопропилмиристан (ИПМ) (96%, Acros Organics), глицерин (Гл) (ч.д.а., ГК «ЭКОС-1»), спирт этиловый 95%¹, а также в воде очищенной² (ВО) и воде для инъекций³ (ВИ).

Лабораторные животные

Исследование специфической активности полученных суспензий гликлазида при инъекционном введении проводили на 50 самцах крыс линии Wistar массой 190±10 г, возрастом 7–8 нед. с аллоксановым диабетом [14, 15]. Животные были получены из УНУ «Центр генетических ресурсов лабораторных животных (ЦГР)» ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Эксперимент одобрен биоэтической комиссией по работе с животными при локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, протокол № 4 от 29.11.2024. Содержание животных и уход за ними осуществляли согласно Директиве № 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского союза «О защите

животных, используемых для научных целей» и ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Методы

Оценка растворимости гликлазида. Для получения ЛФ для парентерального введения в составе комплексных растворителей могут использоваться органические растворители⁴. Оценка растворимости гликлазида проводилась в ПГ-1,2, ПЭГ-400, ДМСО, ИПМ, Гл, спирте этиловом 95%, а также их бинарных смесях с ВО с целью получения модельных суспензионных депо-форм. Определение растворимости в выбранных органических растворителях и бинарных смесях проводили согласно фармакопейной методике⁵ в 6 параллельных испытаниях. Зависимость растворимости гликлазида от температуры в выбранных растворителях и бинарных смесях определяли при нагревании (40–100 °С). Гликлазид считали растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества, и частично растворившимся, если смесь содержала растворенный и нерастворенный компоненты.

Биофармацевтические исследования *in vitro*.

Суспензию гликлазида в ВИ и выбранных органических растворителях получали в асептических условиях методом диспергирования при 4000 об./мин в лабораторном гомогенизаторе ULAB US-4025D (ULAB, Китай).

Биофармацевтические исследования *in vitro* проводили методом диализа по Кривчинскому через целлофановую мембрану марки «Купрофан» [13]. Навеску модельной водной суспензии (1,0 г), содержащей 0,06 г гликлазида, помещали на целлофановую мембрану диализатора, погружали на глубину 0,5 мм в диализную среду (250 мл спирта этилового 70%) и выдерживали в термостате при температуре 37±1 °С. Пробы диализатов отбирали по 3 мл через 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин и далее (с интервалом 60 мин) до выхода на кинетическое плато. Объем отобранной пробы восполняли равнозначным объемом диализной среды (37 °С). Оптическую плотность отобранных проб определяли на спектрофотометре Helios Omega (Thermo Fisher Scientific, США) в кварцевой кювете толщиной 10 мм при длине волны λ=230 нм.

¹ ФС.2.1.0036 Спирт этиловый 95%, 96%. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

² ФС.2.2.0020 Вода очищенная. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ ФС.2.2.0019 Вода для инъекций. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴ ОФС.1.2.1.0005 Растворимость. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵ Там же.

Степень высвобождения (%) гликлазида (X) в диализную среду рассчитывали по формуле (1).

$$X = \frac{A_x \times M \times 2}{A_0 \times 0,06}, \quad (1)$$

где A_x – оптическая плотность исследуемого раствора; A_0 – оптическая плотность раствора образца сравнения (ОС) гликлазида; M – масса стандартного образца гликлазида, г; 0,06 – масса гликлазида в модельной суспензии, г.

Для приготовления ОС раствора гликлазида к точной навеске субстанции гликлазида (0,03 г) добавляли 200 мл спирта этилового 70% и растворяли, тщательно перемешивая в течение 20 мин, помещали в мерную колбу вместимостью 250 мл, доводили до метки спиртом этиловым 70% и снова перемешивали. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 3 мл полученного раствора, доводили до метки спиртом этиловым 70%, перемешивали. Оптическую плотность полученного ОС измеряли при $\lambda=230$ нм.

Получение модели аллоксан-индуцированного сахарного диабета. СД индуцировали последовательным внутрибрюшинным введением крысам 5% раствора никотинамида в дозе 230 мг/кг и 5% раствора аллоксана⁶ в дозе 150 мг/кг [14, 15], исходная концентрация глюкозы в крови животных составляла $7,2 \pm 0,8$ ммоль/л.

Оценка гипогликемической активности суспензии гликлазида. Для определения антидиабетической активности на модели аллоксанового СД были подготовлены экспериментальные образцы суспензии гликлазида в ВИ, смеси ВИ с ПГ-1,2 (в объемном соотношении 1 к 1), и ДМСО:ПГ-1,2 (1:1). Разовая доза гликлазида выбрана с учетом рекомендованных доз для перорального приема (60 мг) с учетом межвидового коэффициента пересчета (6,5)⁷ и массы животных. В качестве препарата сравнения использовались эквивалентные дозы субстанции гликлазида внутрижелудочно.

Методом парных аналогов⁸ животных с уровнем гликемии более 20 ммоль/л разделили на 3 экспериментальные группы, группу сравнения и контрольную группу (по 7 животных в каждой группе). Дополнительно была сформирована группа из 7 интактных животных для мониторинга физиологического уровня гликемии.

⁶ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

Модельные суспензии, препарат сравнения и плацебо вводили животным согласно дизайну:

- группа 1 (7 животных с СД) – однократное подкожное введение суспензии гликлазида в ВИ;
- группа 2 (7 животных с СД) – однократное подкожное введение суспензии гликлазида в смеси ВИ с ПГ-1,2;
- группа 3 (7 животных с СД) – однократное подкожное введение суспензии гликлазида в смеси ДМСО:ПГ-1,2;
- группа 4 (7 животных с СД) – группа сравнения; однократное внутрижелудочное введение субстанции гликлазида в ВИ;
- группа 5 (7 животных с СД) – контрольная группа, однократное подкожное введение ВИ;
- группа 6 (7 животных) – интактная группа.

Уровень глюкозы в крови экспериментальных животных измеряли с помощью глюкометра Accu-Chek® Performa Nano (Roche Diagnostics, Швейцария) через 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 ч после однократного введения исследуемых модельных суспензий.

Статистические методы. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel (2016), методами описательной статистики с использованием *T*-критерия Уилкоксона (с выбранным уровнем значимости (*p*) меньше 0,05) и *T*-критерия Стьюдента (*p*<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка растворимости гликлазида в органических растворителях и их смесях с водой

Гликлазид характеризуется плохой растворимостью в воде, но легко проходит через биологические мембраны и относится к соединениям II класса согласно биофармацевтической классификации [16]. Низкая скорость растворения и слабая смачиваемость гликлазида водой приводит к снижению скорости его абсорбции при пероральном приеме и приводит к значительной внутри- и межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров [17]. Фармакокинетические параметры являются ключевыми для разработки лекарственной формы и напрямую зависят от растворимости действующего вещества.

Растворимость гликлазида зависит от полярности растворителя и температуры среды, некоторый вклад вносят такие факторы, как вязкость,

стерические эффекты, межмолекулярные взаимодействия и способность растворителя образовывать водородные связи [18, 19]. По данным исследования S. Yu с соавт. [18], растворимость гликлазида в спиртах при нагревании повышается в следующем порядке: метанол > этанол > *n*-пропанол > *n*-бутанол > изобутанол > изо-пропанол. В исследовании Z. Wang и соавт. [19] растворимость гликлазида снижается в ряду: N,N-диметилацетамид > ДМСО > 1,2-дихлорэтан > 1,4-диоксан > 2-бутанон, 2-метоксиэтанол > *n*-пропилацетат > *n*-бутилацетат > пентилацетат > изопропилацетат.

Гликлазид легко растворим в ДМСО и мало растворим в спирте этиловом 95%. В стандартных условиях гликлазид практически нерастворим в ПЭГ-400, ПГ-1,2, ИПМ, Гл (табл. 1). Растворимость гликлазида при повышении температуры улучшается в ПГ-1,2 и ПЭГ-400, что можно объяснить снижением вязкости растворителей при нагревании и интенсификацией диффузии (табл. 1). При этом в растворах, охлажденных до температуры 25 °С (что соответ-

ствует условиям испытания «Растворимость»), выпадение осадка гликлазида не наблюдалось.

Результаты проведенного исследования S. Yu с соавт. [20] показывают положительную корреляцию между повышением растворимости гликлазида в бинарных растворителях с повышением температуры и увеличением мольной доли неполярного растворителя в бинарных смесях. Соотношение растворителей в бинарных смесях (1:1) было выбрано на основании ранее проведенных исследований. Показано, что бинарные смеси в соотношении компонентов 1:1 обладают лучшими фармакокинетическими параметрами при пероральном введении [21].

Среди бинарных растворителей наилучшие результаты получены для ПГ-1,2:ДМСО. В бинарных смесях ПГ-1,2, ПЭГ-400 и ДМСО с ВО растворимость гликлазида повышалась по сравнению с ВО (количество осадка уменьшалось) и оставалась неизменной при 25 °С. В смесях Гл и ВО осадок сохранялся вследствие плохой смачиваемости частиц; в других бинарных растворителях происходило оседание частиц.

Таблица 1. Растворимость гликлазида в различных растворителях и их бинарных смесях (n=6)

Table 1. Results of gliclazide solubility test for various solvents and their binary compounds (n=6)

Растворитель <i>Solvent</i>	Т, °С ± 0,5°С							Степень растворимости <i>Degree of solubility</i>
	40	50	60	70	80	90	100	
Пропиленгликоль-1,2 <i>Propylene glycol-1,2</i>	-	-	-	+	×	×	×	Мало растворим <i>Slightly soluble</i>
Полиэтиленгликоль-400 <i>Polyethylene glycol-400</i>	-	-	+	×	×	×	×	Мало растворим <i>Slightly soluble</i>
Изопропилмиристат <i>Isopropyl myristate</i>	-	-	-	-	-	-	-	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Глицерин <i>Glycerol</i>	-	-	-	-	-	-	-	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Вода очищенная <i>Purified water</i>	-	-	-	-	-	-	-	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Вода очищенная : пропиленгликоль-1,2 (1:1) <i>Purified water : propylene glycol-1,2 (1:1)</i>	-	-	-	±	±	±	±	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Вода очищенная : полиэтиленгликоль-400 (1:1) <i>Purified water : polyethylene glycol-400 (1:1)</i>	-	-	±	±	±	±	±	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Вода очищенная : ДМСО (1:1) <i>Purified water : DMSO (1:1)</i>	±	±	±	±	±	±	±	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Вода очищенная : глицерин (1:1) <i>Purified water : Glycerol (1:1)</i>	-	-	-	-	-	-	-	Практически нерастворим <i>Practically insoluble</i>
Пропиленгликоль-1,2 : ДМСО (1:1) <i>Propylene glycol-1,2 : DMSO (1:1)</i>	-	+	×	×	×	×	×	Умеренно растворим <i>Moderately soluble</i>

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

Примечание. «+» – образец растворился; «-» – образец не растворился; «±» – частичное растворение образца; «×» – испытание не проводили. ДМСО – диметилсульфоксид. n – число параллельных проб.

Note. +, sample dissolved; -, sample not dissolved; ±, sample partially dissolved; ×, no further testing performed; DMSO, dimethyl sulfoxide; n, number of replicates.

Полученные результаты растворимости гликлазида как в моно-, так и в бинарных растворителях соответствуют широкому диапазону объемных единиц растворителя (1:100; 1:1000). Такие показатели растворимости не позволяют получить гомогенную жидкую дисперсную форму для парентерального введения, учитывая стандартный объем подкожной инъекции (1–5 мл)⁹ и терапевтическую дозу препарата (30–120 мг)¹⁰, на основании чего для проведения дальнейшего исследования была выбрана лекарственная форма «суспензия».

Высвобождение гликлазида из модельных депо-форм *in vitro*

Для оценки эффективности высвобождения гликлазида из выбранной ЛФ были проведены биофармацевтические исследования *in vitro* кинетики диффузного высвобождения гликлазида из суспензии через полупроницаемую мембрану. Результаты представлены в таблице 2.

Максимальное значение высвобождения гликлазида из водной суспензии установлено через 2 ч от начала эксперимента – 15,69±0,49%. Спустя 3 ч статистически значимое изменение концентрации гликлазида в диализной среде не наблюдалось ($p>0,05$). При проведении диализа наблюдалось всплытие частиц гликлазида и, как следствие, низкий контакт с поверхностью диализной мембраны.

Таким образом, прототипом для разработки инъекционной депо-формы гликлазида может являться суспензия на основе смесей органических растворителей (в качестве соразривителей и сурфактантов) и ВИ.

Исследование антидиабетической активности *in vivo*

Зависимость антидиабетической активности модельных суспензий гликлазида от дисперсионной среды представлена на рисунке 1.

Средние значения уровня гликемии у животных с аллоксановым СД варьировались в диапазоне 21,4–22,5 ммоль/л; концентрация глюкозы в крови интактных животных составляла 7,2±0,7 ммоль/л. Уровень гликемии в контрольной группе животных был более 20 ммоль/л на протяжении всего эксперимента. Снижение концентрации глюкозы в крови наблюдалось через 2 ч после введения исследуемых суспензий ($p<0,05$).

Максимальное уменьшение концентрации глюкозы в крови животных в группе 1 (ВИ) составило 11,1±0,6 ммоль/л, что на 48,6% меньше, чем у животных контрольной группы ($p<0,05$). При этом снижение концентрации глюкозы в крови животных группы 1 до уровня гликемии интактных животных не отмечено.

Более выраженное снижение концентрации глюкозы наблюдали в крови животных группы 2 (ВИ:ПГ-1,2) и группы 3 (ДМСО:ПГ-1,2), получавших образцы суспензионной формы гликлазида на основе бинарных дисперсных сред; значимое снижение концентрации глюкозы отмечали в течение первых 12 ч ($p<0,05$). Через 8 ч после введения модельной суспензии гликлазида на основе ВИ:ПГ-1,2 уровень гликемии составлял 7,9±0,6 ммоль/л, что сопоставимо с физиологическим уровнем гликемии интактных животных (7,3±0,8 ммоль/л). Эффект сохранялся в течение следующих 4 ч. Максимальный гипогликемический эффект у животных группы 2 наблюдался через 10 ч (6,7±0,7 ммоль/л) от начала эксперимента, что на 69% меньше, чем у животных контрольной группы ($p<0,05$).

Введение суспензии гликлазида на основе ДМСО:ПГ-1,2 приводило к снижению концентрации глюкозы в крови в течение первых 8 ч ($p<0,05$), значения гликемии, сопоставимые

Таблица 2. Результаты биофармацевтического исследования высвобождения модели водной суспензии гликлазида ($n=6$)

Table 2. Biopharmaceutical release test from the model aqueous suspension of gliclazide ($n=6$)

Время, мин Time, min	Степень высвобождения, % (M±SD) Degree of release, % (M±SD)
15	8,82±0,21
30	9,6±0,44
45	12,39±0,22
60	12,82±0,33
90	13,77±0,28
120	15,69±0,49
180	15,41±0,56*

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

Примечание. n – число параллельных проб. * значения, не имеющие статистической значимости на основании внутригруппового анализа ($p>0,05$)

Note. n , number of replicates. * values that are not statistically significant based on intragroup analysis ($p>0.05$)

⁹ ГОСТ Р 52623.4–2015. Технологии выполнения простых медицинских услуг инвазивных вмешательств.

¹⁰ <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&Mnn-R=%d0%93%d0%bb%d0%b8%d0%ba%d0%bb%d0%b0%d0%b7%d0%b8%d0%b4&pageNum=1&token=76950146-79ff-45b7-b604-f0a15ff56d8f>

Инъекционные депо-формы гликлазида: разработка модельных составов и оценка их эффективности

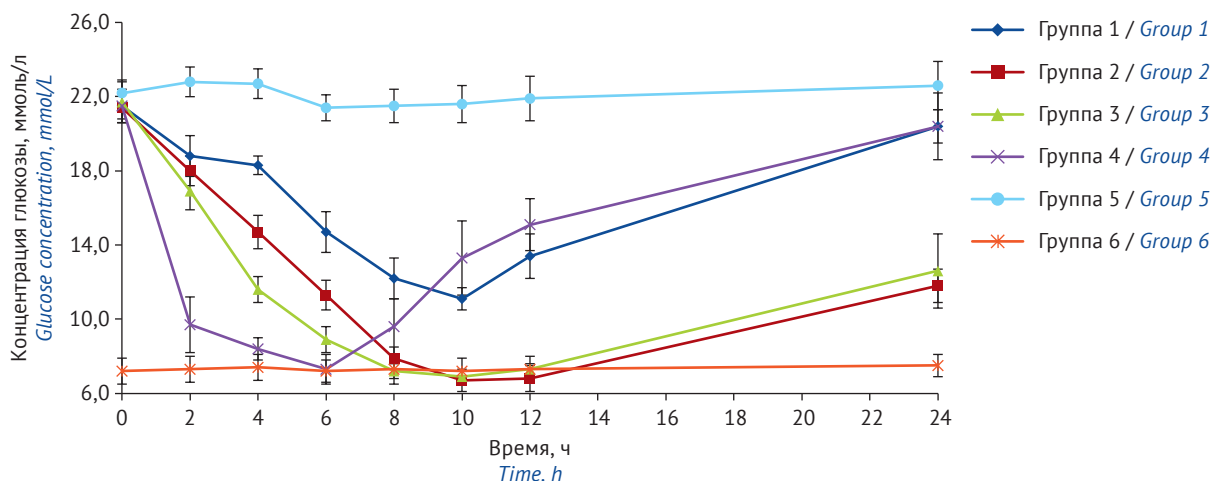


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Гликемический профиль самцов крыс на фоне однократного введения модельных суспензий гликлазида в дозировке 60 мг/кг (результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение)

Fig. 1. Glycemic profile of male rats after a single administration of model gliclazide suspensions at a dosage of 60 mg/kg (results are presented as mean ± standard deviation)

Примечание. группа 1 – суспензия гликлазида в воде для инъекций; группа 2 – суспензия гликлазида в смеси «вода для инъекций : пропиленгликоль-1,2»; группа 3 – суспензия гликлазида в смеси «диметилсульфоксид : пропиленгликоль-1,2»; группа 4 – группа сравнения; группа 5 – контрольная группа; группа 6 – интактная группа.

Note. Group 1, gliclazide suspended in water for injections (VI); Group 2, gliclazide suspended in water for injections : propylene glycol-1,2 compound (VI:Pg); Group 3, gliclazide suspended in dimethyl sulphoxide : propylene glycol-1,2 compound (DMSO:Pg); Group 4, comparator group (GI); Group 5, control group (KGr); Group 6, intact group (IGr).

с физиологическими, отмечали через 8 ч ($7,2 \pm 0,4$ ммоль/л) после введения препарата; физиологическая концентрация сохранялась в течение следующих 4 ч. Максимальное снижение уровня глюкозы регистрировалось спустя 10 ч от начала эксперимента и составляло $6,9 \pm 0,3$ ммоль/л, что на 68% меньше таковой у животных контрольной группы 5 ($p < 0,05$).

Концентрация глюкозы через 24 ч в группах 2 и 3 была ниже на 47,8 и 44,2% ($11,8 \pm 0,9$ и $12,6 \pm 2,0$ ммоль/л соответственно) относительно контрольной ($22,6 \pm 1,3$ ммоль/л); результаты были статистически значимыми ($p < 0,05$). У животных группы 1 через 24 ч после начала эксперимента наблюдали уровень гликемии, сопоставимый с таковым для контрольной группы.

У животных группы сравнения, получавших препарат внутривенно, через 6 ч от начала эксперимента регистрировали пиковый уровень снижения концентрации глюкозы ($7,3 \pm 0,8$ ммоль/л), что сопоставимо с физиологическими значениями у интактных животных; значения гликемии были на 65,9% ниже, чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$). Этот гипогликемический эффект наблюдался непродолжительно; через 8 ч от начала эксперимента было выявлено значимое повышение

концентрации глюкозы в крови животных на 24% ($p < 0,05$). Спустя 24 ч тенденция сохранялась; концентрация глюкозы была сопоставима с таковой у животных контрольной группы. Межгрупповой сравнительный анализ данных антидиабетической активности суспензионных депо-моделей гликлазида с учетом дисперсионных сред представлен в таблице 3.

Таким образом, суспензии гликлазида в бинарных растворителях проявляют большую антидиабетическую активность по сравнению с водной суспензией, что подтверждается статистически значимыми различиями через 2 и 4 ч от начала эксперимента в соответствующих группах животных; такая лекарственная форма способствует более длительному поддержанию физиологического уровня гликемии. Среди бинарных растворителей комбинация ПГ-1,2 и ДМСО вызывают наиболее выраженное снижение концентрации уровня глюкозы в крови, а наименьшая гипогликемическая активность гликлазида была показана в группе 1. Физиологический уровень гликемии в группах 2 и 3 был выявлен спустя 8 ч после начала эксперимента.

Через 24 ч после введения исследуемых суспензий концентрация глюкозы у животных групп 2 и 3 не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$), но при этом была значимо ниже

Таблица 3. Сравнительная оценка средних значений концентрации глюкозы в крови самцов крыс после однократного подкожного и перорального введения модельных суспензий гликлазида

Table 3. Comparative assessment of the mean blood glucose concentrations in rats after a single subcutaneous and oral administration of gliclazide model suspensions

Время, ч Time, h	Разница средних значений концентрации глюкозы в крови исследуемых групп при парном сравнении, % Difference in mean blood glucose concentration between the study groups in a paired comparison					
	Δ группа 1 – группа 2 Δ group 1 – group 2	Δ группа 1 – группа 3 Δ group 1 – group 3	Δ группа 2 – группа 3 Δ group 2 – group 3	Δ группа 1 – группа 4 Δ group 1 – group 4	Δ группа 2 – группа 4 Δ group 2 – group 4	Δ группа 3 – группа 4 Δ group 3 – group 4
0	0,5	0,9	-1,4	0,0	-0,5	0,9
2	4,3	10,1*	6,1*	48,4*	46,1*	42,6*
4	19,7*	36,6*	21,1*	54,1*	42,8*	27,6*
6	23,1*	39,5*	21,2*	50,3*	35,4*	18,0*
8	35,2*	41,0*	8,9*	21,3*	-17,7*	-25,0*
10	39,6*	37,8*	-2,9	-16,5*	-49,6*	-48,1*
12	49,3*	45,5*	-6,8	-11,3*	-54,9*	-51,7*
24	42,2*	38,2*	-0,6	0	-42,2*	-38,2*

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

Примечание. * значения, имеющие статистическую значимость на основании внутригруппового анализа ($p < 0,05$).

Note. * statistically significant values based on intragroup analysis ($p < 0.05$).

по сравнению с концентрацией глюкозы животных группы 1.

Таким образом, подкожное введение модельных депо-систем на основе бинарных смесей обеспечивает более равномерное и длительное снижение глюкозы в крови лабораторных животных и пролонгацию действия гликлазида по сравнению с внутривенным введением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено исследование растворимости гликлазида в безопасных и наиболее часто используемых при производстве препаратов органических растворителях, а также их бинарных смесях. В качестве дисперсных сред для получения суспензий выбраны вода, пропиленгликоль-1,2, полиэтиленгликоль-400 и диметилсульфоксид.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):4–17. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes mellitus*. 2025;28(1):4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13292>
2. Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ и др. Сахарный диабет у лиц пожилого возраста: клинико-эпидемиологические характеристики всеобщей когорты пациентов старше 65 лет. *Сахарный диабет*. 2024;27(6):504–19. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes mellitus in the elderly: clinical and epidemiological characteristics of the all-Russian cohort of diabetic patients over 65 years. *Diabetes mellitus*. 2024;27(6):504–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13261>
3. Yazbeck AS, Nguyen SN, Escobar ML. How health systems world-wide fail type 2 diabetics. *Health Syst Reform*. 2025;11(1):2437898. <https://doi.org/10.1080/23288604.2024.2437898>
4. Asaad GF, Doghish AS, Rashad AA, El-Dakrouy WA. Exploring cutting-edge approaches in diabetes care: from nanotechnology to personalized therapeutics. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2025;398(3):2443–58. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03532-7>
5. Петунина НА, Мартиросян НС, Гончарова ЕВ и др. Место гликлазида МВ в современных стратегиях лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2024;27(4):368–75. Petunina NA, Martirosian NS, Goncharova EV, et al. The place of gliclazide MB in modern treatment strategies for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2024;27(4):368–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13184>

6. Savedoff W, Yazbeck AS, Peters DH, Nguyen SN. Development assistance for health and the challenge of NCDs through the lens of type 2 diabetes. *Health Syst Reform.* 2025;11(1):2531693. <https://doi.org/10.1080/23288604.2025.2531693>
7. Sahin I, Bakiner O, Demir T, et al. Current position of gli-clazide and sulfonyleureas in the contemporary treatment paradigm for type 2 diabetes: a scoping review. *Diabetes Ther.* 2024;15(8):1687–716. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01612-8>
8. Мисникова ИВ, Ковалева ЮА, Губкина ВА, Древалъ АВ. Место гликлазида МВ в структуре сахароснижающей терапии на примере регистра сахарного диабета Московской области. *Сахарный диабет.* 2022;25(2):166–73. Misnikova IV, Kovaleva YuA, Gubkina VA, Dreval AV. Gli-clazide MR in the structure of antihyperglycemic therapy according to the data of Moscow region diabetes register. *Diabetes mellitus.* 2022;25(2):166–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12799>
9. Alidori S, Subramanian R, Holm R. Patient-centric long-acting injectable and implantable platforms – an industrial perspective. *Mol Pharm.* 2024;21(9):4238–58. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00665>
10. Panchal K, Katke S, Dash SK, et al. An expanding horizon of complex injectable products: development and regulatory considerations. *Drug Deliv Transl Res.* 2023;13(2):433–72. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01223-5>
11. Wilkinson J, Ajulo D, Tamburrini V, et al. Lipid based intramuscular long-acting injectables: Current state of the art. *Eur J Pharm Sci.* 2022;178:106253. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106253>
12. Zhang K, Xue K, Loh XJ. Thermo-responsive hydrogels: from recent progress to biomedical applications. *Gels.* 2021;7(3):77. <https://doi.org/10.3390/gels7030077>
13. Сушинская ОА, Голяк НС, Царенков ВМ. Методы исследования высвобождения лекарственных веществ из наружных лекарственных форм. *Вестник фармации.* 2019;4(86):86–96. Sushinskaya OA, Golyak NS, Tsarenkov VM. Methods for studying the release of active substances from external drug forms. *Vestnik Farmatsii.* 2019;4(86):86–96 (In Russ.). EDN: XHGKGO
14. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, Sankaran U. Experimental animal models for diabetes and its related complications-a review. *Lab Anim Res.* 2021;37(1):23–37. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4>
15. Kim JM. Induction of diabetes mellitus using alloxan in sprague dawley rats. *Cureus.* 2024;16(6):e63359. <https://doi.org/10.7759/cureus.63359>
16. 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.).
17. Ibrahim BA, Hussein NR, Omer HK, et al. Enhancing gli-clazide solubility using solid dispersions with carboxymethyl chitosan and polyvinylpyrrolidone K30 as polymeric carriers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2025;51(7):735–46. <https://doi.org/10.1080/03639045.2025.2506651>
18. Yu S, Xu X, Xing W, et al. Solubility, thermodynamic parameters, and dissolution properties of gli-clazide in seventeen pure solvents at temperatures from 278.15 to 318.15 K. *J Mol Liq.* 2020; 312:e113425. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113425>
19. Wang Z, Yu S, Li H, et al. Solid-liquid equilibrium behavior and solvent effect of gli-clazide in mono- and binary solvents. *ACS Omega.* 2022;7(42):37663–73. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04540>
20. Yu S, Cheng Y, Xing W, Xue F. Solubility determination and thermodynamic modelling of gli-clazide in five binary solvent mixtures. *J Mol Liq.* 2020;311:113258. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113258>
21. Стороженко СЕ, Кутяков ВА, Степанова ЭФ, Веселова ОФ. Разработка и фармакокинетическое исследование оригинальной лекарственной формы – суспензии гли-клазида. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2020;23(12):31–35. Storozhenko SE, Kutyaikov VA, Stepanova EF, Veselova OF. Development and pharmacokinetic study of the original dosage form – gli-clazide suspension. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2020;23(12):31–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-12-05>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Е. Стороженко – выполнение эксперимента, проведение статистической обработки и оформление результатов, написание текста рукописи, формулирование выводов; Э.Ф. Степанова – идея публикации, написание текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Е.М. Лупитько – написание текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии по работе с животными при локальном этическом комитете ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, протокол № 4 от 29.11.2024.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Sergey E. Storozhenko* conducted the experiment, participated in drafting the manuscript and formulating conclusions. *Eleonora F. Stepanova* conceptualized the study, drafted the manuscript, formulated conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. *Elena M. Lupitko* participated in drafting the manuscript.

Ethics approval. The study was approved at a meeting of a bioethics commission for animal use at the local Ethics committee of Prof. V.F. Voyno-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Meeting Minutes No. 4 dated November 29, 2024).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Стороженко Сергей Евгеньевич, канд. фарм. наук / **Sergey E. Storozhenko**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8058-9147>

Степанова Элеонора Федоровна, д-р фарм. наук, профессор / **Eleonora F. Stepanova**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4082-3330>

Лупитько Елена Михайловна / **Elena M. Lupitko**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2569-294X>

Поступила 23.09.2025

После доработки 10.12.2025





Принята к публикации 10.12.2025

Received September 23, 2025

Revised December 10, 2025

Accepted December 10, 2025



Д.В. Суров^{1,2}  
Ю.О. Коньшаков¹ 
Н.Г. Венгерович^{1,3} 

Ноцицептивные тесты в мультимодальной оценке боли в доклинических исследованиях (обзор)

¹ Федеральное государственное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Лесопарковая, д. 4, Санкт-Петербург, 195043, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», ул. Академика Павлова, д. 12, лит. Д, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

✉ Суров Дмитрий Викторович; giiivm_5@mil.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время доклиническая разработка анальгетических препаратов в значительной степени ограничена валидностью моделей и методов оценки боли. Для преодоления трансляционного барьера при разработке обезболивающих средств необходимы ревизия существующих методов оценки болевой чувствительности и разработка новых подходов, которые включают исследование не только рефлекторного, но и аффективного компонента боли.

ЦЕЛЬ. Систематизация современных представлений о методах оценки боли у лабораторных животных и определение критериев их применимости в доклинических исследованиях новых анальгетиков.

ОБСУЖДЕНИЕ. Обзор основан на анализе 75 научных публикаций (оригинальные исследования и систематические обзоры за последние 35 лет). Боль — многомерный феномен, включающий сенсорно-дискриминационный и аффективно-мотивационный компоненты. Стандартные ноцицептивные тесты характеризуются высокой оценочной эффективностью в отношении сенсорной гиперчувствительности, но оказываются недостаточно чувствительными для изучения хронической боли, в основе которой лежит аффективный компонент. Менее широко используемые нерелекторные методы (шкала гримас, ультразвуковая вокализация, тест рытья нор) хотя и позволяют оценивать аффективный компонент, часто обладают низкой специфичностью и недостаточно валидированы на различных моделях боли. Комбинированный, полимодальный подход повышает объективность, воспроизводимость и трансляционную предиктивность доклинических исследований на пути к разработке новых анальгетиков.




ВЫВОДЫ. Ноцицептивные тесты являются инструментом оценки эффективности обезболивающих средств как в рамках первичного скрининга, так и на этапе доклинических исследований. Стандартные ноцицептивные тесты не позволяют оценить аффективный компонент боли, поэтому разработка новых обезболивающих препаратов требует включения в программу доклинических исследований нерелекторных методов оценки боли. Совместное использование рефлекторных и нерелекторных методов оценки боли является основой разработки новых исследовательских стратегий в доклинических исследованиях.

Ключевые слова: боль; ноцицептивная система; ноцицепция; ноцицептивные тесты; тест фон Фрея; тест отдергивания хвоста; тест горячая пластина; шкала гримас; ультразвуковая вокализация; этологический анализ; поведенческий анализ; доклинические исследования; трансляционные исследования

Для цитирования: Суrow Д.В., Конышаков Ю.О., Венгерович Н.Г. Ноцицептивные тесты в мультимодальной оценке боли в доклинических исследованиях (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):76–91. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-76-91>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dmitry V. Surov^{1,2} 
Yury O. Kon'shakov¹ 
Nickolai G. Vengerovich^{1,3} 

Nociceptive Tests as Part of Multimodal Pain Assessment in Preclinical Trials (Review)

¹ State Research Testing Institute of Military Medicine,
4 Lesoparkovaya St., Saint Petersburg 195043, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine,
12 Acad. Pavlov St., Saint Petersburg 197022, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14 Professor Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

✉ Dmitry V. Surov; gniivm_5@mil.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Currently, preclinical development of analgetic drugs is facing a large number of obstacles, mostly due to the limited validity of models and methods for pain assessment. To overcome the translational barrier in the development of analgetics, it is necessary to revise the existing methods for assessing pain sensitivity and develop new approaches that include both the study of reflexive and affective pain component.

AIM. This study aimed to systematize a contemporary view of pain assessment methods in laboratory animals and develop applicability criteria in preclinical trials of new analgesics.

DISCUSSION. The literature review included 75 references, among them original research and systematic reviews over the past 35 years. Pain is a multidimensional phenomenon that includes sensory, discriminatory and affective-motivational components. Standard nociceptive tests effectively evaluate sensory hypersensitivity, however, they are not sensitive enough when studying chronic pain based on an affective component. Less widely used non-reflexive methods (grimace scale, ultrasound vocalization, burrowing test) allow assessing the affective component; still, they have low specificity and are insufficiently validated for various pain models. A combined, polymodal approach enhances the objectivity, reproducibility, and translational predictivity of preclinical research towards the development of new analgetics.

CONCLUSIONS. Nociceptive tests are a tool for assessing efficacy of anesthetics both at a primary screening and in preclinical trials. Standard nociceptive tests do not allow assessing affective pain component, thus development of new anesthetics necessitates an introduction of non-reflexive pain assessment in the preclinical trials. A combination of reflexive and non-reflexive pain assessment methods is a base for new research strategies in preclinical trials.

Keywords: pain; nociceptive system; nociception; nociceptive tests; von Frey test; tail flick test; hot plate test; grimace scale; ultrasonic vocalization; behavioral analysis; preclinical trials; translational studies

For citation: Суrow Д.В., Конышаков Ю.О., Венгерович Н.Г. Nociceptive tests as part of multimodal pain assessment in preclinical trials (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):76–91. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-76-91>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых анальгетических средств требует проведения качественных трансляционных исследований [1]. Известны примеры препаратов, успешные доклинические исследования которых не привели к внедрению их в клиническую практику: антагонисты нейрокининовых, ванилоидных, серотониновых, хемокиновых рецепторов, а также блокаторы потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов [2–4], что объясняется неоптимальным выбором мишени и низкой гомологичностью ее структуры у модельных животных и человека [4].

При изучении боли на различных животных моделях возникает комплекс методологических проблем, связанных с дизайном исследования, ключевыми из которых являются выбор лабораторных животных, способов моделирования и оценки боли [5].

Стандартной животной моделью при изучении новых лекарственных препаратов являются грызуны, что обусловлено их хорошо изученной физиологией, коротким репродуктивным циклом, а также возможностью получения нокаутных линий животных, позволяющих изучать взаимодействие препаратов с новыми молекулярными мишенями [6]. Ряд анальгетиков с длительной историей применения был успешно разработан с опорой только на доклинические исследования, однако трансляция результатов, полученных при изучении обезболивающих препаратов с новым механизмом действия, остается ограниченной. Переход от исследований обезболивающих препаратов *in vivo* к исследованиям на человеке затруднен ввиду межвидовых различий в механизмах формирования болевых реакций, гетерогенной природы боли у человека, различий в фармакокинетике и фармакодинамике препаратов, а также в связи с отсутствием надежных критериев и методов оценки боли [7–9]. Систематический обзор существующих подходов позволит определить области применимости ноцицептивных тестов при разработке препаратов с новым механизмом действия и обосновать их совместное применение с нерелевантными поведенческими методами оценки боли.

В клинической практике оценка болевой чувствительности у пациентов осуществляется с помощью специальных шкал и опросников, а также посредством тщательного сбора анамнеза. Возможность вербальной коммуникации является видовым преимуществом человека, которое позволяет передать субъективный опыт восприятия боли. В отличие от человека,

животные осуществляют внутривидовую коммуникацию посредством различных поведенческих сигналов [10]. В отсутствие «вербализации» болевых ощущений и невозможности категоризовать субъективные переживания животных в практику были внедрены первые ноцицептивные тесты, опирающиеся на поведенческие критерии боли [11].

В настоящее время актуальной задачей является выбор экспериментальной модели боли и методов ее оценки, которые будут наилучшим образом отражать интересующий клинический фенотип и обладать чувствительностью к исследуемым соединениям. Только интеграция поведенческих, эмоциональных и функциональных показателей в единую методологическую систему оценки позволит провести комплексный анализ всех компонентов боли и эффективности анальгетической терапии.

Поиск научной литературы на русском и английском языках за период 1990–2025 гг. был проведен с помощью поисковой системы Google Scholar, а также библиографических баз данных PubMed® и eLIBRARY. Поиск проводился по следующим запросам: «боль» («pain»), «хроническая боль» («chronic pain»), «тест отведения хвоста от теплового излучения» («tail-flick test»), «тест тепловой иммерсии хвоста» («tail immersion test»), «горячая пластина» («hot plate»), «холодная пластина» («cold plate»), «тест теплового предпочтения места» (thermal place preference test), «тест Харгривса» («Hargreaves test»), «тест фон Фрея» («von Frey assay»), «тест Рандалл–Селитто» («Randall-Selitto test»), «формалиновый тест» («formalin test»), «тест укусных корочек» («writhing test»), шкала гримас («grimace scale»), ультразвуковая вокализация («ultrasonic vocalization»).

Дополнительно был проведен поиск по ключевым словам в статьях, посвященных изучению боли («боль», «pain», «ноцицепция», «nociception», «анальгезия», «analgesia»), ее отдельных состояний («термическая», «thermal», «холодовая», «cold», «механическая», «mechanical», «гиперальгезия», «hyperalgesia», «аллодиния», «allodynia») в рамках доклинических исследований («крыса», «rat», «крысы», «rats», «мышь», «mouse», «мыши», «mice», «грызуны», «rodents», «поведение», «behavior»). Поиск литературных источников проводился с апреля по июль 2025 года, в анализ были включены оригинальные исследования и обзорные статьи.

Цель работы – систематизация современных представлений о методах оценки боли

у лабораторных животных и определение критериев их применимости в доклинических исследованиях новых анальгетиков.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Определение и классификация боли

Существует несколько определений боли, которые различным образом расставляют акценты на этиологии, патофизиологии и функциональном значении. Международная ассоциация изучения боли (International Association for the Study of Pain, IASP) определяет боль как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или переживание схожее с таковым [12]. С эволюционной точки зрения боль представляет собой консервативный защитный механизм, способствующий выживанию [13]. У животных болевая реакция проявляется как комплекс защитных реакций в ответ на фактическое или потенциальное повреждение тканей и включает вегетативные реакции (тахикардию, тахипноз, вазоконстрикцию и др.), защитные двигательные реакции и изменение видоспецифичных форм поведения.

Согласно общепринятой классификации боли IASP, основанной на патофизиологических механизмах, выделяют ноцицептивную, нейропатическую и ноципластическую боль [14]. Нейропатическая боль является следствием органического поражения или нарушения функции центральных или периферических звеньев нервной системы [15]. Основное отличие ноципластической от ноцицептивной и нейропатической болей заключается в механизме возникновения. Ноципластическая боль возникает вследствие измененной функции ноцицептивной системы при отсутствии явного тканевого повреждения и поражения соматосенсорной нервной системы. К этому типу боли относят такие синдромы, как фибромиалгия, комплексный регионарный болевой синдром, а также некоторые формы хронической тазовой боли.

Отдельно выделяют психогенную боль, обусловленную преимущественно психологическими факторами: стрессом, тревогой, депрессией [16]. Психогенная и ноципластическая боль часто объединяются при описании хронической боли без очевидного соматического повреждения. В отличие от психогенной, ноципластическая боль признана международными организациями (IASP) и характеризуется четкими критериями и определенными механизмами [17]. Высокая резистентность ноципластической боли к имеющимся анальгетическим средствам

обосновывает необходимость разработки новых патогенетических подходов к ее терапии.

Помимо патогенетической классификации, боль в зависимости от продолжительности подразделяют на острую и хроническую. В соответствии с положениями IASP хронической называется боль продолжительностью 3 и более месяцев. Хронификация острой боли происходит постепенно и сопровождается рядом структурно-функциональных изменений на различных уровнях ноцицептивной системы. Переход боли от острой формы к хронической сопровождается процессами воспаления, периферической и центральной сенситизации (снижением латентности) и активации глии.

Боль следует рассматривать как многомерный феномен, включающий несколько компонентов: сенсорно-дискриминационный (временной, пространственный), аффективный (когнитивный, эмоциональный, связанный со страхом и тревогой), а также оценочный или субъективный (характер боли – колющая, режущая; интенсивность боли – слабая, сильная) [18]. В структуре аффективного компонента также выделяют «первичный аффект», связанный с эмоциональными переживаниями в настоящем времени (или в краткосрочной перспективе), а также «вторичный аффект», связанный с продолжительной болью и отражающий страдания пациента [19].

Аффективный компонент боли имеет определяющее значение при развитии хронических болевых синдромов, а также коморбидных психопатологий, тревожных и депрессивных расстройств [4]. Хроническая боль у пациентов в большей мере выражается в эпизодах спонтанной и персистирующей боли, которая нарушает социальное функционирование и снижает качество жизни [5]. Именно с эпизодами спонтанной и ассоциированной с движением боли, нежели с изменениями термической и механической чувствительности, чаще всего связаны жалобы пациентов. Важно подчеркнуть, что спонтанная и персистирующая боль развивается по механизмам, отличным от термической или механической гиперальгезии [20]. Пациенты с хронической болью часто страдают от нарушений чувствительности в виде парестезии (ощущение жжения, покалывания, мурашек) и дизестезии (аномальное восприятие стимулов), которые не оцениваются на доклиническом этапе [21]. Наличие отдельных компонентов болевой реакции определяет необходимость интегративного подхода, который дополнительно акцентирует внимание исследователей на оценке

аффективного состояния как важного показателя взаимодействия биологических, психологических и социальных аспектов боли [22].

Патоморфология и физиология боли

Выделение отдельных компонентов боли имеет нейроанатомическое обоснование: как у людей, так и у животных (например, грызунов) существуют отдельные сенсорные и аффективные нейронные пути, вовлеченные в передачу болевого сигнала (рис. 1) [19].

Болевые сигналы от рецепторов передаются в головной мозг через задние рога спинного мозга при участии латерального спиноталамического и тригеминопаламического путей. Затем нервный импульс поступает в таламус, откуда проецируется в инфраламбическую

кору, первичную (S1) и вторичную (S2) соматосенсорные зоны коры, которые определяют сенсорный компонент боли [22]. Таким образом, таламус является ассоциативным и распределительным звеном, которое перенаправляет единый ноцицептивный сигнал в различные участки коры, а также способен подавлять или усиливать его в зависимости от контекста [23]. Специализированные таламические ядра проецируют сигнал в переднюю поясную кору и передний островок для формирования аффективного компонента боли. Через эти корковые структуры ноцицептивная информация достигает миндалины и гипоталамуса, что обеспечивает формирование ассоциативной памяти на угрожающие стимулы и запуск защитных реакций. В свою очередь, таламус подвергается

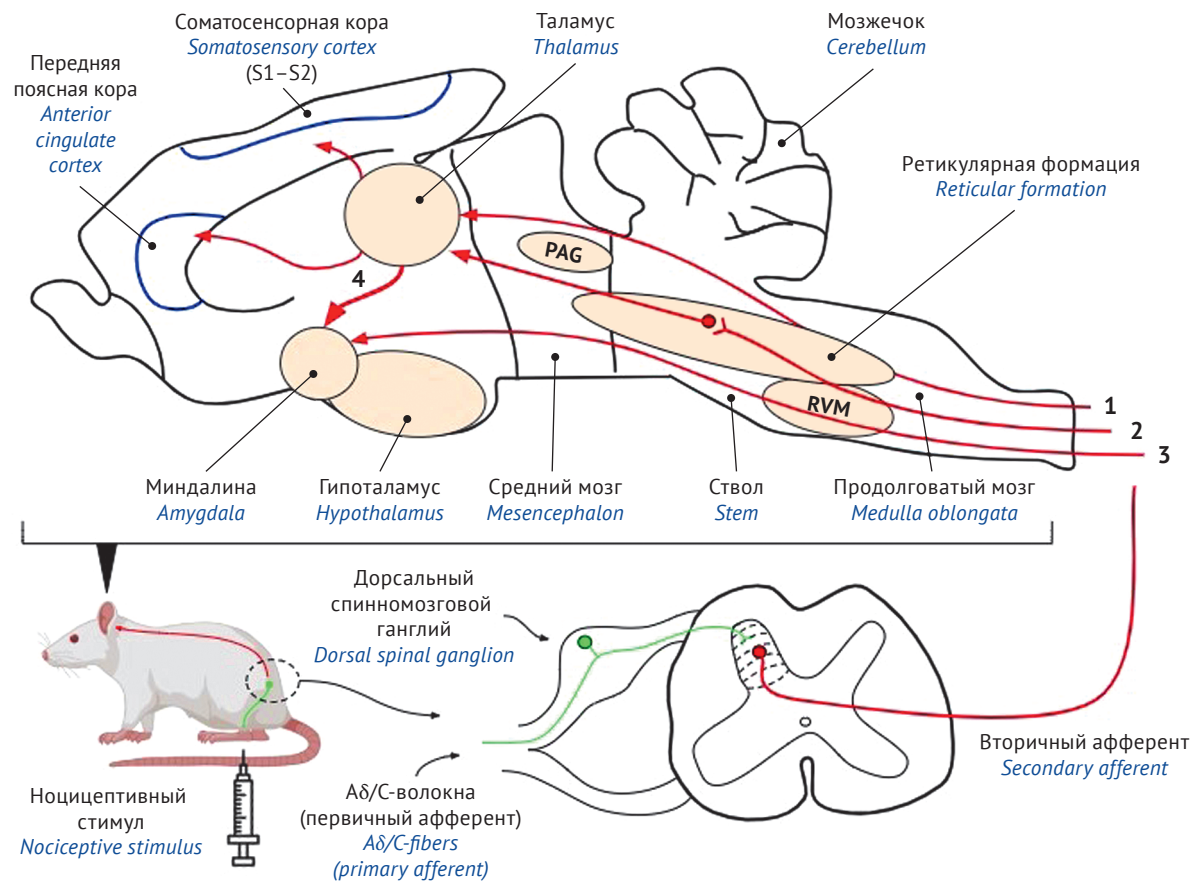


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 1. Пути трансмиссии ноцицептивного сигнала у грызунов

Fig. 1. Rodents nociceptive signal transduction pathways

Примечание. 1 – латеральный спиноталамический путь проведения ноцицептивного сигнала способствует определению локализации и характера боли; 2 – спиноретикулярный тракт отвечает за формирование аффективного компонента и вегетативных реакций; 3 – спинопарабрахиальный тракт осуществляет передачу сигнала непосредственно в центральное ядро миндалины; 4 – таламо-амигдаларные проекции в латеральное ядро миндалины; PAG – центральное серое вещество; RVM – вентромедиальное ядро продолговатого мозга.

Note. 1 – the lateral spinothalamic pathway of the nociceptive signal helps to determine the localization and nature of pain; 2 – the spinoreticular tract is responsible for the formation of the affective component and autonomic reactions; 3 – the spinoparabrachial tract transmits the signal directly to the central nucleus of the amygdala; 4 – thalamo-amygdalar projections into the lateral nucleus of the amygdala; PAG – the periaqueductal gray; RVM – rostral ventromedial medulla.

выраженной модуляции со стороны нисходящих кортикоталамических и ретикулоталамических путей, что позволяет адаптировать передачу ноцицептивной информации в зависимости от контекста [23].

Важную роль в перцепции боли играет префронтальная кора (ПФК). Дискриминация интенсивности болевых ощущений происходит при участии медиальной префронтальной и вентральной островковой коры, а локализация задействует дорсолатеральную область префронтальной коры ПФК [24]. Островковая кора определяет интенсивность боли, ассоциирует интероцептивную и ноцицептивную информацию, учитывает контекст и принимает участие в формировании аффективного состояния [25]. Префронтальная кора реципрочно связана с таламусом и амигдалой, которые модулируют ее влияние на серое вещество, лежащее вокруг Сильвиева водопровода, а также на активность антиноцицептивной системы [23].

Наличие нейробиологических оснований аффективного компонента боли дополняется экспериментальными подтверждениями наличия эмоциональных переживаний у грызунов [26]. Так, при удалении роstralного переднеинсулярного участка головного мозга у мышей отсутствовали гримасы, ассоциированные с болевыми ощущениями, но сохранялись брюшинные корчи, характерные для висцеральной боли [27]. Аналогично нарушение функции передней поясной коры и базолатеральных ядер миндалины у крыс приводило к подавлению болевых реакций в ответ на интрапланарное введение формалина [28].

Нейронные пути передачи боли демонстрируют высокую гомологию между грызунами и человеком на периферическом и спинальном уровнях, включая идентичные ионные каналы, нейромедиаторы и механизмы синаптической пластичности, что обеспечивает хорошую предиктивную валидность для анальгетиков, действующих на периферические и спинномозговые мишени (опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), блокаторы натриевых каналов и др.). На уровне эмоционально-аффективной обработки сохраняется функциональная гомология ключевых лимбических структур: передняя поясная кора и островок у грызунов также участвуют в формировании мотивационно-аффективного компонента боли, что позволяет провести его оценку с использованием специфических поведенческих маркеров.

Ноцицептивные тесты как метод оценки боли

Понятие ноцицепции. Хотя понятия боли и ноцицепции тесно связаны, они представляют собой принципиально разные явления. Ноцицепция – это нейрофизиологический процесс, включающий обнаружение потенциально повреждающего (ноцицептивного) стимула при участии ноцицепторов с последующей генерацией и проведением ноцицептивного сигнала в центральную нервную систему [29]. Ноцицептивную систему можно рассматривать как отдельную составляющую периферической соматосенсорной системы наряду с путями тактильной, термической и проприоцептивной чувствительности [30, 31]. Активация ноцицептивной системы организма на вредоносный раздражитель выполняет защитную функцию и позволяет избежать дальнейшего повреждения тканей. Тем не менее активация ноцицептивной системы не всегда сопровождается субъективным опытом боли [32]. Например, в условиях сильного стресса и при смещении фокуса внимания ноцицептивный сигнал может передаваться, но не вызывать ощущения боли и связанных с ним аффективных изменений.

Ноцицепторы представляют собой периферические сенсорные нейроны, чувствительные к повреждающим (ноцицептивным) стимулам. Под повреждающими стимулами понимают термические, механические или химические воздействия, которые могут вызывать повреждение тканей и активировать периферические ноцицепторы. Ноцицепторы, подобно другим соматосенсорным нейронам, являются псевдоуниполярными нейронами. Тела нейронов лежат в спинномозговых (или тройничных) ганглиях, откуда выходит единый аксон и позже разделяется на два: периферический и центральный. Периферический аксон иннервирует ткани на периферии, в то время как центральный аксон образует синапс с нейронами в задних рогах спинного мозга или в каудальном сенсорном субъядрышке тройничного нерва.

Детекция повреждающего стимула ноцицептором осуществляется при участии ноцисенсоров – мембранных рецепторов, осуществляющих преобразование внешнего раздражителя во внутриклеточный сигнал [33]. Задачей этих рецепторов является конвертация механической, термической и химической информации в форму электрического сигнала [33]. Следует отметить, что ноцицепторы могут кодировать стимулы в широком диапазоне интенсивности и активироваться в ответ на воздействия, которые

не вызывают повреждения тканей. Изучение активности ноцицепторов с использованием микронейрографии показывает, что при воздействии болевого стимула происходит генерация потенциала действия с повышенной частотой, временная суммация пре- и постсинаптических сигналов [34].

Ноцицепторы находятся в составе Аδ- и С-нервных волокон, которые отличаются по структуре, скорости проведения и функциональному значению. Первоначальная реакция на боль обусловлена активацией ноцицепторов миелинизированных Аδ-волокон со скоростью проведения 5–30 м/с. Показатель скорости проведения нервного волокна не является видоспецифичным. Волокна типа «Аδ» чувствительны преимущественно к воздействию термических и механических стимулов [35]. Большая часть ноцицепторов имеют немиелинизированные аксоны небольшого диаметра (С-волокна), которые собраны в пучки и окружены шванновскими клетками. По сравнению с Аδ-ноцицепторами С-ноцицепторы реагируют на механические, тепловые, холодные и химические стимулы. Среди С-волокон выделяют несколько подклассов: механотермочувствительные (полимодальные), механочувствительные, термочувствительные, а также не чувствительные к термическому и механическому воздействию в физиологических условиях (так называемые «молчащие» ноцицепторы). С-ноцицепторы различных подклассов могут реагировать на различные стимулы, в том числе за счет наличия различных ноцисенсоров в составе [36].

Ноцицептивная боль формируется при воздействии раздражителя на периферические ноцицепторы [37]. Это острое, хорошо локализованное болевое ощущение, которое чаще всего уменьшается после прекращения воздействия раздражителя, а также при использовании анальгетиков из группы НПВП или опиоидов. К ноцицептивной боли относится болевой синдром при травмах опорно-двигательного аппарата, мышечном спазме, инфаркте миокарда, панкреатите.

Различают соматическую и висцеральную ноцицептивную боль. Висцеральная боль возникает при активации ноцицепторов, лежащих в стенках и соединительнотканых капсулах паренхиматозных органов (боль при аппендиците, почечная колика). Соматическая боль возникает при повреждении поверхностных (кожа, слизистые оболочки) или глубоких (кости, мышцы, сухожилия, связки) тканей [29].

Таким образом, ноцицепция представляет собой процесс восприятия болевого раздражителя, направленный на идентификацию и устранение вредоносного воздействия, тогда как боль — это субъективный сенсорно-эмоциональный опыт, который формируется на основе ноцицептивной активности.

Виды ноцицептивных тестов. При проведении ноцицептивных тестов критерием интенсивности боли являются защитные поведенческие реакции животного в ответ на приложенный стимул, прямая оценка субъективного переживания боли у животных невозможна. Дополнительным критерием оценки интенсивности боли при этом служит регистрация изменений параметров вегетативных функций организма: частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура тела, частота дыхания, которые, однако, не являются специфическими [38].

В соответствии с определением IASP ноцицептивный стимул — это повреждающее воздействие, которое может быть идентифицировано ноцицептором и передано в вышележащие болевые центры [12]. По своей природе ноцицептивный стимул может быть термическим, химическим, механическим или электрическим. Воздействие стимула приводит к активации рецепторов и возбуждению Аδ- и С-ноцицептивных афферентных нейронов (рис. 2).

Ноцицептивные тесты с электрической стимуляцией. Ноцицептивные тесты с электрической стимуляцией являются наиболее часто используемой методикой для первичного скрининга анальгетиков. Методы электростимуляции эффективны при исследованиях опиоидных анальгетиков, однако не являются показательными в отношении НПВП. В отличие от термических и механических моделей, электрическая стимуляция позволяет точно контролировать интенсивность, локализацию и длительность болевого воздействия. Среди методов с электрической стимуляцией выделяют тест электростимуляции хвоста и тест электростимуляции лапы [39].

В тесте электростимуляции хвоста через игольчатые электроды, введенные в основание хвоста, подают постоянный ток с постепенным нарастанием силы (0,1–5,0 мА) со скоростью 0,1 мА/с до появления защитной реакции вокализации или отдергивания хвоста. Альтернативный протокол предполагает использование фиксированной силы тока (2–3 мА) с регистрацией латентного времени до реакции (максимальная длительность стимуляции — 20 с во избежание тканевого повреждения) [40].

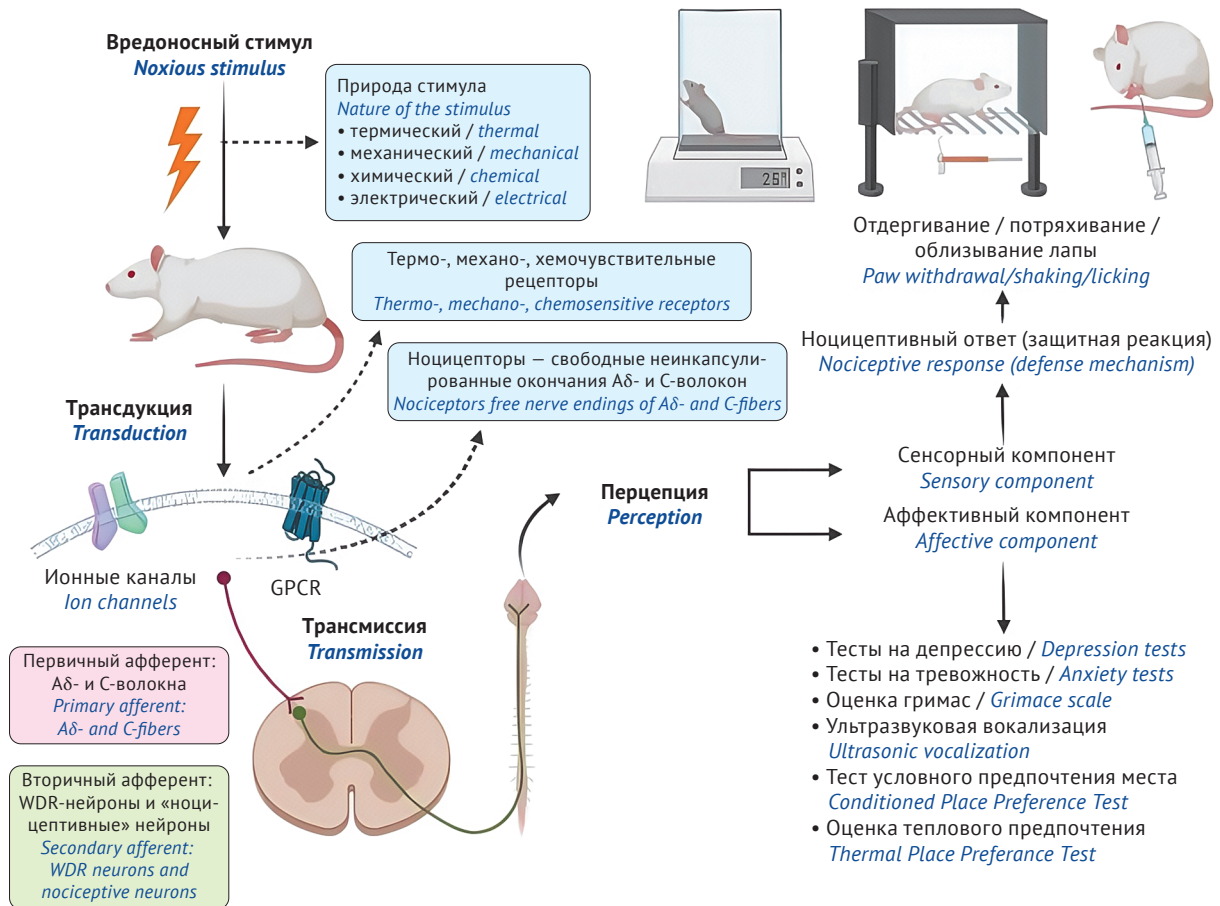


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 2. Схема активации ноцицептивной системы, приводящей к изменению в поведении животного

Fig. 2. Activation of the nociceptive system causing changes in animals' behavior

Примечание. WDR – полимодальные нейроны широкого динамического диапазона; GPCR – G-белок ассоциированные рецепторы.
Note. WDR (wide dynamic range), polymodal neurons with wide dynamic range; GPCR, G protein-coupled receptors.

При проведении теста электростимуляции лапы применяют ток 0,5–3,0 мА с длительностью импульса 1–5 мс и частотой 1–10 Гц [41]. Стимуляцию проводят через электроды, помещенные на подушечки задних лап животного, постепенно увеличивая силу тока до регистрации вокализации или отдергивания лапы. Максимальное время одиночной стимуляции не превышает 10 с, а интервал между измерениями составляет не менее 5 мин для предотвращения сенситизации.

В настоящее время электрические тесты уступили место методикам с термической и механической стимуляцией ввиду этических соображений. Несмотря на высокую воспроизводимость, воздействие тока может привести к развитию мышечных судорог и тканевого повреждения, что не соответствует современным биоэтическим положениям.

Ноцицептивные тесты с механической стимуляцией. Ноцицептивные тесты с механической стимуляцией являются наиболее физиологичными и приводят к прогнозируемым поведенческим реакциям. По оценкам К.Е. Sadler и соавт., механические методы оценки боли в доклинических исследованиях преобладают над термическими, что связано с увеличением количества исследований нейропатической боли, в большей мере ассоциированной с гиперчувствительностью механорецепторов [42].

Стандартным методом оценки механочувствительности у грызунов является метод фон Фрея, разработанный на основе клинического метода, использовавшегося для выявления тактильной аллодинии (боль, возникающая в ответ на стимул, который обычно переносится безболезненно) у пациентов с диабетической нейропатией [43].

В соответствии с методом фон Фрея критерием оценки механической чувствительности у грызунов является рефлекс отдергивания лапы при прикосновении нейлонового филамента. Перед проведением тестирования животные размещаются в индивидуальной камере из оргстекла с решетчатым полом на 15–60 мин для адаптации к новым условиям [44, 45]. При проведении исследования на мышах может потребоваться более длительное время адаптации. Стимуляция осуществляется путем приложения филамента под углом 90° в область между подушечками лапы с последующим приложением усилия вплоть до изгиба филамента на 45°. Положительным ответом на раздражение считается резкое отдергивание лапы, а также ее потряхивание или облизывание. Перед воздействием следующего филамента следует выдерживать паузу в течение 5–60 с во избежание сенситизации к воздействию стимула.

Существуют различные вариации протокола проведения исследования по фон Фрею, различающиеся, в том числе, общим количеством воздействий филаментами в процессе тестирования [39]. В стандартном варианте метода последовательно применяют калиброванные филаменты с разной силой изгиба, чтобы определить пороговое значение, при котором ответ наблюдается у 50% животных [41]. Оценка начинается с филамента с минимальной массой (2,0 г для крыс и 0,4 г для мышей). В случае положительного ответа производится воздействие филамента меньшего калибра и наоборот. При использовании филаментов фон Фрея в методе Диксона требуется осуществить приложение по меньшей мере 6 филаментов, что сопряжено со значительными временными затратами. Множественное приложение филаментов на ограниченную область поверхности лапы также может приводить к периферической сенситизации или формированию условного рефлекса в ответ на стимул [45].

В качестве альтернативного подхода часто используют модификацию метода фон Фрея – метод «возрастающего стимула», или метод фон Фрея с повторяющимися измерениями [45]. При использовании этого метода в ходе эксперимента стимуляцию начинают с филамента с наименьшей массой и далее увеличивают таковую. Тестирование продолжают до определения порогового значения ноцицептивной чувствительности. Порог механочувствительности определяют как минимальную величину стимула, при которой положительный ответ наблюдается у 40% животных.

Метод фон Фрея имеет ограничения, в первую очередь связанные с проведением эксперимента, скоростью приложения филамента и его длительностью. Значимое влияние на воспроизводимость результатов оказывает поведенческое состояние животного. Например, приложение филаментов во время груминга может привести к повышению порогового значения механочувствительности на 30–50% [46]. Считается, что метод фон Фрея позволяет оценивать статическую аллодинию, в то время как наиболее клинически релевантной является динамическая аллодиния (например, возникновение болевых ощущений при прикосновении одежды к коже) [21]. Состояние филаментов непосредственно влияет на величину прилагаемого стимула. Износ нитей при многократном использовании может привести к отклонению от калибровочных показателей.

При оценке рефлекса отдергивания лапы у грызунов также возможны ложноположительные реакции: животные могут отдергивать лапу как при начальном контакте с филаментом без достижения порогового давления, так и при неперпендикулярном приложении стимула к поверхности лапы [40]. Помимо прочего, следует принимать во внимание возможные различия в чувствительности отдельных участков лапы при моделировании нейропатической боли. Например, при аксотомии большеберцового и малоберцового нервов наибольшая механочувствительность наблюдается в латеральной области подошвенной поверхности лапы (между 4 и 5 пальцами) [47].

Преодоление отдельных ограничений метода достигается при использовании автоматизированных установок оценки механочувствительности. Для дифференцирования ноцицептивных и тактильных реакций в тесте фон Фрея используются специальные методы высокоскоростной видеографии [31]. Использование таких методов позволяет ускорить проведение эксперимента и отслеживать ложноположительные реакции. Хотя оба метода демонстрируют высокую чувствительность к анальгетикам разных групп, автоматизированный подход может давать завышенную оценку механочувствительности [48]. Ручной метод регистрации уступает в скорости и воспроизводимости, однако может быть использован для пилотных исследований при строгой стандартизации протокола и увеличении размера групп [48].

Несмотря на обозначенные ограничения, метод фон Фрея остается востребованным для оценки

механической аллодинии за счет его соответствия этическим нормам, валидности и точности. Воспроизводимость результатов достигается за счет соблюдения предварительной адаптации, строгой стандартизации критериев положительного ответа, а также использования автоматизированного метода регистрации ответов животных. Метод фон Фрея обеспечивает получение клинически релевантных данных, необходимых для разработки новых анальгетиков и исследования механизмов хронической боли [12].

Наряду с тестом фон Фрея при оценке механочувствительности используется метод Рэндалла–Селитто. Метод фон Фрея используют преимущественно для оценки аллодинии, тогда как метод Рэндалла–Селитто позволяет оценивать гипералгезию. При проведении исследования по Рэндалла–Селитто на лапу или хвост животного оказывается нарастающее механическое давление конусообразным плунжером до проявления ноцицептивной реакции [45]. Измеряется пороговая величина давления, при которой возникает защитная реакция. Положительной реакцией является отдергивание конечности или вокализация. Стандартный диапазон давления составляет 10–300 г для крыс и 5–150 г для мышей. Перед проведением эксперимента устанавливаются максимальные пороговые значения с целью предотвращения повреждения тканей.

К ограничениям метода относится повышенный риск нанесения травмы животному, высокая индивидуальная вариабельность ответа на давление, а также искажение результатов при наличии моторных нарушений у животного [31]. Фиксация животного может приводить к стресс-индуцированной гипералгезии и повышению порога механочувствительности.

Помимо стандартных методов оценки ноцицептивной чувствительности существуют методы, позволяющие оценивать мотивационно-аффективный компонент болевой реакции в условиях выбора между двумя аверсивными стимулами. Одним из таких методов является «механоконфликтный тест» (MCS) [12]. При проведении MCS животных поодиночке помещают в трехкамерный лабиринт, где боковые камеры ярко освещены, а на полу расположено покрытие с игольчатыми штырями в качестве механического ноцицептивного стимула. Темная центральная камера при этом может служить животным зоной укрытия [49]. Изначально животные помещаются в камеру с ноцицептивным стимулом, при этом имея возможность свободно

перемещаться в смежные камеры. Ключевыми оценочными параметрами служат время, проведенное в каждой камере; латентное время выхода из камеры с ноцицептивным раздражителем, а также частота переходов между камерами. Тест MCS демонстрирует высокую чувствительность к опиоидам и каннабиноидам, но не чувствителен к НПВП [50].

Как метод оценки ноцицептивной чувствительности механические тесты представляют собой значимые инструменты оценки эффективности обезболивающих препаратов, находящихся на этапе фармакологической разработки и позволяющие обеспечить выполнение дифференцированного анализа различных компонентов болевого синдрома. Тест фон Фрея остается наиболее востребованным для оценки тактильной аллодинии, особенно при нейропатической боли. Метод Рэндалла–Селитто обеспечивает надежную оценку механической гипералгезии на моделях боли при воспалении и обладает высокой предиктивной валидностью для НПВП и опиоидов. MCS способствует оценке аффективного компонента боли, моделируя конфликт состояний боли и тревоги, что делает его особенно ценным для скрининга анальгетиков с центральным механизмом действия.

Ноцицептивные тесты с термической стимуляцией

Реакция отведения хвоста при термическом воздействии. Методы исследования термической ноцицептивной чувствительности включают тест отдергивания хвоста и его вариацию – тест тепловой иммерсии хвоста [51].

Методика проведения теста отдергивания хвоста основана на спинальном рефлексе сгибания, возникающем в ответ на погружение хвоста в горячую воду (46–52 °С) или направление на него сфокусированного пучка света, что вызывает локальное повышение температуры в области воздействия. При этом происходит активация высокопороговых термочувствительных Аδ- и полимодальных С-волокон, а супраспинальные механизмы перцепции болевых ощущений практически не задействуются [52]. Степень их вовлечения определяется скоростью нагревания и величиной стимула [53]. Критерием оценки эффективности анальгетика является латентное время отведения хвоста. Рекомендуется использовать стимул, вызывающий реакцию отдергивания в течение 3–4 с [54].

Тест отдергивания хвоста предполагает последовательное проведение нескольких измерений,

что может привести к снижению термочувствительности у животного. С целью исключения негативного влияния повторных испытаний оптимальным временным интервалом между отдельными измерениями считается промежуток времени не менее 20 мин [55].

Исследования термической ноцицептивной чувствительности с использованием теста отдергивания хвоста эффективны при изучении анальгетиков с опиоидным механизмом действия, габапентина и агонистов α_2 -адренорецепторов [56]. При исследовании НПВП использование методов оценки термической ноцицептивной чувствительности следует считать нецелесообразным в связи с низкой чувствительностью к веществам с преимущественно периферическим механизмом действия.

Вариабельность результатов исследования может быть обусловлена различиями в величине термического стимула, разными точками приложения стимула, стресс-индуцированной анальгезией и половозрастными характеристиками [46]. Тем не менее при соблюдении протокола, включающего предварительную адаптацию животных, тест отдергивания хвоста характеризуется высокой воспроизводимостью и надежностью, но для повышения трансляционной значимости его следует дополнять методами оценки аффективного компонента.

Горячая пластина. Тест «горячая пластина» представляет собой классический метод оценки термической гипералгезии и скрининга анальгетической активности препаратов, преимущественно опиоидного механизма действия [57]. Наряду с другими термическими методами данный тест вызывает защитные реакции, опосредованные преимущественно спинальными механизмами: отдергивание и облизывание лапы [58].

В стандартном протоколе грызуны помещаются на металлическую пластину, нагретую до 50–55 °С, после чего фиксируется латентное время до проявления защитных реакций [59]. Основными поведенческими реакциями при проведении теста являются облизывание лап или прыжковая реакция (для мышей) [39]. Во избежание повреждения тканей устанавливается максимальное время пребывания животного на горячей пластине 25–30 с. При его достижении и отсутствии проявлений защитной реакции животное немедленно удаляется из установки.

Как и в других термических тестах, при повторных измерениях наблюдается сенситизация,

однако ее вклад минимален при соблюдении интервала в 15 мин между повторными измерениями [58]. Латентное время достоверно зависит от пола, возраста, массы тела и циркадианных ритмов, что требует стандартизации условий проведения эксперимента [58].

Среди модификаций метода наибольший интерес представляет динамический тест горячей пластины с постепенным нагреванием (1–2 °С/мин), который позволяет оценить порог активации терморепрецепторов и частично дифференцировать вклад А δ - и С-волокон [60]. Постепенное повышение температуры приводит к активации полимодальных С-волокон, в отличие от включения А δ -волокон в канонической версии эксперимента [61].

В качестве альтернативного подхода при оценке нейропатической боли используется тест Харгривса, который позволяет проводить унилатеральную оценку термической чувствительности [62]. В этом методе сфокусированный инфракрасный луч нагревает подушечку задней лапы, что обеспечивает возможность внутрииндивидуального сравнения поврежденной и неповрежденной конечностей, что важно при проведении исследований на моделях нейропатической боли, где изменения температурной чувствительности часто ограничены ипсилатеральной стороной. Применение автоматических систем с множественными пластинами и возможностью автоматической регистрации реакций животных позволяет значительно повысить скрининговую производительность метода [45].

Тест «горячая пластина» является стандартным методом для определения анальгетической активности препаратов с опиоидным механизмом действия, однако обладает низкой чувствительностью в отношении НПВП, что ограничивает его применимость. Тем не менее тест является относительно быстрым и воспроизводимым способом предварительной оценки обезболивающих средств опиоидной группы.

Тест теплового предпочтения места. Альтернативным подходом к оценке термочувствительности является использование экспериментальных установок с различными температурными зонами и возможностью свободного перемещения животных между ними. В рамках этого подхода были разработаны тест теплового предпочтения места, тест термического градиента и Роттердамская многопластинчатая система [63–65]. Наибольшую известность получил тест теплового предпочтения места, используемый

для оценки термической гипералгезии и аллодинии [63].

Тест теплового предпочтения места проводят в установке, состоящей из двух камер, разделенных перегородкой с проходом. Пол каждой из камер представляет собой две независимо нагреваемые пластины: контрольную (30 °С) и экспериментальную (5–50 °С) [63]. Оптимальное время оценки тепловой чувствительности – 3 мин от начала эксперимента, при этом общее время эксперимента может занимать 3–10 мин [12]. Фиксация передвижения животного между камерами на протяжении эксперимента осуществляется с использованием датчиков движения.

Данный тест позволяет оценивать поведение животных в условиях свободного перемещения. Перед проведением эксперимента проходит период адаптации животных к установке. Критерием оценки боли является латентное время захода и общее время нахождения животного на опытной пластине. Дополнительно оценивается количество перемещений между пластинами и паттерны груминга животных во время нахождения в экспериментальной установке. Основным затруднением при проведении этого эксперимента является подбор соотношения оптимальных температурных режимов [63].

К преимуществам теста теплового предпочтения места относятся отсутствие необходимости иммобилизации животных и чувствительность к анальгетикам с неопиоидным механизмом действия [45]. В то же время проведение этого теста требует подготовки: длительной адаптации животных и их акклиматизации к температуре контрольной пластины. Использование данного метода позволяет дополнить классические стимул-зависимые термические методы и оценить аффективный компонент боли.

Методы оценки эмоционально-аффективного компонента боли

Полимодальный подход к оценке боли подразумевает совокупное использование ноцицептивных тестов и альтернативных методов, направленных на оценку аффективного компонента боли через анализ нерелевантных поведенческих паттернов [38]. Хотя грызуны не обладают сознательным опытом эмоций, их нейроанатомическая организация (включая функционально гомологичные лимбические структуры головного мозга) обеспечивает мотивационно-аффективную обработку ноцицептивной информации [26]. Это проявляется в изменении

поведенческих паттернов, которые могут служить косвенными маркерами негативного аффекта, связанного с болью.

Микроструктура груминга. Груминг – совокупность стереотипных гигиенических актов, действующих в терморегуляции, социальных взаимодействиях и снижении уровня стресса [66]. Использование груминга в качестве оценочного критерия при изучении боли позволяет выявить аффективное состояние животного. Ключевыми параметрами груминга являются латентное время, продолжительность, количество эпизодов; кроме того, могут быть оценены отдельные паттерны (облизывание лап, умывание головы, груминг морды) [66]. В условиях повышенной тревожности и стресса наблюдается переход от обычного груминга в цефалокаудальном (от головы к лапам) направлении в сторону хаотичных, непоследовательных актов груминга [66]. Наряду с другими поведенческими параметрами груминг также зависит от условий среды и общего уровня стресса, что снижает надежность методов, включающих наблюдение за грумингом, при изучении болевых реакций.

Шкала гримас. Оценка гримас проводится в ветеринарной практике и доклинических исследованиях. Гримасы представляют собой мимические экспрессии, которые являются следствием непроизвольного мышечного сокращения в ответ на воздействие ноцицептивного стимула [67]. Анализ гримас основан на выделении и идентификации отдельных экспрессий, отражающих совместную работу лицевых мышц.

Шкала гримас для грызунов, разработанная D.J. Langford и соавт., позволяет оценить возникновение и интенсивность боли, а также дифференцирует соматические и эмоциональные мимические экспрессии [27]. При анализе боли ключевые мимические экспрессии (сужение глаз, положение ушей, носа, щек, вибрисс) оцениваются по двухбалльной шкале [27]. Активно разрабатываются и внедряются специальные системы автоматической фото- и видеофиксации с использованием методов машинного обучения, которые позволяют повысить точность определения мимических экспрессий и избежать субъективности при их определении [68].

Существует корреляция между оценкой гримас грызунов и ноцицептивными тестами. Например, парацетамол не приводит к изменению показателей механической гипералгезии в тесте фон Фрея, но снижает количество баллов по шкале гримас у мышей [27]. Аффективные переживания крыс при интрапланарной инъекции

каррагинана, оцениваемые по шкале гримас, наблюдались относительно непродолжительное время в сравнении с вызванными нарушениями механической чувствительности. Таким образом, помимо шкалы гримас и рефлекторных тестов для оценки боли, необходимы дополнительные методы. Это связано с тем, что данная шкала гримас была валидирована исключительно на моделях воспалительной боли, а ее эффективность при болевых синдромах иной этиологии изучена недостаточно [45]. Также отмечается, что применение шкалы гримас эффективно для оценки боли у животных на экспериментальных моделях колита и мигрени, но не эффективно на моделях нейропатической боли [38].

Ультразвуковая вокализация. В качестве дополнительного метода изучения боли используется оценка ультразвуковой вокализации, которая является одним из видоспецифичных способов коммуникации у грызунов. У крыс низкочастотная ультразвуковая вокализация в диапазоне 18–32 кГц (с максимумом около 22 кГц) считается маркером негативного аффективного состояния (тревога, страх, боль), тогда как высокочастотные сигналы в диапазоне 35–70 кГц (с максимумом около 50 кГц) ассоциируются с позитивным аффективным состоянием [69]. В ходе исследования фиксируется количество и продолжительность вокализаций, отмечаются типы и последовательности паттернов вокализации, которые могут содержать дополнительную информацию об эмоциональном состоянии животных. В отдельных исследованиях на модели воспалительной боли количество актов вокализации в низкочастотном диапазоне было ассоциировано с развитием механической аллодинии [70]. Однако выявить корреляцию с результатами ноцицептивных тестов не всегда представляется возможным [38]. Так, по данным С.Л. Wallace и соавт., при моделировании соматической, висцеральной и нейропатической боли у крыс не отмечалось изменений в паттернах ультразвуковой вокализации в отличие от результатов механических и термических ноцицептивных тестов [71]. Низкочастотная вокализация в ультразвуковом диапазоне возникает у животных при повышенном стрессе, тревожных состояниях. Оценка вокализации не заменяет ноцицептивные тесты, но может использоваться при оценке аффективных изменений. Вокализация является показателем, чувствительным к действию противотревожных средств [72].

Тест на рытье нор. Методы расширенного этологического анализа также включают тесты,

направленные на оценку аффективного состояния: тесты на рытье нор [8, 45, 67]. Рытье нор является врожденной и консервативной формой поведения у грызунов, которая присутствует у животных, находящихся в покое. При проведении теста рытья нор критерием переживания боли служит снижение массы субстрата (50% и более), перемещенного животным в течение двух часов [38]. Предполагается, что снижение активности выкапывания материала может являться индикатором спонтанной боли. Повышение латентного времени рытья показано при моделировании постоперационной боли у мышей [73]. Положительная реакция в тесте рытья нор также была зарегистрирована как на модели защемления нерва, так и на моделях воспалительной боли [74].

Этологические методы обладают существенными ограничениями, ключевыми из которых являются их низкая специфичность и отсутствие валидации на наиболее распространенных моделях боли. Большинство этологических методов валидировано преимущественно на моделях острой соматической или воспалительной боли и не обладают универсальной применимостью ко всем типам боли [75]. Поведенческие изменения могут отражать не только боль, но и стресс, тревогу, депрессивное состояние или общую заболеваемость. Так, в модели онкологической боли у мышей с индуцированной лимфомой введение бупренорфина не восстанавливало показатели этограммы (груминг, локомоция), что может свидетельствовать как о недостаточной эффективности анальгетика, так и о низкой чувствительности выбранных поведенческих критериев к обезболиванию [75]. Таким образом, проведение этологических тестов необходимо дополнять данными ноцицептивных тестов для подтверждения связи поведенческих изменений с болью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль представляет собой многокомпонентный феномен, включающий сенсорно-дискриминационный и аффективно-мотивационный аспекты, которые в совокупности определяют ее субъективное восприятие. В настоящее время фундаментальное понимание природы боли ограничено, а разработка эффективных анальгетиков по-прежнему сопряжена с трансляционными барьерами, во многом обусловленными недостаточной прогностической достоверностью результатов при использовании существующих моделей боли в доклинических исследованиях.

Ноцицептивные тесты являются неотъемлемым инструментом оценки эффективности физиологически активных соединений, обладающих анальгетическим действием как в рамках первичного скрининга, так и на этапе доклинических исследований. Стандартные ноцицептивные тесты позволяют оценить сенсорный компонент боли, однако оценка интенсивности аффективного компонента при их использовании невозможна, в связи с чем предиктивная ценность методов ограничена. Проведение комплексного анализа анальгетического дей-

ствия соединений с потенциально новым механизмом действия требует включения нерелекторных методов оценки боли, что позволит улучшить трансляцию результатов доклинических исследований в клиническую практику. Понимание сильных и слабых сторон каждого метода, а также их рациональная комбинация повышают объективность, достоверность и клиническую релевантность доклинических исследований, создавая основу для разработки принципиально новых исследовательских стратегий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vierck CJ. Animal studies of pain: lessons for drug development. In: Campbell JN, ed. *Emerging strategies for the treatment of neuropathic pain*. Seattle: IASP Press; 2006. P. 475–95.
- Hill R. NK1 (substance P) receptor antagonists – why are they not analgesic in humans? *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21(7):244–6. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(00\)01502-9](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(00)01502-9)
- Wallace MS, Rowbotham M, Bennett GJ, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled crossover evaluation of a short course of 4030W92 in patients with chronic neuropathic pain. *J Pain*. 2002;3(3):227–33. <https://doi.org/10.1054/jpai.2002.123650>
- Davis KD, Aghaepour N, Ahn AH, et al. Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: Challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(7):381–400. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0362-2>
- Mao J. Current challenges in translational pain research. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(11):568–73. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.08.001>
- Asiri YI, Moni SS, Ramar M, Chidambaram K. Advancing pain understanding and drug discovery: Insights from preclinical models and recent research findings. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(11):1439. <https://doi.org/10.3390/ph17111439>
- Mogil JS. Animal models of pain: Progress and challenges. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(4):283–94. <https://doi.org/10.1038/nrn2606>
- Mogil JS, Pang DSJ, Silva Dutra GG, Chambers CT. The development and use of facial grimace scales for pain measurement in animals. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;116:480–93. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.013>
- Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. *J Neurosci Res*. 2017;95(6):1242–56. <https://doi.org/10.1002/jnr.23768>
- Reid J, Scott M, Nolan A, Wiseman-Orr L. Pain assessment in animals. In *Pract*. 2013;35(2):51–6. <https://doi.org/10.1136/inp.f631>
- Weary DM, Niel L, Flower FC, Fraser D. Identifying and preventing pain in animals. *Appl Anim Behav Sci*. 2006;100(1–2):64–76. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2006.04.013>
- Modi AD, Parekh A, Pancholi YN. Evaluating pain behaviours: Widely used mechanical and thermal methods in rodents. *Behav Brain Res*. 2023;446:114417. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114417>
- Sneddon LU. Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates. *Brain Res Rev*. 2004;46(2):123–30. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.07.007>
- Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473–7. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.025>
- Данилов АБ. Нейропатическая боль. *Клиническая геронтология*. 2007;13(2):27–36. Danilov AB. Neuropathic pain. *Clinical Gerontology*. 2007;13(2):27–36 (In Russ.). EDN: JHCZAB
- Данилов АБ, Исагулян ЭД, Макашова ЕС. Психогенная боль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(11):103–8. Danilov AB, Isagulyan ED, Mackaschova ES. Psychogenic pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):103–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118111103>
- Kosek E. The concept of nociplastic pain – where to from here? *Pain*. 2024;165(11):50–7. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003305>
- McKune CM, Murrell JC, Nolan AM, et al. *Nociception and pain. Veterinary anesthesia and analgesia*. Wiley; 2015. <https://doi.org/10.1002/9781119421375.ch29>
- Price DD. Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. *Mol Inter*. 2002;2(6):392–403. <https://doi.org/10.1124/mi.2.6.392>
- Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, et al. Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci*. 2006;26(4):1281–92. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3388-05.2006>
- Hansson P. Difficulties in stratifying neuropathic pain by mechanisms. *Eur J Pain*. 2003;7(4):353–7. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(03\)00051-X](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(03)00051-X)
- Sneddon LU, Elwood RW, Adamo SA, Leach MC. Defining and assessing animal pain. *Anim Behav*. 2014;97:201–12. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2014.09.007>
- Talbot K, Madden VJ, Jones SL, Moseley GL. The sensory and affective components of pain: are they differentially modifiable dimensions or inseparable aspects of a unitary experience? A systematic review. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):263–72. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.033>
- Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol Neurobiol*. 2019;56(2):1137–66. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1130-9>
- Labrakakis C. The role of the insular cortex in pain. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5736. <https://doi.org/10.3390/ijms24065736>
- Langford DJ, Cragger SE, Shehzad Z, et al. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science*. 2006;312(5782):1967–70. <https://doi.org/10.1126/science.1128322>
- Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods*. 2010;7(6):447–9. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1455>

28. Zhang XJ, Zhang TW, Hu SJ, Xu H. Behavioral assessments of the aversive quality of pain in animals. *Neurosci Bull.* 2011; 27(1):61–7. <https://doi.org/10.1007/s12264-011-1035-3>
29. Sneddon LU. Comparative physiology of nociception and pain. *Physiology (Bethesda).* 2018;33(1):63–73. <https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2017>
30. Touska F, Winter Z, Mueller A, et al. Comprehensive thermal preference phenotyping in mice using a novel automated circular gradient assay. *Temperature (Austin).* 2016;3(1):77–91. <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1135689>
31. Hill RZ, Bautista DM. Getting in touch with mechanical pain mechanisms. *Trends Neurosci.* 2020;43(5):311–25. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.03.004>
32. Carstens E, Moberg GP. Recognizing pain and distress in laboratory animals. *ILAR J.* 2000;41(2):62–71. <https://doi.org/10.1093/ilar.41.2.62>
33. Costigan M, Woolf CJ. Pain: Molecular mechanisms. *J Pain.* 2000;1(3 Suppl):35–44. <https://doi.org/10.1054/jpai.2000.9818>
34. Zimmermann K, Hein A, Hager U, et al. Phenotyping sensory nerve endings in vitro in the mouse. *Nat Protoc.* 2009;4(2):174–96. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.223>
35. Cain DM, Khasabov SG, Simone DA. Response properties of mechanoreceptors and nociceptors in mouse glabrous skin: an in vivo study. *J Neurophysiol.* 2001;85(4):1561–74. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.4.1561>
36. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009;139(2):267–84. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
37. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3760–72. <https://doi.org/10.1172/JCI42843>
38. Turner PV, Pang DS, Lofgren JL. A review of pain assessment methods in laboratory rodents. *Comp Med.* 2019;69(6):451–67. <https://doi.org/10.30802/aalas-cm-19-000042>
39. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience.* 2012;211:39–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.041>
40. Gårdmark M, Höglund AU, Hammarlund-Udenaes M. Aspects on tail-flick, hot-plate and electrical stimulation tests for morphine antinociception. *Pharmacol Toxicol.* 1998;83(6):252–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1998.tb01478.x>
41. Eschaliier A, Marty H, Trolese JF, et al. An automated method to analyze vocalization of unrestrained rats submitted to noxious electrical stimuli. *J Pharmacol Methods.* 1988;19(2):175–84. [https://doi.org/10.1016/0160-5402\(88\)90038-1](https://doi.org/10.1016/0160-5402(88)90038-1)
42. Sadler KE, Mogil JS, Stucky CL. Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals. *Nat Rev Neurosci.* 2022;23(2):70–85. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00536-7>
43. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods.* 1994;53(1):55–63. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(94\)90144-9](https://doi.org/10.1016/0165-0270(94)90144-9)
44. Minett MS, Quick K, Wood JN. Behavioral measures of pain thresholds. *Curr Protoc Mouse Biol.* 2011;1(3):383–412. <https://doi.org/10.1002/9780470942390.mo110116>
45. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:284. <https://doi.org/10.3389/fnfmol.2017.00284>
46. Callahan BL, Gil ASC, Levesque A, Mogil JS. Modulation of mechanical and thermal nociceptive sensitivity in the laboratory mouse by behavioral state. *J Pain.* 2008;9(2):174–84. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.10.011>
47. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2000;87(2):149–58. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00276-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00276-1)
48. Nirogi R, Goura V, Shanmuganathan D, et al. Comparison of manual and automated filaments for evaluation of neuropathic pain behavior in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2012;66(1):8–13. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2012.04.006>
49. Gaffney CM, Muwanga G, Shen H, et al. Mechanical conflict-avoidance assay to measure pain behavior in mice. *J Vis Exp.* 2022;(180):63454. <https://doi.org/10.3791/63454>
50. Harte SE, Meyers JB, Donahue RR, et al. Mechanical conflict system: A novel operant method for the assessment of nociceptive behavior. *PLoS One.* 2016;11(2):e0150164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150164>
51. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1941;72(1):74–9. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)03823-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)03823-6)
52. Rossi HL, Neubert JK. Effects of hot and cold stimulus combinations on the thermal preference of rats. *Behav Brain Res.* 2009;203(2):240–6. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.05.009>
53. Jensen TS, Yaksh TL. Comparison of the antinociceptive action of Mu and delta opioid receptor ligands in the periaqueductal gray matter, medial and paramedial ventral medulla in the rat as studied by the microinjection technique. *Brain Res.* 1986;372(2):301–12. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91138-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91138-8)
54. Bannon AW, Malmberg AB. Models of nociception: Hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Curr Protoc Neurosci.* 2007;Chapter 8:Unit 8.9. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0809s41>
55. Zhou Q, Bao Y, Zhang X, et al. Optimal interval for hot water immersion tail-flick test in rats. *Acta Neuropsychiatr.* 2014;26(4):218–22. <https://doi.org/10.1017/neu.2013.57>
56. Dogrul A, Uzbay TI. Topical clonidine antinociception. *J Pain.* 2004;11(3):385–91. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.07.020>
57. Yeziarski RP, Vierck CJ. Should the hot-plate test be reincarnated? *J Pain.* 2011;12(8):936–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.05.003>
58. Gunn A, Bobeck EN, Weber C, Morgan MM. The influence of non-nociceptive factors on hot-plate latency in rats. *J Pain.* 2011;12(2):222–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.06.011>
59. Espejo EF, Mir D. Differential effects of weekly and daily exposure to the hot plate on the rat's behavior. *Physiol Behav.* 1994;55(6):1157–62. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90404-9](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90404-9)
60. Yalcin I, Charlet A, Freund-Mercier MJ, et al. Differentiating thermal allodynia and hyperalgesia using dynamic hot and cold plate in rodents. *J Pain.* 2009;10(7):767–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.01.325>
61. Yeomans DC, Pirec V, Proudfit HK. Nociceptive responses to high and low rates of noxious cutaneous heating are mediated by different nociceptors in the rat: Behavioral evidence. *Pain.* 1996;68(1):133–40. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03176-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03176-4)
62. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain.* 1988;32(1):77–88. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90026-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90026-7)
63. Balaýssac D, Ling B, Ferrier J, et al. Assessment of thermal sensitivity in rats using the thermal place preference test: description and application in the study of oxaliplatin-induced acute thermal hypersensitivity and inflammatory pain models. *Behav Pharmacol.* 2014;25(2):99–111. <https://doi.org/10.1097/FBP.000000000000026>
64. Salte K, Lea G, Franek M, Vaculin S. Baclofen reversed thermal place preference in rats with chronic constriction injury. *Physiol Res.* 2016;65(2):349–55. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933008>

65. Bourgeois JR, Feustel PJ, Коpec AM. Sex differences in choice-based thermal nociceptive tests in adult rats. *Behav Brain Res*. 2022;429:113919. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113919>
66. Smolinsky AN, Bergner CL, LaPorte JL, Kalueff AV. Analysis of grooming behavior and its utility in studying animal stress, anxiety, and depression. In: Gould TD, ed. *Mood and anxiety related phenotypes in mice*. Totowa NJ: Humana Press; 2009. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-303-9_2
67. Dominguez-Oliva A, Mota-Rojas D, Hernández-Avalos I, et al. The neurobiology of pain and facial movements in rodents: Clinical applications and current research. *Front Vet Sci*. 2022;9:1016720. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1016720>
68. Tuttle AH, Molinaro MJ, Jethwa JF, et al. A deep neural network to assess spontaneous pain from mouse facial expressions. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918763658. <https://doi.org/10.1177/1744806918763658>
69. Burgdorf JS, Ghoreishi-Haack N, Cearley CN, et al. Rat ultrasonic vocalizations as a measure of the emotional component of chronic pain. *Neuroreport*. 2019;30(13):863–6. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001282>
70. Han JS, Bird GC, Li W, et al. Computerized analysis of audible and ultrasonic vocalizations of rats as a standardized measure of pain-related behavior. *J Neurosci Methods*. 2005;141(2):261–9. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.07.005>
71. Wallace VCJ, Norbury TA, Rice ASC. Ultrasound vocalisation by rodents does not correlate with behavioural measures of persistent pain. *Eur J Pain*. 2005;9(4):445–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.10.006>
72. Lau W, Dykstra C, Thevarkunnel S, Silenieks LB, de Lannoy IAM, Lee DKH. A back translation of pregabalin and carbamazepine against evoked and non-evoked endpoints in the rat spared nerve injury model of neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2013;73:204–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.023>
73. Jirkof P, Cesarovic N, Rettich A, et al. Burrowing behavior as an indicator of post-laparotomy pain in mice. *Front Behav Neurosci*. 2010;4:165. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00165>
74. Muralidharan A, Kuo A, Jacob M, et al. Comparison of burrowing and stimuli-evoked pain behaviors as endpoints in rat models of inflammatory pain and peripheral neuropathic pain. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:88. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00088>
75. van Loo PL, Everse LA, Bernsen MR, et al. Analgesics in mice used in cancer research: Reduction of discomfort? *Lab Anim*. 1997;31(4):318–25. <https://doi.org/10.1258/002367797780596211>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.В. Суров – структура обзора, поиск и анализ источников литературы, написание текста рукописи; Ю.О. Коньшаков – критический пересмотр текста рукописи; Н.Г. Венгерович – концепция обзора, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Dmitry V. Surov* structured the review, searched and analyzed literary sources, and drafted the manuscript. *Yury O. Kon'shakov* revised the manuscript. *Nickolai G. Vengerovich* conceptualized the review and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Суров Дмитрий Викторович / Dmitry V. Surov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7410-8562>

Коньшаков Юрий Олегович, канд. мед. наук / **Yury O. Kon'shakov**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8596-6469>

Венгерович Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор / **Nickolai G. Vengerovich**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3219-341X>

Поступила 20.10.2025

После доработки 10.12.2025



Принята к публикации 10.12.2025

Received October 20, 2025

Revised December 10, 2025

Accepted December 10, 2025



Т.Б. Шемерянкина  
Л.И. Шишова 

Фармакопейные подходы к стандартизации вспомогательных веществ на примере пропиленгликоля и его производных

*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*

✉ Шемерянкина Татьяна Борисовна; shemeryankina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Внесение изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», в соответствии с которым общие фармакопейные статьи (ОФС) и фармакопейные статьи (ФС) должны быть дополнены указаниями о вспомогательных веществах (ВВ), обуславливает необходимость на законодательном уровне совершенствовать требования к стандартизации ВВ.

ЦЕЛЬ. Определение основных направлений развития фармакопейных подходов к стандартизации вспомогательных веществ на примере пропиленгликоля и его производных.

ОБСУЖДЕНИЕ. Рассмотрено понятие «вспомогательное вещество» и требования к стандартизации ВВ на национальном, региональном и международном уровнях. Установлено, что понятие «субстанция для фармацевтического применения» наиболее корректно определяет фармакопейные подходы к стандартизации ВВ. Выявлено, что вопрос о количестве наименований ВВ, входящих в состав лекарственных препаратов, обращающихся на фармацевтическом рынке Российской Федерации, остается актуальным. Проведен сравнительный анализ подходов Государственной фармакопеи Российской Федерации, Фармакопеи ЕАЭС и зарубежных фармакопей (Фармакопеи США, Европейской фармакопеи, Фармакопеи КНР) к стандартизации общих требований к качеству ВВ и конкретных требований к стандартизации пропиленгликоля и его производных. Установлено, что фармакопейные требования к качеству ВВ основаны на комплексном подходе, включающем определение общих показателей качества для субстанций и оценку дополнительных показателей качества, зависящих от функциональных характеристик (ФХ). Сопоставлен перечень наименований ФХ, приведенный в фармакопейных требованиях различных государств, отмечено, что обозначение ФХ не всегда унифицировано.



ВЫВОДЫ. Фармакопейный подход к стандартизации ВВ является критически важным инструментом в контроле и обеспечении качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Обозначены основные фармакопейные подходы к стандартизации ВВ с учетом анализа данных о контроле качества ПГ и его производных: продолжение дальнейшей разработки и актуализации ФС на ВВ; совершенствование требований к универсальным показателям качества ВВ в соответствии с ОФС «Субстанции для фармацевтического применения» и установлению требований к ФХ; расширение номенклатуры ВВ, включаемых в Государственную фармакопею Российской Федерации, увеличение количества фармакопейных стандартов на конкретные ВВ на основе анализа и гармонизации национальных, региональных и международных требований.

Ключевые слова: фармакопея; вспомогательные вещества; стандартизация; контроль качества; функциональные характеристики; пропиленгликоль; производные пропиленгликоля

Для цитирования: Шемерянкина Т.Б., Шишова Л.И. Фармакопейные подходы к стандартизации вспомогательных веществ на примере пропиленгликоля и его производных. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):92–107. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-92-107>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tatiana B. Shemeryankina 
Lidiya I. Shishova 

Pharmacopeial Approaches to Standardization of Excipients Exemplified by Propylene Glycol and Its Derivatives

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

✉ Tatiana B. Shemeryankina; shemeryankina@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Amendments to Federal Law No. 61-FZ On Circulation of Medicines provide for additional data on excipients in general pharmacopeial monographs and pharmacopeial monographs; this necessitates the improvement of standardization requirements for excipients at a legislative level.

AIM. This study aimed to determine the main growth vectors of pharmacopeial approaches to excipient standardization, as exemplified by propylene glycol and its derivatives.

DISCUSSION. The study considered the concept of excipients and their standardization requirements at the national, regional, and international levels. It was established that the term “substances for pharmaceutical use” most correctly describes pharmacopeial approaches to excipient standardization. It was revealed that the number of excipient names for medicinal products available on the Russian pharmaceutical market remains a relevant issue. Approaches from the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union, and foreign pharmacopoeias (US, Europe, China) were compared regarding standardization of general quality requirements for excipients and specific requirements for propylene glycol and its derivatives. It was established that pharmacopeial requirements for excipients are based on an integrated approach that defines general quality parameters for the substances and assesses additional parameters that depend on the performance. A list of performance parameters was compared for various national pharmacopoeias; noteworthy, the designations on the list were not always standardized.

CONCLUSIONS. The pharmacopeial approach to excipient standardization is a critical tool for ensuring quality, efficiency, and safety of medicinal products. Based on the analysis of quality control data for propylene glycol and its derivatives, key pharmacopeial methods of excipient standardization include: developing and updating monographs for excipients; improving the requirements for universal quality parameters of excipients as per monograph Substances for Pharmaceutical Use and establishing performance requirements; expanding the range of excipients included in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation; and increasing the number of pharmacopeial standards for certain excipients upon analysis and harmonization of national, regional, and international requirements.

Keywords: pharmacopoeia; excipients; standardization; quality control; performance; propylene glycol; propylene glycol derivatives

For citation: Shemeryankina T.B., Shishova L.I. Pharmacopeial approaches to standardization of excipients exemplified by propylene glycol and its derivatives. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):92–107. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-92-107>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные вещества (ВВ) являются критически важным компонентом подавляющего большинства лекарственных препаратов (ЛП). Часто массовая доля ВВ в составе ЛП многократно превышает содержание фармацевтической субстанции (действующего вещества), что подчеркивает значимость их использования.

Долгое время основную цель использования ВВ в составе ЛП видели в обеспечении необходимых механических, физико-химических и биофармацевтических характеристик ЛП, для достижения которых ВВ должны выполнять функции, способствующие повышению безопасности, эффективности, биодоступности ЛП; сохранению стабильности ЛП в течение заявленного срока годности; повышению физиологической комфортности ЛП для пациента; оптимизации технологического процесса производства или изготовления ЛП и др.

Вместе с тем одно и то же вещество в зависимости от состава и назначения ЛП может выполнять как функцию фармацевтической субстанции, проявляющей фармакологическое действие (действующего вещества), так и функцию ВВ. В отдельных случаях вещество, позиционируемое как ВВ, может являться единственным ингредиентом ЛП; некоторые ВВ могут обладать собственным фармакологическим действием, которое необходимо учитывать при производстве или изготовлении ЛП.

Важным стимулом развития фармакопейной стандартизации для ВВ в Российской Федерации стало внесение изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ¹. Утвержденные изменения включают более четкие требования к фармакопейным стандартам на ВВ наравне с фармацевтическими субстанциями, что позволило не только декларировать, но и на законодательном уровне разрабатывать фармакопейные требования к качеству ВВ, актуализируя и совершенствуя при этом требования к тем ВВ, качество которых ранее уже определялось как «фармакопейное».

Гармонизация подходов к качеству ВВ Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ), Фармакопеи ЕАЭС (ФЕАЭС) и ведущих мировых фармакопей привела к включению в ГФ РФ XV изд. ОФС.1.1.0006 «Субстанции для фармацевтического применения», в которой определено актуальное понятие

ВВ, установлены требования к контролю качества ВВ наравне с фармацевтическими субстанциями. Необходимым аспектом фармакопейных подходов к стандартизации ВВ является также контроль функциональных характеристик (ФХ), обосновывающих применение ВВ для ЛП в конкретных лекарственных формах (ЛФ). Таким образом, фармакопейная стандартизация ВВ регламентирует не только их универсальные показатели качества, но и, если применимо, специфические показатели в зависимости от функциональности ВВ.

Ведущие мировые фармакопеи, такие как Европейская фармакопея (Ph. Eur.), Фармакопея США (USP), уже содержат свод монографий на большинство ВВ, некоторые из них фармакопеями уже гармонизированы. Однако отсутствие единых, гармонизированных на международном уровне требований к качеству и функциональным характеристикам ВВ формирует значительные системные риски для фармацевтической отрасли и системы лекарственного обеспечения. На практике это приводит к ряду негативных последствий. Во-первых, производители ВВ, особенно использующие сырье от зарубежных поставщиков, сталкиваются с неопределенностью при валидации материалов: ВВ, соответствующее требованиям одной фармакопеи, может не отвечать спецификациям другой по второстепенным, но критически важным для определенной ЛФ параметрам (например, размер частиц, полиморфная форма, содержание микропримесей). Это может повлечь за собой изменение технологических параметров, пересмотр рецептуры и, как следствие, рост себестоимости и задержки выпуска ЛП на фармацевтический рынок. Во-вторых, различия в требованиях к ФХ (например, к вязкости загустителей или скорости распадаемости наполнителей) создают риск производства препаратов с нарушенной биодоступностью или стабильностью, что напрямую угрожает эффективности и безопасности терапии для пациентов. В-третьих, недостаточная гармонизация является барьером для международной торговли фармацевтическими субстанциями и ЛП, осложняет процедуры взаимного признания и инспектирования производств. Следовательно, выработка единого подхода к стандартизации ВВ на фармакопейном уровне, основанного на принципах доказательности и международного опыта, а также проведение регулярного анализа

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 30.01.2024 № 1-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и статьи 1 и 4 Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»».

международных (региональных) стандартов и рекомендаций для выявления расхождений с национальными нормами будет способствовать повышению качества и конкурентоспособности ЛП.

Изложенный в статье подход к фармакопейной стандартизации конкретного ВВ – пропиленгликоля и его производных – широко применяемых для производства ЛП, также может быть использован при разработке и актуализации ФС на соответствующие ВВ.

Цель работы – определение основных направлений развития фармакопейных подходов к стандартизации вспомогательных веществ на примере пропиленгликоля и его производных.

Исследование проведено с применением информационно-аналитического метода.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Подходы к регулированию требований к стандартизации вспомогательных веществ

Стандартизация представляет собой деятельность по разработке, утверждению, актуализации, отмене, опубликованию и применению документов по стандартизации и иную деятельность, направленную на достижение упорядоченности в отношении объектов стандартизации². Стандартизация ЛС, включающая в том числе стандартизацию ВВ, подразумевает разработку и применение единых, унифицированных требований к контролю их качества и методам испытаний, способствующих обеспечению качества, безопасности и эффективности ЛП на всех этапах обращения ЛС. Центральное место в системе стандартизации качества ЛС в РФ занимает Государственная фармакопея Российской Федерации, являющаяся сводом общих фармакопейных статей (ОФС) и фармакопейных статей (ФС) – государственных фармакопейных стандартов.

В РФ деятельность, связанная с контролем качества ВВ, применяемых для производства и изготовления ЛП, не всегда обеспечивалась соответствующим государственным регулированием. Принципиальное изменение было при-

нято Федеральным законом № 1-ФЗ³, согласно которому в основные понятия ОФС и ФС были внесены дополнения о распространении этих фармакопейных стандартов, утверждаемых органом исполнительной власти, в том числе и на ВВ. Принятое уточнение понятий ОФС и ФС повлияло на совершенствование фармакопейных требований к качеству ВВ и способствовало, в рамках нормативного законодательства РФ, процессу активной разработки ФС на ВВ, применяемые в фармации. В настоящее время стандартизация ВВ, направленная на разработку и установление фармакопейных требований к качеству ВВ, используемых для производства и изготовления ЛП, является одним из приоритетных направлений развития ГФ РФ [1, 2].

Вопросы регулирования производства и дистрибуции ВВ, рекомендации по использованию и стандартизации ВВ в фармацевтической практике включены в международные, региональные, национальные руководства (World Health Organization (WHO), International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC), European Community (EC), The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) и др.) и ведущие зарубежные фармакопеи; в рамках фармакопейной дискуссионной группы (Pharmacopeial Discussion Group, PDG) осуществляется гармонизация требований к качеству ВВ между фармакопеями.

Одним из основных фармакопейных подходов к стандартизации ВВ представляется гармонизация требований к ВВ, установленных ФЕАЭС, ведущими мировыми фармакопеями, а также отдельными положениями нормативно-правовой базы ЕАЭС.

В 2014 г. заключено Соглашение о необходимости принятия мер для установления фармакопейных требований ЕАЭС посредством гармонизации фармакопейных статей (общих и частных) государственных фармакопей государств – членов ЕАЭС⁴ [3], в 2015 г. была разработана Концепция гармонизации фармакопей государств – членов ЕАЭС⁵, согласно которой гармонизация, касающаяся ВВ, была отнесена к перспективной, т.е. такой, которая «затрагивает методы (методики) испытаний и ЛС (вспомогательные вещества),

² Федеральный закон Российской Федерации от 29.06.2015 № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации».

³ Федеральный закон Российской Федерации от 30.01.2024 № 1-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и статьи 1 и 4 Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»».

⁴ Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23.12.2014.

⁵ Решение Коллеги ЕЭК от 22.09.2015 № 119 «О Концепции гармонизаций фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза».

не являвшиеся ранее объектами фармакопейной стандартизации». Было принято, что при гармонизации фармакопей государств – членов ЕАЭС учитываются не только положения фармакопей этих государств, но и требования фармакопей, которые определены в качестве основных: Европейская фармакопея, Британская фармакопея и Фармакопея США.

Гармонизации национальных, региональных и международных требований к процессу фармакопейной стандартизации ВВ способствует также участие Российской Федерации в деятельности PDG – международной организации, объединяющей представителей национальных и региональных фармакопей. PDG направлена на сближение требований к качеству ЛС, указанных в различных фармакопеях, имея основной целью разработку и продвижение единых фармакопейных подходов к установлению таких требований на международном уровне.

Понятие «вспомогательное вещество»

Важным аспектом для разработки фармакопейных подходов к стандартизации ВВ, используемых в фармацевтической практике, является определение понятия «вспомогательное вещество». Длительное время ВВ в составе ЛП в целом считались инертными, неактивными веществами. Затем в законодательство⁶ было включено понятие ВВ, позиционирующее ВВ как вещество, необходимое для создания ЛФ ЛП, без упоминания инертности (табл. 1). В указанной формулировке определение ВВ было включено в ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы» ГФ РФ XIII изд. и сохранилось до ГФ РФ XV изд.⁷

Законодательные документы ЕАЭС, регламентирующие различные этапы обращения ЛС в рамках ЕАЭС, используя термин «вспомогательное вещество», неоднозначно подходят к определению ВВ и необходимости корректного использования ВВ в составе ЛП: «в целом вспомогательные вещества считаются инертными. Несмотря на ожидание наличия у вспомогательных веществ небольшого собственного фармакологического действия или полного его отсутствия, некоторые из них обладают явным фармакологическим действием или влиянием при определенных обстоятельствах»⁸. Таким образом, в отдельных случаях

прослеживается достаточно условная граница между «вспомогательным веществом» и «фармацевтической субстанцией».

На основании анализа данных о подходах к определению ВВ в разных фармакопеях принят подход к понятию ВВ как к специальной группе субстанций для фармацевтического применения с особыми ФХ. В настоящее время разработана и утверждена⁹ ОФС.1.1.0006 «Субстанция для фармацевтического применения», устанавливающая общие фармакопейные требования к качеству фармацевтических субстанций и ВВ, трактующая термин «субстанция для фармацевтического применения» как для действующих (активных) веществ, так и для ВВ, используемых при производстве и изготовлении ЛП. ОФС содержит следующее положение: «В зависимости от состава ЛП некоторые субстанции могут применяться как действующие вещества или как вспомогательные вещества». Такие вещества представлены известными, широко применяемыми фармацевтическими субстанциями (аскорбиновая кислота, декстроза, натрия хлорид, маннитол, натрия тиосульфат и др.), фармакопейные требования к качеству которых уже установлены соответствующими ФС ГФ РФ, но в некоторых случаях необходима актуализация ФС, если предъявляются дополнительные требования в случае использования субстанции как ВВ.

Таким образом, термин «субстанция для фармацевтического применения» характеризует современные подходы к понятию ВВ, используемых для получения ЛП, а также позволяет определить фармакопейные подходы к требуемому качеству ВВ в зависимости от того, какую роль субстанция выполняет в конкретном ЛП: действующего вещества или вещества, придающего ЛП необходимые физико-химические свойства.

Формирование перечня вспомогательных веществ

Количество наименований ВВ, используемых в настоящее время при производстве и изготовлении ЛП, значительно превышает цифры, которые на протяжении почти 20 лет указывались в публикациях [4, 5]. Вместе с тем для выработки методологического подхода к стандартизации ВВ и последующей разработки требований к их качеству необходима систематизация ВВ,

⁶ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁷ ОФС.1.4.1.0001 Лекарственные формы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М.; 2015.

ОФС.1.1.0041 Вспомогательные вещества. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁸ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения».

⁹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11.04.2025 № 188 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

Таблица 1. Определение вспомогательного вещества в соответствии с фармакопеями, нормативными документами, руководствами различных государств**Table 1.** Definition of an excipient in accordance with pharmacopeias, regulatory documents, and guidelines of various countries

Источник <i>Source</i>	Определение понятия «вспомогательное вещество» <i>Definition of excipient</i>	
	Оригинальный текст <i>Original text</i>	Перевод на английский язык <i>English translation</i>
ФЗ РФ № 61-ФЗ <i>Federal Law No. 61-FZ</i>	Вспомогательные вещества – вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств	Excipients are substances of organic or non-organic origin used in the process of manufacturing and compounding of medicinal products in order to give the latter required physicochemical properties
Решение Совета ЕЭК <i>Decision of the EEC Council</i>	Вспомогательное вещество (excipient) – вещество, за исключением активных фармацевтических субстанций, входящее в состав лекарственного препарата для придания ему необходимых свойств	Excipient – a substance, with the exception of active pharmaceutical substances, added to a medicinal product to give it the necessary properties
Фармакопея ЕАЭС <i>Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union</i>	Вспомогательное вещество – субстанция для фармацевтического применения, не являющаяся активной фармацевтической субстанцией для данного лекарственного препарата и предназначенная для создания лекарственной формы с определенными свойствами	An excipient is a substance for pharmaceutical use that is not an active pharmaceutical substance for a given medicinal product and is intended to create a dosage form with certain properties
	Оригинальный текст <i>Original text</i>	Перевод на русский язык <i>Russian translation</i>
ЕС	Any constituent of a medicinal product other than the active substance and the packaging material	Любой компонент лекарственного препарата, отличный от его действующего вещества и упаковочного материала
Ph. Eur.	Excipient (auxiliary substance). Any constituent of a medicinal product that is not an active substance. Adjuvants, stabilizers, antimicrobial preservatives, diluents and antioxidants are examples of excipients	Вспомогательное вещество (эксципиент). Любой компонент лекарственного препарата, не являющийся активным веществом. Примерами вспомогательных веществ являются адьюванты, стабилизаторы, антимикробные консерванты, разбавители и антиоксиданты
ICH Q1A	Anything other than the drug substance in the dosage form	Любой компонент лекарственной формы, отличный от лекарственного вещества
ICH Q6B	An ingredient added intentionally to the drug substance which should not have pharmacological properties in the quantity used	Ингредиент, намеренно добавляемый к лекарственному веществу, который в используемом количестве не должен обладать фармакологическими свойствами

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ФЗ РФ № 61-ФЗ – Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; Решение Совета ЕЭК – Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»; Фармакопея ЕАЭС – ОФС.1.1. Общие положения. Фармакопея Евразийского экономического союза.

Note. EC, Directive 2001/83/EC of The European Parliament and of The Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use; Ph. Eur., 01/2023:10000 General provisions. European Pharmacopoeia 11.0; ICH Q1A, Stability Testing of New Drug Substances and Products; ICH Q6B, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.

подразумевающая создание единой номенклатуры и единой классификации всего многообразия ВВ, используемых в фармацевтической практике.

Определить фактический перечень наименований ВВ, применяемых для получения ЛП в различных странах, в силу различных объективных причин представляется трудоемкой задачей, к тому же появление новых ВВ, а также их смесей

и композиций является непрерывным процессом. В России более 20 лет назад было заявлено о необходимости создания национальной номенклатуры ВВ¹⁰ [6], и периодически проводилась работа по подготовке перечня ВВ на основе анализа зарубежных фармакопей и Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) России. В 2005 г. в письме Росздравнадзора¹¹ был опубликован список основных ВВ, используемых

¹⁰ Титова АВ. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля: дис. ... д-ра фарм. наук. М.; 2006.

¹¹ Письмо Росздравнадзора от 13.07.2005 № 01И-343/05 «О контроле качества вспомогательных веществ».

при производстве ЛП, который содержал 296 наименований. Список включал алфавитный перечень наименований ВВ и указания о том, что качество ВВ должно соответствовать требованиям соответствующих ФС или требованиям соответствующих ГОСТ, ОСТ и ТУ, но в то же время требования к качеству ВВ не должны быть ниже фармакопейных. В этот период действовало всего около 30 ФС, регламентирующих качество ВВ [7].

Для систематизации сведений о ВВ, используемых при производстве ЛС, которые должны указываться в регистрационном досье на ЛП в соответствии с документами ЕАЭС, Решением Коллегии ЕЭК¹² утвержден паспорт справочника ВВ, включающий порядок ведения и описание его структуры. На момент написания статьи в справочник включены сведения о 701 наименовании ВВ с указанием возможных синонимов наименования или кодовых обозначений и других необходимых данных. Следует отметить, что использование данных справочника выявляет проблему необходимости гармонизации номенклатуры ВВ, связанную с наличием различных наименований и кодов для одних и тех же веществ, например для ВВ «динатрия эдетат» (код 0109) в справочнике также есть позиции «натрия эдетатдигидрат» (код 0384), «динатриевая соль этилендиаминотетрауксусной кислоты» (код 0440), «динатрия эдетата дигидрат» (код 0441), «трилон Б» (код 0522), то есть принятый порядок ведения справочника не всегда позволяет однозначно идентифицировать ВВ, применяемые при производстве ЛС.

Проведен анализ на наличие перечней ВВ в фармакопеях. В Фармакопее США и Национальном формуляре (NF) имеется глава «Excipients»¹³, в которой 535 наименований ВВ сгруппированы по функциональным категориям, при этом одно и то же ВВ может присутствовать в двух и более функциональных категориях. В самостоятельный раздел «Pharmaceutical Excipients» ФКНР¹⁴ включено 335 монографий на фармацевтические ВВ. В Ph. Eur. 11.8 ed. включено около 700 монографий на субстанции для фармацевтического применения, но информация о том, используется ли данная субстанция в качестве действующего вещества (фармацевтической субстанции) или в качестве ВВ, не всегда имеется; исключения составляют 103 монографии, имеющие дополнительный раздел «Functionality-related

characteristics», который позволяет отнести эти субстанции к ВВ.

ФС на фармацевтические субстанции, включенные ранее в ГФ РФ, также не содержали дополнительных данных в случае применения субстанций в качестве ВВ. Но с изменением законодательного регулирования обращения ЛС в ГФ РФ XV изд.¹⁵ образован раздел 2.7, включающий ФС на ВВ; в настоящее время осуществляется активная работа по включению в ГФ РФ фармакопейных стандартов на новые наименования ВВ.

Таким образом, задача создания национальной номенклатуры ВВ, включающей перечень всех ВВ, используемых при производстве отечественных и зарубежных ЛП, а также при изготовлении ЛП, в России остается актуальной.

Общие требования к качеству вспомогательных веществ

Фармакопейная стандартизация ВВ, используемых при производстве и изготовлении ЛП, осуществляется на основании требований ОФС и ФС. Общие требования к качеству ВВ природного происхождения, а также полученных путем экстракции, ферментации или синтеза, регламентированы ОФС.1.1.0006 «Субстанции для фармацевтического применения». При стандартизации происхождения ВВ может повлиять на определение структурной и эмпирической формулы, брутто-формулы, молекулярной массы, и если для синтетических ВВ характерна четко выраженная структура стандартизуемого вещества, то в случае ВВ природного происхождения это могут быть вещества или смеси веществ неоднозначной структуры. Следует также учитывать, что одно и то же ВВ может быть и природного, и не природного происхождения. Особого внимания к качеству требуют ВВ, получаемые из органов и тканей человека или животного: они должны быть дополнительно проверены на соответствие ОФС.1.2.4.0015.18 «Вирусная безопасность» ГФ РФ XV изд.

Оценку качества ВВ осуществляют, используя универсальные для субстанций методы и методики по определению показателей качества, указанных в разделах «Описание», «Идентификация», «Испытания», «Количественное определение», как в ОФС «Субстанции для фармацевтического

¹² Решение Коллегии ЕЭК от 11.06.2019 № 95 «О справочнике вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств».

¹³ Excipients, National Formulary (NF), 2025.

¹⁴ Pharmaceutical Excipients. Pharmacopeia of the People's Republic of China. Vol. IV. Beijing; 2020.

¹⁵ Приказ Минздрава России от 13.02.2024 № 120 «Об утверждении общих фармакопейных и фармакопейных статей».

применения», так и в ФС на конкретное ВВ. Для разработки фармакопейных подходов к стандартизации ВВ также могут быть необходимы данные о способе/пути введения и применения ЛП, для производства/изготовления которого они предназначены. Дополнительные требования устанавливаются к качеству ВВ, применяемых для получения ЛП для парентерального, офтальмологического, ингаляционного применения, например по показателям «Стерильность», «Пирогенность» или «Бактериальные эндотоксины» и др. [8, 9]. Стандартизация качества конкретного ВВ, как и любой субстанции для фармацевтического применения, осуществляется на основании требований утвержденной в установленном порядке ФС.

Фармакопейная стандартизация пропиленгликоля и его производных

Пропиленгликоль (ПГ) и его производные широко используются при получении ЛП. При производстве таблеток и капсул ПГ и его производные улучшают технологические свойства материалов, облегчают процессы прессования и покрытия. В состав мазей и кремов ПГ и его производные включают как эмульгатор, улучшающий проникновение действующих веществ через кожу. В ЛП для парентерального применения ПГ и его производные повышают растворимость плохо растворимых веществ, увеличивают стабильность композиций.

Ключевым этапом стандартизации ПГ и его производных является установление однозначной структуры, четкого определения наименования ВВ, что служит основой для разработки соответствующих ФС. Такие данные, характеризующие физико-химические характеристики ПГ и его производных, представлены в *таблице 2*.

Указанное в *таблице 2* агрегатное состояние (жидкость, порошок, воскообразное вещество) является критическим параметром, определяющим технологическое назначение ВВ при разработке конкретных лекарственных форм: от выбора растворителя и пластификатора до подбора структурообразователя для твердых или мягких форм.

Общие требования к качеству ПГ и его производных включают обязательные показатели качества (описание, подлинность, испытание на чистоту, количественное определение), которые являются унифицированными с фармацевтическими субстанциями [10, 11], а также дополнительные критерии, обусловленные функциональным назначением ВВ.

Для идентификации (подтверждения подлинности) ВВ используются специфические качественные реакции и различные инструментальные методы, как правило физико-химические: спектрофотометрия, тонкослойная хроматография (ТСХ), жидкостная хроматография (ЖХ), газовая хроматография [10, 11]. Одним из наиболее важных для подтверждения подлинности ВВ является метод инфракрасной (ИК) спектроскопии, который позволяет идентифицировать функциональные группы индивидуальной молекулы и контролировать качество испытуемого образца с помощью сравнения полученного спектра с эталонным спектром или спектром стандартного образца. Метод ИК-спектроскопии используется USP для идентификации ПГ и его производных (монокаприлата, дикаприлата/дикапрата, моно- и дикапрата, диацетата).

Проведенный анализ монографий Ph. Eur. и USP позволил установить общие подходы к стандартизации и различия в подходах к контролю качества ПГ и его производных. Прежде всего наблюдается высокая степень гармонизации в контроле сложных эфиров (дилаурата, монокаприлата, монолаурата). Для этой группы веществ фармакопеи предъявляют практически идентичные требования к показателям качества, что значительно облегчает гармонизацию стандартизации ВВ. К общим основным испытаниям можно отнести: идентификацию методом ТСХ и идентификацию состава жирных кислот; испытания по определению кислотного числа, йодного числа, числа омыления и количества воды; испытания по определению специфических примесей (для всех эфиров ПГ проводят испытание на содержание свободного ПГ, что важно для подтверждения полноты реакции этерификации и состава испытуемого вещества); определение общей золы.

Различия в подходах к стандартизации проявляются в основном в монографиях на ПГ. В Ph. Eur. при определении подлинности используют комплекс физико-химических параметров (относительную плотность, показатель преломления, температуру кипения) в сочетании с методом ИК-спектроскопии. В USP для идентификации указан исключительно метод ИК-спектроскопии как наиболее специфический.

При контроле специфических примесей обе фармакопеи нормируют содержание этиленгликоля и диэтиленгликоля как токсичных примесей. В Ph. Eur. также включено испытание на окислители, что отражает более широкий профиль оценки безопасности вещества. В USP включены испытания на хлориды и сульфаты,

Таблица 2. Физико-химические характеристики пропиленгликоля и его производных

Table 2. Physicochemical parameters of propylene glycol and its derivatives

Наименование <i>Name</i>	Другие названия <i>Other names</i>	Описание <i>Description</i>	Растворимость <i>Solubility</i>
Пропиленгликоль <i>Propylene Glycol</i> CAS 57-55-6	Пропан-1,2-диол <i>Propane-1,2-diol</i>	Вязкая прозрачная бесцветная гигроскопичная жидкость <i>Viscous, transparent, colorless, hygroscopic liquid</i>	Смешивается с водой и этанолом 96% <i>Miscible with water and 96% ethanol</i>
Пропиленгликоля альгинат <i>Propylene Glycol Alginate</i> CAS 9005-37-2	Пропан-1,2-диол альгинат <i>Propane-1,2-diol alginate</i>	Порошок белого цвета со слабым запахом и вкусом <i>White powder with a faint odor and taste</i>	Легко растворяется в воде с образованием высоковязкого раствора <i>Easily soluble in water to form a highly viscous solution</i>
Пропиленгликоль дилаурат <i>Propylene Glycol Dilaurate</i> CAS 22788-19-8	Смесь моно- и диэфиров с лауриновой кислотой <i>A mixture of mono- and diesters with lauric acid</i>	Маслянистая жидкость <i>Oily liquid</i>	Растворим в спирте и масле, диспергируется в воде <i>Soluble in alcohol and oil, dispersible in water</i>
Пропиленгликоль монокаприлат <i>Propylene Glycol Monocaprylate</i> CAS 31565-112-5	Смесь эфира октановой кислоты и пропан-1,2-диола <i>Mixture of octanoic acid ester and propane-1,2-diol</i>	Бесцветная или бледно-желтая вязкая жидкость <i>Colorless or pale yellow viscous liquid</i>	Растворим в жирах и маслах, мало растворим в воде <i>Soluble in fats and oils, slightly soluble in water</i>
Пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат <i>Propylene Glycol Dicaprylate/Dicaprate</i> CAS 68583-51-7	Смесь моно- и диэфиров каприловой и каприновой кислот <i>Mixture of mono- and diesters of caprylic and capric acids</i>	Прозрачная жидкость, бесцветная или светло-желтая <i>Transparent liquid, colorless or light yellow</i>	Хорошо смешивается с липофильными веществами <i>Mixes well with lipophilic substances</i>
Пропиленгликоль моно- и дикаприлат <i>Propylene Glycol Mono and Dicaprylate</i> CAS 68332-79-6	Моно- и диэфиры каприловой кислоты и пропан-1,2-диола <i>Mono- and diesters of caprylic acid and propane-1,2-diol</i>	Монокаприлат: вязкая жидкость Дикаприлат: жидкость <i>Monocaprylate: viscous liquid</i> <i>Dicaprylate: liquid</i>	Монокаприлат: растворим в жирах Дикаприлат: липофильный <i>Monocaprylate: soluble in fats</i> <i>Dicaprylate: lipophilic</i>
Пропиленгликоль диацетат <i>Propylene Glycol Diacetate</i> CAS 623-84-7	Пропан-1,2-диол диацетат <i>Propane-1,2-diol diacetate</i>	Белое твердое вещество или вязкая жидкость <i>White solid or viscous liquid</i>	Хорошо растворим в воде, спирте, ацетоне <i>Easily soluble in water, alcohol, acetone</i>
Пропиленгликоля монолаурат <i>Propylene Glycol Monolaurate</i> CAS 142-55-2	Смесь моно- и диэфиров с лауриновой кислотой <i>A mixture of mono- and diesters with lauric acid</i>	Прозрачная маслянистая жидкость <i>Transparent oily liquid</i>	Не растворим в воде, растворим в этаноле <i>Insoluble in water, soluble in ethanol</i>
Пропиленгликоля монопальмитостеарат <i>Propylene Glycol Monopalmitostearate</i> CAS 29013-28-3	Смесь моно- и диэфиров с пальмитиновой и стеариновой кислотами <i>A mixture of mono- and diesters with palmitic and stearic acids</i>	Белое или почти белое воскообразное вещество <i>A white or almost white waxy substance</i>	Не растворим в воде, растворим в ацетоне <i>Insoluble in water, soluble in acetone</i>
Пропиленгликоля моностеарат <i>Propylene Glycol Monostearate</i> CAS 1323-39-3	Смесь моно- и диэфиров пропиленгликоля со стеариновой и пальмитиновой кислотами <i>A mixture of mono- and diesters of propylene glycol with stearic and palmitic acids</i>	Белое воскоподобное твердое вещество или белые воскоподобные шарики <i>White wax-like solid or white wax-like balls</i>	Не растворим в воде, растворим в этаноле 96%, минеральном масле, ацетоне <i>Insoluble in water, soluble in ethanol 96%, mineral oil, acetone</i>

Таблица составлена авторами по данным Фармакопеи США, Европейской фармакопеи 11.8 ed., Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд. / The table was adapted by the authors from US Pharmacopeia; European Pharmacopoeia, ed. 11.8; and State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV

отсутствующие в Ph. Eur., демонстрируя различный подход к потенциальным источникам неорганических примесей. В испытаниях на чистоту Ph. Eur. сохраняет требования к классическим физическим константам (относительная

плотность, показатель преломления) в качестве критериев чистоты; в USP таких жестких требований к этим параметрам не предъявляется; контроль показателей соответствует общим методам стандартизации субстанций

на «чистоту» [12]. Отмечено, что унифицированным методом для пропиленгликоль монокаприлата в Ph. Eur. и USP является определение перекисного числа, это связано со склонностью остатков каприловой кислоты (среднецепочечной жирной кислоты) к окислению при хранении, влияющей на стабильность ЛП.

Для количественного определения ПГ и его производных Ph. Eur. и USP применяют гармонизированные подходы; для большинства соединений данной группы используют ЖХ.

Таким образом, подходы к стандартизации ПГ и его производных в Ph. Eur. и USP демонстрируют высокую степень гармонизации для сложных эфиров, где акцент сделан на контроль подлинности, чистоты и профиля связанных примесей унифицированными методами. В то же время стандартизация ПГ отражает различные подходы: Ph. Eur. придерживается более классической схемы с использованием физико-химических констант, тогда как USP в большей степени полагается на инструментальные методы (ИК-спектроскопия) и целевой анализ наиболее критичных примесей. Проведенный анализ может дать конкретные ориентиры для разработки гармонизированных монографий в ГФ РФ, интегрирующие лучшие практики ведущих мировых фармакопей.

Функциональное назначение вспомогательных веществ

Современные фармакопейные подходы к стандартизации ВВ акцентируют внимание не только на обеспечении соответствия их качества требованиям ОФС «Субстанции для фармацевтического применения», но и на воспроизводимости ФХ ВВ, что особенно важно в процессе установления и разработки единых фармакопейных подходов к качеству ВВ на международном уровне в условиях глобализации фармацевтического производства [13]. С целью гармонизации фармакопейных требований к ФХ ВВ для включения в ГФ РФ подготовлен проект ОФС «Функциональные характеристики вспомогательных веществ», в соответствии с которым функциональность ВВ определяется его физическими и химическими свойствами, а в некоторых случаях содержанием побочных продуктов или добавок, используемых для улучшения предполагаемых функциональных свойств. Функциональность ВВ также может зависеть от сложных взаимодействий

между компонентами состава ЛП и особенностей, связанных с процессом производства ЛП, а ФХ ВВ представляют собой контролируемые физические или химические характеристики ВВ, влияющие на его функциональность.

Возможность получить ЛП надлежащего качества обусловлена преимущественно ФХ ВВ¹⁶. При фармацевтической разработке ЛП следует определить и обосновать выбранные ВВ, учитывая их концентрацию и те ФХ, которые способны повлиять на качество ЛП или его технологичность; продемонстрировать способность ВВ обеспечить предусмотренную функциональность в течение всего предполагаемого срока годности ЛП. При фармакопейных подходах к стандартизации ВВ данные о ФХ могут быть использованы, например, при выборе показателей качества ВВ и методов их испытания и др. Многие научные публикации посвящены вопросам выбора ВВ с необходимыми ФХ (технологическими характеристиками) для получения конкретных ЛП или для получения ЛП в виде определенных ЛФ: таблеток [14, 15], капсул [16], суспензий [17], сиропов [18], гелей [19], резинок жевательных лекарственных [20], назальных ЛФ [21] и др.

Информация о ФХ конкретного ВВ может быть указана в ФС/монографиях фармакопей, нормативных документах, справочниках. Проведенный анализ фармакопей показал имеющиеся различия в терминологии, дефинициях для обозначения ФХ, в подходах к классификации ВВ по функциональному назначению, к рекомендациям по контролю качества ФХ.

В Ph. Eur. информация о ФХ ВВ приведена в общей монографии¹⁷, отдельный перечень ФХ ВВ не приведен, но в монографии на конкретное ВВ может быть включен раздел «Functionality-related characteristics» с указанием наименования ФХ и, если необходимо, ЛФ, для которой эта ФХ применима. В настоящее время ФХ указаны в 103 монографиях Ph. Eur. на ВВ, из которых 29 монографий гармонизированы с USP и Японской фармакопеей в рамках PDG. Для конкретного ВВ в монографиях Ph. Eur. может быть указано одно и более наименований ФХ, а также может быть обозначен рекомендуемый метод определения ФХ ВВ и критерии приемлемости.

В Фармакопее Китайской Народной Республики (ФКНР)¹⁸ приведена общая информация,

¹⁶ Краснова И. Вспомогательные вещества в регистрационном досье и документах ФС: грани дозволенного. <https://npjnews.com/eksperts/vspomogatelnye-veshhestva-v-registracziennom-dose-i-dokumentah-fsk-grani-dozvolennogo/>

¹⁷ 5.15. Functionality-related characteristics of excipients. European Pharmacopoeia. 11.8 ed. Strasbourg; 2024.

¹⁸ 9601 Guideline for functionality-related characteristics of pharmaceutical excipients. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing; 2020.

характеризующая каждую из 19 представленных в фармакопее функциональных категорий фармацевтических ВВ, а в монографиях на конкретные ВВ, кроме универсальных показателей качества, указана функциональная категория.

В общей монографии «Excipients Performance» USP¹⁹, включающей информацию о ФХ ВВ, приведены общие положения и подробно охарактеризованы 67 функциональных категорий ВВ. По сравнению с другими фармакопеями данные этой монографии содержат наиболее полный перечень функциональных категорий ВВ, используемых при получении различных ЛП, включая радиофармацевтические, биологические, содержащие липосомальные вещества и др. (табл. 3).

В ФЕАЭС общая информация о ФХ приведена в ОФС.2.3.7.0. «Функциональные характеристики вспомогательных веществ», которая соответствует Ph. Eur. Перечень 28 функциональных назначений ВВ, используемых при производстве ЛС, предназначенных для информационного взаимодействия в процессе обращения ЛС в рамках ЕАЭС и при формировании соответствующих документов, приведен в утвержденном Справочнике ЕАЭС²⁰ совместно с его кодом (табл. 3).

Анализ данных таблицы 3 показывает как соответствие наименований функциональных категорий USP с функциональными назначениями Справочника ЕАЭС, так и имеющиеся их несоответствия, а также отсутствие отдельных

Таблица 3. Функциональные категории и функциональные назначения вспомогательных веществ

Table 3. Functional categories and functional purposes of excipients

Наименование функциональной категории, Монография 1059 Фармакопеи США <i>Functional category, USP General Chapter 1059</i>		Функциональное назначение, справочник ЕАЭС <i>Functional purpose, EAEU reference book</i>	
Оригинальный текст <i>Original text</i>	Русскоязычное значение <i>Russian meaning</i>	Код <i>Code</i>	Наименование <i>Name</i>
Acidifying or alkalinizing agent	Подкисляющее или подщелачивающее	095	Регулятор pH <i>pH modifier</i>
Adhesive (Pressure sensitive)	Адгезивное (чувствительное к давлению)	005	Адгезивное вещество <i>Adhesive</i>
Air displacement	Заменитель воздуха	–	–
Alcohol denaturant	Денатурант для спиртов	–	–
Antifoaming or defoaming agent	Пеногаситель или пеноподавляющий агент	–	–
Antimicrobial preservative	Антимикробный консервант	035	Консервант <i>Preservative</i>
Antioxidant	Антиоксидант	010	Антиоксидант <i>Antioxidant</i>
Antitack agent	Антиадгезивный агент	–	–
Biodegradable polymer	Биоразлагаемый полимер	–	–
Buffering agent	Буферный агент	015	Буферный агент <i>Buffering agent</i>
Bulking agent	Наполнитель	055	Наполнитель <i>Filler</i>
Capsule shell	Оболочка капсулы	–	–
Carrier	Носитель	060	Носитель <i>Carrier</i>
Cationic dendrimer	Катионный дендример	–	–
Chelating agent	Хелатирующее	030	Комплексообразователь <i>Chelating agent</i>
Coating agent	Покрывающее, матрица для пленок	–	–
Colloid-stabilizing agent	Стабилизатор коллоидов	–	–

¹⁹ 1059 Excipients performance. United States Pharmacopeia. Rockville; 2025.

²⁰ Решение Коллегии ЕЭК от 18.06.2019 № 103 «О справочнике функциональных назначений вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств».

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

Наименование функциональной категории, Монография 1059 Фармакопеи США <i>Functional category, USP General Chapter 1059</i>		Функциональное назначение, справочник ЕАЭС <i>Functional purpose, EAEU reference book</i>	
Оригинальный текст <i>Original text</i>	Русскоязычное значение <i>Russian meaning</i>	Код <i>Code</i>	Наименование <i>Name</i>
Coloring agent	Краситель	050	Краситель <i>Coloring agent</i>
Crystallization inhibitor	Ингибитор кристаллизации	–	–
Desiccant	Осушитель	–	–
Diluent	Разбавитель	060 055	Носитель Наполнитель и др. <i>Vehicle Filler etc.</i>
Disintegrant	Разрыхлитель	085	Разрыхлитель <i>Disintegrant</i>
Drug-reducing agent	Снижающее трение	–	–
Dry binder	Сухое связывающее	100	Связывающее вещество <i>Binder</i>
Emollient	Смягчающее средство	–	–
Emulsifying agent	Эмульгатор	135	Эмульгатор <i>Emulsifier</i>
Filler	Наполнитель	055	Наполнитель <i>Filler</i>
Film-forming agent	Пленкообразующее	075	Пленкообразователь <i>Film-forming agent</i>
Filtering aid	Фильтрующее	–	–
Flavor and fragrance	Ароматизатор и усилитель вкуса	040	Корригент вкуса <i>Flavor</i>
		045	Корригент запаха (ароматизатор) <i>Flavor (flavouring)</i>
Free radical scavenger	Поглотитель свободных радикалов	–	–
Gelling agent	Желирующее	–	–
Glidant and/or anticaking agent	Скользящее и (или) противослеживающее	105	Скользящее вещество <i>Lubricant</i>
Humectant	Увлажнитель	125	Увлажнитель <i>Humectant</i>
Liposome-forming agent	Липосоμοобразующее	–	–
Lubricant	Смазка	–	–
Muco-adhesive	Слизисто-адгезивное	005	Адгезивное вещество <i>Adhesive</i>
Ointment base	Мазевая основа	065	Основа <i>Ointment base</i>
Opacifier	Замутнитель	–	–
Permeation enhancer	Усилитель проницаемости	–	–
Pharmaceutical water	Вода для фармацевтического применения	–	–
Physical-chemical identifier	Физико-химический идентификатор	–	–
Physical form stabilizer	Стабилизатор физической формы	–	–
Plasticizer	Пластификатор	070	Пластификатор <i>Plasticizer</i>

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

Наименование функциональной категории, Монография 1059 Фармакопеи США <i>Functional category, USP General Chapter 1059</i>		Функциональное назначение, справочник ЕАЭС <i>Functional purpose, EAEU reference book</i>	
Оригинальный текст <i>Original text</i>	Русскоязычное значение <i>Russian meaning</i>	Код <i>Code</i>	Наименование <i>Name</i>
Polymeric membrane	Полимерная мембрана	–	–
Polymer for ophthalmic use	Полимер для офтальмологического применения	–	–
Printing ink component description	Компонент печатной краски	–	–
Propellant	Пропеллент	080	Пропеллент <i>Propellant</i>
Protein stabilizer	Белковый стабилизатор	–	–
Reducing agent	Восстановитель	–	–
Release-modifying agent	Модификатор высвобождения	–	–
Solvent	Растворитель	090	Растворитель <i>Solvent</i>
Solubilizing agent	Солюбилизатор	110	Солюбилизатор (соразтворитель) <i>Solubilizer (cosolvent)</i>
Sorbent	Сорбент	–	–
Stabilizer	Стабилизатор	115	Стабилизатор <i>Stabilizer</i>
Stiffening agent	Загуститель	025	Загуститель <i>Thickening agent</i>
Sugar-coating agent	Дражировочный агент	020	Глянцеватель (полирующий агент) <i>Glazing agent</i>
Suppository base	Основа для суппозиториев	065	Основа <i>Suppository base</i>
Surfactant	Поверхностно-активное	–	–
Suspending and/or viscosity-increasing agent	Сuspendирующее и (или) повышающее вязкость	120	Суспенгатор <i>Suspending agent</i>
Sweetening agent	Подсластитель	040	Корригент вкуса <i>Taste-making agent</i>
Tonicity agent	Влияющее на тоничность	–	–
Transfer ligand	Трансферные лиганды	–	–
Vehicle	Транспортное средство	060	Носитель <i>Vehicle</i>
Viscosity-lowering agent	Снижающее вязкость	–	–
Water-repelling agent	Водоотталкивающее	–	–
Wet binder	Влажное связующее	–	–
–	–	130	Экстрагент <i>Extractant</i>
–	–	999	Другое <i>Other</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. Справочник ЕАЭС – Решение Коллегии ЕЭК от 18.06.2019 № 103 «О справочнике функциональных назначений вспомогательных веществ, используемых при производстве лекарственных средств»; «–» – нет данных.**Note.** EAEU reference book, Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission No. 103 of June 18, 2019, On a reference book of excipient performance used in the production of medicines; –, no data available.

функциональных назначений ВВ (их терминов, дефиниций) в Справочнике ЕАЭС. Отсутствие единой унифицированной терминологии функциональных категорий ВВ в фармакопеях, нормативных документах создает трудности в понимании их значений. В результате для ВВ, отличающихся ФХ, может быть использован один и тот же термин, и наоборот, различные термины применяют для характеристики ВВ, имеющих одинаковую функциональность.

Проведен анализ фармакопейных подходов к стандартизации ФХ для ВВ, включенных в Ph. Eur. и USP, на примере ПГ и его производных. Широкое применение производных ПГ в составе различных ЛФ ЛП обусловлено их многофункциональностью. Однако именно это разнообразие свойств диктует необходимость использования дифференцированного подхода к стандартизации, при котором набор контролируемых параметров напрямую вытекает из функционального назначения ВВ в конкретной ЛФ. Контроль качества ВВ, обусловленного ФХ, позволяет не просто констатировать состав, а гарантировать воспроизводимость ключевых технологических и биофармацевтических свойств ЛП, таких как стабильность, распадаемость, высвобождение и биодоступность действующего вещества. На примере ПГ и его производных можно проследить корреляцию между функциональностью и специфическим набором испытаний для контроля ФХ.

Растворители и солибилизаторы (ПГ, монокаприлат, дикаприлат/дикапрат, диацетат). Ключевым свойством данной группы являются химическая чистота и полярность, определяющая растворяющую способность. Любые посторонние примеси (кислоты, вода, перекиси) могут изменить диэлектрическую проницаемость среды, снизить солибилизирующий потенциал и привести к нестабильности раствора (выпадению осадка) или деградации субстанции для фармацевтического применения. Поэтому для них обязательен контроль следующих показателей:

- «Кислотность / Кислотное число» и «рН» — для исключения наличия свободных кислот, способных вызвать гидролиз или разложение ЛС;
- «Определение воды» — избыточная влажность может нарушить однородность системы и способствовать росту микроорганизмов;
- «Перекисное число» (для монокаприлата) — для контроля склонности к окислению, что критически важно для стабильности как самого ВВ, так и ЛП в целом.

Эмульгаторы, суспендирующие и загущающие агенты (все производные ПГ, особенно ди- и моно-

лаурат, альгинат). Для этих ВВ критически важен состав и постоянство липофильной (жирнокислотной) части молекулы, которые напрямую определяют гидрофильно-липофильный баланс, вязкость и, как следствие, стабильность создаваемой дисперсной системы. Отклонения в составе приведут к расслоению эмульсии, агрегации частиц в суспензии или изменению реологических свойств. Стандартизация фокусируется на определении следующих показателей:

- «Жирно-кислотный состав» — основной показатель, гарантирующий идентичность и воспроизводимость поверхностно-активных свойств;
- «Йодное число» — контролирует степень насыщенности жирных кислот, влияющую на окислительную стабильность ВВ и всей ЛФ;
- «Число омыления» — подтверждает ожидаемый молекулярный вес и состав эфиров;
- «Перекисное число» — индикатор начавшихся процессов окисления, которые резко ухудшают эмульгирующую способность и могут придать ЛП неприятный запах;
- «Потеря в массе при высушивании» (для альгината) — контроль влаги, критичной для вязкости и микробиологической стабильности полимерного раствора.

Усилители проницаемости и транспортные средства (дилаурат, монолаурат). Эффективность в этой роли зависит от строго определенного химического строения и чистоты, так как даже незначительные изменения в структуре жирных кислот могут кардинально повлиять на взаимодействие с липидным бислоем клеточных мембран и, соответственно, на фармакокинетический профиль ЛП. Поэтому, помимо контроля жирнокислотного состава («Жирнокислотный состав», «Йодное число», «Число омыления»), важно «Кислотное число», свидетельствующее об отсутствии свободных жирных кислот, которые могут вызывать раздражение тканей и изменять механизм абсорбции.

Смягчающие средства (эмоленты) (ди- и монолаурат). Их защитная и смягчающая функция обеспечивается липофильной основой с определенными реологическими характеристиками. Контроль тех же показателей, что и для эмульгаторов («Жирнокислотный состав», «Кислотное число»), гарантирует постоянство окклюзионных и барьерных свойств, формируемых на коже или слизистых.

Биоразлагаемые полимеры (альгинат). Для этой группы приоритетом является микробиологическая чистота и контроль полимерной цепи. Наличие микроорганизмов («Микробиологическая

чистота») недопустимо, так как они могут использовать полимер как субстрат для роста, приводя к преждевременной биодеградации, изменению вязкости и сокращению срока годности ЛП.

В результате проведенного анализа можно заключить, что перечень фармакопейных испытаний для ПГ и его производных не является произвольным, а представляет собой систему, в которой каждый из показателей используется для подтверждения каждой из заявленных ФХ ВВ. Использование такого подхода позволяет не просто контролировать качество ВВ, а гарантировать наличие заявленных характеристик в ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевым достижением последних лет стало предъявление фармакопейных требований не только к качеству фармацевтических субстанций, но и к качеству ВВ, объединенных общим понятием «субстанция для фармацевтического применения», общими требованиями соответствующей ОФС ГФ РФ, а также гармонизацией с международными требованиями к контролю качества ВВ.

Для обеспечения гармонизации фармакопейных требований к качеству ВВ необходимо в приоритетном порядке включать в ГФ РФ фармакопейные статьи, гармонизированные с требованиями ведущих мировых фармакопей. При гармонизации следует учитывать различия в использовании методов и показателей контроля качества ВВ, обращая

внимание на унификацию методов контроля токсичных и функциональных характеристик.

Целесообразно создать унифицированную систему номенклатуры и классификации ВВ, охватывающей как можно большее количество наименований ВВ, с указанием гармонизированных спецификаций и ссылок на соответствующие ФС, что снизит неопределенность для производителей ЛП.

Фармацевтической промышленности при выборе поставщика ВВ рекомендуется проводить сравнительный анализ требований всех применимых фармакопей и включать в спецификации качества на субстанции для фармацевтического применения наиболее строгие параметры, что обеспечит бесперебойность производства и качество ЛП при смене источника сырья.

Реализация данных рекомендаций будет способствовать не только гармонизации нормативной базы, но и созданию практических условий для обеспечения неизменно высокого качества, безопасности и эффективности ЛП, поступающих на фармацевтический рынок ЕАЭС.

Проведенный анализ фармакопейных подходов к стандартизации ВВ на примере ПГ и его производных подтверждает, что фармакопейная стандартизация ВВ, являющаяся неотъемлемой частью системы обеспечения качества ЛС, требует дальнейшего развития и совершенствования в рамках требований международной гармонизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яруткин АВ, Багирова ВЛ. Риск-ориентированный подход к планированию разработки фармакопейных статей. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(3):376–84. Yarutkin AV, Bagirova VL. Risk-based approach to planning the elaboration of pharmacopoeia monographs. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(3):376–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-512>
2. Багирова ВЛ. Роль ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в формировании современных фармакопейных требований. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(5):492–6. Bagirova VL. Role of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products in setting current pharmacopoeial requirements. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(5):492–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-5-492-496>
3. Шахназаров БА. Фармакопея ЕАЭС как гармонизирующая основа требований к качеству лекарственных средств в ЕАЭС и за его пределами. *Актуальные проблемы российского права*. 2022;17(11):183–93. Shakhnazarov BA. The EAEU Pharmacopoeia as a harmonizing basis for the requirements for the quality of medicines in the EAEU and beyond. *Actual Problems of Russian Law*. 2022;17(11):183–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17803/1994-1471.2022.144.11.183-193>
4. Алеева ГН, Журавлева МВ, Хафизьянова РХ. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2009;43(4):51–6. EDN: [TLRODX](https://doi.org/10.1007/s11094-009-0265-4) Aleeva GN, Zhuravleva MV, Khafiz'yanova RK. The role of excipients in determining the pharmaceutical and therapeutic properties of medicinal agents (Review). *Pharm Chem J*. 2009;43(4):230–4. <https://doi.org/10.1007/s11094-009-0265-4>
5. Минеро АС, Рунова ОБ, Щербаченко ИМ, Устинникова ОБ. Вспомогательные вещества в составе биологических лекарственных препаратов: функциональная классификация, проблемы стабильности, аналитические подходы к определению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(3):307–20. Minero AS, Rounova OB, Shcherbachenko IM, Ustinnikova OB. Excipients in biological medicinal products: Functional classification, stability issues, and analytical quantitation approaches. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(3):307–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-3-307-320>
6. Арзамасцев АП, Титова АВ, Лутцева АИ, Багирова ВЛ. Создание национальной номенклатуры вспомогательных веществ в России. *Химико-фармацевтический журнал*. 2002;36(9):55–6. (In Russ.). EDN: [SVVNBP](https://doi.org/10.1023/A:1021813326326) Arzamastsev AP, Titova AV, Luttsseva AI, Bagirova VL. Structure of chemical compounds, methods of analysis and process control: On the creation of a national nomenclature of auxiliary compounds. *Pharm Chem J*. 2002;36(9):515–6. <https://doi.org/10.1023/A:1021813326326>
7. Ковалева ЕЛ, Баландина ИА, Митькина ЛИ. Международный и отечественный опыт в сфере регулирования допуска фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в производство лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2011;(1):19–24. Kovalева EL, Balandina IA, Mit'kina LI. International and local

- experience in the sphere of regulating the admission of active pharmaceutical substances and excipients for medicines manufacturing. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2011;(1):19–24 (In Russ.). EDN: [RWMMLF](#)
8. Ампилогова ИН, Карлина МВ, Макаров ВГ, Макарова МН. Взаимосвязь фармацевтической разработки и доклинических исследований (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):155–63. Ampilogova IN, Karlina MV, Makarov VG, Makarova MN. The interconnection between pharmaceutical development and preclinical research (Review). *Drug Development & Registration*. 2023;12(2):155–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-155-163>
 9. Хаджиева ЗД, Лежнева ЛП, Позднякова АЕ. Фармакологические и биофармацевтические аспекты использования вспомогательных веществ в спреях для интраназального применения (обзор). *Международный журнал медицины и психологии*. 2022;5(7):150–4. Khadzheva ZD, Lezhneva LP, Pozdnyakova AE. Pharmacological and biopharmaceutical aspects of the use of excipients in sprays for intranasal use (Review). *International Journal of Medicine and Psychology*. 2022;5(7):150–4 (In Russ.). EDN: [MHXNLI](#)
 10. Олефир ЮВ, Саканян ЕИ, Шишова ЛИ, Сенченко СП. Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(11):48–54. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-11-48-54> Olefir YuV, Sakanyan EI, Shishova LI, Senchenko SP. Pharmacopoeia quality requirements for medicinal products. *Pharm Chem J*. 2018;52(11):936–41. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01929-w>
 11. Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Бармин АВ и др. Фармацевтические субстанции. Требования Государственной фармакопеи к их стандартизации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(5–6):63–7. Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Barmin AV, et al. Pharmaceutical substances. Requirements of the State Pharmacopoeia for their standardization. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(5–6):63–7 (In Russ.). EDN: [ZRBNOT](#)
 12. Олефир ЮВ, Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ и др. Стандартизация фармацевтических субстанций по разделу «Чистота». *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(8):56–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-8-56-60> Olefir YuV, Sakanyan EI, Shemeryankina TB, et al. Standardization of drug substances according to the Purity section. *Pharm Chem J*. 2018;52(8):744–8. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1891-5>
 13. Саканян КМ, Кедик СА, Панов АВ. Современные подходы к составлению стандартов качества на вспомогательные вещества. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2025;(2):27–35. Sakanyan KM, Kedik SA, Panov AV. Modern approaches to the compilation of quality standards for excipients. *Journal of Pharmaceutical Quality Assurance Issues*. 2025;(2):27–35 (In Russ.). EDN: [IGRGFO](#)
 14. Касымов ИД, Басевич АВ. Изучение технологических свойств вспомогательных веществ при разработке состава орально диспергируемых таблеток. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):46–53. Kasymov ID, Basevich AV. Study of the technological properties of excipients in the development of the composition of orally dispersible tablets. *Drug Development & Registration*. 2021;10(4):46–53 (In Russ.). [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-46-53](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-46-53)
 15. Кравцова МВ, Бежеская ЕВ, Гукина ОА, Мешайкина АВ. Исследование влияния вспомогательных веществ на технологические параметры сырья и стабильность действующего вещества в процессе изготовления твердой лекарственной формы. *Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий*. 2023;85(1):212–20. Kravtsova MV, Bezheskaia EV, Gukina OA, Meshaikina AV. Study of the influence of excipients on the technological parameters of raw materials and the stability of the active substance in the process of manufacturing a solid dosage form. *Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies*. 2023;85(1):212–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.20914/2310-1202-2023-1-212-220>
 16. Ковалева ЕЛ, Матвеева ОА, Шелестова ВВ, Балацкая КА. Фармакопейные требования и требования производителей к качеству твердых желатиновых капсул. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(6):620–33. Kovaleva EL, Matveeva OA, Shelestova VV, Balatskaya KA. Pharmacopoeias' and manufacturers' requirements for the quality of hard gelatin capsule shells. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(6):620–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-6-620-633>
 17. Верниковский ВВ, Третьякова ЕВ. Вспомогательные вещества в пероральных суспензиях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):116–23. Vernikovskiy VV, Tretyakova EV. Excipients in oral suspensions. *Drug Development & Registration*. 2017;(2):116–23 (In Russ.). EDN: [XQQJPF](#)
 18. Косенко ВВ, Новиков ЯС, Егорова СН и др. 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, et al. 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>
 19. Загоруйко ЕЮ, Караваяева АС. Подходы к выбору вспомогательных веществ для геля стоматологического с цетилпиридиния хлоридом. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):54–63. Zagorulko EYu, Karavaeva AS. Approaches to the selection of excipients for dental gel with cetylpyridinium chloride. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):54–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-1-54-63>
 20. Алексеев КВ, Бlynская ЕВ, Тишков СВ и др. Вспомогательные вещества в технологии резинкой жевательных лекарственных средств. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020;23(6):3–9. Alekseev KV, Blynskaya EV, Tishkov SV, et al. Excipients for use in medicated chewing gum technology. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2020;23(6):3–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-06-01>
 21. Власенко ЮВ, Меньшутина НВ. Разработка назальных лекарственных препаратов для системного действия: использование усилителей проницаемости для достижения целевого профиля продукта. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2024;27(4):3–10. Vlasenko YuV, Menshutina NV. Development of nasal pharmaceutical products for systemic exposure: Use of permeation enhancers to achieve target product profile. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2024;27(4):3–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-04-01>

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шемерянкина Татьяна Борисовна, канд. фарм. наук / Tatiana B. Shemeryankina, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3720-9687>

Шишова Лидия Ивановна / Lidiya I. Shishova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7918-193X>

Статья поступила 24.09.2025

После доработки 15.12.2025





Принята к печати 11.02.2026

Received September 24, 2025

Revised December 15, 2025

Accepted February 11, 2026



К.С. Архипова 
Е.Л. Ковалева 
А.Р. Фазылова 
А.С. Немцова 

Валацикловир: сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству

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

✉ Архипова Ксения Сергеевна; arkhipovaks@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Отсутствие национальных требований, регламентирующих качество фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида в гидратной форме и лекарственных препаратов валацикловира, может вызывать затруднения у производителей лекарственных препаратов, а также у экспертов при проведении экспертизы материалов регистрационного досье. Для разработки нормативных документов, устанавливающих требования к качеству, необходимо выполнить анализ имеющихся фармакопейных требований к другим лекарственным средствам на основе валацикловира. В связи с этим представляется актуальным анализ фармакопейных требований к качеству фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида и лекарственных препаратов валацикловира для заявителей при подготовке регистрационного досье и экспертов при проведении экспертизы качества лекарственных средств.

ЦЕЛЬ. Анализ и обобщение требований к качеству лекарственных средств на основе валацикловира: фармацевтических субстанций в безводной и гидратной формах и препаратов в лекарственной форме «таблетки».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено сравнительное изучение требований к качеству фармацевтических субстанций валацикловира гидрохлорида, описанных в Государственной фармакопее Российской Федерации XV изд., в других фармакопеях (Европейской (Ph. Eur.), Британской (BP), Фармакопее США (USP), Индийской (IP), Китайской (ChP), Японской (JP)), материалах регистрационных досье лекарственных препаратов валацикловира гидрохлорида в лекарственной форме «таблетки», описанных в монографиях BP, USP, IP, ChP, JP.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Валацикловира гидрохлорид – лекарственное средство, применяющееся при лечении герпесвирусных инфекций. В Государственный реестр лекарственных средств включены фармацевтические субстанции 6 производителей, 17 препаратов в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» (из них в ЕАЭС зарегистрировано 14). Фармакопейные статьи (монографии) на фармацевтическую субстанцию валацикловира гидрохлорида включена в Государственную фармакопею Российской Федерации XV изд., Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP, JP. Ph. Eur., BP, USP и IP устанавливают требования на безводную и гидратную формы валацикловира. В Ph. Eur. и BP профиль примесей безводной и гидратной форм валацикловира существенно различается, в других фармакопеях отличия только в содержании воды. Препарат валацикловира в лекарственной форме «таблетки» описан в BP, USP, IP, ChP и JP. Для идентификации валацикловира следует применять либо метод ИК-спектроскопии, либо 2 метода: ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрию; предусмотреть нормирование идентифицированной примеси ацикловира, неспецифицируемых примесей и суммы примесей (органические примеси). Несмотря на разный профиль примесей для фармацевтической субстанции в гидратной и безводной формах, для таблеток в BP требования идентичны независимо от используемой субстанции.

ВЫВОДЫ. Проведенный анализ зарубежных фармакопей и материалов регистрационных досье позволяет обобщить требования к контролю примесей в фармацевтической субстанции валацикловира и в препаратах в лекарственной форме «таблетки» при различающихся способах синтеза фармацевтической субстанции. Определены альтернативные варианты методов





для идентификации действующего вещества в лекарственных препаратах валацикловира. По результатам сравнительного анализа показаны различия норм в испытании на растворение в фармакопеях, что может быть реализовано в спецификациях производителей, поскольку данный тест подтверждает устойчивость технологического процесса, однородность серий, качество лекарственного препарата, а не его сопоставимость с аналогами.

Ключевые слова: валацикловир; фармакопейные требования; качество лекарственных средств; примеси; фармацевтические субстанции; таблетки; ведущие фармакопеи; фармакопейная статья

Для цитирования: Архипова К.С., Ковалева Е.Л., Фазылова А.Р., Немцова А.С. Валацикловир: сравнительный анализ фармакопейных требований к качеству. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2026;16(1):108–119. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-108-119>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Е.Л. Ковалева — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ksenia S. Arhipova ,
Elena L. Kovaleva ,
Amina R. Fazylova ,
Anna S. Nemcova 

Valacyclovir: A Comparative Analysis of Pharmacopoeial Requirements

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

✉ **Ksenia S. Arhipova;** arkhipovaks@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Lack of national requirements regulating the quality of valacyclovir hydrochloride active pharmaceutical ingredient (API) in hydrated form and valacyclovir medicinal products may be challenging not only for manufacturers, but also for experts examining submitted materials in registration dossiers. In this regard, it seems relevant to analyze the pharmacopoeial requirements for the quality of the pharmaceutical substance valacyclovir hydrochloride and medicinal products containing valacyclovir for applicants preparing the registration dossier and for experts examining the quality of medicinal products.

AIM. This study aimed to analyze and generalize quality requirements for valacyclovir medicinal products: pharmaceutical substance in anhydrous and hydrated form and tablets.

MATERIALS AND METHODS. The study compared quality requirements for valacyclovir hydrochloride API described in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Edition XV (SP RF), European (Ph. Eur.), British (BP), US (USP), Indian (IP), Chinese (ChP), and Japanese Pharmacopoeias (JP), as well as registration dossiers of valacyclovir hydrochloride tablets described in BP, USP, IP, ChP, and JP monographs.

RESULTS. Valacyclovir hydrochloride is a medicinal product used to treat herpesvirus infections. Russian State Register of Medicines includes APIs from 6 manufacturers and 17 products in the dosage form of film-coated tablets (of them 14 registered in the Eurasian Economic Union). A pharmacopoeial monograph on valacyclovir hydrochloride API is included in the SP RF, Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP, and JP. Ph. Eur., BP, USP, and IP establish requirements for both anhydrous and hydrated forms of valacyclovir. In Ph. Eur. (BP), the impurity profile of anhydrous and hydrated forms of valacyclovir differs significantly, while other pharmacopoeias have different standards of water content. Valacyclovir tablets are described in BP, USP, IP, ChP, and JP. For this dosage form, either IR spectrometry method or both HPLC and UV spectrophotometry methods should be used for identification; it is recommended to specify the identified acyclovir impurity, unspecified impurities and a sum of impurities (organic impurities). Despite varying impurity profiles for hydrated API and anhydrous tablets, BP requirements are identical, no matter what substance is used.

CONCLUSIONS. Comparative analysis of national pharmacopoeias and registration dossiers allows us to summarize the requirements for impurity control in valacyclovir API and tablets with different synthesis methods. Alternative methods have been found for identifying the API in valacyclovir products. A comparative analysis reveals differences in dissolution test standards across pharmacopoeias. Manufacturers can apply this point in the specifications, since this test confirms stability of the manufacturing process, batch homogeneity, and drug quality, rather than its comparability with comparator drugs.

Keywords: valacyclovir; pharmacopoeial requirements; quality of medicinal products; impurities; pharmaceutical substance; active pharmaceutical ingredient; API; tablets; leading pharmacopoeias; pharmacopoeial monograph

For citation: Arhipova K.S., Kovaleva E.L., Fazylova A.R., Nemcova A.S. Valacyclovir: A comparative analysis of pharmacopoeial quality requirements. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2026;16(1):108–119. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2026-16-1-108-119>

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. 056-00061-26-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Elena L. Kovaleva has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicinal Evaluation* since 2011. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре инфекционных патологий все большее значение приобретают герпесвирусные инфекции [1]. За последние два десятилетия заболеваемость лабиальным герпесом возросла, отмечается более 23 млн новых случаев в год [2].

Валацикловира гидрохлорид — противовирусное лекарственное средство, широко применяющееся при лечении опоясывающего герпеса, ветряной оспы, офтальмологического опоясывающего герпеса, инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса. По своей структуре валацикловир представляет собой L-валиновый сложный эфир ацикловира, а также является пролекарством, то есть в печени и кишечнике под воздействием фермента валацикловиргидролазы превращается в активный ацикловир и L-валин. Валацикловира гидрохлорид, будучи производным ацикловира, демонстрирует лучшие фармакокинетические характеристики, требует менее частого приема и достигает более высоких уровней содержания в плазме крови [3, 4].

По состоянию на 2025 г. в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС)¹ включены фармацевтические субстанции валацикловира гидрохлорида 6 производителей (из них 2 гидратные и 4 безводные формы), 17 лекарственных препаратов в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» в дозировках 500 и 1000 мг, из них на территории Евразийского

экономического союза (ЕАЭС), согласно данным Единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза², — 14 лекарственных препаратов. В Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) включена фармакопейная статья на фармацевтическую субстанцию валацикловира гидрохлорида³, тогда как фармакопейные статьи на фармацевтическую субстанцию валацикловира гидрохлорида в гидратной форме и на лекарственные препараты на его основе отсутствуют. Представляется актуальным проведение сравнительного анализа требований зарубежных фармакопей и материалов регистрационных досье к качеству активных фармацевтических субстанций (АФС), а также лекарственных препаратов (ЛП) валацикловира гидрохлорида.

Цель работы — анализ и обобщение требований к качеству лекарственных средств валацикловира: фармацевтические субстанции в безводной и гидратной формах и препараты в лекарственной форме «таблетки».

Задачи исследования:

- 1) сравнительный анализ требований ГФ РФ и зарубежных фармакопей к контролю фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида в безводной и гидратной формах;
- 2) сравнительный анализ требований зарубежных фармакопей к контролю качества препарата валацикловира в лекарственной форме «таблетки»;

¹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

² Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register>

³ ФС.2.1.0634 Валацикловира гидрохлорид. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

3) обобщение основных подходов к оценке качества лекарственных средств валацикловира (фармацевтическая субстанция и препарат в лекарственной форме «таблетки»).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали методы сравнительного информационно-аналитического исследования и контент-анализ. Проведено сравнительное изучение требований к качеству фармацевтических субстанций валацикловира гидрохлорида, описанных в ГФ РФ, Европейской фармакопее (Ph. Eur.), Британской фармакопее (BP), Фармакопее США (USP), Индийской фармакопее (IP), Китайской фармакопее (ChP), Японской фармакопее (JP)⁴, материалах регистрационных досье, а также лекарственных препаратов валацикловира гидрохлорида в лекарственной форме «таблетки», описанных в монографиях BP, USP, IP, ChP, JP⁵.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармакопейные требования к качеству фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида

Фармакопейная статья на валацикловира гидрохлорид субстанцию (безводная форма) была включена в ГФ РФ в 2023 г.⁶ В зарубежных фармакопеях фармацевтическая субстанция валацикловира гидрохлорида описана в монографиях Ph. Eur., BP, USP, IP, ChP и JP. В ГФ РФ, ChP, JP приведены требования только для безводной формы валацикловира гидрохлорида, в USP и IP введены дополнительно нормы для гидратной формы валацикловира гидрохлорида по показателю «Вода» (в других показателях отличий для гидратной формы нет), тогда как в Ph. Eur. (и, соответственно, в BP) включены две монографии – на валацикловира гидрохлорид и валацикловира гидрохлорида гидрат с отличающимися требованиями к качеству субстанции.

Валацикловира гидрохлорид {[2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)метокси]этил][(2S)-2-амино-3-метилбутаноата] гидрохлорид} представляет собой кристаллический порошок (ГФ РФ – мелкокристаллический) от белого до почти белого цвета (в JP дополнительно указан желтоватый оттенок), гигроскопичный

(ГФ РФ, ChP). Фармацевтическая субстанция проявляет полиморфизм [5]. Валацикловира гидрохлорид легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96%, практически нерастворим в метиленхлориде. Аналогичные характеристики, за исключением гигроскопичности, у гидратной формы.

Для подтверждения подлинности в ГФ РФ, USP, IP, ChP используются методы ИК-спектromетрии, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и качественная реакция на хлориды. Ph. Eur. предлагает большее количество методов, таких как: ИК-спектromетрия, ВЭЖХ, качественная реакция на хлориды, определение содержания воды и примеси D-валацикловира, или ИК-спектromетрия, качественная реакция на хлориды, определение содержания воды, оптическое вращение. В JP для идентификации помимо ИК-спектromетрии и качественной реакции на хлориды включен метод УФ-спектрофотометрии.

Контроль оптического вращения предусмотрен ГФ РФ, ChP, JP. Согласно ГФ РФ и ChP, удельное оптическое вращение составляет от -8,5 до -11,5 (4% водный раствор), JP от -7,1 до -11,1 (5% водный раствор). Ph. Eur. и BP не вводят количественную норму по этому показателю, указывая только, что соединение должно быть левовращающим. В монографии USP и IP данное испытание не включено.

Оценку родственных примесей в фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида осуществляют методами тонкослойной хроматографии (ТСХ) и ВЭЖХ (2 методики). Исключение составляет ChP, согласно которой используется только метод ВЭЖХ (1 методика).

Методом ТСХ в ГФ РФ, BP, IP и USP (2020) контролируются примесь E валацикловира {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)метокси]этил} [(2S)-2-[[бензилокси]карбонил]амино]-3-метилбутаноат} (не более 0,2%), примесь F (2-гидроксиэтил)[(2S)-2-амино-3-метилбутаноат] (≤0,3%) и примесь G – N,N-диметилпиридин-4-амин (не более 0,05%), при этом в USP (2020) и IP нормативные требования для контроля примеси F более жесткие (не более 0,1%).

⁴ Valaciclovir hydrochloride. European Pharmacopoeia. 11.8th ed.; British Pharmacopoeia. 2024.

Valacyclovir hydrochloride. United States Pharmacopoeia. USP46-NF41; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022; Chinese Pharmacopoeia. Vol. 2. 2020; Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021.

⁵ Valaciclovir tablets. British Pharmacopoeia. 2024.

Valacyclovir tablets. United States Pharmacopoeia. 43rd ed.; Indian Pharmacopoeia. 9th ed. 2022.

Valacyclovir hydrochloride tablets. Chinese Pharmacopoeia. Vol. 2. 2020.

Valaciclovir hydrochloride tablets. Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. 2021.

⁶ Приказ Минздрава России от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

В 2023 г. монография USP была пересмотрена, и, в отличие от ГФ РФ, Ph. Eur., USP (2020), где примесь F указана как 2-гидроксиэтил L-валинат, в монографии USP приведено иное название примеси F – 2-гидроксиэтилвалината 4-метилбензолсульфонат. Требования к контролю примесей E, F и G в IP идентичны требованиям USP 2020 г.

В JP в качестве первого теста по определению родственных примесей используется метод ТСХ. Контролируются 3 примеси с R_f 0,47 и 0,63 (не более 0,1%) и с R_f 0,67 (не более 0,05%).

Примеси E и G являются технологическими примесями валацикловира гидрохлорида. Примесь E образуется в качестве промежуточного продукта на первой стадии синтеза фармацевтической субстанции. Согласно материалам регистрационных досье и литературным данным [6], примесь G является веществом, которое используется в процессе синтеза в качестве катализатора, данное вещество является высокотоксичным, поражающим легкие и легко всасываемым через кожу [6]. Примесь F относится к продуктам деградации и образуется при кислотном гидролизе [3].

Во всех фармакопеях, кроме ChP, приведены две методики определения примесей методом ВЭЖХ. Первая методика – контроль содержания примесей:

- А (гуанин): 2-амино-1,7-дигидро-6Н-пурин-6-он);
- В (ацикловир): 2-амино-[(2-гидроксиэтокси)метил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он);
- I (ацетат ацикловира): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)метокси]этил}ацетат;
- R (D-валацикловир): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2R)-2-амино-3-метилбутаноат] (табл. 1).

Согласно данным регистрационных досье, примеси А и В могут являться как технологическими примесями, так и продуктами деградации фармацевтической субстанции (могут образовываться в результате гидролиза молекулы); примеси I и R – технологические примеси.

Фармакопейные методики определения примесей А, В, I, R по условиям хроматографирования (подвижная фаза, хроматографическая колонка, длина волны детектирования) не различаются.

Таблица 1. Нормы содержания примесей валацикловира гидрохлорида

Table 1. Standards of valacyclovir hydrochloride impurities

Контролируемая примесь <i>Controlled impurity</i>	Наименование фармакопей <i>Pharmacopoeia</i>					
	ГФ РФ <i>SP RF</i>	Ph. Eur. (BP)	USP	IP	JP	ChP
Примесь I* <i>Impurity I*</i>	≤0,2%	≤0,2%	≤0,2%	≤0,2%	ОВУ 0,42 ≤0,2% <i>RRT 0.42</i> ≤0.2%	–
Примесь R** <i>Impurity R**</i>	≤3,0%	≤3,0%	≤3,0%	≤3,0%	ОВУ 0,57 ≤3,0% <i>RRT 0.57</i> ≤3.0%	–
Сумма примесей А и В <i>Sum of impurities A and B</i>	≤2,0%	≤2,0%	≤2,0%	≤2,0%	ОВУ 0,3 (гуанин) ≤0,05% ОВУ 0,42 (ацикловир) <i>RRT 0.3 (guanine)</i> ≤0.05% <i>RRT 0.42 (acyclovir)</i>	Ацикловир ≤1,5% Сумма любых других примесей ≤0,5% <i>Acyclovir</i> ≤1.5% <i>Other impurities, total</i> ≤0.5%
Примесь М <i>Impurity M</i>	≤1,5%	≤1,5%	≤0,8%	≤0,8%	ОВУ 1,61 ≤0,8% <i>RRT 1.61</i> ≤0.8%	–
Примесь D <i>Impurity D</i>	≤0,5%	≤0,5%	≤0,5%	≤0,5%	ОВУ 1,17 ≤0,5% <i>RRT 1.17</i> ≤0.5%	–

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Контролируемая примесь <i>Controlled impurity</i>	Наименование фармакопей <i>Pharmacopoeia</i>					
	ГФ РФ <i>SP RF</i>	Ph. Eur. (BP)	USP	IP	JP	ChP
Примесь С <i>Impurity C</i>	≤0,3%	≤0,3%	≤0,3%	≤0,3%	ОВУ 1,98 ≤0,3% <i>RRT 1.98</i> ≤0.3%	–
Примесь Н <i>Impurity H</i>	≤0,1%	≤0,1%	≤0,2%	≤0,2%	ОВУ 0,54 ≤0,1% <i>RRT 0.54</i> ≤0.1%	–
Примесь J <i>Impurity J</i>	≤0,1%	≤0,1%	≤0,2%	≤0,2%	ОВУ 1,66 ≤0,2% <i>RRT 1.66</i> ≤0.2%	–
Гуанилвалацикловир, бисвалацикловир <i>Guanylvacyclovir,</i> <i>bisvalacyclovir</i>	–	–	Гуанил валацикловир ≤0,2% Бисвала- цикловир ≤0,3% <i>Guanylvacyclovir</i> ≤0.2% <i>Bisvalacyclovir</i> ≤0.3%	Гуанил валацикловир ≤0,2% Бисвала- цикловир ≤0,3% <i>Guanylvacyclovir,</i> ≤0.2% <i>Bisvalacyclovir</i> ≤0.3%	ОВУ 1,06 ≤0,2% ОВУ 1,09 ≤0,05% ОВУ 0,14 ≤2,0% <i>RRT 1.06</i> ≤0.2% <i>RRT 1.09</i> ≤0.05% <i>RRT 0.14</i> ≤2.0%	–
Другие примеси / неидентифицирован- ные примеси <i>Other impurities / any</i> <i>unidentified impurities</i>	Любая другая примесь ≤0,05% <i>Other</i> <i>impurity</i> ≤0.05%	Любая другая примесь ≤0,05% <i>Other</i> <i>impurity</i> ≤0.05%	Любые неиден- тифицирован- ные примеси ≤0,1% <i>Any unspecified</i> <i>impurities</i> ≤0.1%	Любые неиден- тифицирован- ные примеси ≤0,1% <i>Any unspecified</i> <i>impurities</i> ≤0.1%	Сумма примесей (гуанина, ацикло- вира и примесей с ОВУ 1,09 ≤0,2% <i>Sum of impurities</i> <i>(guanine, acyclovir,</i> <i>and impurities with</i> <i>RRT 1.09</i> ≤0.2%)	–

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. *ГФ РФ* – Государственная фармакопея Российской Федерации, 2023; *Ph. Eur.* – Европейская фармакопея, 2024; *BP* – Британская фармакопея, 2024; *USP* – фармакопея США, 2023; *IP* – Индийская фармакопея, 2022; *JP* – Японская фармакопея, 2021; *ChP* – фармакопея Китайской Народной Республики, 2020; «–» – определение не предусмотрено; *ОВУ* – относительное время удерживания.

* Примесь I – в USP и IP – ацикловира примесь A; ** Примесь R – в USP и IP – D-валацикловир.

Note. *SP RF*, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 2023; *Ph. Eur.*, European Pharmacopoeia, 2024; *BP*, British Pharmacopoeia, 2024; *USP*, United States Pharmacopoeia, 2023; *IP*, Indian Pharmacopoeia, 2022; *JP*, Japanese Pharmacopoeia, 2021; *ChP*, Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China; –, not provided; *RRT*, relative retention time.

* Impurity I, in USP and IP – Acyclovir impurity A; ** Impurity R, in USP and IP – D-valacyclovir.

Второй методикой ВЭЖХ осуществляется контроль примесей:

- М (N-формилвалацикловир): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2S)-3-метил-2-формамидобутаноат];
- С (N-метилацикловир): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2S)-3-метил-2-(метиламино)бутаноат];
- D (N-этилацикловир): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2S)-3-метил-2-(этиламино)бутаноат];
- Н (аланинат ацикловира): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2S)-2-аминопропаноат];

- J (ацикловир L-изолейцинат): {2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)метокси]этил}[(2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноат];
- любых других примесей (табл. 1).

Согласно литературным источникам [3] и материалам регистрационных досье, примеси С, D, H, J являются технологическими примесями, примесь М может являться как технологической примесью, так и продуктом деградации фармацевтической субстанции.

Подход к оценке суммы примесей в фармакопеях различается. В *ГФ РФ* и *Ph. Eur.* сумма примесей определяется только по результатам оценки

примесей методом ВЭЖХ, в USP и IP сумма примесей оценивается методами ТСХ и ВЭЖХ.

В ChP включен один метод контроля родственных примесей – ВЭЖХ. Монографией предусмотрен контроль содержания ацикловира и суммы примесей, отличных от валацикловира и ацикловира.

Подходы к нормированию суммы примесей в ГФ РФ, Ph. Eur. (BP), USP, IP и JP различаются. Так, в соответствии с ГФ РФ, Ph. Eur. (BP) норма устанавливается «не более 5,0%» (расчет осуществляется по результатам определения методом ВЭЖХ). В соответствии с USP, IP норма установлена «не более 5,0%» по результатам всех перечисленных методик, описанных в соответствующих монографиях (ТСХ, ВЭЖХ). JP при нормировании суммы примесей учитывает все методики (ТСХ, ВЭЖХ) и устанавливает норму «не более 2,0%». JP отдельным показателем выделяет контроль примеси энантиомера с нормой «не более 3,0%» (не учитывается в сумме примесей).

Одним из наиболее часто используемых способов синтеза валацикловира гидрохлорида является реакция защищенного по аминогруппе валина с ацикловиrom в присутствии 4-диметиламинопиримидина и дициклогексилкарбодиимида в диметилформамиде с образованием защищенного валацикловира, последующим снятием защиты каталитическим восстановлением (катализатор палладий) и добавлением хлористоводородной кислоты для образования соли [3, 7]. Согласно материалам регистрационных досье на фармацевтические субстанции валацикловира гидрохлорида, включенные в ГРЛС, профиль примесей трех безводных форм, полученных из технического валацикловира, соответствует ChP, одна соответствует монографии USP, две фармацевтические субстанции в гидратной форме – Ph. Eur. В связи с использованием палладия в качестве катализатора в процессе производства в ГФ РФ включено определение его содержания методом атомно-эмиссионной спектроскопии («не более 0,001%»).

Фармакопейной статьей ГФ РФ и монографиями зарубежных фармакопей предусмотрен контроль содержания воды. В ГФ РФ, Ph. Eur., BP, USP, IP норма составляет «не более 2,0%», в JP «не более 1,7%». Нормирование содержания воды в ChP значительно отличается от установленного другими фармакопеями – «не более 8,0%», и, возможно, эти требования распространяются и на гидратную форму.

В фармакопейной статье ГФ РФ, монографиях Ph. Eur., BP включен контроль содержания хлоридов с нормой «от 9,4 до 9,9% в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество» методом потенциометрического титрования. В монографиях других фармакопей (USP, IP, ChP, JP) данный показатель отсутствует.

Количественное определение валацикловира гидрохлорида осуществляется методом ВЭЖХ. ГФ РФ, USP, Ph. Eur., BP и IP устанавливают норму «не менее 95,0 и не более 102,0% валацикловира гидрохлорида», JP – «не менее 95,0 и не более 101,0% валацикловира гидрохлорида». ChP приводит норму как «не менее 98,0% валацикловира гидрохлорида», в соответствии с правилами указания нормы в ChP верхний предел – 101,0%. Широкий диапазон нормы содержания вещества (кроме ChP) является нетипичным для фармацевтических субстанций. В материалах регистрационных досье производителей фармацевтических субстанций валацикловира гидрохлорида, как правило, содержание вещества «не менее 98,0 и не более 102,0% валацикловира гидрохлорида».

Отдельные монографии на гидратную форму валацикловира гидрохлорида ГФ РФ, ChP и JP отсутствуют, а монографии на валацикловира гидрохлорид не распространяются на гидратную форму. В USP и IP в показателе «Вода» дополнительно введены нормы для гидрата валацикловира, в Ph. Eur. (BP) приведены две отдельные монографии с различающимися требованиями к качеству по профилю примесей (табл. 2).

Такие различия в требованиях к качеству гидратной и безводной формы нетипичны для фармацевтических субстанций. Одним из существенных различий монографий являются разные требования к контролю родственных примесей. Ph. Eur., BP в препаратах валацикловира гидрохлорида гидрата⁷ контролируют методом ТСХ содержание примеси S (2-[(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пури-9-ил)метокси]этил N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валинат), которая не нормируется в валацикловира гидрохлориде безводном ни одной из рассматриваемых фармакопей, а также примесь G, но при этом не нормируют содержание примесей E и F. Примесь S, в соответствии с материалами регистрационных досье и литературными данными [8], является технологической примесью, примесь G относится к продуктам деградации.

⁷ Valaciclovir hydrochloride hydrate. European Pharmacopoeia. 11.8th ed.; British Pharmacopoeia. 2024.

Таблица 2. Требования Европейской (Британской) фармакопеи к лекарственным средствам валацикловира

Table 2. Requirements of European Pharmacopoeia (British Pharmacopoeia) for valacyclovir products

Показатель Parameter	Монография Валацикловира гидрохлорид (2019) <i>Valacyclovir hydrochloride monograph (2019)</i>	Монография Валацикловира гидрохлорид гидрат (2019) <i>Valacyclovir hydrochloride hydrate monograph (2019)</i>
	Нормы Standards	
Описание <i>Description</i>	Белый или почти белый порошок. Проявляет полиморфизм <i>White or almost white powder that shows polymorphism</i>	Белый или почти белый порошок, гигроскопичный. Проявляет полиморфизм <i>White or almost white hygroscopic powder that shows polymorphism</i>
Растворимость <i>Solubility</i>	Легко растворим в воде, мало растворим в безводном этаноле <i>Freely soluble in water, slightly soluble in anhydrous ethanol</i>	Легко растворим в воде, очень мало растворим в безводном этаноле, практически нерастворим в ацетонитриле <i>Freely soluble in water, very slightly soluble in anhydrous ethanol, practically insoluble in acetonitrile</i>
Идентификация <i>Identification</i>	<p>A. ИК-спектрометрия B. Качественная реакция на хлориды C. Соответствие предельному содержанию примеси R (тест A показателя «Примеси») D. Оптическое вращение – левовращающий (водный раствор) E. Тест на содержание воды <i>A. Infrared absorption spectrometry</i> <i>B. Chlorides qualitative test</i> <i>C. Complies with cutoff value for impurity R (test A for related substances)</i> <i>D. Optical rotation: laevorotatory (water solution)</i> <i>E. Water test</i></p>	<p>A. ИК-спектрометрия D. Качественная реакция на хлориды B. Соответствие предельному содержанию примеси R (тест A показателя «Примеси») – C. Тест на содержание воды <i>A. Infrared absorption spectrometry</i> <i>D. Chlorides qualitative test</i> <i>B. Complies with cutoff value for impurity R (test A for related substances)</i> – <i>C. Water test</i></p>
Примеси <i>Impurities</i>	<p>Тонкослойная хроматография Примесь G – не более 0,05% Примесь E – не более 0,2% Примесь F – не более 0,3% – <i>Thin-layer chromatography</i> <i>Impurity G – not more than 0.05%</i> <i>Impurity E – not more than 0.2%</i> <i>Impurity F – not more than 0.3%</i> –</p>	<p>Тонкослойная хроматография Примесь G – не более 0,05% – – Примесь S – не более 0,05% <i>Thin-layer chromatography</i> <i>Impurity G – not more than 0.05%</i> – – <i>Impurity S – not more than 0.05%</i></p>
	<p>A. Высокоэффективная жидкостная хроматография Примесь R – не более 3,0% Примесь I – не более 0,2% Сумма примесей A и B – не более 2,0 % <i>A. High-performance liquid chromatography</i> <i>Impurity R – not more than 3.0%</i> <i>Impurity I – not more than 0.2%</i> <i>Total impurities A and B – not more than 2.0%</i></p>	<p>A. Высокоэффективная жидкостная хроматография Примесь R – не более 3,0% – Сумма примесей A и B – не более 2,0% <i>A. High-performance liquid chromatography</i> <i>Impurity R – not more than 3.0%</i> – <i>Total impurities A and B – not more than 2.0%</i></p>
	<p>B. Высокоэффективная жидкостная хроматография Примесь M – не более 1,5% Примесь D – не более 0,5% Примесь C – не более 0,3% Примесь H – не более 0,1% – Примесь J – не более 0,1% Любая другая примесь – не более 0,05% <i>B. High-performance liquid chromatography</i> <i>Impurity M – not more than 1.5%</i> <i>Impurity D – not more than 0.5%</i> <i>Impurity C – not more than 0.3%</i> <i>Impurity H – not more than 0.1%</i> – <i>Impurity J – not more than 0.1%</i> <i>Any other impurity – not more than 0.05%</i></p>	<p>B. Высокоэффективная жидкостная хроматография Примесь M – не более 0,6% Примесь D – не более 0,3% Примесь C – не более 0,2% Примесь H – не более 0,1% Примесь P – не более 0,1% – Любая другая примесь – не более 0,05% <i>B. High-performance liquid chromatography</i> <i>Impurity M – not more than 0.6%</i> <i>Impurity D – not more than 0.3%</i> <i>Impurity C – not more than 0.2%</i> <i>Impurity H – not more than 0.1%</i> <i>Impurity P – not more than 0.1%</i> – <i>Any other impurity – not more than 0.05%</i></p>

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Показатель Parameter	Монография Валацикловира гидрохлорид (2019) <i>Valacyclovir hydrochloride monograph (2019)</i>	Монография Валацикловира гидрохлорид гидрат (2019) <i>Valacyclovir hydrochloride hydrate monograph (2019)</i>
	Нормы Standards	
	Сумма примесей (методы А и В) — не более 5,0% <i>Sum of impurities (tests A and B) — not more than 5.0%</i>	Сумма примесей (методы А и В) — не более 4,0% <i>Sum of impurities (tests A and B) — not more than 4.0%</i>
Вода <i>Water</i>	Не более 2,0% <i>Not more than 2.0%</i>	От 4,5 до 11% <i>From 4.5 to 11%</i>
Сульфатная зола <i>Residue on ignition</i>	Не более 0,1% <i>Not more than 0.1%</i>	Не более 0,1% <i>Not more than 0.1%</i>
Содержание хлоридов <i>Chlorides</i>	9,4–9,9% (потенциметрическое титрование) <i>9.4–9.9% (potentiometric titration)</i>	–
Количественное определение <i>Assay</i>	Высокоэффективная жидкостная хроматография в рамках испытания на содержание примесей (методика А) Не менее 95,0 и не более 102,0% валацикловира гидрохлорида <i>High-performance liquid chromatography as described in test A for related substances</i> Content: not less than 95.0%, not more than 102.0% valacyclovir hydrochloride	Высокоэффективная жидкостная хроматография в рамках испытания на содержание примесей (методика А) Не менее 95,0 и не более 102,0% валацикловира гидрохлорида <i>High-performance liquid chromatography as described in test A for related substances with the following modification</i> Content: not less than 95.0%, not more than 102.0% valacyclovir hydrochloride

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. «–» — определение не предусмотрено.**Note.** –, not provided.

Методика А для валацикловира гидрохлорида гидрата предусматривает определение примеси R и суммы примесей А и В методом ВЭЖХ, при этом не контролируется примесь I, которая относится к технологическим примесям. Методика В для валацикловира гидрохлорида гидрата включает определение содержания примеси Р ([метиленис[азандиил(6-оксо-1,6-дигидро-9Н-пурин-2,9-диил)метиленоксиэтан-2,1-диил]]ди-*L*-валинат) (технологическая примесь), которая не нормируется для валацикловира гидрохлорида ни в одной из рассматриваемых фармакопей; при этом не специфицирована примесь J (технологическая примесь). Для суммы примесей и для примесей М, D, С, Н в монографии на валацикловира гидрохлорида моногидрат установлены более жесткие нормы.

Методики определения примесей в валацикловира гидрохлориде и валацикловира гидрохлориде гидрате схожи — используются одинаковые подвижные фазы, растворители, колонка или хроматографическая пластинка, условия детектирования — отличия в используемых стандартах

и методиках приготовления стандартных растворов. В материалах регистрационных досье на фармацевтические субстанции валацикловира гидрохлорида гидрата профиль примесей соответствует монографии Ph. Eur. на гидратную форму.

В настоящее время большое внимание уделяется контролю примесей нитрозаминов в лекарственных средствах. При получении фармацевтических субстанций валацикловира возможно образование нитрозопримесей N-нитрозо-N-метилвалацикловира и N-нитрозо-N-этилвалацикловира, содержание которых в субстанциях должно быть нормировано исходя из максимально допустимого суточного количества, которое установлено для этих примесей — не более 400 нг/сут⁸, или проведена соответствующая оценка рисков их возможного образования.

Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов валацикловира гидрохлорида

В ВР, USP, IP, ChP и JP описан препарат валацикловира в лекарственной форме «таблетки». ВР

⁸ EMA/165331/2025/Rev.9 Non-clinical Working Party (NcWP). Acceptable intakes (AIs) established for N-nitrosamines. Appendix 1 to Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products.

указывает, что в составе таблеток может содержаться валацикловира гидрохлорид или валацикловира гидрохлорида гидрат. В USP и ChP включены монографии и на другие лекарственные формы (USP – суспензия для приема внутрь, ChP – капсулы). В РФ зарегистрированы препараты валацикловира только в лекарственной форме «таблетки». В ГФ РФ отсутствует фармакопейная статья на лекарственные препараты валацикловира гидрохлорида.

В ChP приведено описание таблеток валацикловира («таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с ядром белого или почти белого цвета»), тогда как обычно в фармакопейные статьи описание таблеток не включают.

Для идентификации валацикловира гидрохлорида ВР предлагает метод ИК-спектрометрии. USP и IP используют метод ВЭЖХ для количественного определения и качественную реакцию на хлориды. ChP для идентификации предлагает только метод ВЭЖХ. В JP используется метод УФ-спектрофотометрии, оценивается положение максимума поглощения и плеча.

Для испытания по показателю «Растворение» все фармакопеи используют аппарат «лопастная мешалка» (скорость вращения 50 об./мин), в качестве среды для растворения в ВР, USP, IP, ChP – 0,1 М хлористоводородную кислоту, объем среды

900 мл. В JP в отличие от других фармакопей указана в качестве среды растворения «жидкость 1 для проведения теста растворения» (раствор натрия хлорида в хлористоводородной кислоте, pH раствора 1,2). Время растворения в соответствии с ВР, USP, IP, ChP составляет 45 мин, в соответствии с JP – 30 мин. Фармакопеями установлены различные нормы по количеству высвобождаемого вещества (табл. 3).

Контроль количества высвобождаемого вещества в ВР и IP проводится методом ВЭЖХ, в ChP и JP – методом УФ-спектрофотометрии. В USP описаны две методики определения высвободившегося вещества: методом ВЭЖХ (тест 1) или методом УФ-спектрофотометрии (тест 2), при этом условия проведения самого испытания на растворение не отличаются, а нормы приводятся различные (табл. 3). Условия хроматографирования методик ВЭЖХ (хроматографическая колонка, сорбент, подвижная фаза, детектор) одинаковы во всех фармакопеях.

Контроль родственных примесей для таблеток валацикловира отсутствует в JP. В других фармакопеях примеси контролируются, определение проводят методом ВЭЖХ. Наибольшее количество примесей идентифицирует и нормирует ВР (табл. 4), поскольку ВР предусматривает определение в лекарственных препаратах как продуктов

Таблица 3. Требования зарубежных фармакопей по показателю «Растворение» для таблеток валацикловира гидрохлорида

Table 3. Dissolution requirements of foreign pharmacopoeias for valacyclovir hydrochloride tablets

Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>	Норма <i>Standard</i>	Определение количества высвобождаемого вещества (метод) <i>Assay of released substance (method)</i>
Британская фармакопея <i>British Pharmacopoeia</i>	Не менее 75% от заявленного количества через 45 мин <i>Not less than 75% of the stated amount after 45 min</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>
Фармакопея США <i>United State Pharmacopoeia</i>	Тест 1: не менее 75% от заявленного количества через 45 мин <i>Test 1: not less than 75% of the stated amount after 45 min</i>	Тест 1: ВЭЖХ <i>Test 1: HPLC</i>
	Тест 2: не менее 80% от заявленного количества через 45 мин <i>Test 2: Not less than 80% of the stated amount after 45 min</i>	Тест 2: УФ-СФМ, 252 нм <i>Test 2: UV-spectrophotometry. 252 nm</i>
Индийская фармакопея <i>Indian Pharmacopoeia</i>	Не менее 75% от заявленного количества через 45 мин <i>Not less than 75% of the stated amount after 45 min</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>
Китайская фармакопея <i>Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China</i>	Не менее 85% от заявленного количества через 45 мин <i>Not less than 85% of the stated amount in 45 min</i>	УФ-СФМ, 252 нм <i>UV-spectrophotometry, 252 nm</i>
Японская фармакопея <i>Japanese Pharmacopoeia</i>	Не менее 75% от заявленного количества через 30 мин <i>Not less than 75% of the stated amount after 30 min</i>	УФ-СФМ, 254 нм <i>UV-spectrophotometry, 252 nm</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография, УФ-СФМ – УФ-спектрофотометрия.

Note. HPLC, high-performance liquid chromatography; UV, ultraviolet spectrophotometry.

Таблица 4. Нормирование примесей в монографиях зарубежных фармакопей на лекарственный препарат «Таблетки валацикловира», %

Table 4. Comparison of data on impurity control in foreign pharmacopoeias for the medicinal product valacyclovir tablets, %

Контролируемые примеси <i>Controlled impurities</i>	Британская фармакопея <i>British Pharmacopoeia</i>	Фармакопея США / Индийская фармакопея <i>United State Pharmacopoeia / Indian Pharmacopoeia</i>	Китайская фармакопея <i>Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China</i>
В (технологическая примесь и продукт деструкции (ацикловир)) <i>V (process impurity and degradation product – acyclovir)</i>	≤2,0	≤2,5	≤1,5
R (D-валацикловир) <i>R (D-valacyclovir)</i>	≤3,0	–	–
I (ацетат ацикловира) <i>I (acyclovir acetate)</i>	≤0,5	–	–
Любая другая примесь <i>Other impurity</i>	≤0,1	–	–
Сумма примесей <i>Total impurities</i>	≤5,5	–	Сумма всех других примесей ≤1,0 <i>Sum of other impurities ≤1.0</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. «–» – определение не предусмотрено.

Note. –, not provided.

деструкции, так и технологических примесей синтеза фармацевтической субстанции.

Максимальная суточная доза валацикловира составляет 4000 мг; в соответствии с ГФ РФ и документами ЕАЭС⁹ порог идентификации родственных примесей составляет 0,1%, что коррелирует с нормами ВР.

В USP, IP специфицирована только примесь ацикловира (не более 2,5%). ChP нормирует содержание ацикловира (не более 1,5%) и сумму примесей, отличных от ацикловира (не более 1,0%). Монография ChP не приводит методику испытания, ссылаясь на методику, применяемую в фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида, отличающуюся от методик других фармакопей.

Во всех монографиях для количественного определения применяется метод ВЭЖХ. В ВР, USP и IP указаны хроматографические условия, приведенные в испытании на содержание родственных примесей. В IP условия хроматографирования такие же, как в ВР. ChP использует тот же принцип, как и в случае показателя «Родственные примеси», приводя для условий проведения испытания ссылку на методику, рекомендованную для контроля качества фармацевтической субстанции валацикловира гидрохлорида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку производители валацикловира используют разные способы получения фармацевтической субстанции, профиль примесей фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов может отличаться и количественно, и качественно. Так как для гидратной и безводной формы валацикловира гидрохлорида в Ph. Eur. заявлены разные примеси и разные нормы для одинаковых примесей, а также учитывая альтернативное использование в составе лекарственных препаратов обеих форм фармацевтической субстанции, целесообразно включение в ГФ РФ фармакопейной статьи на гидратную форму.

Производителям фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов валацикловира необходимо учитывать возможность образования нитрозопримесей и предоставлять в регистрационном досье данные по их контролю или оценке рисков с учетом их допустимого суточного количества.

При контроле качества препаратов валацикловира возможно альтернативное использование метода ИК-спектрометрии или двух методов: ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрии. В утвержденных нормативных документах по качеству на препараты валацикловира в лекарственной

⁹ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1. М.; 2023.

Решение Коллегии ЕЭК от 4 октября 2022 г. № 138 «Об утверждении требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

форме «таблетки» производители используют самые разные подходы при выборе контролируемых примесей (контроль при этом технологических примесей не является обязательным в ЕАЭС), поэтому сопоставление спецификаций на разные препараты осложняется. Сравнительный анализ требований

к испытанию на растворение показал, что нормы различаются в фармакопеях, и это также может быть реализовано в спецификациях производителей, поскольку данный тест подтверждает устойчивость технологического процесса, однородность серий, стабильность качества ЛП, а не сопоставимость ЛП с аналогами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хрянин АА, Кнорринг ГЮ. Генитальный герпес: современные представления и перспективы лечения. *Гинекология*. 2020;22(4):62–7. Khryanin AA, Knorring GYu. Genital herpes: Modern views and prospects to the treatment. *Gynecology*. 2020;22(4):62–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200259>
2. Шульженко АЕ, Щубелко РВ, Зуйкова ИН. Герпесвирусные инфекции у взрослых – в фокусе лабиальный герпес. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(11):674–80. Shulzhenko AE, Shchubelko RV, Zuikova IN. Herpesvirus infections in adults – labial herpes case study. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(11):674–80 (In Russ.). EDN: [KXRMEF](https://doi.org/10.1002/abc.21638)
3. Gupta P, Saxena A. Synthesis of related substances of antiviral drug Valacyclovir. *Pharma Innovation Journal*. 2021;10(12):2255–8.
4. Bomgaars L, Thompson P, Berg S, et al. Valacyclovir and acyclovir pharmacokinetics in immunocompromised children. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(4):504–8. <https://doi.org/10.1002/abc.21638>
5. Кузьмин ВС, Чернышев ВВ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Рентгеновская порошковая дифрактометрия. Практическое применение в экспертизе лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(2):13–6. Kuzmin VS, Chernyshev VV, Yashkir VA, Merkulov VA. X-Ray powder diffraction. The practical application of the method in the pharmaceutical expertise. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(2):13–6 (In Russ.). EDN: [UBVIUT](https://doi.org/10.3797/scipharm.1403-20)
6. Katakam P, Dey B, Hwisa NT, et al. An experimental design approach for impurity profiling of valacyclovir-related products by RP-HPLC. *Sci Pharm*. 2014;82(3):617–9. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1403-20>
7. Prasada Raju VVKV, Vedantham R, Khunt MD, et al. An efficient and large scale process for synthesis of valacyclovir. *Asian J Chem*. 2010;22:4092–8.
8. Baluni SM and Bastikar VA. Quantitative evaluation of impurities G and S in valacyclovir hydrochloride hydrate active pharmaceutical ingredient using liquid chromatography-mass spectrometry analytical method. *Int J Pharm Sci Res*. 2023;14(1):330–9. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.14\(1\).330-39](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.14(1).330-39)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.Л. Ковалева – идея исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; К.С. Архипова – систематизация и анализ нормативных документов, написание текста рукописи; А.Р. Фазылова – участие в обсуждении материалов, редактирование текста рукописи; А.С. Немцова – сбор, анализ и интерпретация данных литературы, составление табличного материала.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Elena L. Kovaleva conceptualized the study, and approved the final version of the manuscript for publication. Ksenia S. Arhipova collated and analyzed regulatory documents, and drafted the manuscript. Amina R. Fazylova participated in discussions of materials, edited the manuscript text. Anna S. Nemcova collected, analyzed and interpreted literature data, and compiled the tables.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Архипова Ксения Сергеевна / Ksenia S. Arhipova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7855-8475>

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук / Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Фазылова Амина Равилевна / Amina R. Fazylova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8925-1925>

Немцова Анна Сергеевна / Anna S. Nemcova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9950-4160>

Поступила 01.09.2025

После доработки 31.10.2025

Принята к публикации 11.02.2026

Received September 1, 2025

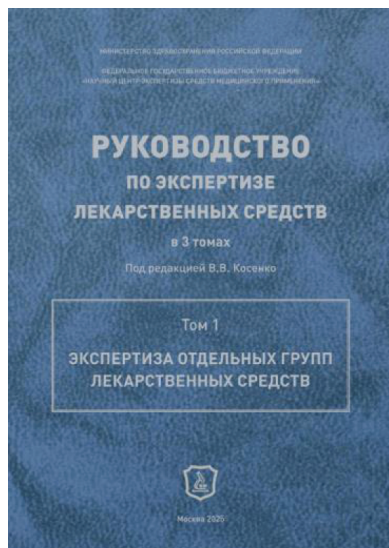
Revised October 31, 2025

Accepted February 11, 2026



2025

РУКОВОДСТВО по экспертизе лекарственных средств в 3 томах



Руководство подготовлено на основе национального законодательства в сфере обращения лекарственных средств, нормативных правовых актов Евразийского экономического союза и правил Европейского агентства по лекарственным средствам.



Том 1. Экспертиза отдельных групп лекарственных средств

Том 2. Экспертиза биологических лекарственных препаратов

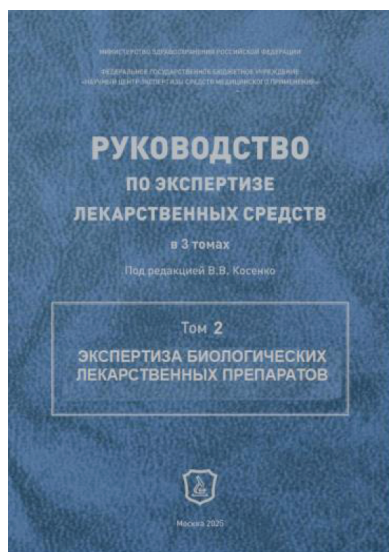
Том 3. Экспертиза качества и безопасность лекарственных средств



Адресовано исследователям, занимающимся разработкой новых лекарственных препаратов, а также специалистам, осуществляющим экспертизу регистрационных досье.



Включение данного руководства в нормативную базу ЕАЭС создаст предпосылки для вывода российских препаратов на европейский рынок.



Подробнее
о приобретении
изданий на сайте
www.regmed.ru
(вкладка «Издания»)



Экспертиза качества и безопасности
лекарственных средств

Доклинические и клинические исследования

Разработка лекарственных препаратов



**Регуляторные исследования
и экспертиза лекарственных средств**

