

№3 (93)
2021

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ

основан в 1997 году

Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Редакционная коллегия:

Бузук Г.Н., Генералов И.И., Голяк Н.С. (Минск), Дорофеева Т.А.,
Егорова С.Н. (Казань), Ёршик О.А., Жебентяев А.И. (зам. главного
редактора), Жерносек А.К., Ибрагимова Г.Я. (Уфа), Игнатьева Е.В.
(секретарь), Козловский В.И., Конорев М.Р. (зам. главного редактора),
Кугач В.В. (***главный редактор***), Кузнецова Н.П., Кунцевич З.С.,
Куркин В.А. (Самара), Лапова Н.В., Моисеев Д.В. (Минск), Мушкина О.В.
(Минск), Пивовар М.Л., Пиманов С.И. Покачайло Л.И. (Минск),
Ржеусский С.Э., Сливкин А.И. (Воронеж), Сушков С.А. (зам. главного
редактора), Тарасова Е.Н., Хишова О.М., Хейдоров В.П., Хуткина Г.А.,
Царенков В.М. (Минск), Чуешов В.И. (Харьков), Шульмин А.В.,
Щастный А.Т., Яковлева О.А., Яранцева Н.Д. (Минск).

Редакционный совет:

Алексеев Н.А. (Минск), Боковинова Т.Н. (Москва), Бурак И.И.,
Гапанович В.Н. (Минск), Глембоцкая Г.Т. (Москва), Глушанко В.С.,
Годовальников Г.В. (Минск), Гореньков В.Ф. (Минск), Гурина Н.С.
(Минск), Дубовик Б.В. (Минск), Жарков Л.В. (Вильнюс), Иванаускас Л.П.
(Каунас), Игнатенко В.С. (Минск), Кевра М.К. (Минск), Коневалова Н.Ю.,
Косинец А.Н. (Минск), Краснюк И.И. (Москва), Кугач А.А. (Минск),
Лавник Е.Б. (Минск), Ламан Н.А. (Минск), Литош С.В. (Гродно),
Ломеко Е.А. (Брест), Масленкина О.В. (Минск), Матлавска И. (Познань),
Наркевич И.А. (Санкт-Петербург), Орлова Е.А., Романенко Е.А.
(Могилев), Сапего Л.А. (Гомель), Сосонкина В.Ф. (Минск), Суюнов Н.Д.
(Ташкент), Шеряков А.А. (Минск), Щупакова А.Н., Яремчук А.А.
(Минск).

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство №112 от 12.03.2009 г.

ISSN 2074-9457

ОГЛАВЛЕНИЕ

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СЕМИНАР
«ВНЕДРЕНИЕ СТАНДАРТОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ.
СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА»**

Е. Л. Александрова
**ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ ДОКУМЕНТАЦИИ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ
КАЧЕСТВА 5**

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

В. В. Кузач, Е. Н. Тарасова
**ПРАВИЛА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОРЯДКА ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ В ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ:
ПРИМЕНЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ 14**

Е. Н. Тарасова, М. Р. Конорев, Е. В. Лапковская
**АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ 21**

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

Г. Н. Бузук
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОФНОСТИ ПОЧВ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИМ МЕТОДОМ.
СООБЩЕНИЕ 1. УСТРОЙСТВО И ЛАБОРАТОРНАЯ МЕТОДИКА 32**

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

А. А. Кирилюк
**АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ АПТЕКАМИ РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» 41**

Е. А. Салий, А. Ю. Гончарук, О. В. Гетало, А. В. Тарасенко
**РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО ПОРОШКА
ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ НА ОСНОВЕ
ДОКСИЦИКЛИНА 53**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

*Е. А. Дикусар, А. Л. Пушкарчук, Т. В. Безъязычная, Е. А. Акишина, А. Г. Солдатов,
С. А. Кутень, С. Г. Стёпин, А. П. Низовцев, С. Я. Килин, Л. Ф. Бабичев, В. И. Поткин*
**ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ РАДОНОСОДЕРЖАЩИХ АГЕНТОВ
РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ 64**

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

О. А. Сушинская, Н. С. Голяк
**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СПРЕЯ НА ОСНОВЕ
ИБУПРОФЕНА И ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ПОЛЫНИ 73**

Н. В. Лапова
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧАЯ ТРАВЫ ФИАЛКИ 79

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

*А. Л. Церковский, О. И. Гапова, Е. А. Скоринова С. А. Петрович,
О. А. Касьян, М. А. Дерябина*
**К ВОПРОСУ О КОММУНИКАТИВНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ
СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ 88**

ИСТОРИЯ ФАРМАЦИИ

М. Ш. Конрой, В.Ф. Сосонкина
**СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
В РОССИИ, БЕЛАРУСИ И США (XVI в. – 70-е годы XX в.) 94**

НЕКРОЛОГИ

ЛЮДМИЛА ВАСИЛЬЕВНА ПОЛЯКОВА 107

ВЕРА ПЕТРОВНА КЛИШЕВИЧ 108

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СЕМИНАР «ВНЕДРЕНИЕ СТАНДАРТОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ. СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА»

УДК 614.2:615]:004.91

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.5>

Е. Л. Александрова

ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ ДОКУМЕНТАЦИИ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

Если вы не способны описать то,
что вы делаете, как процесс, –
вы не знаете, что вы делаете.

У. Э. Деминг

Статья посвящена вопросам разработки документов системы качества аптечной организации. Законодательство Республики Беларусь, а также Евразийского экономического союза требуют разработки и поддержания в актуальном состоянии системы обеспечения качества, системы управления качеством, фармацевтической системы качества в аптечной организации, у дистрибьютора или производителя лекарственных препаратов. В статье представлен сравнительный анализ нормативных требований, а также подходов международных стандартов серии ИСО к построению систем качества и документированию процессов. Такие документы, как Руководство по качеству или эквивалентный ему документ, Стандартные операционные процедуры и Технологические инструкции вызывают наибольшие затруднения при разработке. Сложным для понимания является распределение ответственности за процессы внутри организации. На примере РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» показано, как можно документировать процессы в аптечной организации и установить ответственность за их выполнение. Функционирование системы качества зависит от четкости структуры документации и организации ее разработки и оборота. Обязанностью высшего руководства организации является поддержание эффективного функционирования этой системы.

Ключевые слова: система качества, управление качеством, фармацевтическая система качества, Руководство по качеству, Стандартные операционные процедуры, Технологические инструкции.

Разработка документов и управление документацией – один из самых сложных аспектов в процессе внедрения системы качества. Это вполне понятно: нужно потратить время на написание множества бумаг, обеспечить контроль за их использованием, своевременно актуализировать, предъявлять при каждой проверке и т.п. Кому и зачем это нужно?

Во-первых, это прямое требование законодательства для производителей лекарственных средств, дистрибьюторов и

аптек. Посмотрим, как об этом сказано в нормативных правовых актах.

Пункт 25 Надлежащей аптечной практики, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 № 120 (ред. от 23.02.2021) (далее – НАП): «на работы и услуги, составляющие фармацевтическую деятельность, которые могут повлиять на качество лекарственных средств, в том числе при их реализации, отпуске, юридическим лицом или индивидуальным пред-

принимателем должна быть разработана и введена в действие система обеспечения качества». В пункте 26 перечислены объекты и процессы, которые можно считать элементами системы – персонал, помещения и оборудование, документация, процессы [1].

В Правилах Надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 80 (далее – GDP EАЭС), читаем: «Дистрибьюторы создают и поддерживают систему качества, определяющую обязанности, процессы и принципы управления рисками в отношении осуществляемой ими деятельности. Система качества – совокупность всех элементов системы, направленной на внедрение политики в области качества и обеспечения целей в области качества. Система качества включает организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также действия, необходимые для сохранения качества и целостности поставляемых лекарственных средств. Система качества должна быть полностью документирована.

Процедуры и формы показывают, как действия и процессы выполняются и записываются в повседневной деятельности. Они гарантируют, что вся деятельность осуществляется в соответствии с установленными стандартами и методами. Необходимо внедрить и поддерживать в актуальном состоянии Руководство по качеству» [2].

Правила Надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 (далее – GMP EАЭС), требуют разработки производителем лекарственных средств фармацевтической системы качества (ФСК) (Глава I). Глава III GMP EАЭС дает подробные указания по разработке ФСК и дополняет Главу I [3].

ФСК для производства лекарственных средств – всеобъемлющее понятие, охватывающее все вопросы, которые в отдельности или в целом влияют на качество продукции. Может применяться на всех этапах жизненного цикла продукции.

Модель ФСК как эффективной системы управления качеством в фармацевтической промышленности описана в ICH Q10 «Фармацевтическая система

качества» и основана на концепции International Organization for Standardization (ISO) – Международной организации по стандартизации. ФСК должна быть определена и оформлена документально. Должно быть в наличии Руководство по качеству или эквивалентный ему документ, включающий описание ФСК. Необходимо добавить, что должен быть описан принцип реализации мониторинга эффективности каждого процесса (цикл Шухарта-Деминга). Цикл Шухарта-Деминга (цикл PDCA – Plan – Do – Check – Act – планирование–осуществление–проверка–претворение в жизнь) – известная модель непрерывного улучшения процессов, применение которой в самых различных областях деятельности позволяет эффективно управлять этой деятельностью на системной основе [4].

Сложившееся к настоящему времени понимание концепции системы менеджмента качества наиболее полно описывают стандарты серии ISO 9000, такие как ISO 9001:2015 Требования к системе менеджмента качества [5];

ISO 9000:2015 Основные положения и словарь [6];

ISO 9004:2018 Менеджмент качества. Качество организации. Руководство по достижению устойчивого успеха организации [7];

ISO 19011:2018 Руководящие указания по аудиту систем менеджмента качества [8];

ISO/TC 9002:2016 Quality management systems – Guidelines for the application of ISO 9001:2015 [9];

ГОСТ Р 57189-2016/ISO/TS 9002:2016 Руководство по применению ИСО 9001:2015 [10].

В СТБ ИСО 9000-2015 даны определения следующим терминам:

качество (quality) – степень, с которой совокупность собственных **характеристик** выполняет **требования**;

система менеджмента качества (СМК) (quality management system) – **система менеджмента** для руководства и управления **организацией** применительно к **качеству**;

обеспечение качества (quality assurance) – часть **менеджмента качества**, направленная на создание уверенности, что требования к качеству будут выполнены. Система менеджмента качества **включает действия**, с помощью которых организа-

ция устанавливает свои цели и определяет процессы и ресурсы, требуемые для достижения желаемых результатов [6].

ГОСТ Р 52537-2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества» дает такое определение термину **система обеспечения качества** (quality assurance system): комплекс организационных и технических мер, обеспечивающих выпуск лекарственных средств в соответствии с заданными требованиями. Данный стандарт содержит в качестве справочного приложения Таблицу G.1, в которой приведены рекомендации по поэтапной разработке системы обеспечения качества на предприятии [11].

В пункте 4.7 ГОСТ Р 52537-2006 сказано, что с этой целью на предприятии рекомендуется иметь подразделения:

- обеспечения качества (например, отдел обеспечения качества);
- контроля качества (отдел контроля качества).

В функции отдела обеспечения качества входят:

- разработка структуры системы обеспечения качества, контроль ее функционирования, внесение изменений в систему обеспечения качества по мере развития производства;
- разработка основных форм документов и основных элементов системы обеспечения качества (организационная структура предприятия, перечни документации и пр.);
- распределение всего комплекса документации по подразделениям предприятия, контроль разработки документов, их распространения, внесения изменений и исполнения;
- контроль обучения и аттестации персонала;

– контроль разработки и реализации проектов производства, реконструкции производства;

– координация работы по аттестации проектов, помещений, процессов и оборудования (отдельные виды аттестации может выполнять сам отдел обеспечения качества);

– контроль выполнения требований инструкций, методик и других документов;

– разработка и контроль выполнения плана мероприятий по обеспечению соответствия требованиям ГОСТ Р 52249 и других нормативных документов [11].

ГОСТ Р 52249 четко определяет ключевые элементы системы обеспечения качества в производстве лекарственных средств. Каждый из перечисленных элементов требует описания в документах системы обеспечения качества и разработки действий по управлению этими элементами [12].

Таким образом, фактически в НАП перенесены видоизмененные требования отдельных пунктов стандартов серии ИСО 9000 и ИСО 9001, соблюдение которых является добровольным для каждой компании, а также п. 1.7 GMP EAЭС.

Сравним определения, которые даются термину «Руководство по качеству» в НАП и СТБ ИСО 9000-2015 (таблица 1).

Руководство по качеству – это сводный документ, отражающий, как в компании выполняется каждое требование к СМК ИСО 9001.

В специальном руководстве ISO по документированию систем менеджмента качества ISO/TR 10013-2021 Guidelines for quality management system documentation (опубликовано в марте 2021 года) даны указания по разработке и поддержанию документированной информации, необходимой

Таблица 1. – Определения термина «Руководство по качеству» в НАП и СТБ ИСО 9000-2015

НАП [1]	СТБ ИСО 9000-2015 [6]
<p>Руководство по качеству – документ, содержащий схему и описание организационной структуры юридического лица или индивидуального предпринимателя, описание политики и целей фармацевтической деятельности по аптечному изготовлению, розничной реализации (отпуску) лекарственных средств, описание системы обеспечения качества лекарственных средств, работ и услуг фармацевтической деятельности, включая фармацевтическое консультирование населения и медицинских работников в отношении лекарственных препаратов, ресурсов, включая квалификацию и непрерывное обучение фармацевтических работников и другого персонала.</p>	<p>Руководство по качеству (quality manual) – документ, определяющий систему менеджмента качества организации.</p> <p><i>Примечание.</i> Руководства по качеству могут различаться по форме и детальности изложения исходя из соответствия размеру и сложности организации.</p>

для эффективной СМК, адаптированной к конкретным потребностям организации. Этот документ также может использоваться для поддержки других систем менеджмента, например, системы менеджмента охраны окружающей среды или профессионального здоровья и безопасности [13]. В Республике Беларусь ранее действовал СТБ ИСО 10013:2001 «Рекомендации по документированию систем менеджмента качества» [14], но в настоящее время он отменен в связи с принятием в 2021 году новой версии ISO/TR 10013-2021.

В соответствии с ISO/TR 10013-2021 документация СМК включает:

- a) политику и цели в области качества;
- b) руководство по качеству;
- c) документированные процедуры;
- d) рабочие инструкции;
- e) формы;
- f) планы по качеству;
- g) технические условия;
- h) действующую документацию;
- i) записи [13].

Необходимо отметить, что в стандартах ISO 9001 и ISO/TR 10013-2021 такой документ, как Положение о системе менеджмента качества, не упомянут. Но это не значит, что он не может входить в состав документации, потому что согласно п. 4.1 ISO/TR 10013 степень документирования определяет сама организация.

В Положении о СМК обычно прописывают сферы ответственности за процессы системы, а также в этот документ включают описание структуры и границ системы в общих чертах. Похожей функцией в СМК обладает Руководство по качеству, однако Руководство носит технический характер. Оно в большей мере адресуется отделу качества организации. Положение проще по языку, терминологии и структуре, в норме написано на 2–4 страницах с максимально четко обозначенными сферами ответственности.

Несмотря на то, что в НАП включено требование о необходимости наличия руководства по качеству или иного эквивалентного документа, описывающего систему обеспечения качества, при разработке такого документа исполнителям придется опираться только на вышеупомянутые стандарты серии ISO по системе менеджмента качества. Так, например, в РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» разработано, утверждено генеральным директором и вве-

дено в действие Положение о системе обеспечения качества лекарственных средств (ПСОК № 01). Основные элементы системы обеспечения качества соответствуют разделам ПСОК № 01.

1. Персонал.
2. Помещения, оборудование и другие технические средства.
3. Документация.
4. Контроль выполнения работ, которые могут повлиять на качество лекарственных средств и обслуживания населения.
5. Корректирующие и предупреждающие действия.
6. Анализ со стороны высшего руководства.

ПСОК № 01 содержит важную информацию о том, как распределяется ответственность высшего руководства в рамках системы обеспечения качества.

Генеральный директор предприятия определяет политику в области качества, несет ответственность за функционирование СОК, выделяет необходимые для этого ресурсы, утверждает ПСОК.

Заместитель генерального директора утверждает документы СОК.

Ответственный за ведение и функционирование СОК несет ответственность за внедрение и поддержание в актуальном состоянии системы обеспечения качества.

Заведующий аптекой, его заместители отвечают за приемку в аптеку, аптечное изготовление, хранение, реализацию (отпуск) лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также других товаров аптечного ассортимента населению, организациям здравоохранения и другим организациям.

Начальник организационно-фармацевтического отдела несет ответственность за организацию работы аптек в соответствии с требованиями законодательства, в том числе Надлежащей аптечной практики.

Заведующий контрольно-аналитической лабораторией несет ответственность за проведение контроля качества лекарственных средств в соответствии с требованиями законодательства.

Таким образом, с целью обеспечения соответствия требованиям GDP ЕАЭС, ISO/IEC 17025, а также НАП, в РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» разработаны и введены в действие фактически три руководства по качеству:

Руководство по качеству контрольно-аналитической лаборатории в соответствии с ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» [15];

Руководство по качеству аптечного склада в соответствии с Правилами надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза [2], ИСО 9001-2015 «Системы менеджмента качества. Требования» [5], ИСО 9000-2015 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь» [6];

Руководство по качеству (может быть иной эквивалентный документ) (ПСОК № 01) для аптек.

В пункте 28 НАП перечислены и иные документы системы обеспечения качества лекарственных средств – технологические инструкции (ТИ) и стандартные операционные процедуры (СОП).

Попробуем разобраться, в чем разница и как их разработать. В таблице 2 представлены определения термина «Технологические инструкции» в НАП и ТКП 430-2012 (02041).

Таблица 2. – Определения термина «Технологические инструкции» в НАП и ТКП 430-2012 (02041)

Технологические инструкции	
НАП [1]	ТКП 430-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Технологическая документация [16]
Документы системы обеспечения качества, содержащие указания регламентирующего характера для всех стадий (этапов) технологических процессов по аптечному изготовлению лекарственных средств, в том числе стерильных и асептически изготовленных лекарственных средств, для каждой лекарственной формы, а также внутриаптечной заготовки и фасовки на часто встречаемые в рецептах врача и (или) требованиях (заявках) организаций здравоохранения или их структурных подразделений (далее, если не установлено иное, – требование (заявка)) прописи для каждого наименования и дозировки, включая фасовку и упаковку лекарственных препаратов, осуществление контроля качества лекарственных средств, получение воды очищенной и (или) воды для инъекций и др.	ТКП 430 устанавливает единые требования к технологической документации организаций, серийно выпускающих лекарственных средства. К технологической документации относятся следующие основные виды документов: производственные рецептуры, <u>технологические инструкции</u> , инструкции по упаковке (<i>данный вид документации содержит сведения обо всем используемом исходном сырье и устанавливает все технологические процессы и операции по упаковке</i>); стандартные операционные процедуры; протоколы; внутрипроизводственные этикетки.

ТКП 430 устанавливает единые требования к технологической документации организаций, серийно выпускающих лекарственных средства. Его требования распространяются на всех производителей, имеющих лицензию на производство лекарственных средств.

Согласно ТКП 430, ТИ должны соответствовать разрешительной документации и регистрационному досье на лекарственный препарат и содержать:

- сведения о месте нахождения производства и основном используемом оборудовании;
- порядок проведения подготовки основного (критического) оборудования (например, очистки, сборки, калибровки (поверки), стерилизации) или ссылки на СОП;
- отметку проверки того, что оборудование и зона выполнения технологических операций освобождены от остатков пре-

дыдущей продукции, документов и материалов, не требующихся для планируемого процесса, и что оборудование чистое и пригодное к эксплуатации;

– подробно изложенные правила, порядок и режимы выполнения каждого действия (например, по контролю материалов, предварительной обработке, последовательности внесения материалов, продолжительности (время начала и окончания) перемешивания, температуре и т.д.);

– описание действий по любому внутрипроизводственному контролю с указанием предельных значений контролируемых параметров;

– условия и срок хранения нерасфасованной продукции (в т.ч. требования к упаковке, маркировке) и специальные условия хранения (при необходимости);

– особые меры предосторожности [16].
В технологических инструкциях долж-

ны быть указаны все вещества, используемые в технологическом процессе, код для каждого из них (при наличии), а также требуемое количество для производства серии и ссылки на СОП по взвешиванию или отмериванию. Следует указывать номера серий, ссылки на спецификации и методики испытаний, даты выдачи разрешения на использование и (или) номер документа, подтверждающего качество [16].

Руководство Программы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (далее – PIC/S) по Надлежащей практике изготовления лекарственных препаратов в аптеках (PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in health-care establishments PE 010-4, 2014) предлагает такие подходы к разработке документации по экстермпорально изготавливаемым лекарственным препаратам (далее – ЛП):

– для ЛП, изготовленных на заказ, применяются минимальные требования: указание названия, дозировки и срока годности. Должны использоваться утвержденные исходные материалы и соответствующая документация;

– рецепт может представлять собой ТИ и инструкцию по упаковке. Если специальной инструкции нет, должны быть доступны общие инструкции для каждого способа изготовления (лекарственной формы), например, процесс изготовления капсул, мазей и др.;

– должны сохраняться записи по каждой стадии технологического процесса, включая ФИО специалиста, ответственного за каждую стадию [17].

В таблице 3 представлено определение термина «Стандартные операционные процедуры» в НАП и ТКП 430-2012 (02041).

Таблица 3. – Определение термина «Стандартные операционные процедуры» в НАП и ТКП 430-2012 (02041)

Стандартные операционные процедуры	
НАП [1]	ТКП 430-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Технологическая документация [16]
Документы системы обеспечения качества, содержащие детальное описание стадий процедуры (способа или процесса), включая процессы приемки, хранения и реализации лекарственных средств, медицинских изделий, других товаров аптечного ассортимента, и обеспечивающие единообразие определенных функций.	Документы, содержащие требования к выполнению определенных операций. В СОП должны быть изложены указания по выполнению конкретных операций (например, очистки, переодевания, эксплуатации оборудования и другие). Указания по выполнению каждого этапа работ следует излагать в хронологической последовательности, включая (при необходимости) подготовительный этап перед началом основной операции, а также этапы регистрации данных и заполнения протоколов. При необходимости СОП могут содержать графические материалы, а также блок-схемы с применением символов. Форму представления СОП определяет сама организация, производящая лекарственные средства. В пределах одной организации СОП должны быть оформлены по единой форме.

Согласно принципу, описанному в главе 4 «Документация» Правил Надлежащей производственной практики ЕАЭС [3] и п. 5 «Состав и содержание технологической документации» ТКП 430–2012 [16], СОП разрабатываются на основании ТИ и соответствуют требованиям внутренних и внешних нормативных документов, технической документации на процессы и оборудование.

Приступая к созданию системы документации, необходимо понимать, что даже самые важные документы не смогут решить все проблемы. Задача руководителя – сформировать понимание того, что любой документ системы качества нужен

для систематизации и стандартизации выполняемых работ как элемент четкого распределения обязанностей и полномочий персонала, как памятка, что и как делать в той или иной ситуации. Каждый документ – это источник знаний, набор требований и алгоритм работы. Четкость функционирования всей системы качества зависит от четкости структуры документации и организации ее разработки и оборота. Не случайно процесс создания и ведения документации считают одной из наиболее ответственных, трудоемких и сложных проблем при внедрении любых систем качества.

Внедрению любой системы качества помогут:

- проведение широкой разъяснительной работы;
- выработка продуманной стратегии создания системы качества, определение и выделение необходимых ресурсов;
- обеспечение условий для выполнения поставленных задач;
- постоянная поддержка со стороны высшего руководства;
- демонстрация заинтересованности в успешной реализации стратегии;
- организация и проведение обучающих семинаров, конференций по изучению стандартов ISO 9000, ICH Q10, по управлению документацией и т.п.;
- создание отдельной структуры (подразделения) обеспечения качества (например, ООК) и прием на работу специалистов по качеству, обученных по вопросам внедрения и функционирования систем качества;
- направление на обучение по вопросам внедрения систем качества не только специалистов ООК, но и высшего руководства;
- мониторинг и регулярный анализ выполнения поставленных задач (определение уровня развития системы качества (оценка системы)).

SUMMARY

E. L. Alexandrova

PROBLEMS OF MAKING QUALITY ASSURANCE DOCUMENTATION

The article is devoted to the development of quality system documents for the pharmacy organization. The legislation of the Republic of Belarus, as well as the Eurasian Economic Union, requires the development and maintenance of the quality assurance system, the quality management system, the pharmaceutical quality system in a pharmacy organization, a distributor or manufacturer of medicinal products. The article presents the comparative analysis of regulatory requirements as well as approaches of the international standards ISO series to the construction of the quality systems and processes documentation. Such documents as the Quality Manual or its equivalent, Standard Operating Procedures (SOP) and Process Instructions are the most difficult to develop. The distribution of responsibility for processes within the organization is difficult to understand. On the example of RUE «BELPHARMATSIYA» it is shown how the processes in the pharmacy

organization can be documented and responsibility for their implementation can be stated. The functioning of the quality system depends on the clarity of the documentation structure and its development and circulation organization. It is the responsibility of the organization authorities to maintain effective functioning of this system.

Keywords: quality system, quality management, pharmaceutical quality system, Quality Manual, Standard Operating Procedures, Technological Instructions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Надлежащей аптечной практики [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 27 дек. 2006 г., № 120: с изм. и доп.: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 23 февр. 2021 г., № 14 // Национальный центр правовой информации Республики Беларусь. – Минск, 2021.
2. Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение Совета Евразийской экон. комис., 3 нояб. 2016 г., № 80. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600335>. – Дата доступа: 19.04.2021.
3. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение Совета Евразийской экон. комис., 3 нояб. 2016 г., № 77. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600332>. – Дата доступа: 19.04.2021.
4. Международные технологии стандартизации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vcs-ist.org/informatsiya/novosti/tsikl-shukharta-deminga/>. – Дата доступа: 19.04.2021.
5. Системы менеджмента качества. Требования [Электронный ресурс]: СТБ ISO 9001-2015. – Введ. 14.12.2015. – Минск: Гос. стандарт Респ. Беларусь, 2015. – 24 с. – Режим доступа: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293729/4293729771.pdf>. – Дата доступа: 19.04.2021.
6. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь [Электронный ресурс]: ISO 9000:2015. – Режим доступа: <https://iso-management.com/wp-content/uploads/2018/09/ISO-9000-2015.pdf>. – Дата доступа: 19.04.2021.
7. Менеджмент качества. Качество организации. Руководство по достижению устойчивого успеха организации [Электронный ресурс]: ISO 9004:2018. – Режим доступа: <https://shop.belgiss.by/ru/mezhdunarodnyue->

standarty-iso/iso-9004:2018. – Дата доступа: 19.04.2021.

8. Руководящие указания по аудиту систем менеджмента качества [Электронный ресурс]: ISO 19011:2018. – Режим доступа: [https://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-19011-2018-\(rus\).pdf](https://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-19011-2018-(rus).pdf). – Дата доступа: 19.04.2021.

9. Quality management systems – Guidelines for the application of ISO 9001:2015 [Electronic resource]: ISO/TC 9002:2016. – Mode of access: <https://www.iso.org/standard/66204.html>. – Date of access: 19.04.2021.

10. Системы менеджмента качества. Руководство по применению ИСО 9001:2015 [Электронный ресурс]: ГОСТ Р 57189-2016/ISO/TS 9002:2016. – Режим доступа: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293750/4293750759.pdf>. – Дата доступа: 19.04.2021.

11. Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования [Электронный ресурс]: ГОСТ Р 52537-2006. – Режим доступа: [https://ohranatruda.ru/upload/iblock/110/4293850650.pdf#:~:text=%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2%20%D0%A0%2052537%E2%80%942006.%20%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F,%D0%BF% D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%82%D1%8C%D1%81%D1%8F%20%D0%B2%D0%B8%D0%B4%D1%8B%20\(%D0%BD%D0%B0%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%BF%D0%BF\)%20%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%B2](https://ohranatruda.ru/upload/iblock/110/4293850650.pdf#:~:text=%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2%20%D0%A0%2052537%E2%80%942006.%20%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F,%D0%BF% D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%82%D1%8C%D1%81%D1%8F%20%D0%B2%D0%B8%D0%B4%D1%8B%20(%D0%BD%D0%B0%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%BF%D0%BF)%20%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%B2). – Дата доступа: 19.04.2021.

12. Правила производства и контроля качества лекарственных средств [Электронный ресурс]: ГОСТ Р 52249-2009. – Режим доступа: <https://internet-law.ru/gosts/gost/48198/>. – Дата доступа: 19.04.2021.

13. Системы менеджмента качества – Руководство по документированной информации (Quality management systems – Guidance for documented information) [Электронный ресурс]: ISO/TR 10013-2021. Режим доступа: <https://www.iso.org/ru/standard/75736.html>. – Дата доступа: 19.04.2021.

14. Рекомендации по документированию систем менеджмента качества [Электронный ресурс]: СТБ ИСО 10013:2001. – Режим доступа: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4294845/4294845228.htm>. – Дата доступа: 19.04.2021.

15. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий [Электронный ресурс]: ГОСТ ISO/IEC 17025-

2019. – Режим доступа: <https://internet-law.ru/gosts/gost/71232/>. – Дата доступа: 19.04.2021.

16. Производство лекарственных средств. Технологическая документация = Вытворчасць лекавых сродкаў. Тэхналагічная дакументацыя: ТКП 430-2012 (02041). – Введ. 01.03.13 (с отменой СТБ 1433-2004). – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти, 2013. – 52 с.

17. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments [Electronic resource]: PE 010-4, 2014. – Mode of access: <https://picscheme.org/docview/3443>. – Date of access: 19.04.2021.

REFERENCES

1. On the approval of Good Pharmacy Practice [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 27 dek 2006 g № 120 : s izm i dop : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 23 fevr 2021 g № 14. V: Natsional'nyi tsentr pravovoi informatsii Respubliki Belarus'. Minsk, RB; 2021. (In Russ.)

2. On approval of the Rules of Good Distribution Practice in the Eurasian Economic Union [Elektronnyi resurs]: reshenie Soveta Evraziiskoi ekon komis 3 noiab 2016 g № 80. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600335>. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

3. On approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union [Elektronnyi resurs]: reshenie Soveta Evraziiskoi ekon komis 3 noiab 2016 g № 77. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600332>. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

4. International technology standardization [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://vcs-ist.org/informatsiya/novosti/tsikl-shukhartademinga/>. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

5. Gosudarstvennye standarty Respubliki Belarus'. STB ISO 9001-2015. Quality management systems. Requirements [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB: Gos standart Resp Belarus'; 2015. Rezhim dostupa: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293729/4293729771.pdf>. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

6. Mezhdunarodnaia organizatsiia po standartizatsii. ISO 9000:2015. Quality management systems. Fundamentals and vocabulary [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://iso-management.com/wp-content/uploads/2018/09/ISO-9000-2015.pdf>. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

7. Mezhdunarodnaia organizatsiia po standartizatsii. ISO 9004:2018. Quality management. The quality of the organization. A guide to achieving sustainable organizational success [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://shop.belgiss.by/ru/mezhdunarodnye->

standarty-iso/iso-9004:2018. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

8. Mezhdunarodnaia organizatsiia po standartizatsii. ISO 19011:2018. Guidelines for auditing quality management systems [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: [https://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-19011-2018-\(rus\).pdf](https://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-19011-2018-(rus).pdf). Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

9. International Organization for Standardization. ISO/TC 9002:2016. Quality management systems – Guidelines for the application of ISO 9001:2015 [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.iso.org/standard/66204.html>. – Date of access: 19.04.2021

10. Gosudarstvennye standarty Rossii. GOST R 57189-2016/ISO/TS 9002:2016. Quality management systems. Guidance on the application of ISO 9001: 2015 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293750/4293750759.pdf>. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

11. Gosudarstvennye standarty Rossii. GOST R 52537-2006. Manufacturing of medicines. Quality assurance system. General requirements [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: [https://ohrana-truda.ru/upload/iblock/110/4293850650.pdf#:~:text=%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2%20%D0%A0%2052537%E2%80%942006.%20%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%82%D1%8C%D1%81%D1%8F%20%D0%B2%D0%B8%D0%B4%D1%8B%20\(%D0%BD%D0%B0%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%BF%D0%BF\)%20%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%B2](https://ohrana-truda.ru/upload/iblock/110/4293850650.pdf#:~:text=%D0%93%D0%9E%D0%A1%D0%A2%20%D0%A0%2052537%E2%80%942006.%20%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%82%D1%8C%D1%81%D1%8F%20%D0%B2%D0%B8%D0%B4%D1%8B%20(%D0%BD%D0%B0%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20%D0%B3%D1%80%D1%83%D0%BF%D0%BF)%20%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BE%D0%B2). – Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

12. Gosudarstvennye standarty Rossii. GOST R 52249-2009. Rules for the production and quality control of medicines [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://internet-law.ru/gosts/gost/48198/>. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

13. Mezhdunarodnaia organizatsiia po standartizatsii. ISO/TR 10013-2021. Quality management systems – Guidance for documented information [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.iso.org/ru/standard/75736.html>. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

14. Gosudarstvennye standarty Respubliki Belarus'. STBISO 10013:2001. Recommendations for documenting quality management systems [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4294845/4294845228.htm>. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

15. Gosudarstvennye standarty Rossii. GOST ISO/IEC 17025-2019. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://internet-law.ru/gosts/gost/71232/>. Data dostupa: 19.04.2021. (In Russ.)

16. Gosudarstvennye standarty Respubliki Belarus'. TKP 430-2012 (02041). Manufacturing of medicines. Technological documentation = Getting up with leeks. Technical documentation. Minsk: Departament farmatsevt prom-sti; 2013. 52 s. (In Russ.)

17. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments [Electronic resource]: PE 010-4, 2014. Mode of access: <https://picscheme.org/docview/3443>. – Date of access: 19.04.2021

Адрес для корреспонденции:

220005, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. В. Хоружей, 11,
РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»,
+375 (17) 243-15-77,
e-mail: pharmacia@pharma.by,
Александрова Е. А.

Поступила 25.05.2021 г.

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК 614.27(4/5)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.14>**В. В. Кугач, Е. Н. Тарасова**

ПРАВИЛА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОРЯДКА ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ: ПРИМЕНЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Статья посвящена правилам определения порядка отпуска лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе (далее – Союз). Показано, что при регистрации лекарственных препаратов, внесении изменений в регистрационное досье в государствах-членах Союза могут быть выделены рецептурные препараты с обычным, особым (содержащие в составе наркотические или психотропные вещества), ограниченным (используемые исключительно в условиях стационара или вызывающие очень серьезные нежелательные реакции) рецептурным отпуском. Действующие вещества, входящие в состав рецептурных препаратов, также классифицируют в зависимости от возможности повторной реализации по одному и тому же рецепту. К отпуску без рецепта врача относят лекарственные препараты согласно соответствующим критериям, основанным на характеристике их безопасности. Кроме того, к безрецептурным могут быть отнесены лекарственные препараты, содержащие рецептурные действующие вещества, с учетом меньшей дозировки, количества доз в упаковке, другого пути введения.

Ключевые слова: критерии, рецептурные лекарственные препараты, безрецептурные лекарственные препараты, Евразийский экономический союз, регистрация.

ВВЕДЕНИЕ

Основы официальной классификации лекарственных препаратов (ЛП) на рецептурные и безрецептурные заложены в США в 1938 г. В то время был принят акт по пищевым продуктам, лекарствам и косметике, в соответствии с которым вызывающие зависимость и небезопасные при применении ЛП включены в перечень рецептурных [1].

В 1992 г. Директивой Совета ЕС 92/26/ЕЕС по классификации отпуска лекарственных средств для использования человеком установлены первые критерии отнесения ЛП к рецептурным и безрецептурным [2]. В дальнейшем они нашли отражение в Директиве Европейского Парламента и Совета ЕС 2001/83/ЕЕС «О своде законов Европейского Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека» от 2001 г. [3].

На основании данных нормативных

правовых актов многие страны также разработали свои критерии. В Казахстане созданы критерии отнесения ЛП к рецептурным. Реализации без рецепта врача подлежат ЛП, которые не отнесены к рецептурным [4].

В Российской Федерации в Руководство по экспертизе лекарственных средств включены методические рекомендации по изменению условий отпуска ЛП для медицинского применения. Указанные рекомендации также составлены на основе европейского документа [5].

В 2010 г. постановлением Министерства здравоохранения «Об утверждении перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача» в Республике Беларусь утверждены критерии отнесения лекарственных средств к безрецептурным. В 2011 г. они были конкретизированы приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь [5].

Цель работы – провести комплексную

оценку применения правил определения категорий ЛП, реализуемых по рецепту и без рецепта врача, в Евразийском экономическом союзе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись критерии отнесения ЛП к рецептурным и безрецептурным в Евразийском экономическом союзе [6, 7].

Методы исследования: эмпирические (сравнение, изучение документации) и комплексно-комбинированные (анализ и синтез).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проект правил определения порядка отпуска ЛП в странах Евразийского экономического союза создан на основе Европейских документов: критериев отнесения ЛП к безрецептурным и руководства по изменению категорий отпуска ЛП для предприятий-производителей. Затем в разработанный проект были внесены предло-

жения государств-членов Союза [8].

В 2015 г. указанные Правила утверждены Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии № 178 «О Правилах определения категорий лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту» и Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии № 30 «О Правилах отнесения лекарственных препаратов с учетом действующих веществ, входящих в их состав, к категориям лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту» [6, 7].

Правила определения категорий ЛП состоят из общих положений; собственно правил определения категорий отпуска ЛП; критериев отнесения ЛП к безрецептурным и рецептурным; требований к информации для изменения категории отпуска ЛП.

В общих положениях раскрываются основные понятия: ЛП, отпускаемые без рецепта; ЛП, отпускаемые по рецепту; ограниченный порядок отпуска; особый рецептурный порядок отпуска (таблица 1) [6].

Таблица 1. – Основные понятия, используемые при определении категорий лекарственных препаратов

Основные понятия	Определение
ЛП, отпускаемые без рецепта	ЛП, отпуск которых пациенту осуществляется без предъявления работнику аптеки рецепта врача
ЛП, отпускаемые по рецепту	ЛП, отпуск которых пациенту осуществляется только после предъявления работнику аптеки рецепта врача, выписанного в соответствии с правилами, установленными законодательством государств-членов
Ограниченный порядок отпуска	отпуск ЛП по специальным требованиям только в учреждения здравоохранения, без реализации пациентам через аптеки
Особый рецептурный порядок отпуска	отпуск ЛП пациенту только после предъявления фармацевтическому работнику рецепта врача, выписанного на специальном бланке и оформленного в соответствии с законодательством государств-членов

Правила необходимо применять при регистрации всех ЛП в государствах-членах Союза. Кроме того, их используют при подтверждении регистрации и внесении изменений в регистрационное досье ЛП. При этом государства-члены Евразийского экономического союза могут изменить или дополнить критерии классификации категорий отпуска ЛП, если они согласуются с разработанным документом [8].

Таким образом, при регистрации, подтверждении регистрации (перерегистрации) ЛП и внесении в регистрационное досье изменений определяется принад-

лежность ЛП к категории рецептурных или безрецептурных.

Среди рецептурных препаратов могут быть выделены:

- а) ЛП обычного рецептурного отпуска;
- б) ЛП особого рецептурного отпуска;
- в) ЛП ограниченного отпуска по специальному требованию, применяемые в специально оговоренных целях (таблица 2) [6].

Если максимальная разовая или суточная доза ЛП, его дозировка, лекарственная форма, упаковка отличаются от национальных стандартов лечения, то указанные

Таблица 2. – Особые подкатегории рецептурных препаратов

Подкатегория рецептурного препарата	Характеристика рецептурного препарата
ЛП обычного рецептурного отпуска	– могут нанести прямой или косвенный вред здоровью человека даже при правильном применении без медицинского наблюдения; – часто применяются неправильно и, как следствие, могут нанести прямой или косвенный вред здоровью человека; – действие или нежелательные реакции веществ или соединений подлежат дальнейшему изучению; – вводятся парентерально (как правило).
ЛП особого рецептурного отпуска	– наличие в составе ЛП наркотических средств (НС) или психотропных веществ (ПВ), кроме многокомпонентных ЛП, содержащих малые дозы НС, ПВ и их прекурсоров, не подлежащих контролю в соответствии с законодательством государств-членов Союза; – высокий риск злоупотребления, возникновения зависимости или возможность использования в противоправных целях.
ЛП ограниченного отпуска по специальному требованию и применяемые в специально оговоренных целях	– должны применяться исключительно в условиях стационара; – могут вызывать очень серьезные нежелательные реакции.

правила могут не учитываться уполномоченными органами при отнесении ЛП к рецептурным.

Если не выделяются особые подкатегории рецептурных препаратов, то все ЛП, соответствующие вышеуказанным критериям (таблица 2), должны реализовываться по рецепту врача. А безрецептурные препараты не должны соответствовать ни одному из перечисленных требований.

В третьем разделе подробно изложены критерии отнесения ЛП к безрецептурным. Они разделены на 4 блока.

I. Критерии определения вреда, наносимого здоровью человека применением ЛП. К ним относятся:

- риск прямого и косвенного вреда, связанного с применением ЛП;
- возможность самостоятельной оценки состояния здоровья самим пациентам;
- риск неправильного применения ЛП и его последствия;
- доступность информации о ЛП (таблица 3).

II. Критерии определения возможности частого неправильного применения ЛП: если имеются установленные факты неправильного применения безрецептурного препарата (например, в целях усиления эффекта алкоголя), это может служить основанием для ограничения его применения или отнесения его к категории рецептурных препаратов.

III. Критерии определения необходимости дальнейшего изучения действия и

(или) нежелательных реакций действующих веществ, которые содержит ЛП:

- ЛП подлежит дальнейшему изучению и реализуется как рецептурный, если действующее вещество относительно недавно было разрешено для применения у человека или имеется только ограниченный опыт его применения (например, вследствие малого объема продаж);

– необходимо принимать во внимание опыт применения ЛП в других государствах-членах и в иных государствах, в которых проводился полноценный пострегистрационный мониторинг безопасности применения такого ЛП.

IV. Прочие критерии оценки ЛП при определении категории отпуска:

- ЛП для парентерального введения должны относиться к категории рецептурных вследствие дополнительных рисков и сложности введения;

– ЛП, подпадающие под один из критериев рецептурного отпуска, могут назначаться без рецепта, если максимальная разовая или суточная доза, дозировка, лекарственная форма или определенные виды упаковки и (или) другие обстоятельства применения позволяют применять ЛП без медицинского наблюдения.

Информация для обоснования изменения категории отпуска ЛП фармацевтической компанией или экспертом-фармакологом приведена в последнем разделе Правил.

Таблица 3. – Критерии определения вреда, наносимого здоровью человека применением ЛП

а) прямой вред (исходя из профиля безопасности) ЛП	б) косвенный вред ЛП	в) возможность выполнения пациентом самооценки состояния	г) риск неправильного применения и последствия такого применения	д) информация о лекарственном препарате, доступная для пациента
<p>– низкая общая токсичность и клинически незначимые репродуктивная токсичность, генотоксичность и канцерогенность;</p> <p>– низкий риск возникновения серьезных нежелательных реакций типа А;</p> <p>– очень низкий риск возникновения серьезных реакций типа В;</p> <p>– отсутствие побочных реакций типа С;</p> <p>– отсутствие побочных реакций типа D;</p> <p>– низкий риск серьезных побочных реакций;</p> <p>– низкий риск развития при использовании в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) (далее ИМП, ЛВ)) органоповреждающего действия;</p> <p>– отсутствие лекарственных взаимодействий с ЛП, вызывающими серьезные нежелательные реакции и применяющимися для лечения распространенных заболеваний и др.</p>	<p>– для исключения развития серьезного нарушения состояния пациента вследствие эффекта маскирования, в ИМП (ЛВ) или маркировку ЛП должен быть внесен срок, по истечении которого в случае сохранения симптомов заболевания необходимо обратиться за медицинской помощью к врачу;</p> <p>– безрецептурный препарат должен быть разрешен преимущественно для краткосрочного применения, в течение которого эффект маскирования не будет иметь клинически значимых последствий;</p> <p>– безрецептурный препарат не должен повышать резистентность к нему.</p>	<p>– пациент должен быть способен самостоятельно оценить состояние или симптом, по поводу которого применяется безрецептурный препарат, и правильно интерпретировать имеющиеся в ИМП (ЛВ) противопоказания, лекарственные взаимодействия, меры предосторожности;</p> <p>– правильность интерпретации информации пациентом должна быть подтверждена результатами потребительского тестирования ИМП (ЛВ).</p>	<p>– при применении безрецептурного препарата не по показаниям, или превышении рекомендуемой длительности применения, или несоблюдении мер предосторожности может быть нанесен только несущественный вред здоровью. Это обуславливается</p> <p>– отсутствием способности к кумуляции, широким терапевтическим диапазоном;</p> <p>– наличием короткого периода полувыведения (не более 12 часов);</p> <p>– степенью связывания с белками плазмы менее чем на 90% или объемом распределения больше 35 литров;</p> <p>– отсутствием клинически значимых взаимодействий с другими ЛП;</p> <p>– отсутствием ограничений для применения у детей любого возраста (или четкого указания возрастного диапазона в ИМП (ЛВ));</p> <p>– отсутствием медицинских противопоказаний при беременности и лактации.</p>	<p>письменная информация (в ИМП (ЛВ) и маркировке ЛП) должна</p> <p>– способствовать эффективному и безопасному его применению;</p> <p>– быть представлена в достаточном объеме;</p> <p>– однозначно объяснять, как правильно применять безрецептурный препарат;</p> <p>– правильно восприниматься пациентом (что может быть подтверждено результатами потребительского тестирования ИМП (ЛВ)).</p>

Руководство по применению разработанных критериев для классификации ЛП на рецептурные и безрецептурные приведено в Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии № 30 от 29.12.2015 г. «О Правилах отнесения лекарственных препаратов с учетом действующих веществ, входящих в их состав, к категориям лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту» [7].

В соответствии с этим документом, действующие вещества, входящие в состав рецептурных ЛП, в зависимости от возможности повторного отпуска по одному и тому же рецепту, могут быть отнесены к двум перечням.

В перечень I включаются ЛП, повторный отпуск которых разрешен при наличии специального обозначения врача, выписавшего рецепт. В перечень II включаются ЛП, повторная реализация которых допускается при отсутствии соответствующего указания врача. При этом в рецепте не должно быть указания на запрет повторного отпуска ЛП, а повторно отпускаемое количество ЛП и частота реализации должны соответствовать принятым национальным стандартам лечения (суточная доза, длительность лечения и др.).

Критерии включения рецептурных ЛП в перечни I и II представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Критерии включения рецептурных ЛП в перечни I и II

Перечень рецептурных ЛП	
I Наличие разрешения врача в рецепте на повторный отпуск ЛП	II В рецепте не должно быть указания на запрет повторного отпуска ЛП
I (1) – ЛП используются при состояниях, требующих краткосрочного применения и (или) непрерывного медицинского наблюдения как вследствие потенциальных нежелательных реакций, так и в целях контроля эффективности терапии.	ЛП, показанные при состояниях, при которых пациент способен осуществлять регулярное или периодическое лечение без дополнительного обращения к медицинскому работнику и в отношении которых нежелательные реакции хорошо известны и не требуют частого клинического наблюдения.
I (2) – ЛП применяются исключительно в диагностических целях.	
I (3) – в состав ЛП входят действующие вещества с новым фармакологическим механизмом действия.	

В отдельный перечень выделены ЛП исключительно рецептурного отпуска («РОМ», Prescription only medicines). К ним относятся ЛП для парентерального введения или содержащие малоизученные (с позиции соотношения их профиля эффективности и безопасности) действующие вещества.

Рецептурные ЛП могут быть переведены в категорию безрецептурных при изменении

– дозировки или концентрации действующего вещества и (или) показания к применению ЛП;

– пути введения и состава ЛП;

– общего содержания (количества доз) ЛП в потребительской упаковке.

В перечень безрецептурного отпуска («ОТС», over-the-counter) включаются ЛП, относящиеся к категории отпуска без рецепта (таблица 5).

Таблица 5. – Примеры действующих веществ с указанием категорий отпуска ЛП

Международное непатентованное наименование (химическое наименование)	АТХ код	Перечни
Абакавир	J05AF06	РОМ
Алтретамин	L01XX03	I
Алфузозин	G04CA01	II
Альдостерон	H02AA01	I (1)
Альфакальцидол	A11CC03	I
Алюминия гидроксид	A02AB01	ОТС*
Алюминия хлорид	D10AX01	ОТС*
Амантадин	N04BB01	II

При этом ЛП, содержащие указанные действующие вещества, отмеченные в таблице 5 «*», могут быть отнесены к категории отпуска без рецепта при соблюдении определенных условий (таблица 6).

Таким образом, в соответствии с Правилами Союза по определению порядка отпуска ЛП в первую очередь при регистрации определяется их принадлежность к категории рецептурных. Для рецептурных ЛП выделяют подкатегории с обычным, особым и ограниченным отпуском. Учитывается возможность их повторного отпуска по одному и тому же рецепту. При

этом безрецептурные ЛП не должны соответствовать ни одному из критериев для рецептурных ЛП.

Правилами также предусмотрены критерии отнесения ЛП к безрецептурным. Они учитывают возможность выполнения пациентом самооценки состояния и применения без помощи медицинского персонала, риск неправильного использования и его последствия, возможность нанесения применением ЛП прямого и косвенного вреда здоровью человека, наличие доступной информации для пациента, опыт применения ЛП.

Таблица 6. – Примеры действующих веществ, входящих в состав ЛП, отпускаемых без рецепта при соблюдении определенных условий

Международное непатентованное наименование	АТХ код	Путь введения	Показания	Дополнительные сведения в ИМП (ЛВ)	Максимальная дозировка (МД)	Высшая суточная доза, указанная в ИМП (ЛВ)(ВСД)
Азелаиновая кислота	D10AX03	накожно	ювенильные акне	пациенты младше 20 лет		
Азеластин	R01AC03	назально	аллергический ринит	предупреждение: только для кратковременного лечения у взрослых и детей старше 5 лет. МД 0,14 мг/0,14 мл (1 распыление)	0,1 %	0,56 мг
Азеластин	S01GX07	в глаза	аллергический конъюнктивит	предупреждение: только для кратковременного использования лицами старше 5 лет; МД 0,14 мг/0,14 мл (1 распыление)	0,14 мг	0,56 мг

При разработке Правил Союза были учтены критерии отнесения ЛП к безрецептурным, разработанные в Республике Беларусь и Республике Казахстан [8]. В Республике Беларусь утверждено 13 критериев, которые базируются на характеристике нежелательных реакций, фармакологических, токсикологических свойствах, способе применения, лекарственной форме, дозировке. Это позволяет обеспечить безопасное самостоятельное использование безрецептурных ЛП, в том числе при их неправильном применении, превышении рекомендуемой дозы, частоты приема, при применении не по назначению различными группами пациентов.

ЛП, не подпадающие под установлен-

ные критерии, регистрируются в Республике Беларусь как рецептурные.

По сравнению с критериями отнесения ЛП к безрецептурным Республики Беларусь, документ Союза характеризуется большим объемом и имеет другую структуру. Так как в ряде случаев отнесение ЛП к безрецептурным можно охарактеризовать только через установление границ рецептурного отпуска, процедура определения категории отпуска начинается с отнесения ЛП к рецептурным.

Принятие нормативного правового акта Союза направлено на гармонизацию фармацевтической деятельности в государствах-членах и обеспечение безопасности и эффективности применения ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При регистрации ЛП в государствах-членах Евразийского экономического союза необходимо учитывать правила определения их категории отпуска по рецепту и без рецепта врача. Данные правила утверждены Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии.

В отличие от законодательства Республики Беларусь Правила предусматривают классификацию прежде всего рецептурных препаратов с выделением особых подкатегорий (с обычным, особым или ограниченным рецептурным отпуском), а также возможность их повторной реализации пациенту по одному и тому же рецепту врача.

Как и в нашей стране, критерии отнесения ЛП к безрецептурным основаны на требованиях к их безопасности: учитывают возможность нанесения вреда здоровью человека, частого неправильного использования, опыт изучения нежелательных реакций действующих веществ, применение без медицинского наблюдения. Показано, что без рецепта врача могут реализовываться ЛП, содержащие рецептурные действующие вещества, при соблюдении определенных условий с учетом дозировки, пути введения, количества доз в упаковке.

SUMMARY

V. V. Kuhach, E. N. Tarasova
**RULES FOR DETERMINING
 THE ORDER OF DISPENSING DRUGS
 IN THE EURASIAN ECONOMIC UNION:
 APPLICATION, FEATURES**

The article is devoted to the rules of determining the order for dispensing drugs in the Eurasian Economic Union (hereinafter – the Union). It is shown that when registering drugs and making changes to the registration dossier in the Member States of the Union prescription drugs with conventional, special (containing narcotic or psychotropic substances in the composition), limited (used exclusively at a hospital or causing very serious adverse reactions) prescription may be sorted out. Active ingredients in prescription drugs are also classified depending on the possibility of re-sale using the same recipe. Over-the-counter drugs are those meeting relevant criteria based on their safety profile. In addition, over-the-coun-

ter drugs may be those containing prescription active ingredients but with the lower dosage, the number of doses in the package and another route of administration.

Keywords: criteria, prescription drugs, OTC drugs, the Eurasian Economic Union, registration.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реутская, Л. А. Место ответственного самолечения в здравоохранении и жизни общества / Л. А. Реутская, В. В. Кугач, Е. Н. Тарасова // Вестн. фармации. – 2006. – № 3. – С. 3–11.

2. Кугач, В. В. ЕАЭС: правильный отпуск лекарств – без рецепта и по рецепту [Электронный ресурс] // В. В. Кугач // Московские аптеки. – 2020. – Режим доступа: <http://mosapteki.ru/material/eaes-pravilnyy-otpusk-lekarstv-bez-recepta-i-po-receptu-12680>. – Дата доступа: 14.12.2020.

3. 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 [Electronic resource]. – Access mode: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf. – Access date: 22.06.2021.

4. Об утверждении Правил отнесения лекарственных средств к рецептурному отпуску [Электронный ресурс]: приказ Министра здравоохранения и соц. развития Респ. Казахстан, 28 апр. 2015 г., № 288. – Режим доступа: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011233>. – Дата доступа: 14.12.2020.

5. Кугач, В. В. Сравнительная характеристика критериев для классификации лекарственных средств в Республике Беларусь и за рубежом / В. В. Кугач, Е. Н. Тарасова // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2014. – Том 13, № 4. – С. 140–148.

6. О Правилах определения категорий лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту [Электронный ресурс]: решение Коллегии Евраз. эконом. комиссии, 29 дек. 2015 г., № 178. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0149340/clcd_31122015_178_att. – Дата доступа: 14.12.2020.

7. О Правилах отнесения лекарственных препаратов с учетом действующих веществ, входящих в их состав, к категориям лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту [Электронный ресурс]: рекомендация Коллегии Евраз. эконом. комиссии, 29 дек. 2015 г., № 30. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0149318/clcr_31122015_30. – Дата доступа: 14.12.2020.

8. Кугач, В. В. О разработке правил определения категорий лекарственных средств, отпускаемых без рецепта и по рецепту в Евразийском экономическом союзе / В. В. Кугач, Е. Н. Тарасова, Д. А. Рождественский // Актуальные вопросы фармации Республики Беларусь : сб. тр. 9-го съезда фармацевт. работников Респ. Беларусь, Минск, 22 апр. 2016 г.: в 2 ч. / под ред. Л. А. Реутской. – Минск: Белорус. гос. мед. ун-т, 2016. – Ч. 1. – С. 167–171.

REFERENCES

1. Reutskaia LA, Kuhach VV, Tarasova EN. The place of responsible self-medication in healthcare and community life. Vestn farmatsii. 2006;(3):3–11. (In Russ.)

2. Kuhach VV. EAEU: correct dispensing of drugs – without a prescription and with a prescription [Elektronnyi resurs]. Moskovskie apteki. 2020. Rezhim dostupa: <http://mosapteki.ru/material/eaes-pravilnyuy-otpusk-lekarstv-bez-recepta-i-po-receptu-12680>. Data dostupa: 14.12.2020. (In Russ.)

3. 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 [Electronic resource]. Access mode: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf. Access date: 22.06.2021

4. On approval of the Rules for classifying medicinal products as prescription drugs [Elektronnyi resurs]: prikaz Ministra zdavookhraneniya i sots razvitiia Resp Kazakhstan 28 apr 2015 g № 288. Rezhim dostupa: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011233>. Data dostupa: 14.12.2020. (In Russ.)

5. Kuhach VV, Tarasova EN. Compara-

tive characteristics of the criteria for the classification of medicines in the Republic of Belarus and abroad. Vestn Vitebskogo gos med un-ta. 2014;13(4):140–8. (In Russ.)

6. About the Rules for Determining the Categories of OTC and Prescription Drugs [Elektronnyi resurs]: reshenie Kollegii Evraz ekonom komissii 29 dek 2015 g № 178. Rezhim dostupa: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0149340/clcd_31122015_178_att. Data dostupa: 14.12.2020. (In Russ.)

7. On the Rules for the classification of medicinal products, taking into account the active substances in their composition, to the categories of medicinal products sold without a prescription and prescription [Elektronnyi resurs]: rekomendatsiia Kollegii Evraz ekonom komissii 29 dek 2015 g № 30. Rezhim dostupa: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0149318/clcr_31122015_30. Data dostupa: 14.12.2020. (In Russ.)

8. Kuhach VV, Tarasova EN, Rozhdestvenskii DA. On the development of rules for determining the categories of medicines sold without a prescription and prescription in the Eurasian Economic Union. V: Reutskaia LA, redactor. Aktual'nye voprosy farmatsii Respubliki Belarus' : sb tr 9-go s"ezda farmatsevt rabotnikov Resp Belarus'; 2016 Apr 22; Minsk: v 2 ch. Minsk, RB: Belorus gos med un-t; 2016. Ch 2. s. 167–71. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
УНПЦ «Фармация»,
тел. раб.: 8 (0212) 60-14-08,
e-mail: vkuhach@mail.ru,
Кугач В. В.

Поступила 22.12.2020 г.

УДК 615.25

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.21>

Е. Н. Тарасова, М. Р. Конорев, Е. В. Лапковская

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь**

Статья посвящена анализу ассортимента лекарственных препаратов 5-аминосалициловой кислоты, используемых для лечения язвенного колита легкой и средней степени тяжести. Приведена краткая характеристика лекарственных форм для перорального и ректального применения, используемых для лечения данного заболевания. Показано, что терапевтическая эффективность лекарственного препарата связана с

концентрацией действующего вещества в толстой кишке. С целью увеличения его эффективности важным считается применение таких лекарственных форм, которые бы способствовали предотвращению и уменьшению абсорбции месалазина в проксимальных отделах тонкой кишки и максимальному высвобождению в толстой кишке.

Показано, что в Республике Беларусь не выпускается ректальная суспензия месалазина, которая является лекарственным препаратом первого выбора и включена в перечень основных лекарственных средств. Отдельное внимание уделено вопросу расширения ассортимента лекарственных препаратов месалазина в случае возможности экстенпорального изготовления суспензии из таблеток, представленных в ассортименте, в том числе отечественным производителем.

Ключевые слова: 5-аминосалициловая кислота, месалазин, ассортимент, аптека, язвенный колит.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время воспалительные заболевания кишечника являются глобальной проблемой. У большинства пациентов наблюдается рецидивирующий или непрерывный характер их течения [1, 2]. Особое значение имеет рост заболеваемости среди молодого трудоспособного населения. Кроме того, данная проблема становится все более актуальной у пациентов до 18 лет [3]. Это существенно снижает качество их жизни и приводит к ранней инвалидизации [2]. Раннее начало воспалительных заболеваний кишечника влияет на рост и развитие ребенка [1, 3]. Затраты на лечение указанных заболеваний как в амбулаторных, так и в стационарных условиях значительные в разных странах [1].

К воспалительным заболеваниям кишечника относится язвенный колит. Заболевание является хроническим, рецидивирующим, иммунологически опосредованным [4]. При язвенном колите воспаление, как правило, локализуется в прямой и толстой кишке [5].

В Республике Беларусь постановлением Министерства здравоохранения от 01.06.2017 № 54 [6] утвержден клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», в соответствии с которым оказывается медицинская помощь в амбулаторных и стационарных условиях пациентам с заболеваниями органов пищеварения. Согласно данному нормативному правовому акту язвенный колит классифицируется на

- проктит;
- левосторонний колит;
- распространенный колит.

Выделяют также ремиссию и обострение. По тяжести заболевания – легкую, среднюю и тяжелую активность.

Цель настоящей работы – провести анализ ассортимента лекарственных препаратов (ЛП), используемых для лечения язвенного колита легкой и средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь [6]; Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [7]; сайты 103.by [8], tabletka.by [9]; научные публикации; инструкции по медицинскому применению. Анализ ассортимента ЛП для лечения язвенного колита легкой и средней степени тяжести проводили по показателям: производитель, лекарственная форма, цена. В работе использовали методы сравнения, группировки данных, расчета прямых затрат на ЛП по количеству действующего вещества [10], контент-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ЛП, используемые для лечения язвенного колита в мире

Базисными при язвенном колите являются ЛП 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Впервые с этой целью в 1942 году был использован сульфасалазин, состоящий из месалазина и сульфамиридина. Месалазин по химической структуре является 5-АСК, обладает местным противовоспалительным эффектом. Сульфамиридин способствует доставке месалазина в толстую кишку. Сульфасалазин применяется и в настоящее время. Но в связи с большим количеством нежелательных ре-

акций, обусловленных сульфамирином, его использование ограничено [11, 12].

В дальнейшем разрабатывались ЛП, не содержащие в составе сульфамиридин. Это позволило применять в некоторых случаях месалазин в более высоких дозах и не использовать для лечения глюкокортикостероиды [11]. Кроме того, возможно длительное назначение ЛП 5-АСК, что имеет большое значение для профилактики колоректального рака у пациентов [12].

Фармакологическая активность месалазина в случае язвенного колита проявляется при местном контакте со слизистой оболочкой толстой или прямой кишки [11, 13–15]. При этом его эффективность зависит от концентрации в просвете кишечника [11, 16].

При пероральном применении месалазин почти полностью всасывается в тонком кишечнике, при этом очень небольшое количество действующего вещества в неизменном виде достигает толстой кишки. Поэтому пероральные ЛП месалазина разработаны с учетом того, чтобы максимально обеспечить поступление фармацевтической субстанции к воспаленному эпителию толстой кишки. Это способствует максимальной терапевтической эффективности при минимально возможной дозе ЛП, что, в свою очередь, уменьшает нежелательные реакции [14].

ЛП 5-АСК для перорального применения можно разделить на 4 группы.

К первой группе относятся ЛП, в которых месалазин связан азосвязью с молекулой-переносчиком либо с другой молекулой месалазина. Высвобождение действующего вещества происходит при расщеплении связи под действием бактерий толстой кишки (сульфасалазин, олсалазин, балсалазид) [11, 14].

Ко второй группе относятся ЛП, высвобождающие действующее вещество при определенном pH. Такие ЛП покрыты кишечнорастворимой оболочкой, что позволяет предотвратить всасывание фармацевтической субстанции в кислой среде желудка и проксимальном отделе тонкой кишки. Например, оболочки таблеток Asacol (Швейцария) и Mesren (Великобритания) растворяются при $\text{pH} \geq 7$; Salofalk (Германия), Mesasal (Австралия), Claversal (Германия) – при $\text{pH} \geq 6$. Для пациентов, которые не могут принимать таблетки, альтернативой могут быть кишечнорастворимые гранулы (Salofalk, Германия).

Снижение pH толстой кишки может препятствовать высвобождению 5-АСК из таких ЛП, а, следовательно, уменьшать эффективность. Поэтому их нельзя применять совместно с ЛП, которые могут снизить pH толстой кишки (например, лактулозой) [11, 14]. Иногда pH толстой кишки снижается при воспалительных заболеваниях кишечника, что также влияет на эффективность таких ЛП [14].

Третья группа ЛП включает таблетки с пролонгированным высвобождением (Pentasa, Дания/Швейцария). Высвобождение действующего вещества через полупроницаемую мембрану происходит постепенно от двенадцатиперстной кишки до прямой кишки и не зависит от pH [11, 14].

Существует также мультиматричная форма месалазина: Mezavant (США), Mezavant XL (Великобритания и Ирландия). Она состоит из липофильной и гидрофильной матрицы. Таблетка покрыта кишечнорастворимой оболочкой, которая растворяется при $\text{pH} \geq 7$. Гидрофильный компонент под воздействием жидкого содержимого кишки набухает с образованием геля, и происходит медленная диффузия месалазина в просвет кишки. Липофильный компонент создает защитную гидрофобную среду, что способствует равномерному распределению месалазина на протяжении толстой кишки [14, 16].

Применение пероральных лекарственных форм 5-АСК не всегда бывает эффективным, особенно в случае проктита и левостороннего колита. Это связано с низкой концентрацией действующего вещества в толстой и прямой кишке (для ЛП 1–3 описанных групп). Поэтому в таких случаях более эффективным является использование ректальных лекарственных средств [16]. Некоторые исследования показали, что в целом для лечения язвенного колита ректальное введение месалазина более эффективно по сравнению с пероральными лекарственными формами [15]. По данным отдельных исследований [16], эффективность применения мультиматричной формы сопоставима с использованием клизм с 5-АСК. Часто для повышения эффективности лечения язвенного колита используют комбинацию пероральных и ректальных лекарственных форм 5-АСК.

В большинстве случаев ректальные лекарственные формы месалазина при язвенном колите легкой и средней степени тяже-

сти являются ЛП первой линии [15]. Среди ректальных лекарственных форм на фармацевтическом рынке присутствуют: суппозитории (Mesalamine, США; Canasa, США; Pentasa, Германия; Salofalk, Германия), суспензии (Mesalamine, США; Pentasa, Канада; Salofalk, Швейцария/Германия; Rowasa, США), пены (Salofalk, Германия).

Суппозитории используются с целью достижения наибольшей концентрации действующего вещества в толстой кишке [17].

При применении пены месалазин действует непосредственно на слизистую оболочку конечных отделов толстой кишки. При этом пена обладает высокой адгезивной способностью, что обеспечивает длительное воздействие ЛП на воспаленный участок [17].

При введении месалазина ректально в виде клизм обеспечивается более быстрый терапевтический эффект, т.к. фармацевтическая субстанция сразу после введения непосредственно может действовать на слизистую оболочку толстой кишки [18]. При этом ЛП достигает селезеночного угла толстой кишки, у некоторых пациентов – поперечной ободочной и восходящей кишки [17, 19]. Однако основной проблемой при разработке суспензий месалазина является нестабильность лекарственной формы [18].

При лечении неспецифического язвенного колита дозы ЛП 5-АСК подбираются индивидуально. Нежелательные реакции при использовании месалазина встречаются достаточно редко (1–3%) [11].

Несмотря на давнюю историю применения месалазина и его эффективность при язвенном колите, до сих пор актуальным остается вопрос разработки ЛП с данной фармацевтической субстанцией [11, 13].

В случае отсутствия ответа на лечение сочетанием ректальных и пероральных ЛП 5-АСК, как правило, назначают глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон) [11, 15, 20]. Однако нужно стараться достичь клинической ремиссии без использования стероидных ЛП из-за их системного действия и нежелательных реакций [12, 15].

Ассортимент ЛП, используемых для лечения язвенного колита в Республике Беларусь

В соответствии с клиническим протоколом [6] для лечения проктита легкой и средней активности терапией первого вы-

бора являются ЛП месалазина для местного применения. Назначают его в виде суппозитория или микроклизм в дозировке 1–2 г в сутки. В случае необходимости дополнительно может назначаться ЛП для перорального применения – месалазин или сульфасалазин, микроклизмы с преднизолоном.

Для лечения левостороннего колита легкой или средней активности ЛП первого выбора также является месалазин в виде суппозитория и ректальной суспензии в дозировке 1–2 г в сутки в сочетании с месалазином или сульфасалазином для внутреннего применения. При необходимости может также использоваться преднизолон или метилпреднизолон для внутреннего применения.

Аналогичные ЛП применяются при распространенном колите легкой или средней активности, при этом дозировка месалазина для местного применения должна составлять не менее 1 г в сутки.

При колите любой протяженности высокой активности или неэффективности вышеуказанной терапии используют преднизолон для внутривенного введения и внутреннего применения.

Для поддерживающей терапии ЛП первого выбора является месалазин для местного применения (суппозитории, суспензия ректальная) в дозировке не менее 3 г в неделю либо сочетание месалазина (сульфасалазина) для внутреннего применения с ректальными лекарственными формами месалазина. При этом дозировка ЛП назначается врачом-гастроэнтерологом индивидуально.

В соответствии с законодательством Республики Беларусь [21] язвенный колит относится к заболеваниям, дающим право пациенту на бесплатное обеспечение ЛП при амбулаторном лечении. Данные ЛП выписываются в пределах перечня основных лекарственных средств [22]. В соответствии с указанным нормативным правовым актом к лекарственным формам месалазина, используемым для оказания медицинской помощи всем категориям пациентов, относятся таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, суппозитории ректальные и суспензия ректальная во флаконах. Для детей в возрасте до трех лет – суппозитории ректальные и суспензия ректальная.

Так как ЛП 5-АСК являются базисны-

ми, провели анализ их ассортимента по показателям: производитель, лекарственная форма и цена.

В Республике Беларусь зарегистрировано 4 лекарственных формы месалазина: 2 – для перорального применения (таблетки, гранулы) и 2 – для ректального (суппозитории, суспензия).

Среди таблеток 3 наименования имеют

кишечнорастворимую оболочку, 1 наименование – с пролонгированным высвобождением. Гранулы (1 наименование) – кишечнорастворимые с замедленным высвобождением. Суппозитории представлены 3 наименованиями, суспензия – 1.

Отечественными производителями выпускаются: 1 наименование таблеток и 1 наименование суппозиториев (таблица 1).

Таблица 1. – Ассортимент ЛП, содержащих месалазин, в Республике Беларусь, 01.06.2021

№	Торговое наименование ЛП	Лекарственная форма	Производитель	Цена, руб
Месалазин				
1	Месакол 400	таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг № 50	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь	27,50–41,76
2	Месакол	таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг № 50	Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия	28,67–41,44
3	Салофальк	таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 250 мг № 50	Losan Pharma GmbH, Германия	41,10–56,78
		таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 500 мг № 50		82,42–127,04
4	Пентаса	таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг № 50	Ferring International Center S.A., Швейцария	78,05–114,04
5	Салофальк	гранулы кишечнорастворимые с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой	Losan Pharma GmbH, Германия	Нет в продаже
6	Месалаприн	суппозитории ректальные, 250 мг в № 14	ЗАО «Интеграфарм», Республика Беларусь	7,88–22,22
		суппозитории ректальные, 500 мг № 14		28,05–35,09
7	Месалазол	суппозитории ректальные, 250 мг № 14	Farmaprim SRL, Республика Молдова	17,00–39,60
		суппозитории ректальные, 500 мг № 14		16,46–45,74
8	Салофальк	суппозитории ректальные, 250 мг № 10	Dr. Falk Pharma GmbH, Германия	10,36–46,26
		суппозитории ректальные, 500 мг № 10		35,98–65,46
9	Салофальк	суспензия ректальная, 4 г/60 мл № 7	Dr. Falk Pharma GmbH, Германия	191,00–223,00
Сульфасалазин				
1	Сульфасалазин-s	таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг № 50	Synmedic Laboratories, Индия	22,72
2	Сульфасалазин-ен	таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг № 50	KRKA, d.d., Словения	22,63–24,75

Анализ ЛП для лечения язвенного колита, представленных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь, показал, что не выпускается отечественной промышленностью месалазин в виде суспензии ректальной, которая относится к ЛП первого выбора.

Таблетки сульфасалазина выпускаются только зарубежными производителями (2 наименования) (таблица 1). Однако применение сульфасалазина ограничено из-за большего количества нежелательных реакций по сравнению с месалазином.

С учетом того, что лекарственные формы месалазина для местного применения (суппозитории, суспензия ректальная) являются ЛП первого выбора при лечении язвенного колита и включены в перечень основных лекарственных средств, проанализировали режим дозирования представленных ЛП.

Как было указано, при проктите и левостороннем колите легкой и средней активности месалазин назначают в виде суппозиторий или микроклизм в дозировке 1–2 г в сутки. В случае распространенного колита легкой или средней активности дозировка месалазина для местного применения составляет не менее 1 г в сутки. Дозировка подбирается врачом индивидуально и применяется как в стадии обострения, так и для поддерживающей терапии (в количестве не менее 3 г в неделю) [6].

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению [23] суспензия месалазина выпускается в дозировке 4 г на один прием в сутки и используется для лечения острых приступов воспалительного заболевания толстого кишечника.

Суппозитории месалазина выпускаются в дозировках 250 и 500 мг и предназначены для лечения острых приступов и предотвращения рецидивов заболевания [24–26]. В случае острых приступов заболевания режим дозирования суппозиторий 250 мг составляет по 2 шт. 3 раза в день; 500 мг – 1 шт. 3 раза в день. При этом максимальная суточная доза составляет 1,5 г.

В связи с вышеизложенным сравнение стоимости прямых затрат на суспензию и суппозитории месалазина является некорректным и не всегда можно заменить применение суспензии для ректального применения суппозиториями.

Возможности расширения ассортимента ЛП, используемых для лечения язвенного колита

Язвенный колит – хроническое заболевание, требующее длительного лечения для поддержания ремиссии. Это может приводить к значительным финансовым затратам. Поэтому стоимость является одним из факторов, влияющих на выбор ЛП [14]. Исходя из рекомендаций лечения язвенного колита, с целью подбора индивидуального режима дозирования ЛП для местного применения подходящей лекарственной формой является суспензия, которую можно использовать в стадиях обострения и ремиссии [6].

Согласно литературным данным, за рубежом в случае отсутствия в аптеке фармацевтической субстанции часто используют ЛП промышленного производства для изготовления различных лекарственных форм, в том числе жидких. Жидкие лекарственные формы в случае необходимости получают в том числе из таблеток и капсул. При этом обосновывается возможность такого изготовления [27]. Для лечения язвенного колита у детей изготавливают суппозитории и микроклизмы из таблеток сульфасалазина [28].

Таблетки месалазина выпускаются в том числе отечественным производителем (Месакол 400). Таблетки содержат 400 мг действующего вещества и покрыты кишечнорастворимой оболочкой из акриловой смолы. Благодаря ей лечебное действие месалазина проявляется в слепой кишке и ниже при местном контакте лекарственного средства со слизистой оболочкой кишечника. Концентрация в плазме крови не имеет существенного влияния на терапевтическую эффективность [29].

Провели сравнение стоимости прямых затрат по количеству действующего вещества на суспензию, представленную на фармацевтическом рынке, и в случае возможного изготовления суспензии из таблеток.

Стоимость суспензии Салофальк 4,0 г № 7 составляет 191,00–223,00 руб. (таблица 1). Следовательно, стоимость 1 дозы составляет 27,29–31,86 руб.

Стоимость экстемпоральной суспензии рассчитали приблизительно, т.к. дополнительно могут быть учтены вспомогательные вещества, необходимые для ее получения. Также варьирует стоимость контейнеров для реализации.

Для изготовления 1 флакона суспензии с содержанием месалазина 4,0/60 г на один прием необходимо 10 таблеток по 400 мг. Стоимость таблеток 400 мг № 50, выпускаемых отечественным производителем, в аптеках варьирует от 27,50 до 41,76 руб. (таблица 1). Следовательно, стоимость 10 таблеток составляет 5,50–8,35 руб. Необходимо также учесть стоимость вспомогательных веществ, контейнера для реали-

зации и услуги. Из вспомогательных веществ включили стоимость воды очищенной [30]. Стоимость услуги на индивидуальное изготовление составляет 3,00 руб. за 1 рецептурный номер (для суспензий и других жидких лекарственных форм – до 500 мл) [31]. Однако с учетом того, что 7 доз суспензии нужно готовить отдельно на 1 прием каждую, следовательно, считали услугу на каждый контейнер (таблица 2).

Таблица 2. – Сравнение стоимости прямых затрат по количеству действующего вещества на суспензию месалазина промышленного производства и в случае аптечного изготовления суспензии из таблеток, 01.06.2021

Ингредиенты	Цена, руб.	Ед. изм.	Стоимость на 7 доз по 4,0 г/60 г, руб.	Стоимость на 1 дозу (4,0 г/60 г), руб.
таблетки Месакол 400	27,50–41,76	400 мг № 50	38,5–58,45	5,50–8,35
вода очищенная	2,58	1 л	1,01	0,14
другие вспомогательные вещества (например, стабилизатор)	x	1 г	y	z
контейнер для реализации	0,55	1 шт	3,85	0,55
услуга на индивидуальное изготовление ЛП	3,00	1 рецептурный номер (до 500 мл)	21,00	3,00
Итого			(64,36+y)– (84,31+y)	(9,19+z)– (12,04+z)

Таким образом, ориентировочная стоимость 1 дозы суспензии с содержанием месалазина 4,0 г при возможности ее изготовления из таблеток составляет 9,19–12,04 руб. + стоимость вспомогательных веществ, которые могут входить в ее состав (например, стабилизаторы), что может быть в 2,6–3 раза ниже стоимости аналогичной дозировки готового лекарственного средства.

Кроме того, при изготовлении суспензии в аптеке возможен индивидуальный подбор доз месалазина. Одним из факторов, влияющих на приверженность терапии, является режим дозирования [14]. В соответствии с протоколом лечения [6], дозировка месалазина для местного применения при язвенном колите составляет не менее 1,0 г в сутки. Суспензию с содержанием необходимого количества действующего вещества можно использовать 1 раз в сутки.

В связи с вышеизложенным актуальным является изучение возможности изготовления ректальной суспензии месалазина в аптеках из готовой лекарственной формы – таблеток, покрытых кишечнора-

створимой оболочкой, которые выпускаются в том числе отечественным производителем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что основой терапии язвенного колита легкой и средней степени тяжести являются ЛП 5-аминосалициловой кислоты. Среди них меньше нежелательных реакций вызывает месалазин. Терапевтический эффект данного ЛП при пероральном и ректальном применении проявляется в результате местного действия на воспаленную слизистую толстой кишки. Поэтому пероральные лекарственные формы разработаны с учетом необходимости доставки действующего вещества в толстую кишку: таблетки и гранулы с кишечнорастворимой оболочкой; таблетки с пролонгированным высвобождением; мультиматричная система. В большинстве случаев ректальные лекарственные формы являются предпочтительными, так как обеспечивают их прямую доставку к месту действия (суспензия, суппозитории, пена).

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь месалазин представлен таблетками с кишечнорастворимой оболочкой (3 наименования) и пролонгированным высвобождением (1 наименование), кишечнорастворимыми гранулами (1 наименование) для перорального применения и ректальными лекарственными формами – суппозиториями (3 наименования) и суспензией (1 наименование). Белорусскими производителями выпускаются 1 наименование таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и 1 наименование суппозитория.

Так как лекарственные формы месалазина для местного применения являются ЛП первой линии, а их дозировка подбирается для пациентов индивидуально, актуально изучение возможности получения экстенпоральной ректальной суспензии из таблеток месалазина, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые выпускаются в том числе отечественным производителем. Данная лекарственная форма позволит осуществлять индивидуальный подбор дозировки месалазина в стадии обострения и ремиссии язвенного колита и снизить стоимость лечения.

SUMMARY

E. N. Tarasova, M. R. Konorev,
K. V. Lapkouskaya
ASSORTMENT ANALYSIS OF DRUGS
FOR THE TREATMENT OF MILD
AND MODERATE ULCERATIVE
COLITIS

The article is devoted to the assortment analysis of 5-aminosalicylic acid drugs used for the treatment of mild and moderate ulcerative colitis. A brief description of dosage forms for oral and rectal administration used for the treatment of this disease is given. It is shown that therapeutic efficacy of the drug is associated with the concentration of the active substance in the large intestine. Therefore, in order to increase its effectiveness it is important to use such dosage forms that would help to prevent and reduce mesalazine absorption in the proximal small intestine and contribute to maximum release in the large intestine.

It is shown that the rectal suspension of mesalazine, which is a first-line drug and is included in the list of essential medicines, is not produced in the Republic of Belarus. Special attention is paid to the possibility of ex-

panding the range of mesalazine drugs if there is a possibility of extemporal suspension production from tablets presented in the assortment including a domestic manufacturer.

Keywords: 5-aminosalicylic acid, mesalazine, assortment, pharmacy, ulcerative colitis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в Челябинской области [Электронный ресурс] / А. И. Долгушина [и др.] // Альм. клинич. медицины. – 2019. – Т. 47, № 6. – Режим доступа: <https://www.almclinmed.ru/jour/article/view/1182>. – Дата доступа: 20.05.2021.

2. Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных Северо-Западного региона по данным восьмилетнего наблюдения / И. В. Губонина [и др.] // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. – 2019. – № 12. – С. 24–33.

3. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / Е. А. Корниенко [и др.] // Альм. клинич. медицины. – 2016. – Т. 44, № 6. – С. 719–733.

4. Иммунный ответ при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: <https://medach.pro/post/1477>. – Дата доступа: 20.05.2021.

5. Воспалительные заболевания кишечника [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/ru/pischevaritel'naya-sistema/vospalitelnye-zabolevaniya-kishechnika>. – Дата доступа: 20.05.2021.

6. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 1 июня 2017 г., № 54. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf. – Дата доступа: 20.05.2021.

7. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Режим доступа: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv. – Дата доступа: 01.06.2021.

8. Медицинский портал 103.by [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apteka.103.by/>. – Дата доступа: 01.06.2021.

9. Tabletki.by [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://tabletki.by/>. – Дата доступа: 01.06.2021.

10. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономика:

учеб. пособие / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик. – Ростов н/Д : Феникс, 2017. – 237 с.

11. Цимбалова, Е. Г. Схема медикаментозной терапии неспецифического язвенного колита у детей [Электронный ресурс] / Е. Г. Цимбалова, А. С. Потапов, П. Л. Щербаков // Лечащий врач: медицин. науч.-практич. портал. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/06/4530428>. – Дата доступа: 20.05.2021.

12. Шифрин, О. С. Лечение язвенного колита легкой и средней степени тяжести [Электронный ресурс] / О. С. Шифрин // Интернист: нац. о-во усовершенствования врачей им. С. П. Боткина. – Режим доступа: <https://internist.ru/publications/detail/lechenie-yazvennogo-kolita-legkoj-i-sredney-stepeni-tyazhesti/>. – Дата доступа: 20.05.2021.

13. Mesalazine [Electronic resource] // Drug-Bank Online. – Access mode: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00244>. – Access date: 01.06.2021.

14. Ye, B. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? / B. Ye, D. R van Langenberg // World J. of Gastrointestinal Pharmacology Therapeutics. – 2015. – 6 nov. – Vol. 6, N 4. – P. 137–144.

15. Compounded Treatments for Ulcerative Colitis [Electronic resource] // Woodland Hills Compounding Pharmacy. – 2019. – Access mode: <https://www.woodlandhillsparmacy.com/ulcerative-colitis-compounded/>. – Access date: 01.06.2021.

16. Белоусова, Е. А. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения / Е. А. Белоусова, Н. В. Никитина, О. М. Цодикова // Фарматека. – 2013. – № 2. – Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8718>. – Дата доступа: 20.05.2021.

17. Харитонов, А. Г. Месалазины [Электронный ресурс] / А. Г. Харитонов // Эксперт клиника. – 2021. – Режим доступа: <https://expert-clinica.ru/blog/mesalaziny>. – Дата доступа: 20.06.2021.

18. United States Patent. Stableaqueous suspensions of mesalazine / G. Farolifi, F. Lattuada, L. Ferro. – N 5,731,302. – Publ. date 24.03.1998.

19. Howell H. R. Ulcerative Colitis: Achieving and Maintaining Remission / R. H. Howell // U.S. Pharmacist. – 2008. – Vol. 33, N 12. – P. 30–37.

20. ВЗК в свете новых российских клинических рекомендаций. 43-я научная сессия ЦНИИГ «От традиций к инновациям». Сателлитный симпозиум компании «НоваМедика» [Электронный ресурс] // Umedp: медицин. портал для врачей. – Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vzk_v_svete_novykh_rossiyskikh_klinicheskikh_rekomendatsiy_43ya_nauchnaya_sessiya_tsniig_ot_traditsi.html. – Дата доступа: 20.05.2021.

21. О вопросах бесплатного и льготного

обеспечения лекарственными средствами и перевязочными материалами [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 30 нояб. 2007 г., № 1650: с изм. и доп.: постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 8 окт. 2020 г., № 587 // ЭТАЛОН-ONLINE. – Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=C20701650>. – Дата доступа: 20.05.2021.

22. Об установлении перечня основных лекарственных средств [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 16 июля 2007 г., № 65: с изм. и доп.: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 18 нояб. 2020 г., № 106 // Бизнес-Инфо / Проф. правовые системы. – Минск, 2021.

23. Салофальк (суспензия ректальная) [Электронный ресурс]: инструкция (информация для специалиста) по медицинскому применению препарата. – Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9773_95_2000_05_08_11_15_16_18_19_s.pdf – Дата доступа: 01.06.2021.

24. Салофальк (суппозитории ректальные) [Электронный ресурс]: инструкция (информация для специалиста) по медицинскому применению препарата. – Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9772_95_2000_05_08_11_15_16_19_s.pdf. – Дата доступа: 01.06.2021.

25. Месалаприн (суппозитории) [Электронный ресурс]: инструкция (информация для специалиста) по медицинскому применению препарата. – Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/18_04_2819_s.pdf. – Дата доступа: 01.06.2021.

26. Месалазол (суппозитории) [Электронный ресурс]: инструкция (информация для специалиста) по медицинскому применению препарата. – Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/7656_06_11_16_s.pdf. – Дата доступа: 01.06.2021.

27. Preparation of extemporaneous oral liquid in the hospital pharmacy [Electronic resource] / M. R. M. Silva [et al.] // Brazil. J. of Pharmaceutical Sciences. – 2020. – Access mode: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000418358>. – Access date: 01.06.2021.

28. Алиева, Э. И. Современные аспекты лечения неспецифического язвенного колита у детей [Электронный ресурс] / Э. И. Алиева // Лечащий врач: медицин. науч.-практич. портал. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2002/09/4529627>. – Дата доступа: 20.05.2021.

29. Месакол 400 (таблетки) [Электронный ресурс]: инструкция (информация для специалиста) по медицинскому применению препарата. – 2021. – Режим доступа: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_04_2349_s.pdf. – Дата доступа: 01.06.2021.

30. Прейскурант на услуги по аптечному изготовлению и фасовке лекарственных средств: прил. 1 к приказу РУП «БЕЛ-ФАРМАЦИЯ», 15 апр. 2019 г., № 282. – Режим доступа: <https://pharma.by/media/files/Yslygi/PublicService1.PDF>. – Дата доступа: 01.06.2021.

31. Об учете лекарственных средств в хозрасчетных аптеках [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 3 апр. 1992 г., № 61. – Режим доступа: <http://pravo.levonevsky.org/bazaby11/republic63/text437.htm>. – Дата доступа: 01.06.2021.

REFERENCES

- Dolgushina AI, Khusainova GM, Vasilenko AG, Kononets VA. Prevalence of inflammatory bowel diseases in the Chelyabinsk region [Elektronnyi resurs]. *Al'm klinich meditsiny*. 2019;47(6). *Rezhim dostupa*: <https://www.almclinmed.ru/jour/article/view/1182>. *Data dostupa*: 20.05.2021. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-066. (In Russ.)
- Gubonina IV, Grinevich VB, Tkachenko EI, Volga NB, Sharap OS, Poluektov MV i dr. Clinical and Epidemiological Characteristics and Outcomes of Inflammatory Bowel Diseases in a Cohort of Patients from the North-West Region Based on the Data of Eight-Year Observation. *Ekspert i klinich gastroenterologiya*. 2019;(12):24 – 33. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-24-33. (In Russ.)
- Kornienko EA, Krupina AN, Gabruskaia TV, Kalinina NM. Very early onset inflammatory bowel disease. *Al'm klinich meditsiny*. 2016;44(6):719 – 33. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733. (In Russ.)
- Immune response in inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis) [Elektronnyi resurs]. 2018. *Rezhim dostupa*: <https://medach.pro/post/1477>. *Data dostupa*: 20.05.2021. (In Russ.)
- Inflammatory bowel disease [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa*: <https://www.biocodex-microbiotainstitute.com/ru/pischevaritel'naya-sistema/vospalitelnye-zabolevaniya-kishechnika>. *Data dostupa*: 20.05.2021. (In Russ.)
- Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the digestive system" [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 1 iyunia 2017 g № 54. *Rezhim dostupa*: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf. *Data dostupa*: 20.05.2021. (In Russ.)
- Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni. State Register of Medicines of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa*: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv. *Data dostupa*: 01.06.2021. (In Russ.)
- Medical portal 103.by [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa*: <https://apteka.103.by/>. *Data dostupa*: 01.06.2021. (In Russ.)
- Tablet.by [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa*: <https://tabletki.by/>. *Data dostupa*: 01.06.2021. (In Russ.)
- Iagudina RI, Kulikov AIu, Serpik VG. Pharmacoeconomics: ucheb posobie. Rostov n/D, RF: Feniks; 2017. 237 s. (In Russ.)
- Tsimbalova EG, Potapov AS, Shcherbakov PL. Scheme of drug therapy for ulcerative colitis in children [Elektronnyi resurs]. *Lechashchii vrach: meditsin nauch-praktich portal*. *Rezhim dostupa*: <https://www.lvrach.ru/2003/06/4530428>. *Data dostupa*: 20.05.2021. (In Russ.)
- Shifrin OS. Treatment of mild to moderate ulcerative colitis [Elektronnyi resurs]. *Internist: nats o-vo usovershenstvovaniia vrachei im S. P. Botkina*. *Rezhim dostupa*: <https://internist.ru/publications/detail/lechenie-yazvennogo-kolita-legkoy-i-sredney-stepeni-tyazhesti/>. *Data dostupa*: 20.05.2021. (In Russ.)
- Mesalazine [Electronic resource]. DrugBank Online. Access mode: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00244>. Access date: 01.06.2021
- Ye B, Langenberg DR. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015 Nov 6;6(4):137-44. doi: 10.4292/wjgpt.v6.i4.137
- Compounded Treatments for Ulcerative Colitis [Electronic resource]. Woodland Hills Compounding Pharmacy. 2019. Access mode: <https://www.woodlandhillsparmacy.com/ulcerative-colitis-compounded/>. Access date: 01.06.2021
- Belousova EA, Nikitina NV, Tsodikova OM. Treatment of mild to moderate ulcerative colitis. *Farmateka*. 2013;(2). *Rezhim dostupa*: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8718>. *Data dostupa*: 20.05.2021. (In Russ.)
- Kharitonov AG. Mesalazines [Elektronnyi resurs]. *Ekspert klinika*. 2021. *Rezhim dostupa*: <https://expert-clinica.ru/blog/mesalaziny>. *Data dostupa*: 20.06.2021. (In Russ.)
- Como GF, Lattuada F, Ferro L, inventors. Stableaqueous suspensions of mesalazine. United States Patent US 5,731,302. 1998 Mar 24
- Howell HR. Ulcerative Colitis: Achieving and Maintaining Remission. *US Pharm*. 2008;33(12):30-7
- IBD in the light of new Russian clinical guidelines. 43rd Scientific Session of TsNIIG "From Traditions to Innovations". Satellite Symposium of the NovaMedica Company [Elektronnyi resurs]. *Umedp: meditsin portal dlia vrachei*. *Rezhim dostupa*: https://umedp.ru/articles/vzk_v_sвете_novykh_rossiyskikh_klinicheskikh_rekomendatsiy_43ya_nauchnaya_sessiya_tsniig_ot_traditsi.html. *Data dostupa*: 20.05.2021. (In Russ.)

21. On issues of free and preferential provision of medicines and dressings [Elektronnyi resurs]: postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus' 30 noiab 2007 g № 1650 s izm i dop postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus' 8 okt 2020 g № 587. ETALON-ONLINE. Rezhim dostupa: <https://etalonline.by/document/?regnum=C20701650>. Data dostupa: 20.05.2021. (In Russ.)

22. On establishing a list of essential medicines [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 16 iulia 2007 g № 65 s izm i dop postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 18 noiab 2020 g № 106. V: Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-Info. Minsk, RB; 2021. (In Russ.)

23. Salofalk (rectal suspension) [Elektronnyi resurs]: instruktsiia (informatsiia dlia spetsialista) po meditsinskomu primeneniui preparata. Rezhim dostupa: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9773_95_2000_05_08_11_15_16_18_19_s.pdf. Data dostupa: 01.06.2021. (In Russ.)

24. Salofalk (rectal suppositories) [Elektronnyi resurs]: instruktsiia (informatsiia dlia spetsialista) po meditsinskomu primeneniui preparata. Rezhim dostupa: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9772_95_2000_05_08_11_15_16_19_s.pdf. Data dostupa: 01.06.2021. (In Russ.)

25. Mesalaprine (suppositories) [Elektronnyi resurs]: instruktsiia (informatsiia dlia spetsialista) po meditsinskomu primeneniui preparata. Rezhim dostupa: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/18_04_2819_s.pdf. Data dostupa: 01.06.2021. (In Russ.)

26. Mesalazole (suppositories) [Elektronnyi resurs]: instruktsiia (informatsiia dlia spetsialista) po meditsinskomu primeneniui preparata. Rezhim dostupa: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/7656_06_11_16_s.pdf. Data dostupa: 01.06.2021. (In Russ.)

27. Silva MRM, Dysars LP, Santos EP, Junior ER. Preparation of extemporaneous oral liquid in the hospital pharmacy [Electronic resource]. Braz J Pharm Sci. 2020. doi: 10.1590/s2175-97902019000418358. Access date: 01.06.2021

28. Alieva EI. Modern aspects of the treatment of ulcerative colitis in children [Elektronnyi resurs]. Lechashchii vrach: meditsin nauch-praktich portal. Rezhim dostupa: <https://www.lvrach.ru/2002/09/4529627>. Data dostupa: 20.05.2021. (In Russ.)

29. Mesacol 400 (tablets) [Elektronnyi resurs]: instruktsiia (informatsiia dlia spetsialista) po meditsinskomu primeneniui preparata. Rezhim dostupa: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_04_2349_s.pdf. Data dostupa: 01.06.2021. (In Russ.)

30. Price list for services for pharmaceutical production and packaging of medicines: pril 1 k prikazu RUP «Belfarmatsiia» 15 apr 2019 g № 282. Rezhim dostupa: <https://pharma.by/media/files/Yslygi/PublicService1.PDF>. Data dostupa: 01.06.2021. (In Russ.)

31. On the registration of medicines in self-supporting pharmacies [Elektronnyi resurs]: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 3 apr 1992 g № 61. Rezhim dostupa: <http://pravo.levonevsky.org/bazaby11/republic63/text437.htm>. Data dostupa: 01.06.2021. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра фармацевтической технологии,

e-mail: tarasovaelena82@mail.ru,

Тарасова Е. Н.

Поступила 14.09.2021 г.

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

УДК 631.425

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.32>

Г. Н. Бузук

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРОФНОСТИ ПОЧВ ЭЛЕКТРОФИЗИЧЕСКИМ МЕТОДОМ. СООБЩЕНИЕ 1. УСТРОЙСТВО И ЛАБОРАТОРНАЯ МЕТОДИКА

г. Витебск, Республика Беларусь

Целью настоящей работы была разработка устройства и методики определения трофности почвы с помощью электрофизического метода, в основе которого лежит измерение удельного электрического сопротивления (УЭС) почвы. В предложенном устройстве в качестве датчика используется установка F. Wenner. Устройство имеет модульную конструкцию и включает модуль повышения напряжения, ШИМ-генератор прямоугольных импульсов, инвертор прямоугольных сигналов и H-мост, который осуществляет переключение полярности питания с целью предотвращения поляризации электродов. Определены метрологические характеристики измерения удельного сопротивления, а также влияние глубины погружения электродов в исследуемый субстрат. Установлено его существенное влияние и нелинейный характер, который хорошо аппроксимировался степенной функцией. Предложены простейшие уравнения для приведения измеренных значений УЭС к определенному заглублению электродов в исследуемый объект. Методика может использоваться для оценки трофности почв в местах произрастания лекарственных растений.

Ключевые слова: геофизические методы, электрофизика почв, установка Wenner.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на то что понятие трофности почв не имеет четкого определения и часто воспринимается как синоним понятий «богатство среды», «общая обеспеченность элементами питания», оно широко используется в экологических и геоботанических исследованиях [1].

Трофность почв по своей природе является комплексным фактором, который определяется содержанием в почве жизненно необходимых для роста и развития растений элементов минерального питания и их биодоступностью. Биодоступность элементов, в свою очередь, зависит от кислотности почв, их гранулометрического состава, ионообменной способности, содержания органического вещества (гумуса), влажности и т.д.

Отдельным, но мало изученным вопросом является роль трофности почвы для синтеза и накопления в продуцирующих их растениях вторичных метаболитов, в том числе фенольных соединений, алкалоидов, терпеноидов и др., содержа-

нием которых определяется фармакологическая, соответственно, лекарственная ценность растений. Проведенные нами исследования на примере чистотела большого (*Chelidonium majus* L.) позволили выявить тесную связь между накоплением основного алкалоида коптизина и трофностью почвы, которую определяли с помощью экологических шкал [2]. Однако использование экологических шкал требует хорошего знания флоры, поскольку основывается на анализе геоботанических описаний местообитаний растений. В связи с этим актуальным является разработка экспрессного неdestructивного инструментального способа оценки трофности почвы, пригодного для использования в фармакогнозии.

Оценка трофности почв методами инструментального анализа возможна, однако связана со значительными временными и материальными затратами и трудоемкостью.

В связи с этим достаточно актуальным является поиск экспрессных способов и методов оценки трофности почв. Одним

из таких экспрессных и неструктивных методов является оценка трофности почв по электропроводности (ЕС) или удельному электросопротивлению почвы (ER или УЭС). Электропроводность (ЕС) или обратно пропорциональная ей величина – электрическое сопротивление (ER) – постоянные характеристики вещества: $ЕС = 1 / ER$. Так как эти параметры связаны друг с другом, то не имеет особого значения, что измеряется – электропроводность или сопротивление [3, 4].

На измеряемые электропроводность или удельное сопротивление почвы значительное влияние оказывают температура и влажность. Значения температуры и влажности могут заметно изменяться в течение дней или даже часов.

На измеряемые электропроводность или удельное сопротивление почвы влияет уровень питательных веществ в ней и ее засоленность. Данные параметры могут изменяться как незначительно за длительный период времени, так и быстро при проведении ирригации почвы или в случае внесения удобрений. Другие свойства почвы, влияющие на электропроводность, изменяются намного медленнее, и к этой категории относятся такие свойства, как кислотность, гранулометрический состав, содержание органического вещества, емкость катионного обмена, специфика поверхности и т.д. [5].

Для нивелирования влияния влажности измерение электропроводности или удельного сопротивления почв проводят при достаточно высокой влажности, близкой к полной полевой влагоемкости (диапазоне капиллярного увлажнения). В поле такие условия обычно обеспечиваются гумидностью климата (преобладанием осадков над испарением) и сезоном года (весна, начало лета). Влияние температуры корректируется температурным коэффициентом [6–9].

В результате электропроводность почвы тесным образом зависит от таких свойств почвы, как гранулометрический состав (содержание песка и глины), емкость катионного обмена, содержание общего углерода и элементов минерального питания, определяющих в конечном итоге трофность почвы [10–12].

Важнейший момент в оценке электрических параметров почвы состоит в том, что он характеризует почвы в реальной об-

становке. Большинство же методов почвоведения основано на анализе отобранных и высушенных образцов, что существенно меняет оценку особенностей почв и их свойств [12].

В конечном счете было показано, что электрическое сопротивление почв связано с урожайностью и другими показателями развития растений в той степени, в которой лимитирующим фактором для них являются свойства почвы [13–15].

Целью настоящей работы является создание устройства, пригодного для определения электросопротивления почвы в лабораторных и полевых условиях, а также обоснование методики его применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для измерения электрического сопротивления использовали 4-электродную симметричную установку AMNB (рисунок 1) или установку F. Wenner [3, 4].

Для лабораторных опытов применяли установку с расстоянием между электродами 25 мм [16]. Длина электродов в установке составляла 90 мм, диаметр – 2 мм.

На электроды АВ установки подается напряжение питания, и в этой же цепи измеряется ток. На MN измеряют падение напряжения. Сопротивление рассчитывают по специальной формуле:

$$ER = k \cdot (U/I), \quad (1)$$

$$k = \pi \cdot (AM \cdot AN) / MN = 2 \cdot \pi \cdot MN = 2 \cdot \pi \cdot a, \quad (2)$$

где U – падение напряжения на электродах MN, mV;

I – сила тока, mA;

k – геометрический коэффициент установки;

π – 3,1415,

a – расстояние между электродами, мм.

Область исследования лежит между электродами АВ и определяется расстоянием (расстоянием между электродами А и В); ее глубинность в среднем составляет $0,52 \cdot a$.

В качестве источника питания использовали литий-ионный аккумулятор емкостью 10000 мАч. Регуляцию напряжения на токовых электродах АВ осуществляли с помощью DC-DC повышающего преобразователя XL 6009 или XL 4015, обе-

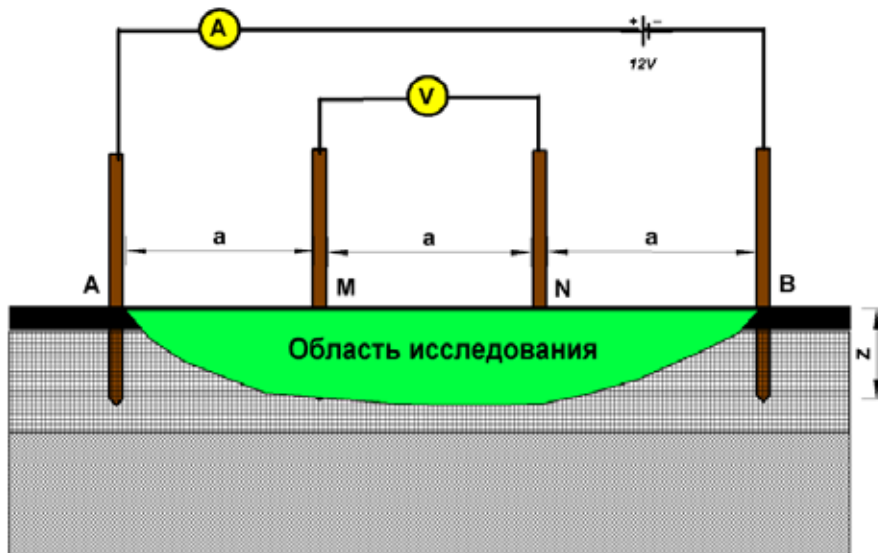


Рисунок 1. – Схема установки для определения удельного электрического сопротивления (УЭС) почвы

спечивающего регуляцию напряжения в пределах 5–45 вольт. Для снижения влияния поляризации электродов на результаты измерения сменяли полярность питания установки с частотой 20 Гц [17]. Для этой цели использовали схему, состоящую из генератора широтно-импульсной модуляции (ШИМ-генератора) прямоугольных импульсов (диапазон 1 Гц–150 кГц), инвертора сигнала на микросхеме SN74НС04N и Н-моста (L298N). Н-мост обеспечивал переключение полярности питания, поступающего с DC-DC преобразователя на токовые электроды АВ, с частотой, задаваемой ШИМ-генератором – 20 Гц. Скважность импульсов составляла 50% (длительность пика и интервал между ними равны). Для измерения силы тока и падения напряжения использовали два мультиметра ZT302 с функцией True RMS (истинное среднеквадратичное значение) и возможностью «замораживания (hold)» показаний. Измерить силу тока и падение напряжения простейшим мультиметром не представляется возможным.

В связи с высокой гетерогенностью образцов почвы для отработки методики использовали водный экстракт дерново-подзолистой почвы в соотношении 1:10 после отстаивания в течение 3–4 суток, а также почву, насыщенную водой до пол-

ного капиллярного увлажнения. Для этого к образцу сырой почвы при перемешивании постепенно добавляли воду до получения пасты, которую выдерживали в течение часа для самоуплотнения перед проведением измерений.

Для проведения измерений с различной степенью погружения электродов в исследуемый образец (экстракт или почву) установку (рисунок 1) закрепляли на штативе с зубчатым регулятором и линейкой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения метрологических параметров измерений, получаемых на собранной нами установке, было проведено 17 параллельных определений УЭС в водном экстракте дерново-подзолистой почвы. Данные подвергали статистической обработке. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Для оценки влияния глубины погружения электродов установки в экстракт или почву первоначально были проведены опыты с водным экстрактом из почвы как наиболее гомогенным объектом. Полученные данные представлены на рисунках 2–3.

Из представленных на рисунке 2 результатов видно, что сила тока увеличи-

Таблица 1. – Метрологическая характеристика измерений УЭС на установке

n	Min	Max	Mean	Std	CV	Sx%	Median
17	16,67	17,34	16,92	0,223	1,31	0,31	16,88

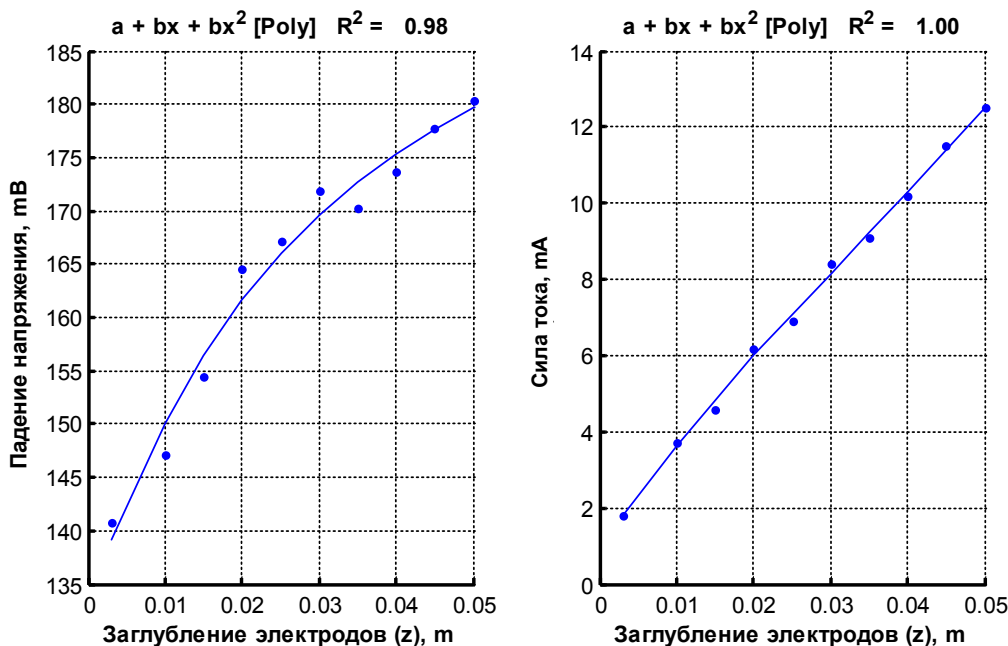


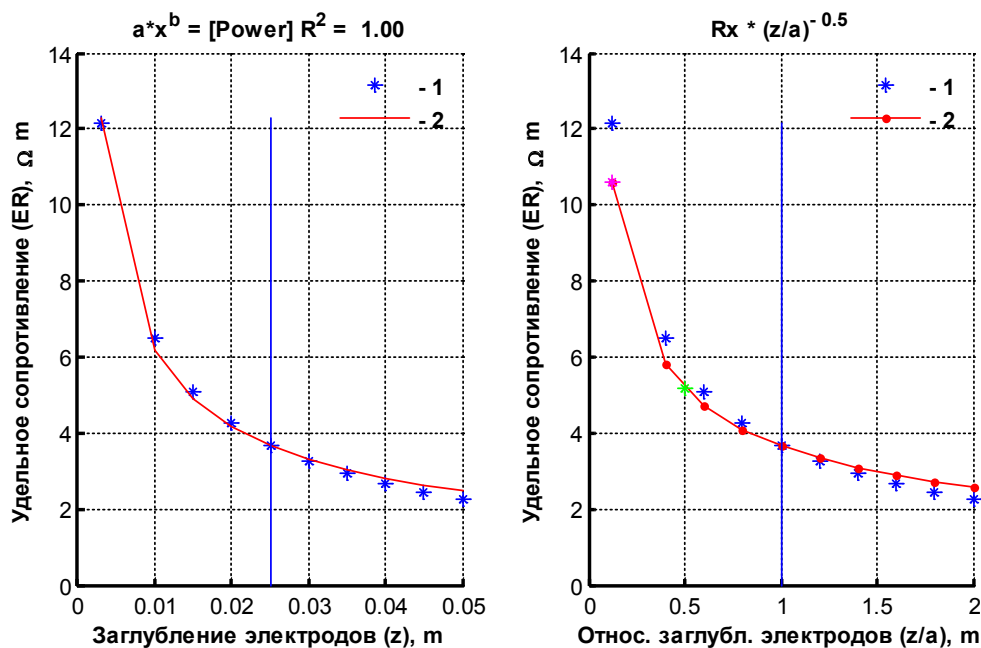
Рисунок 2. – Изменение силы тока и величины падения напряжения по мере погружения электродов в водный экстракт почвы

вается пропорционально (линейно) степени погружения электрода в экстракт, фактически пропорциональна площади электрода, в то время как аналогичная зависимость для падения напряжения носит нелинейный характер.

Рассчитанные значения УЭС представлены на рисунке 3. Как можно видеть из представленных данных, с увеличением

погружения электродов в экстракт почвы УЭС нелинейно уменьшается. Зависимость хорошо аппроксимируется степенной функцией с коэффициентом детерминации, близким к 1, что указывает на практически функциональную связь.

Таким образом, глубина погружения электродов оказывает существенное влияние на величины УЭС. Из рисунка 3 мож-



Обозначения: 1 – экспериментальные данные; 2 – аппроксимация
Рисунок 3. – Зависимость УЭС от глубины погружения электродов в экстракт почвы

но видеть, что погружение электродов на глубину, равную межэлектродному расстоянию (обозначено вертикальной линией), ведет к снижению УЭС почти в три раза.

Далее нами были рассчитаны зависимости УЭС от относительной (по отношению к межэлектродному расстоянию – z/a) глубины погружения электродов в экстракт почвы. Зависимость оказалась практически идентичной первому случаю. Нами найдено уравнение, позволяющее рассчитать УЭС для различных глубин:

$$ER = R_x \cdot (z/a)^{-0.5}, \quad (3)$$

где R_x – наблюдаемое значение УЭС при погружении электрода в исследуемую среду на глубину z при межэлектродном расстоянии a .

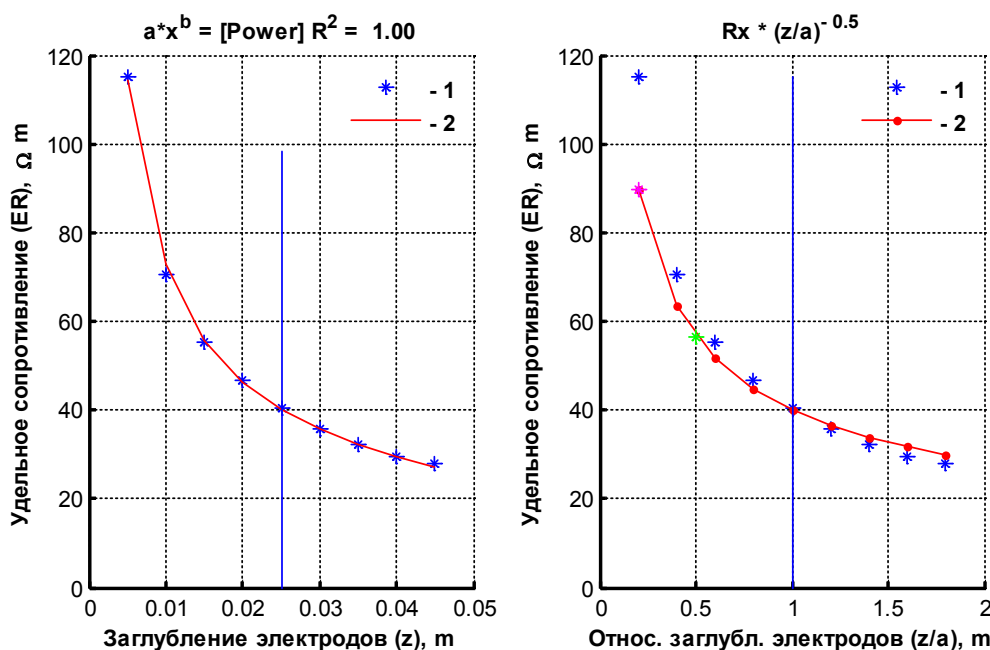
Предложенное уравнение позволяет привести значения УЭС к определенной глубине погружения электрода в исследуемый объект, что может быть важным при проведении сравнительных исследований. Для получения воспроизводимых и сопоставимых результатов нужно строго контролировать заглубление электродов. В противном случае высокая вариабельность, обусловленная влиянием степени заглубления электродов, может привести

к значительному «огрублению» полученных данных и не выявлению связей и достоверных различий там, где они на самом деле имеются.

Далее работа была продолжена с более гетерогенной, по сравнению с экстрактом почвы, средой, представляющей собой насыщенную до капиллярного увлажнения почву.

Полученные данные представлены на рисунке 4. Как и в случае с экстрактом почвы, зависимости силы тока и падения напряжения от заглубления электродов были практически идентичны таковым для экстракта почвы. Очень похожими оказались и зависимости УЭС от заглубления электродов в почву – аппроксимация степенной функцией и уравнением (3), позволяющим рассчитать УЭС для практически любых значений заглубления электродов в почву.

Применяемые до сих пор электроды были без изоляции и контактировали с экстрактом или почвой на величину погруженной части. Вместе с тем представляло интерес, как поведут себя изучаемые параметры при частичной изоляции электродов от экстракта или почвы. Для решения этой задачи электроды на всем протяжении изолировали с помощью термоусадочного пластика, оставляя для контакта обнаженными 3 мм кончиков электродов.



Обозначения те же, что на рисунке 3

Рисунок 4. – Зависимость УЭС от глубины погружения электродов в почву

Данные, полученные в опытах с экстрактом почвы и насыщенной водой почвой, представлены на рисунках 5–7. Как видно из данных, представленных на рисунке 5, зависимости силы тока и падения напряжения от степени заглубления частично изолированных электродов ведут себя противоположным образом по сравне-

нию с неизолрованными электродами (рисунок 2). В частности, наблюдается близкое к линейному падение напряжения, в то время как сила тока увеличивается нелинейно.

Однако рассчитанные значения УЭС, как и в предыдущем случае, хорошо аппроксимируются нелинейной степенной функцией (рисунки 6–7). Кроме того, удалось найти

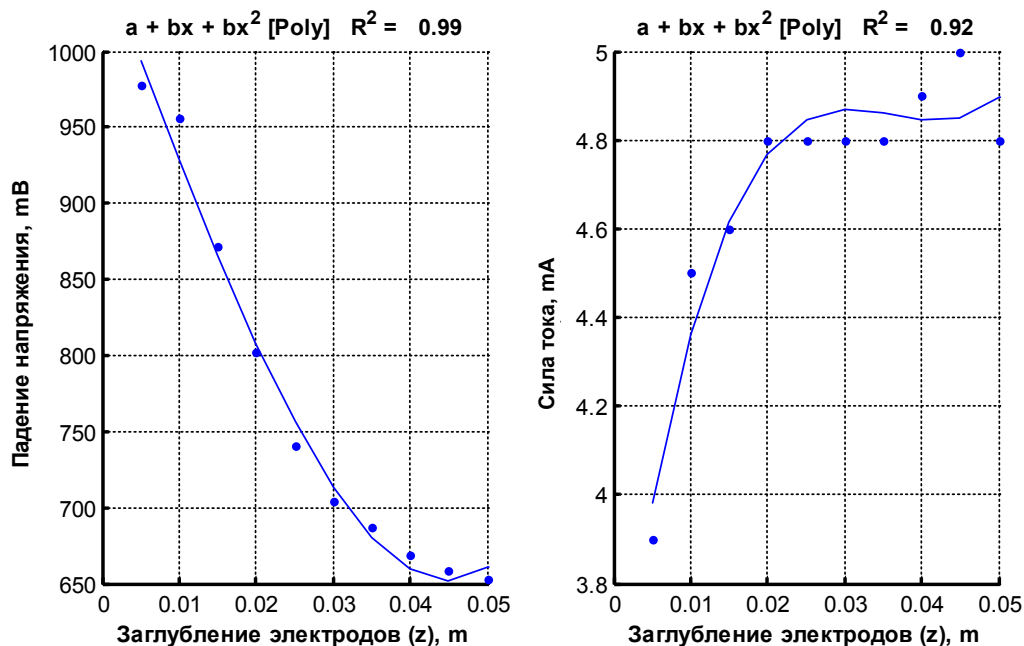
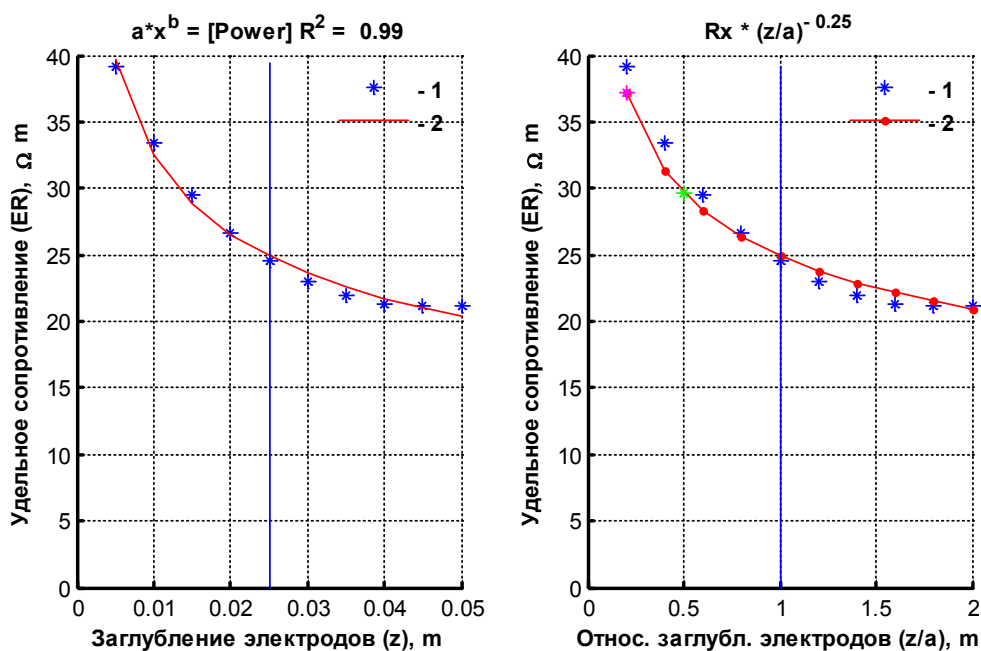


Рисунок 5. – Изменение силы тока и величины падения напряжения по мере погружения частично изолированных электродов в водный экстракт почвы



Обозначения те же, что на рисунке 3

Рисунок 6. – Зависимость УЭС от глубины погружения частично изолированных электродов в экстракт почвы

уравнение, позволяющее рассчитать УЭС для различных глубин при использовании частично изолированных электродов:

$$ER = R_x \cdot (z/a)^{-0,25}, \quad (4)$$

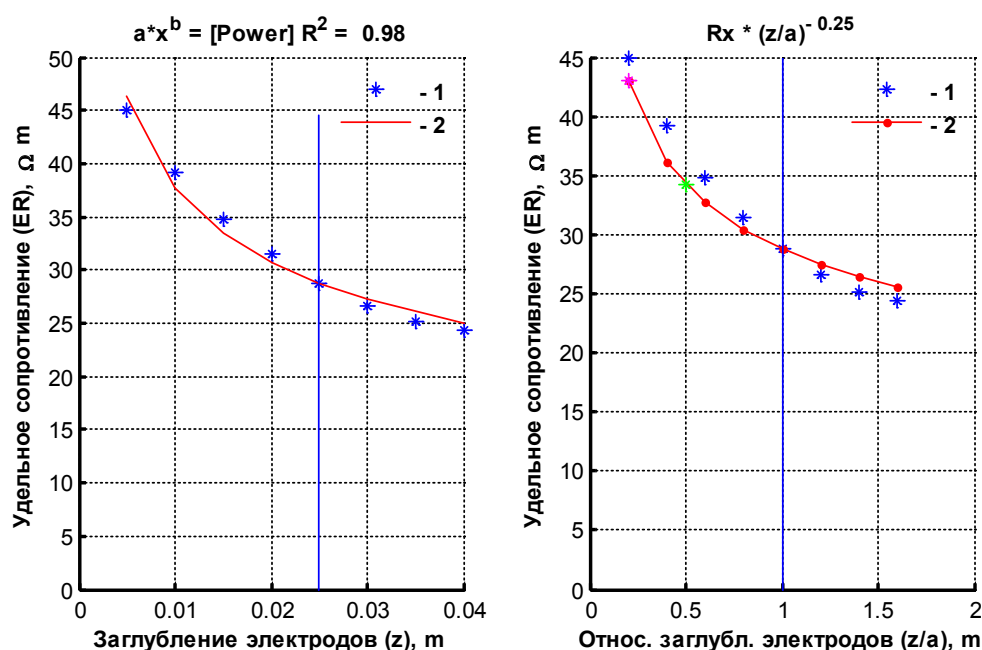
где R_x – найденное значение УЭС при погружении электрода в исследуемую среду на глубину z при межэлектродном расстоянии a .

Разница состояла лишь в степени: -0,5 для неизолированных электродов и -0,25 для частично изолированных.

Таким образом, учет степени заглубления электродов при определении удельно-

го электрического сопротивления почвы является важным в плане снижения вариабельности получаемых результатов. В литературе же по этому поводу существуют весьма расплывчатые рекомендации – от 2–3 см или до 0,1 межэлектродного расстояния a [17–20]. Иногда вообще степень заглубления электродов в почву игнорируется, а внимание концентрируется на величине разносов (расстоянии между электродами) и глубинности метода [3, 20], который определяется величиной разноса электродов.

Разработанная методика может в дальнейшем использоваться для прогнозирования накопления вторичных метаболитов в лекарственном растительном сырье.



Обозначения те же, что на рисунке 3.

Рисунок 7. – Зависимость УЭС от глубины погружения частично изолированных электродов в почву

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований создана портативная, пригодная для работы как в лабораторных, так и полевых условиях установка, позволяющая определять УЭС и, соответственно, трофность почвы. На модельных объектах, в качестве которых использовали водный экстракт почвы и почву, насыщенную водой до полного капиллярного увлажнения, установлено сильное влияние степени заглубления электродов на получаемые значения УЭС. Зависимость УЭС от степени заглубления электродов хорошо аппрок-

симируется степенной функцией. На основании связи относительного заглубления электродов и УЭС предложены простейшие уравнения для вычисления значений УЭС для заданных заглублений электродов. Выявлено сильное влияние частичной изоляции электродов на определение УЭС. Все вышеизложенное следует учитывать при проведении исследований с использованием удельного электрического сопротивления почв в качестве суррогатного показателя ее трофности. Методика может использоваться для оценки свойств почвы в местах произрастания лекарственных растений.

SUMMARY

G. N. Buzuk

DETERMINATION OF SOIL TROPICITY BY ELECTROPHYSICAL METHOD. MESSAGE 1. DEVICE AND LABORATORY TECHNIQUE

The purpose of this work was to develop a device and technique for determining the soil trophicity using the electrophysical method based on the measurement of the soil specific resistivity (SR). In the proposed device the F. Wenner installation is used as a sensor. The device has a modular design and includes a voltage boosting module, a PWM generator of rectangular pulses, a rectangular signal inverter and an H-bridge that switches the polarity of the power supply in order to prevent polarization of the electrodes. The metrological characteristics of the specific resistivity measurement as well as the influence of the electrodes immersion depth in the substrate studied are determined. Its significant influence and nonlinear character which was well approximated by the power function were established. The simplest equations for bringing the measured values of the RS to a certain depth of the electrodes in the object studied are proposed.

Keywords: geophysical methods, soil electrophysics, Wenner installation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветов, Н. А. Понятие трофности в связи с антропогенной эвтрофикацией верховых болот Ханты-Мансийского Приобья / Н. А. Аветов, Е. А. Шишконокова // Бюл. Почвенного ин-та им. В. В. Докучаева. – 2013. – № 71. – С. 36–51.

2. Погоцкая, А. А. Морфометрия *Chelidonium majus* L.: взаимосвязь размеров, формы листа и содержания алкалоидов и фенольных соединений / А. А. Погоцкая, Г. Н. Бузук, О. В. Созинов // Вестн. фармации. – 2010. – № 3. – С. 26–39.

3. Поздняков, А. И. Электрофизика почв / А. И. Поздняков, А. Д. Позднякова. Москва–Дмитров: [б. и.], 2004. – 48 с.

4. Поздняков, А. И. Полевая электрофизика почв / А. И. Поздняков. – Москва: Наука / Интерпериодика, 2001. – 430 с.

5. Рязанцев, П. А. Использование электро-разведочных методов для картирования почвенных неоднородностей / П. А. Рязанцев, О. Н. Бахмет // Почвоведение. – 2020. – № 5. – С. 535–546.

6. Comparing temperature correction mod-

els for soil electrical conductivity measurement / R. Ma [et al.] // Precision Agriculture. – 2011. – Vol. 12, N 1. – P. 55–66.

7. The temperature correction for the electrical resistivity measurements in undisturbed soil samples: Analysis of the existing conversion models and proposal of a new model / A. Besson [et al.] // Soil Science. – 2008. – Vol. 173, N 10. – С. 707–720.

8. Friedman, S. P. Soil properties influencing apparent electrical conductivity: a review / S. P. Friedman // Computers and electronics in agriculture. – 2005. – Vol. 46, N 1/3. – P. 45–70.

9. Corwin, D. L. Past, present, and future trends of soil electrical conductivity measurement using geophysical methods / D. L. Corwin // Handbook of Agricultural Geophysics / editors: B. J. Allred, J. J. Daniels, M. R. Ehsani. – New York: CRC Press, 2008. – P. 17–44.

10. Поздняков, А. И. Электрофизический подход к оценке некоторых элементов окультуренности и плодородия легких почв гумидной зоны / А. И. Поздняков, П. И. Елисеев, Л. А. Поздняков // Почвоведение. – 2015. – № 7. – С. 832–842.

11. Поздняков, А. И. Электрические параметры почв и почвообразование / А. И. Поздняков // Почвоведение. – 2008. – № 10. – С. 1188–1197.

12. Поздняков, А. И. Электрическое сопротивление как возможный показатель окультуренности пахотных супесчаных почв гумидной зоны / А. И. Поздняков, П. И. Елисеев, А. В. Русаков // Вестн. Москов. ун-та. Сер. 17. Почвоведение. – 2012. – № 2. – С. 54–60.

13. Singh, G. Spatial relation of apparent soil electrical conductivity with crop yields and soil properties at different topographic positions in a small agricultural watershed / G. Singh, K. W. J. Williard, J. E. Schoonover // Agronomy. – 2016. – Vol. 6, N 4. – P. 57.

14. Quantifying the effects of soil variability on crop growth using apparent soil electrical conductivity measurements / A. Stadler [et al.] // Europ. j. of agronomy. – 2015. – Vol. 64. – P. 8–20.

15. Differentiating soil types using electromagnetic conductivity and crop yield maps / C. M. Anderson-Cook [et al.] // Soil Science Soc. of America J. – 2002. – Vol. 66, N 5. – P. 1562–1570.

16. Поздняков, А. И. Электрофизические методы исследования почв (методическое пособие для практики по физике почв) / А. И. Поздняков. – Москва: Московский гос. ун-т. – 2009. – 38 с.

17. IEEE Guide for measuring earth resistivity, ground impedance, and earth surface potentials of a grounding system: standard 81-2012 / Institute of Electrical and Electronics Engineers. 2012. doi: 10.1109/IEEESTD.2012.6392181

18. Unde, M. Soil Resistivity Measurement

and Interpretation Technique / M. Unde, V. Tathe // Intern. J. of Engineering Research and Applications. – 2020. – Vol. 10, Iss. 5. – P. 25–30.

19. Faleiro, E. Improved measurements of the apparent resistivity for small depths in Vertical Electrical Soundings / E. Faleiro, G. Asensio, J. Moreno // J. of Appl. Geophysics. – 2016. – Vol. 131. – P. 117–122.

20. Зубкова, Т. А. Электрическое сопротивление структурных элементов биогеоценозов / Т. А. Зубкова, Н. А. Мартынова, В. М. Белоусов // Изв. Иркутского гос. ун-та. Сер.: Науки о Земле. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 82–89.

REFERENCES

1. Avetov NA, Shishkonakova EA. The concept of trophicity in connection with anthropogenic eutrophication of raised bogs in the Khanty-Mansiysk Ob region. *Biul Pochvennogo in-ta im VV Dokuchaeva*. 2013;(71):36 – 51. (In Russ.)

2. Pogotskaia AA, Buzuk GN, Sozinov OV. Morphometry of *Chelidonium majus* L.: relationship between leaf size, shape and content of alkaloids and phenolic compounds. *Vestn farmatsii*. 2010;(3):26-39. (In Russ.)

3. Pozdniakov AI, Pozdniakova AD. Electrophysics of soils. Moskva–Dmitrov, RF; 2004. 48 s. (In Russ.)

4. Pozdniakov AI. Field electrophysics of soils. Moskva, RF: Nauka/Interperiodika; 2001. 430 s. (In Russ.)

5. Riazantsev PA, Bakhmet ON. The use of electrical exploration methods for mapping soil heterogeneities. *Pochvovedenie*. 2020;(5):53-46. doi: 10.31857/S0032180X20050123. (In Russ.)

6. Ma R, McBratney A, Whelan B, Minasny B, Short M. Comparing temperature correction models for soil electrical conductivity measurement. *Precis Agric*. 2011;12(1):55-66. doi: 10.1007/s11119-009-9156-7

7. Besson A, Cousin I, Dorigny A, Dabas M, King D. The temperature correction for the electrical resistivity measurements in undisturbed soil samples: Analysis of the existing conversion models and proposal of a new model. *Soil Sci*. 2008;173(10):707-20. doi: 10.1097/SS.0b013e318189397f

8. Friedman SP. Soil properties influencing apparent electrical conductivity: a review. *Comput electron agric*. 2005;46(1/3):45-70. doi: 10.1016/j.compag.2004.11.001

9. Corwin DL. Past, present, and future trends of soil electrical conductivity measurement using geophysical methods. In: Allred BJ, Daniels JJ, Ehsani MR, editors. *Handbook of Agricultural Geophysics*. New York, USA: CRC Press; 2008. p. 17- 44

10. Pozdniakov AI, Eliseev PI, Pozdniakov

LA. Electrophysical approach to the assessment of some elements of cultivation and fertility of light soils in the humid zone. *Pochvovedenie*. 2015;(7):832-42. doi: 10.7868/S0032180X15050068. (In Russ.)

11. Pozdniakov AI. Electrical parameters of soils and soil formation. *Pochvovedenie*. 2008;(10):1188-97. (In Russ.)

12. Pozdniakov AI, Eliseev PI, Rusakov AV. Electrical resistance as a possible indicator of the cultivation of arable sandy loam soils in the humid zone. *Vestn Moskov un-ta Ser 17 Pochvovedenie*. 2012;(2):54-60. (In Russ.)

13. Singh G, Williard KWJ, Schoonover JE. Spatial relation of apparent soil electrical conductivity with crop yields and soil properties at different topographic positions in a small agricultural watershed. *Agronomy*. 2016;6(4):57. doi: 10.3390/agronomy6040057

14. Stadler A, Rudolph S, Kupisch M, Langensiepen M, Kruk J, Ewert F. Quantifying the effects of soil variability on crop growth using apparent soil electrical conductivity measurements. *Eur J Agron*. 2015;64:8-20. doi: 10.1016/j.eja.2014.12.004

15. Anderson-Cook CM, Alley MM, Roygard JKF, Khosla R, Noble RB, Doolittle JA. Differentiating soil types using electromagnetic conductivity and crop yield maps. *Soil Sci Soc Am J*. 2002;66(5):1562-70. doi: 10.2136/sssaj2002.1562

16. Pozdniakov AI. Electrophysical methods of soil research (methodological guide for practice in soil physics). Moskva, RF: Moskovskii gos un-t; 2009. 38 s. (In Russ.)

17. Institute of Electrical and Electronics Engineers. Standard 81-2012 - IEEE Guide for measuring earth resistivity, ground impedance, and earth surface potentials of a grounding system. 2012. doi: 10.1109/IEEESTD.2012.6392181

18. Unde M, Tathe V. Soil Resistivity Measurement and Interpretation Technique. *Int J Eng Res Appl*. 2020;10(5):25-30

19. Faleiro E, Asensio G, Moreno J. Improved measurements of the apparent resistivity for small depths in Vertical Electrical Soundings. *J Appl Geophy*. 2016;131:117-22. doi: 10.1016/j.jappgeo.2016.05.016

20. Zubkova TA, Martynova NA, Belousov VM. Electrical resistance of structural elements of biogeocenoses. *Izv Irkutskogo gos un-ta Ser Nauki o Zemle*. 2011;4(2):82–9. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

г. Витебск, Республика Беларусь,

тел. +375-29-715-08-38,

e-mail: buzukg@mail.ru,

профессор, доктор фармацевтических наук,

Бузук Г.Н.

Поступила 14.09.2021 г.



Международная практическая конференция

«Единый рынок ЕАЭС. Новые правила регистрации и перерегистрации лекарственных средств»

ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ: 30–31 марта, 2022

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: Москва, Россия (отель Хилтон Ленинградская)

ФОРМАТ: очно и online

ПРИГЛАШЕННЫЕ ДОКЛАДЧИКИ: Евразийская экономическая комиссия, Министерство здравоохранения Российской Федерации, РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Республики Казахстан, Федеральное агентство по лекарственным средствам и изделиям медицинского назначения Бельгии, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республика Беларусь, Boehringer-ingenheim, Novartis, Bayer, Фармакопейный комитет ЕАЭС и многие другие.

Мероприятие пройдет при поддержке и непосредственном участии Евразийской экономической комиссии и Федерального агентства по лекарственным средствам и изделиям медицинского назначения Бельгии.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

- Основные изменения в правилах регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в ЕАЭС
 - Работа с мастер-файлом плазмы и вакцинного антигена в Европе: как готовят, куда подают, сроки одобрения, как работать с мастер-файлом после одобрения. Как это работает в РФ
 - Опыт регистрации биотехнологического лекарственного препарата. Отличие в регистрации оригинального препарата и биоаналога
 - Регистрация медицинских изделий. Фундаментальные отличия в процедурах РФ и ЕАЭС. Риски при регистрации лекарственных препаратов совместно с медицинскими изделиями в одной упаковке
 - Опыт регистрации гибридных лекарственных препаратов. Требования к проведению КИ, БЭ
 - Состав досье на оригинальный препарат и дженерик
 - Специальные процедуры регистрации в ЕАЭС (регистрация с установление дополнительных требований, регистрация в исключительных случаях, условная регистрация, ускоренная регистрация)
 - Контроль качества лекарственных препаратов в мировой практике во время регистрации, внесении изменений в досье и пострегистрационный КК ЛП
 - Фармакопея ЕАЭС
 - Частые замечания к рег. досье во время процедур регистрации, приведения в соответствие, внесении изменений
 - Риски обращения лекарственных препаратов после процедуры приведения досье в соответствие
 - Пользовательское тестирование. Замечания экспертов к листку-вкладышу, отчетам
 - Опыт внесения изменений в референтной стране и странах признания. Внесение изменений одновременно с приведением досье в соответствие
 - Процесс регистрации в Европе. Переход от нац. форматов досье к eCTD
 - Опыт регистрации и приведения в странах признания
 - Фармаконадзор в РФ и ЕАЭС. Опыт в ЕС
 - Модуль 3 регистрационного досье, на что обратить внимание, как оформить. Частые запросы экспертов к Модулю 3
 - Формирования электронного регистрационного досье в рамках союзных процедур в референтном государстве и государствах признания
 - Отличия в подаче заявки на GMP инспекцию и в процедуре инспектирования в РФ и ЕАЭС. Особенности и тренды. Практический опыт.

Формат конференции:

- очно и online
- не более 70 участников, для удобной коммуникации
- синхронный перевод (русский, английский)
- каждая презентация 40-45 минут
- возможность задавать вопросы после каждого доклада

Для получения программы конференции, пожалуйста, обращайтесь:

+7 499 6776159, + 357 22 007896
info@bravoforums.com

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.12:615.07(476)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.41>

А. А. Кирилук

АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ АПТЕКАМИ РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена анализу номенклатуры лекарственных препаратов, изготавливаемых в 21 аптеке первой категории самой крупной государственной аптечной сети г. Минска РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ». Аптечное изготовление осуществляется по рецептам врача и требованиям (заявкам) организаций здравоохранения, а также в виде внутриаптечной заготовки и фасовки. Обеспечение населения и организаций здравоохранения лекарственными формами, которые не производятся промышленностью, изготовление лекарственных форм, преимущественно применяемых в педиатрической и гериатрической практике, обеспечение индивидуализированной фармакотерапии – основные задачи аптечного изготовления. За один день фармацевтическими работниками изготавливается от 38 до 174 лекарственных форм. Номенклатура изготавливаемых лекарственных препаратов насчитывает 392 наиболее часто встречаемые прописи, из них 47,2% составов являются уникальными: их изготовление осуществлялось только одной аптекой. Преобладает (42,8%) изготовление сложных по составу многокомпонентных лекарственных форм, которые содержат минимум 4 ингредиента. Поэтому остро стоит вопрос о стабильности лекарственных форм и определении сроков годности (в настоящее время законодательством не установлены сроки годности лекарственных препаратов, изготовленных в условиях аптеки). Проанализирован ассортимент фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Имеются случаи изготовления лекарственных препаратов из препаратов промышленного производства. Установлена потребность почти в 100 наименованиях фармацевтических субстанций. Анализ номенклатуры прописей подтвердил важность развития аптечного изготовления лекарственных препаратов в лекарственном обеспечении населения.

Ключевые слова: аптечное изготовление, аптека первой категории, фармацевтические субстанции, сроки годности, технологические инструкции.

ВВЕДЕНИЕ

В современной литературе преимущественно используется термин «компаундинг» (compounding), что подразумевает под собой изготовление лекарственных препаратов (ЛП) непосредственно в аптеке по рецепту врача для конкретного пациента [1]. Эта форма услуги распространена во многих странах мира, и Республика Беларусь не является исключением. Так, в США, Канаде, некоторых странах Европейского Союза аптечное изготовление фактически является мелкосерийным производством ЛП, что позволяет обеспечивать ими не только пациентов, но и отдельные организации здравоохранения, армию,

пенитенциарную систему [1, 2].

Компаундинг считается эффективным способом повышения приверженности к терапии у пациентов [1].

Под аптечным изготовлением лекарственных средств понимается изготовление ЛП с использованием фармацевтических субстанций, включенных в Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь, а также вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья. В Республике Беларусь ЛП могут изготавливаться в аптеках по рецептам врача либо требованиям (заявкам) организаций здравоохранения или их структурных подразделений. Собственно аптечное изготовление ЛП осуществля-

ется в соответствии с требованиями Надлежащей аптечной практики, а также Государственной фармакопеи Республики Беларусь [3].

Аптечное изготовление ЛП позволяет решить ряд проблемных вопросов в лекарственном обеспечении:

– обеспечение населения и организаций здравоохранения ЛП, которые не производятся промышленностью (ЛП для детской практики, ЛП без добавления стабилизаторов и консервантов);

– изготовление лекарственных форм, применяемых в педиатрической и гериатрической практике, а также в дерматологии;

– обеспечение индивидуализированной фармакотерапии (особенно пациентов с высоким уровнем гиперчувствительности, наличием сопутствующих заболеваний, аллергии) [1, 2, 4].

Целью исследования было провести анализ номенклатуры ЛП, изготавливаемых аптеками РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», и оценить возможности их применения в медицинской практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись результаты анализа номенклатуры ЛП, изготовленных в аптеках, проведенного в 2019/2020 годах в соответствии с решением Коллегии Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 4 декабря 2018 г. № 28.1 (письмо РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» от № 27.05.2019 № 12-02/3024). В работе использовали методы исследования: сравнение, группировку данных, анализ и синтез, описательный метод.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» аптечное изготовление ЛП по рецептам врача и требованиям (заявкам) организаций здравоохранения осуществляет 21 аптека первой категории, расположенная в каждом административном районе г. Минска. Таким образом, доступность услуги по экстенпоруальному изготовлению ЛП для населения является высокой. За один день фармацевтическими специалистами изготавливается от 38 до 174 лекарственных форм.

Доказательством актуальной роли аптечного изготовления в современном ле-

карственном обеспечении населения стало изготовление с марта 2020 года аптеками первой категории РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» по рецептам врача и (или) требованиям организаций здравоохранения антисептического средства («Антисептик для рук») для обработки рук в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения 2012 года. В состав ЛП входит четыре компонента:

Rp: Sol. Hydrogenii peroxydi 3% – 4,17 ml

Glycerini 98% – 1,45 ml

Sp. aethylici 96% – 83,33 ml

Aquae purificatae – 11,05 ml [5].

В условиях ограничительных мероприятий в связи с распространением коронавирусной инфекции COVID-19 реализация аптеками «Антисептика для рук» позволила удовлетворить высокий спрос населения на антисептические и дезинфицирующие средства. В апреле 2020 года данная пропись («Антисептик для рук») была утверждена приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь в качестве внутриаптечной заготовки, реализация которой до 3 июня 2020 года осуществлялась без рецепта врача, с учетом норм единовременной реализации спирта этилового [6]. В течение нескольких месяцев аптеками РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» было изготовлено и реализовано (отпущено) более 700 л данного антисептического раствора.

В результате проведенного анализа установлены 242 наиболее распространенных состава индивидуально изготавливаемых по рецептам врача ЛП для амбулаторного лечения пациентов (далее – амбулаторная рецептура); 150 наиболее распространенных составов ЛП, изготовленных по требованиям организаций здравоохранения (далее – стационарная рецептура).

Структура обеих рецептур по видам лекарственных форм (ЛФ) приведена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в амбулаторной рецептуре преобладает изготовление жидких ЛФ (55,0%), а в стационарной рецептуре – твердых ЛФ (49,3%). По ассортименту изготавливаемых ЛФ также имеются различия.

В большинстве случаев для организаций здравоохранения аптеками изготавливаются водные растворы (72,1%), по рецептам врача для амбулаторных пациентов их доля составляет 25,6%. По тре-

Таблица 1. – Структура лекарственных форм амбулаторной и стационарной рецептуры

Вид ЛФ	Амбулаторная рецептура		Стационарная рецептура	
	Количество ЛП	Относительный показатель, %	Количество ЛП	Относительный показатель, %
Жидкие ЛФ	133	55	61	40,7
спиртовые растворы	43	32,3	3	4,9
водные растворы для внутреннего и наружного применения	34	25,6	44	72,1
спиртовые суспензии	30	22,6	3	4,9
назальные капли	12	9,0	-	-
водные суспензии	8	6,0	1	1,7
глазные капли	5	3,7	6	9,8
ушные капли	1	0,8	-	-
масляные растворы	-	-	4	6,6
Мягкие ЛФ	76	31,4	15	10,0
мази, применяемые для нанесения на кожу	64	84,2	15	100,0
назальные мази	9	11,8	-	-
глазные мази	3	4,0	-	-
Твердые ЛФ	33	13,6	74	49,3
порошки для внутреннего применения	29	87,8	62	83,8
присыпки для наружного применения	4	12,2	12	16,2

бованиям организаций здравоохранения изготавливаются жидкие ЛФ, содержащие 2 компонента (51 ЛП), 3 компонента (3 ЛП), 4 компонента (5 ЛП) и 5 компонентов (1 ЛП). В отличие от требований организаций здравоохранения, прописи амбулаторной рецептуры на изготовление жидких ЛФ являются многокомпонентными (таблица 2).

Из таблицы 2 видно, что более 65% составов ЛП являются многокомпонентными, т.е. содержат минимум 4 компонента. Для изготовления таких ЛП требуется больше времени и трудозатрат фармацевтических работников аптек. Изготовление многокомпонентных ЛП требует специальных технологических приемов, по-

этому остро стоит вопрос о стабильности полученной ЛФ. В настоящее время ни действующим законодательством, ни Государственной фармакопеей Республики Беларусь не определены сроки годности экстенпорально изготовленных ЛП. Надлежащей аптечной практикой, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь постановлением от 27.12.2006 № 120 (далее – НАП), оговорен только срок нахождения таких ЛП в аптеке, который составляет 5 рабочих дней. По истечении данного периода ЛП подлежат уничтожению [7]. В то же время эта норма установлена без какого-либо научного обоснования и соответствующих испытаний стабильности.

Таблица 2. – Структура состава жидких ЛФ (амбулаторная рецептура)

Количество компонентов в составе ЛП	Водные растворы и суспензии	Спиртовые растворы и суспензии	Итого	Относительный показатель, %
1 и 2	23	2	25	18,8
3	16	5	21	15,8
4	10	10	20	15,0
5	7	18	25	18,8
6	3	22	25	18,8
7	1	10	11	8,3
8	0	6	6	4,5

В основу определения сроков годности положено изучение стабильности лекарственного средства с использованием химических, физико-химических методов анализа, биологических методов анализа, фармакологических испытаний. Стабильность лекарственного средства – это способность ЛП сохранять свои свойства (химические, физические, микробиологические и другие) в течение всего срока хранения (срока годности). Стабильность ЛП зависит от протекающих в нем физических, химических и биологических процессов. Срок годности ЛП, как правило, устанавливается экспериментально при хранении в течение определенного времени в соответствующих условиях и соответствующей упаковке.

При этом стабильность ЛП может зависеть от остаточного срока годности используемой фармацевтической субстанции, поэтому следует учитывать данный фактор при аптечном изготовлении ЛП [8]. Таким образом, с учетом индивидуальности изготавливаемых ЛП, необходимо для каждого состава ЛП проводить испытания стабильности, чтобы установить срок годности. Целесообразно осуществлять испытания стабильности для установления срока годности наиболее часто изготавливаемых в аптеках ЛП (с учетом ЛФ).

Наиболее часто встречались 19 прописей для изготовления жидких ЛФ. Их изготовление осуществляли от 11 до 20 аптек первой категории (таблица 3).

Таблица 3. – Наиболее часто встречаемые составы жидких ЛФ

Состав ЛП	Состав ЛП
Рр: Димедрола 1,0 (0,5) Анестезина 1,0 (0,5) Цинка оксида 10,0 (5,0) Талька 10,0 (5,0) Глицерина 85% 40,0 (20,0) Воды очищенной 40 мл (20 мл) M.D.S. Протирать пораженные участки кожи	Рр: Аскорбиновой кислоты 0,6 Камфоры 0,8 Спирта этилового 96,5% – 70 мл Календулы настойки 17 мл Воды очищенной до 200 мл M.D.S. Лосьон для лица
Рр: Раствора колларгола 2% (3%, 5%, 1%) – 10 мл (200 мл) M.D.S. Для вливаний в гортань, для инстилл. мочевого пузыря	Рр: Раствора формальдегида 20% (25%, 40%) – 300мл (400мл) M.D.S. Для дезинфекции обуви
Рр: Димедрола 1,0 (1% – 10 мл) Новокаина 0,3 (0,5% – 60 мл) Эуфиллина 1,44 (2,4% – 60 мл) Воды очищенной 70 мл M.D.S. Для ингаляций	Рр: Кислоты борной 1,0 Натрия тетрабората 6,0 Глицерина 10,0 Спирта этилового 96,5% – 80 мл Воды очищенной до 200 мл M.D.S. Лосьон для лица
Рр: Раствора кальция хлорида 2% (1%, 5%, 10%) – 30 мл (150 мл, 200 мл, 300 мл) M.D.S. Для электрофореза	Рр: Раствора калия йодида 2% (3%) – 100 мл D.S. Для электрофореза
Рр: Раствора колларгола 2% (3%) – 10,0 мл M.D.S. Глазные капли	Рр: Раствора калия йодида 2% – 10 мл D.S. Глазные капли
Рр: Раствора натрия тиосульфата 10% (20%, 3%, 15%, 5%, 2%, 4%, 10%, 15%) – 100 мл (200 мл, 300 мл, 250 мл, 150 мл) D.S. Для электрофореза	Рр: Йода раствор спиртовой 10% – 100 мл (50 мл) D.S. Смазывать ногти
Рр: Кислоты салициловой 2,0 (1,0) Кислоты борной 2,0 (1,0) Левомецетина 4,0 (5,0) Стрептоцида 5,0 Серы 6,0 (2,5, 8,0) Цинка оксида 8,0 (9,0) Спирта этилового 96,5 – 80,0 мл (70,0 мл, 80,0 мл) Воды очищенной 80,0 мл (70 мл, 80 мл) M.D.S. Лосьон для лица	Рр: Меди сульфата 0,32 (0,35, 0,16) Резорцина 2,0 (3,0) Левомецетина 2,0 (4,0) Кислоты салициловой 1,5 (4,0; 3,0) Кислоты борной 1,6 Серы 6,0 (5,0; 2,0) Спирта этилового 96,5% – 100 мл Воды очищенной 80 мл M.D.S. Лосьон для лица

Продолжение таблицы 3.

Рр: Резорцина 3,0 (1,5) Кислоты салициловой 7,0 (3,5) Раствора кислоты уксусной 80% – 40 мл (20 мл) Димексида 10,0 (5,0) Спирта этилового 96% – 40 мл (20 мл) M.D.S. Протирать кожу	Рр: Резорцина 4,0 (3,0; 5,0) Кислоты салициловой 4,0 (3,0; 5,0) Спирта этилового 96,5% – 100 мл (70% – 100 мл) M.D.S. Протирать кожу лица
Рр: Кислоты салициловой 4,0 (6,0;2,5) Резорцина 4,0 (2,0; 2,5) Кислоты борной 3,0 (2,0) Воды очищенной 100,0 Спирта этилового 96,5% – 100,0 (70%) M.D.S. Протирать кожу	Рр: Серы 1,5 Левомецетина 1,5 Спирта камфорного 10 мл Раствора кислоты борной 3% – 40 мл Глицерина 10,0 Спирта этилового 70% – 100 мл M.D.S. Протирать пораженные участки кожи
Рр: Натрия тетрабората 0,1 Натрия гидрокарбоната 0,1 Воды очищенной 10,0 M.D.S. Глазные капли	

Из-за ограниченного ассортимента фармацевтических субстанций при изготовлении ЛП нередко используют ЛП промышленного производства. При изготовлении жидких ЛФ использовались следующие ЛП:

1. Преднизолон, таблетки.
2. Гепарин, раствор для внутривенного и подкожного введения.
3. Фенилэфрин, раствор для инъекций.
4. Рифампицин, капсулы.
5. Валерианы корневища с корнями, настойка для внутреннего применения.
6. Пустырника трава, настойка для внутреннего применения.
7. Мята перечной листья, настойка для внутреннего применения.
8. Валерианы корневища с корнями, сырье измельченное.
9. Календулы цветки, настойка для наружного применения.
10. Метронидазол, таблетки.

11. Эритромицин, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

12. Кислота ацетилсалициловая, таблетки.

13. Гентамицин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

14. Цефалексин, капсулы.

15. Метамизол натрия, таблетки.

16. Масло касторовое, масло для приема внутрь.

17. Ципрофлоксацин, капсулы.

18. Нистатин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

19. Спирт камфорный, раствор спиртовой для наружного применения.

20. Офлоксацин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

21. Эпинефрин, раствор для инъекций.

Установлено, что изготовление мягких ЛФ осуществлялось по многокомпонентным прописям для амбулаторной и стационарной рецептуры (таблица 4).

Таблица 4. – Структура состава мягких ЛФ

Количество компонентов в составе ЛП	Амбулаторная рецептура		Стационарная рецептура	
	Количество ЛП	Относительный показатель, %	Количество ЛП	Относительный показатель, %
1 и 2	4	5,3	4	26,7
3	9	11,8	4	26,7
4	17	22,4	4	26,7
5	10	13,2	-	-
6	19	25,0	2	13,3
7	8	10,5	-	-
8	6	7,9	1	6,6
9	2	2,6	-	-
10	1	1,3	-	-

Из таблицы 4 видно, что 82,9% составов ЛП, изготавливаемых по рецептам врача, являются многокомпонентными, а изготавливаемых по требованиям организаций здравоохранения – 46,6%. Наиболее часто встречались 3 состава мягких ЛФ, изготовление которых осуществлялось в 11–16 аптеках первой категории предприятия (таблица 5).

Таблица 5. – Наиболее часто встречаемые составы мягких ЛФ

Состав ЛП
Рр: Кислоты салициловой 5,0 Серы 10,0 Дегтя 5,0 Цинка оксида 10,0 Вазелина 35,0 Ланолина 25,0 M.D.S. Наносить на кожу
Рр: Мази салициловой 1%, 2%, 3%, 5% до 1 кг M.D.S. Наносить на кожу
Рр: Ихтиола 0,15 Цинка оксида 0,5 Ланолина безводного 3,0 (2,0) Вазелина 7,0 (8,0) M.D.S. Наносить на веко

Помимо фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, в состав мягких ЛФ часто включаются ЛП промышленного производства:

1. Мазь цинковая, мазь для наружного применения.
2. Масло касторовое, масло для внутреннего и наружного применения.
3. Синаф, мазь.
4. Инсулин, раствор для инъекций.
5. Синаflan, мазь для наружного применения.
6. Кислота ацетилсалициловая, таблетки.
7. Гидрокортизон, мазь для наружного применения.
8. Трихопол, таблетки.
9. Ретинола ацетат (витамин А), раствор масляный для внутреннего применения.
10. Флуцинар, мазь для наружного применения.
11. Ц-дерм, мазь для наружного применения.
12. Ц-дерм А, мазь для наружного применения.
13. Тиамин гидрохлорид, раствор для внутримышечного введения.
14. Гидрокортизона ацетат, суспензия

для инъекций.

15. Метронидазол, таблетки.
 16. Бензилпенициллина натриевая соль, порошок для приготовления раствора для инъекций.
 17. Рифампицин, капсулы.
 18. Альфа-токоферола ацетат (витамин Е), капли для внутреннего применения (масляные).
 19. Дексаметазон, раствор для инъекций.
 20. Миконазол, крем для наружного применения.
 21. Стекловидное тело, жидкость для инъекций.
 22. Преднизолон, мазь для наружного применения.
 23. Лоринден А, мазь для наружного применения.
 24. Лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций.
 25. Адреналин, раствор для инъекций.
 26. Нафазолин, капли назальные.
 27. Лидаза-Белмед, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения.
 28. Анальгин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.
 29. Бензилбензоат, мазь для наружного применения.
 30. Клотримазол, мазь.
 31. Спирт камфорный, раствор спиртовой для наружного применения.
- Доля ЛП в твердой ЛФ в амбулаторной рецептуре составляет всего 13,6%, а в стационарной – 49,3%. При этом более 80% рецептов врача и 78,4% требований организаций здравоохранения приходились на изготовление порошков для внутреннего применения в детской терапевтической практике (таблица 6).
- Из таблицы 6 видно, что большинство рецептов врача (требований) на изготовление твердых ЛФ являются одно- и двухкомпонентными, а доля многокомпонентных составов очень мала (менее 5%). Изготовление порошков, применяемых в детской практике, осуществляется из отечественных и импортных ЛП промышленного производства (таблеток и капсул). К таким ЛП (по МНН) относятся следующие:
1. Метопролола тартрат, таблетки.
 2. Эналаприл, таблетки.
 3. Карведилол, таблетки.

Таблица 6. – Структура состава твердых ЛФ

Количество компонентов в составе ЛП	Амбулаторная рецептура		Стационарная рецептура	
	Количество ЛП	Относительный показатель, %	Количество ЛП	Относительный показатель, %
1 и 2	31	94,0	69	93,2
3	1	3,0	1	1,4
4	1	3,0	3	4,0
5	0	-	1	1,4

4. Кислота ацетилсалициловая, таблетки.

5. Фуросемид, таблетки.

6. Ламотриджин, таблетки.

7. Дигоксин, таблетки.

8. Фенобарбитал, таблетки.

9. Кислота урсодезоксихолевая, капсулы.

10. Соталол, таблетки.

11. Левотироксин натрия, таблетки.

12. Баклофен, таблетки.

13. Сульфаметоксазол + триметоприм, таблетки.

14. Пропранолол, таблетки.

15. Амиодарон, таблетки.

16. Флудрокортизон, таблетки.

17. Гидрокортизон, таблетки.

18. Амлодипин, таблетки.

19. Силденафил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

20. Пропафенон, таблетки, покрытые оболочкой.

21. Топирамат, таблетки, покрытые оболочкой, капсулы.

22. Магния и калия аспарагинат, таблетки.

23. Ацетазоламид, таблетки.

24. Атенолол, таблетки.

25. Спиринолактон, таблетки.

26. Домперидон, таблетки или таблетки, покрытые оболочкой.

27. Нистатин, таблетки, покрытые оболочкой.

28. Левофлоксацин, капсулы.

29. Панкреатин, таблетки, капсулы.

30. Ранитидин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

31. Эритромицин, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

32. Гидрохлортиазид, таблетки.

33. Лоперамид, капсулы.

34. Верапамил, таблетки, покрытые оболочкой.

35. Винпоцетин, таблетки.

36. Глицин, таблетки.

37. Вальпроат натрия, гранулы пролонгированного действия.

38. Этамзилат, таблетки.

39. Каптоприл, таблетки.

40. Карбамазепин, таблетки.

41. Ницерголин, таблетки, покрытые оболочкой.

42. Омепразол, капсулы.

43. Инозин, капсулы.

44. Фуразидин, капсулы.

45. Индометацин, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

46. Доксазозин, таблетки.

47. Нифедипин, таблетки.

Наиболее часто в амбулаторной рецептуре встречались 4 состава ЛП, изготовление которых осуществлялось в 7–11 аптеках первой категории (таблица 7).

Таблица 7. – Наиболее часто встречаемые составы твердых ЛФ

Состав
Rp: Капс. Урсосана (Урсаклина) (разные дозы) Глюкозы (необходимое количество)
Rp: Таб. Эналаприла (разные дозы) Глюкозы (необходимое количество)
Rp: Таб. Метопролола (эгилок) (разные дозы) Глюкозы (необходимое количество)
Rp: Таб. Фуросемида (разные дозы) Глюкозы (необходимое количество)

Составы ЛП по требованиям организаций здравоохранения индивидуальны, поскольку встречаются они не более чем в 5 аптеках.

В целом аптечное изготовление ЛП действительно является индивидуальным: 47,2% всех составов являются уникальными, поскольку их изготовление осуществлялось только в одной из 21 аптек первой категории. Большая часть таких ЛП были представлены твердыми и мягкими ЛФ.

Индивидуальный подход к пациенту часто требует использования в аптечном изготовлении ЛП промышленного производства, что продиктовано отсутствием в аптеках необходимых фармацевтических субстанций. Как видно из перечисленных выше ЛП, аптекам для осуществления своей деятельности дополнительно необходи-

мо около 100 наименований фармацевтических субстанций.

В руководствах стран Европейского союза и США с жесткой регуляторной системой промышленного и аптечного изготовления ЛП отмечается, что в условиях аптеки нежелательно изготавливать препараты с использованием ЛП промышленного производства, в частности таблеток или капсул [1, 2, 4, 9, 10]. Тем самым увеличивается количество компонентов прописи за счет вспомогательных веществ готовых ЛП, поскольку твердые ЛФ помимо активной фармацевтической субстанции содержат большое количество вспомогательных веществ, наличие которых в экстемпоральных ЛП не предусмотрено (возможен риск гиперчувствительности и непереносимости таких компонентов детским организмом, а также у пожилых). Такой риск повышается, когда при изготовлении используют специальные ЛФ, например, таблетки, покрытые оболочкой (пленочной или кишечнорастворимой). В состав данных ЛФ входят особые вспомогательные вещества (красители, пролонгаторы, стабилизаторы, корригенты и др.), которые могут оказывать нежелательный эффект на чувствительный детский организм. К тому же при разрушении защитной оболочки ЛФ слизистая оболочка желудка не будет защищена от негативного влияния фармацевтических субстанций. Также часть ЛП будет разрушаться до поступления в тонкий кишечник, тем самым фармакологический эффект не будет развиваться надлежащим образом. Все эти факторы в конечном итоге могут снизить эффективность фармакотерапии.

В то же время при отсутствии в аптеках фармацевтических субстанций, выписанных в рецептах врача, польза от использования в аптечном изготовлении ЛП промышленного производства превышает соответствующие риски (например, когда такой экстемпоральный препарат является единственным выходом для пациента). Подобная практика широко применяется не только в нашей стране, но также в Российской Федерации, странах Европейского союза, США и др. [1, 2, 9, 10]. При этом врач должен принимать во внимание особенности организма пациента, учитывая индивидуальную непереносимость не только к

активным фармацевтическим субстанциям, но и вспомогательным веществам.

Перечень вспомогательных веществ, которые входят в состав ЛП промышленного производства, применяемых в аптечном изготовлении, приведен в таблице 8 [11, 12].

Как правило, в состав ЛП промышленного производства может входить от 3 до 8 вспомогательных веществ, основным противопоказанием которых является гиперчувствительность (т.е. повышенная чувствительность организма пациента к какому-либо веществу). Гиперчувствительность характерна для каждой фармацевтической субстанции и вспомогательного вещества, а также для пищевых продуктов и др. Несмотря на то, что вспомогательные вещества, входящие в состав ЛП, считаются безопасными (основной критерий включения их в состав препаратов), можно предположить, что риск развития реакции гиперчувствительности повышается при использовании в аптечном изготовлении нескольких ЛП промышленного производства. Такую вероятность следует рассматривать врачам при выписывании рецептов на аптечное изготовление ЛП. Поэтому с целью минимизации таких рисков фармацевтическая промышленность должна активнее разрабатывать и осуществлять выпуск детских дозировок наиболее часто назначаемых ЛП.

С 1 марта 2021 года согласно НАП в аптеках первой категории должны быть разработаны и внедрены технологические инструкции:

- о получении воды очищенной;
- о получении воды для инъекций;
- о технологических операциях аптечного изготовления лекарственных средств (для каждой лекарственной формы);
- о технологических операциях при изготовлении стерильных и асептически изготавливаемых лекарственных средств (для каждой лекарственной формы);
- о технологических операциях изготовления внутриаптечной заготовки и фасовки на часто встречаемые в рецептах врача и (или) требованиях (заявках) организаций здравоохранения лекарственные средства, комбинации нескольких лекарственных средств, в том числе фармацевтических субстанций (для всех наименований и дозировок);
- о порядке контроля качества лекар-

Таблица 8. – Перечень вспомогательных веществ, входящих в состав ЛП промышленного производства

Вспомогательное вещество	Нежелательная реакция или меры предосторожности либо противопоказания
Повидон (E1201)	Гиперчувствительность (считается относительно безопасным компонентом)
Кремния диоксид коллоидный безводный	Гиперчувствительность
Магния стеарат (E572)	Гиперчувствительность, считается безопасным компонентом
Натрия крахмалгликолят	Гиперчувствительность
Целлюлоза микрокристаллическая (E460)	Гиперчувствительность
Лактоза моногидрат	Гиперчувствительность; сахарный диабет (с осторожностью); непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа, нарушение всасывания глюкозы-галактозы.
Сахар белый, сахарная крупка, сахароза	Гиперчувствительность; непереносимость фруктозы, мальабсорбция сахарозы-изомальтозы или глюкозы-галактозы; сахарный диабет (с осторожностью).
Оксид железа (E172)	Гиперчувствительность
Кукурузный крахмал	Гиперчувствительность
Стеариновая кислота	Гиперчувствительность
Кальция стеарат (E470)	Гиперчувствительность
Кислота лимонная моногидрат	Гиперчувствительность
Натрия лаурилсульфат	Гиперчувствительность
Тальк (E553)	Гиперчувствительность
Желатин	Гиперчувствительность
Этилцеллюлоза	Гиперчувствительность
Кальция гидрофосфатдегидрат	Гиперчувствительность
Опадрай II голубой (тальк, полиэтиленгликоль, титана диоксид, поливиниловый спирт, E 110, E 132, E 133)	Гиперчувствительность
Оболочка: метилгидросипропилцеллюлоза, титана диоксид (E 171), полиэтиленгликоль 6000, эмульсия диметикона с диоксидом кремния	Гиперчувствительность
Целлюлозы ацетат	Гиперчувствительность
Гидроксипропилцеллюлоза	Гиперчувствительность
Кросповидон	Гиперчувствительность
Опадрай II (спирт поливиниловый, тальк, полиэтиленгликоль, титана диоксид)	Гиперчувствительность
Магния карбонат основной	Гиперчувствительность
Тартразин Супра (E102)	Возможно развитие аллергических реакций.
Хлопка семян масло гидрогенизированное	Гиперчувствительность
Хинолиновый желтый алюминиевый лак (E104)	Возможно развитие аллергических реакций.
Триэтилцитрат (E1505)	Гиперчувствительность
Акрил-из 93 А (метакриловой кислоты сополимер, хинолиновый желтый алюминиевый лак, оксид железа желтый (E172), оксид железа черный (E172), кремния диоксид коллоидный безводный (E551), тальк (E553), натрия лаурилсульфат (E487), натрия бикарбонат (E500), титана диоксид (E171))	Гиперчувствительность
Цетиловый спирт	Гиперчувствительность

Продолжение таблицы 8.

Диметикон 1000	Гиперчувствительность
Гипромеллоза (E15)	Гиперчувствительность
Касторовое масло	Гиперчувствительность
Натрия крахмал гликолят	Гиперчувствительность
Ацетилфталилцеллюлоза	Гиперчувствительность
Пропилпарагидроксибензоат (E216)	Гиперчувствительность; возможны аллергические реакции замедленного типа, реже бронхоспазм.
Апельсиновый желтый (E110)	Гиперчувствительность
Парафин твердый (E905c)	Гиперчувствительность
Глицерола дибегенат (E471)	Гиперчувствительность
Кальция гидрофосфата дегидрат	Гиперчувствительность
Натрия карбоксиметилцеллюлоза	Гиперчувствительность
Канифоль	Гиперчувствительность
Смола акации (E414)	Гиперчувствительность
Смола сандарака	Гиперчувствительность
Магния карбонат (E504)	Гиперчувствительность
Карнаубский воск (E903)	Гиперчувствительность
Маннитол	Гиперчувствительность
Метакриновая кислота L30D	Гиперчувствительность
Натрия гидроксид	Гиперчувствительность
Калия карбонат	Гиперчувствительность
Спирт бензиловый	Гиперчувствительность; способен вызывать у детей до 3 лет анафилактоидные и токсические реакции (метаболический ацидоз, угнетение ЦНС, затруднение дыхания, почечная недостаточность, артериальная гипотензия); возможно накопление у беременных или кормящих женщин (метаболический ацидоз).
Спирт этиловый	Гиперчувствительность; противопоказан лицам, с алкогольной зависимостью; при эпилепсии; заболеваниях печени; депрессии; заболеваниях, сопровождающихся угнетением ЦНС; при хроническом энтероколите; черепно-мозговой травме; заболеваниях головного мозга со сниженным судорожным порогом.
Натрия метабисульфит	Гиперчувствительность

ственных средств, изготовленных в аптеке (для каждой лекарственной формы) [7].

В соответствии с НАП под технологическими инструкциями понимают документы, в которых содержатся указания для всех стадий (этапов) технологических процессов по аптечному изготовлению лекарственных средств для каждой ЛФ, а также внутриаптечной заготовки и фасовки на часто встречаемые прописи для каждого наименования и дозировки, включая фасовку и упаковку ЛП [7]. Следует отметить, что международными руководствами по аптечному изготовлению предусмотрены виды документации, близкие по смыслу к технологическим инструкциям: в США – стандартные операционные процедуры [15, 16], в странах

Европейского союза – спецификации, препарат-специфичные инструкции, записи, стандартные операционные процедуры и другие свидетельства. Такие документы содержат общие принципы и алгоритмы по аптечному изготовлению ЛП [16, 17].

Аптечным организациям Республики Беларусь предстоит большая работа по разработке технологических инструкций на внутриаптечную заготовку и фасовку.

Анализ прописей амбулаторной и стационарной рецептуры подтвердил важность развития аптечного изготовления ЛП в лекарственном обеспечении населения. Данная услуга широко используется врачами для подбора индивидуальной терапии, но требует актуализации соответ-

ствующих нормативных и технических правовых актов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

21 аптека РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ» являются аптеками первой категории, обеспечивая высокую доступность услуги по экстермпоральному изготовлению ЛП для населения. Аптечное изготовление ЛП максимально отражает индивидуальный подход к пациенту. Из 392 наиболее часто встречаемых составов ЛП 47,2% уникальны, поскольку их изготовление осуществлялось только одной аптекой. В аптечном изготовлении преобладает изготовление жидких ЛФ. Анализ экстермпоральной рецептуры позволил выявить ряд проблем: отсутствие научно обоснованных данных о сроках годности ЛП; потребность почти в 100 наименованиях фармацевтических субстанций; использование в аптечном изготовлении ЛП промышленного производства; изготовление ЛП, состав которых соответствует ЛП промышленного производства. Решение указанных проблем позволит улучшить качество услуг аптечного изготовления в Республике Беларусь и обеспечить качество изготовленных ЛП.

SUMMARY

A. A. Kirilyuk
NOMENCLATURE ANALYSIS
OF MEDICINES PREPARED
BY PHARMACIES OF RUE
«BELPHARMATSIYA»

The article is devoted to the nomenclature analysis of medicines prepared at 21 pharmacies of the 1st category of RUE «BELPHARMATSIYA», the largest state pharmacy network in Minsk. Medicines preparation at pharmacies is carried out according to the doctors' prescriptions and the requirements (applications) of healthcare organizations as well as in the form of intra-pharmacy stocking and packing. The main tasks of pharmacy preparation are: providing the population and healthcare organizations with dosage forms not manufactured by industry, preparation of dosage forms mainly used in pediatric and geriatric practice, individual pharmacotherapy provision. Pharmacists make from 38 to 174 dosage forms in one day. The nomenclature of the medicines prepared numbers 392 most common prescriptions of which 47,2% prescriptions are unique:

they were prepared by one pharmacy only. The most prevalent (42,8%) is preparation of complex in composition dosage forms which contain at least 4 ingredients. Therefore, there is an urgent question about the stability of dosage forms and shelf life detection (currently, the legislation hasn't established shelf life of medicines prepared at pharmacy). The assortment of active ingredients and excipients has been analyzed. There are cases of medicines preparation from industrial medicines. The need for almost 100 names of active ingredients has been established. Nomenclature analysis of the prescriptions has confirmed the importance of medicines preparation development at a pharmacy to provide the population with medicines.

Keywords: pharmacy preparation, the pharmacy of the 1st category, active ingredients, shelf life, technological directions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ягудина, Р. И. Экстермпоральное изготовление лекарственных препаратов в аптеках США и Канады / Р. И. Ягудина, Б. Б. Кондратьева // Современ. орг. лекарств. обеспечения. – 2014. – № 1. – С. 28–31.
2. Скоробогатова, А. И. Состояние экстермпоральной рецептуры в России и за рубежом / А. И. Скоробогатова, Н. И. Котова, И. Е. Сметхова // Инновации в здоровье нации: сб. материалов V Всеросс. науч.-практ. конф. с международ. участием, Санкт-Петербург, 08–09 нояб. 2017 г. – Санкт-Петербург: С.-Петерб. гос. химико-фармацевт. акад., 2017. – С. 369–373.
3. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Закон Респ. Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-3: с изм. и доп. : Закон Респ. Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-3 // Национальный центр правовой информации Республики Беларусь. – Минск, 2021.
4. Актуальные вопросы изготовления и контроля качества лекарственных средств в аптечных организациях / Е. Н. Гуменникова [и др.] // Инновационные технологии в фармации: материалы Всеросс. науч.-практ. конф. с международ. участием, посвящ. 90-летию со дня рождения проф. Л. А. Усова, Иркутск, 16–17 окт. 2020 г. / под общ. ред. Е. Г. Приваловой. – Иркутск: Иркутский гос. медич. ун-т, 2020. – Вып. 7. – С. 297–303.
5. Рекомендованные ВОЗ рецептуры антисептиков для рук [Электронный ресурс]: рук. по организации пр-ва на местах / Всемирная Организация Здравоохранения. – 2012. – Режим доступа: https://www.who.int/gpsc/5may/tools/guide_local_production_ru.pdf?ua=1. – Дата доступа: 04.05.2021.

6. О розничной реализации и использовании антисептических лекарственных средств аптечного изготовления и установлении норм единовременной реализации на некоторые товары [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 9 апр. 2020 г., № 409 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр». – Минск, 2021.

7. Об утверждении Надлежащей аптечной практики [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 27 дек. 2006 г., № 120: с изм. и доп.: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 23 февр. 2021 г., № 14 // Национальный центр правовой информации Республики Беларусь. – Минск, 2021.

8. Сроки годности лекарственных средств (ОФС.1.1.0009.15) // Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения РФ. – 13-е изд. – Т. 1. – Москва, 2015. – С. 192–206.

9. Pharmacy Compounding of Human Drug Products Under Section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [Electronic resource]: guidance / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – 2016. – Mode of access: <https://www.fda.gov/media/94393/download>. – Date of access: 04.05.2021.

10. Hospital and Health System Compounding Under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [Electronic resource]: guidance for Industry / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – 2016. – Mode of access: <https://www.fda.gov/media/97353/download>. – Date of access: 04.05.2021.

11. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 04.05.2021.

12. Proskurnin, M. (2015). Analysis of water-soluble polymers–polyvinylpyrrolidone and polyethyleneimine–by FTIR-spectroscopy / M. Proskurnin, E. Loginova, D. Volkov // Agilent Partner Lab, Moscow State University. – 2015.

13. Сохар, С. А. Наружная терапия в дерматологии: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечеб., медико-диагност. фак. медич. вузов, врачей-стажеров, клинич. ординаторов / С. А. Сохар, Г. В. Драгун. – Гомель: Гомельский гос. медич. ун-т, 2016. – 72 с.

14. Справочник лекарств и товаров аптечного ассортимента РЛС [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru>. – Дата доступа: 04.05.2021.

15. USP Revisions for Compounding Nonsterile Medicines [Electronic resource] // The Compliance Team. – 2019. – Mode of access: <https://thecomplianceteam.org/usp-revisions-for-compounding-nonsterile-medicines/>. – Date of

access: 04.05.2021.

16. Скоробогатова, А. И. Нормативное регулирование экстермпорального изготовления в США, Канаде, странах Европейского союза и России / А. И. Скоробогатова, И. Е. Смехова, Н. И. Котова // Инновации в здоровье нации : сб. материалов V Всеросс. науч.-практ. конф. с международ. участием, Санкт-Петербург, 08–09 нояб. 2017 г. – Санкт-Петербург: С.-Петерб. гос. химико-фармацевт. акад., 2017. – С. 366–369.

17. Руководство Системы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (PIC/S) по надлежащей практике изготовления лекарственных препаратов в медицинских учреждениях [Электронный ресурс] // PharmAdvisor. – 2020. – Режим доступа: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3946/>. – Дата доступа: 04.05.2021.

REFERENCES

1. Iagudina RI, Kondrat'eva BB. Extemporal drug making in pharmacies in the USA and Canada. *Sovrem org lekarstv obespecheniia*. 2014;(1):28-31. (In Russ)

2. Skorobogatova AI, Kotova NI, Smekhova IE. The state of the extemporal formulation in Russia and abroad. V: *Innovatsii v zdorov'e natsii*. Sb materialov V Vseross nauch-prakt konf s mezhdunarod uchastiem; 2017 Noiab 08-09; Sankt-Peterburg. Sankt-Peterburg, RF: S-Peterb gos khimiko-farmatsevt akad; 2017. s. 369-73. (In Russ.)

3. About the circulation of medicines [Elektronnyi resurs]: *Zakon Resp. Belarus' ot 20 iiulia 2006 g № 161-Z : s izm i dop : Zakon Resp Belarus' ot 13 maia 2020 g № 13-Z*. V: *Natsional'nyi tsentr pravovoi informatsii Respubliki Belarus'*. Minsk, RB; 2021. (In Russ.)

4. Gumennikova EN, Solomko OV, Murashkina IA, Shumilova EG. Topical issues of manufacturing and quality control of medicines in pharmacy organizations. V: *Privalova EG, redactor. Innovatsionnye tekhnologii v farmatsii*. Materialy Vseross nauch-prakt konf s mezhdunarod uchastiem, posviashch 90-letiiu so dnia rozhdeniia prof LA Usova; 2020 Okt 16-17; Irkutsk. Irkutsk, RF: Irkutskii gos medits un-t; 2020. Vyp 7. s. 297-303. (In Russ.)

5. Vsemiraia Organizatsiia Zdravookhraneniia. WHO Recommended Handrub Formulations [Elektronnyi resurs]: *ruk po organizatsii pr-va na mestakh*. 2012. Rezhim dostupa: https://www.who.int/gpsc/5may/tools/guide_local_production_ru.pdf?ua=1. Data dostupa: 04.05.2021. (In Russ.)

6. On the retail sale and use of antiseptic pharmaceuticals of pharmaceutical manufacture and the establishment of norms for one-time sale for some goods [Elektronnyi resurs]: *prikaz M-va zdavookhraneniia Resp Belarus' 9 apr 2020 g № 409*. V: *IurSpektr, obshchestvo s ogranichennoi otvetstvennost'iu*. Konsul'tantPlius. Belarus'. Minsk, RB; 2021. (In Russ.)

7. On the approval of Good Pharmacy

Practice [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 27 dek 2006 g № 120 : s izm i dop : postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 23 fevr 2021 g № 14. V: Natsional'nyi tsentr pravovoi informatsii Respubliki Belarus'. Minsk, RB; 2021. (In Russ.)

8. Shelf life of medicinal products (OFS.1.1.0009.15). V: Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13-e izd. T. 1. Moskva, RF; 2015. s. 192-206. (In Russ.)

9. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Pharmacy Compounding of Human Drug Products Under Section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [Electronic resource]: guidance. 2016. Mode of access: <https://www.fda.gov/media/94393/download>. Date of access: 04.05.2021

10. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Hospital and Health System Compounding Under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [Electronic resource]: guidance for Industry. 2016. Mode of access: <https://www.fda.gov/media/97353/download>. Date of access: 04.05.2021

11. Tsentр ekspertiz i ispytaniі v zdravookhraneniі. State Register of Medicines of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.rceth.by/Refbank>. Data dostupa: 04.05.2021. (In Russ.)

12. Proskurnin M, Loginova E, Volkov D. Analysis of water-soluble polymers—polyvinylpyrrolidone and polyethyleneimine—by FTIR-spectroscopy. Agilent Partner Lab, Moscow State University. 2015. doi: 10.13140/RG.2.2.25148.23687

13. Sokhar SA, Dragun GV. External therapy in dermatology: ucheb-metod posobie dlia studentov 3 kursa lecheb, mediko-diagnost fak medits vuzov, vrachei-stazherov, klinich ordinatorov. Gomel', RB: Gomel'skii gos medits un-t; 2016. 72 s. (In Russ.)

14. Directory of medicines and goods in the pharmacy range of radar [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://www.rlsnet.ru>. Data dostupa: 04.05.2021. (In Russ.)

15. USP Revisions for Compounding Nonsterile Medicines [Electronic resource] // The Compliance Team. 2019. Mode of access: <https://thecomplianceteam.org/usp-revisions-for-compounding-nonsterile-medicines/>. Date of access: 04.05.2021

16. Skorobogatova AI, Smekhova IE, Kotova NI. Extemporaneous Manufacturing Regulations in the United States, Canada, the European Union, and Russia. V: Innovatsii v zdorov'e natsii. Sb materialov V Vseross nauch-prakt konf s mezhdunarod uchastiem; 2017 Noiab 08-09; Sankt-Peterburg. Sankt-Peterburg, RF: S-Peterb gos khimiko-farmatsevt akad; 2017. s. 366-69. (In Russ.)

17. Pharmaceutical Inspection Cooperative System (PIC/S) Guide on Good Manufacturing Practice for Medicinal Products in Healthcare Facilities [Elektronnyi resurs]. PharmAdvisor. 2020. Rezhim dostupa: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3946/>. Data dostupa: 04.05.2021. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220005, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. В. Хоружей, 11,
РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»,
e-mail: ya.ceny2012@yandex.by,
Кирилюк А.А.

Поступила 28.05.2021 г.

УДК 615.014.24:615.076:615.33

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.53>

Е. А. Салий¹, А. Ю. Гончарук¹, О. В. Гетало², А. В. Тарасенко¹

РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО ПОРОШКА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ НА ОСНОВЕ ДОКСИЦИКЛИНА

¹Киевский национальный университет технологий и дизайна, г. Киев, Украина

²Киевский международный университет, г. Киев, Украина

Ассортимент лекарственных средств доксициклина на фармацевтическом рынке Украины очень ограничен и представлен твердыми формами (капсулы и таблетки), тогда как быстрый эффект и максимальную биодоступность препарата можно обеспечить при парентеральном способе введения. Объектом исследования является ле-

картвенное средство доксициклина гиклат в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций. При разработке препарата учитывали, что водный раствор доксициклина является рН зависимым и имеет тенденции к смещению рН раствора при длительном хранении. Поэтому в состав были введены такие вспомогательные вещества, как стабилизатор и антиоксидант, которые обеспечивают буферные свойства и стабильность раствора. По результатам исследований выбран оптимальный состав лиофилизированного порошка, разработана технология производства со стадией обработки раствора активированным углём, что позволило получить лиофилизированный порошок с хорошо сформированной пористой массой без сколов, изломов и трещин, устойчивый к встряхиванию, а приготовленный раствор для парентерального введения стабильный по показателю «Цветность» при ускоренном режиме хранения.

Установлено, что доксициклина гиклат в форме лиофилизата проявляет широкий спектр антибактериальной активности. Проведенные сравнительные исследования *in vitro* для двух лекарственных средств доксициклина гиклата в форме лиофилизата для приготовления инъекций и твердых желатиновых капсул по 100 мг доксициклина гиклата подтверждают эквивалентность их бактериостатического действия в отношении бактерий-возбудителей инфекционных заболеваний человека.

Ключевые слова: доксициклина гиклат, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, бактериостатическая активность, минимальная ингибирующая концентрация (МИК), тест-штаммы микроорганизмов.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время глобальный рост резистентности возбудителей к широко используемым антибиотикам требует возврата к практике использования некоторых классических препаратов с сохраненной активностью по соответствующим показателям [1]. Доксициклин – бактериостатический антибиотик широкого спектра действия, который применяется для лечения инфекционных заболеваний мочевыводящих, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и является препаратом первого выбора при таких клещевых заболеваниях, как болезнь Лайма и риккетсиозные инфекции [2, 3]. В период распространения коронавирусной болезни COVID-19 для начальной терапии пневмонии пероральным антибиотиком первого выбора рекомендуется доксициклин, поскольку он является нетрадиционным антибиотиком с установленным профилем безопасности, потенциальной эффективностью в отношении вирусных возбудителей, таких как лихорадка денге и чикунгунья, и может регулировать пути, важные при начальной инфекции, репликации и системной реакции на тяжелый острый респираторный синдром SARS CoV-2 [4, 5].

На украинском фармацевтическом рынке ассортимент лекарственных препаратов на основе доксициклина гиклата очень ограничен и представлен только твердыми пероральными лекарственными

формами – таблетками и капсулами, поэтому поиск альтернативных путей доставки доксициклина является актуальным направлением современных фармацевтических технологий [6]. Известно, что парентеральная терапия доксициклином показана только тогда, когда пероральная терапия невозможна, при этом дозировка и частота приема доксициклина для инъекций (от 100 до 200 мг/день) отличается от других тетрациклинов (от 1 до 2 г/день) и соответствует дневной дозе при приеме оральных твердых форм [2]. Инъекционный путь введения исключает проблемы горького вкуса и замедленного высвобождения доксициклина, которые присутствуют при пероральном применении. Но водные растворы на основе доксициклина гиклата, приготовленные общепринятым способом, имеют проблемы со стабильностью при длительном хранении, а именно: изменение окраски препарата, сдвиг рН раствора, образование некоторых примесей, которые могут привести к возникновению токсических, побочных эффектов и составляют скрытую опасность для клинической практики [7]. Для обеспечения стабильности парентеральных лекарственных форм доксициклина актуальным направлением является разработка лиофилизированных порошков для инъекционного применения. Благодаря процессу сублимационной сушки можно достичь стабильной и быстрорастворимой формы доксициклина гиклата, а также обеспечить гарантирован-

ные качество и эффективность лекарственного средства.

Целью работы является разработка состава и оценка антибактериального действия лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе доксициклина гиклата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработку состава раствора для получения лиофилизата проводили с применением активного фармацевтического ингредиента (АФИ) доксициклина гиклата (ДГ) производства «Yangzhou Liberty Pharamceutical Co. Ltd.», Китай.

Поскольку в Украине отсутствуют зарегистрированные лекарственные средства в форме лиофилизированных порошков с ДГ, то для обоснования оптимального состава изучали литературные данные о коммерческих препаратах на рынках и при формировании матрицы составов анализировали рецептуры лекарственных средств DOXY 100™ (Fresenius Kabi LLC, США) и Доксициклин-Ферейн® (ОАО «Брынцалов-А», Россия).

При разработке состава лекарственной формы применяли вспомогательные вещества, которые выполняют функции стабилизаторов и регуляторов кислотности раствора для инъекций: натрия метабисульфит («Honeywell Specialty Chemicals Seelze GmbH», Германия), трилон Б («Kirsch Pharma GmbH», Германия), калия метабисульфит («Shandong Fousi Chemical Co., Ltd.», Китай), натрия сульфит («BASF Societas Euroraea», Германия), натрия гидросульфит («Zhengzhou San Techchem Co., Ltd.», Китай), магния хлорид тетрагидрат («Weifang Xinchang Chemical Co., Ltd.», Китай), магния сульфат безводный («Laizhou Guangcheng Chemical Co., Ltd.», Китай), натрия дигидрофосфат («Hebei Henghe Import & Export Trading Co., Ltd.», Китай), кислота аскорбиновая («United Pharma Industries Co., Ltd.», Китай), вода для инъекций.

Опытные серии образцов получали с использованием оборудования: промышленная лиофильная сушилка GLZY-15B (Shanghai Pudong Freeze Drying Equipment Co., Ltd., Китай) в условиях фармацевтического предприятия, стерильный шприцевой фильтр с микропористой мембраной 0,45 мкм, мембранные фильтры с разме-

ром пор 0,22 мкм, лабораторная установка для стерилизующей фильтрации (Sartorius, Германия).

Оценку результатов испытаний при выборе оптимального состава лиофилизата для приготовления раствора для инъекций на основе доксициклина гиклата проводили визуальным методом (описание, время растворения, цветность), весовым методом (однородность дозированных единиц), физико-химическими методами (вода, рН), спектрофотометрическим методом (цветность), микробиологическим методом (стерильность) [8]. Количественное содержание доксициклина гиклата определяли методом жидкостной хроматографии (ГФУ, 2.2.29) [9].

Опытные серии образцов получали по следующей технологии: в воде для инъекций растворяли вспомогательные вещества, доксициклина гиклат, обрабатывали активированным углем, фильтровали, расфасовывали в стеклянные флаконы, закупоривали резиновыми пробками для лиофилизации и загружали в лиофильную сушилку. Программа лиофилизации состояла из следующих стадий.

Охлаждение. Температуру камеры опускали до уровня не выше $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выдерживали 5 ч. За 45–75 мин. до начала сушки устанавливали вакуум на уровне 7–8,5 Па. После снижения давления до уровня менее 10 Па включали активный подогрев.

Первичное высушивание. В течение 1 часа полки нагревали до температуры $-18 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, выключали активный нагрев и выдерживали лиофилизат при этой температуре до полного высушивания свободного льда около 25 часов. Завершение процесса освобождения от свободного льда считали моментом достижения одинаковой температуры продукта, максимально близкой к температуре полок ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$). Для достижения однородного высушивания всей серии лекарственного средства с доксициклина гиклатом температуру поддерживали на заданном уровне до конца этапа (180–300 мин.) с постоянным мониторингом вакуума на уровне до 13 Па. Затем температуру увеличивали до $26 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ и выдерживали около 14 часов. Для повышения однородности сушки на показателе $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ осуществляли запрограммированную остановку нагрева на 60 мин.

Вторичное высушивание. Препарат

выдерживали до 6 часов при температуре 26 ± 1 °С. Процесс лиофилизации заканчивали, если температура материала на всех полках оставалась стабильной в течение 2 часов. Через стерильный воздушный фильтр с размером пор 0,2 мкм в камеру лиофильной сушилки подавали сжатый азот с давлением до 300 Па и закупоривали флаконы путем опускания плиты.

Исследование антимикробной активности лиофилизованного порошка проводили *in vitro*, в качестве тест-культур использовали 5 музейных штаммов: грамположительные микроорганизмы *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Streptococcus suis* ATCC 10234 и грамотрицательные культуры *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enterica* ATCC 6017, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

Уровень бактериостатической активности препарата устанавливали путем определения МИК доксициклина луночно-диффузионным методом в соответствии с методикой «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» на эталонных штаммах микроорганизмов [10]. Бактериостатические свойства лиофилизованного порошка, содержащего 100 мг ДГ, сравнивали с активностью препарата «Доксициклин-Дарница» в твердых желатиновых капсулах по 100 мг ДГ, производства ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», поскольку переход от внутривенного на пероральный путь введения показан при возможности проведения пероральной терапии.

Для приготовления суспензий использовали суточные культуры микроорганизмов, выращенные на неселективной твердой питательной среде – соево-казеиновом агаре (СКА) производства HiMedia Laboratories Pvt Ltd., Индия. Отбирали однотипные, четко изолированные колонии и петлей переносили в пробирку со стерильным фосфатно-солевым буфером, с помощью денситометра McFarland units DEN-1 (BioSan, Латвия) доводили плотность до 0,5 по стандарту МакФарланда, что соответствовало $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл.

Инокуляцию осуществляли способом посева сплошным «газоном». Для этого пипеткой наносили по 1–2 мл суспензии микробных клеток на поверхность чашки Петри с соево-казеиновым агаром и равномерно распределяли, после чего удалили избыток инокулюма. Приоткрытые чашки

подсушивали при комнатной температуре в течение 10–15 мин.

Приготовили 3 раствора доксициклина гиклата в концентрации 1000,0 мкг/мл из субстанции доксициклина гиклата, лиофилизованного порошка и капсульной массы твердых желатиновых капсул.

Навески для получения растворов рассчитывали по формуле (1):

$$m_{ДГ_{теор.}} (мг) = \frac{C(мкг/мл) \times V_{теор.} (мл)}{A(содержание ДГ в мкг/мл)} \quad (1)$$

где $m_{ДГ_{теор.}}$ – расчетная (теоретическая) навеска доксициклина гиклата (ДГ);

C – необходимая концентрация ДГ;

$V_{теор.}$ – объем воды для инъекций, необходимый для растворения теоретической навески;

A – активность ДГ (количество ДГ, содержащегося в субстанции).

Необходимое количество растворителя (воды для инъекций) рассчитывали по формуле (2):

$$V_{практ.} (мл) = \frac{m_{ДГ_{практ.}} (мг) \times V_{теор.} (мл)}{m_{ДГ_{теор.}} (мг)} \quad (2)$$

где $V_{практ.}$ – объем воды для инъекций, необходимый для растворения практической навески;

$m_{ДГ_{практ.}}$ – полученная навеска ДГ;

$m_{ДГ_{теор.}}$ – расчетная (теоретическая) навеска ДГ;

$V_{теор.}$ – объем воды для инъекций, необходимый для растворения теоретической навески.

Из каждого из 3 приготовленных растворов с помощью контроллера для пипеток VITLAB pipeo (VITLAB, Германия) готовили кратные разведения растворов ДГ с конечными концентрациями: 12 мкг/мл, 8 мкг/мл, 4 мкг/мл, 2 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл и 0,25 мкг/мл. Конечные концентрации определяли в зависимости от уровня чувствительности тест-штаммов микроорганизмов к ДГ.

На чашках Петри с СКА формировали по 7 лунок и с помощью пипет-дозатора переменного объема VITLAB micropipette (VITLAB, Германия) вносили по 0,020 мл рабочих разведений приготовленных концентраций так, чтобы препарат не выливался из ячеек. Чашки Петри помещали в термостат и инкубировали при темпера-

туре 35 °С в течение 18–24 ч. После инкубации чашки помещали вверх дном на темную матовую поверхность так, чтобы свет падал на них под углом 45°.

Учет результатов проводили путем измерения зоны подавления роста микроорганизмов в миллиметрах (с точностью до 1 мм), включая диаметр лунок. При измерении зон задержки роста ориентировались на зону полного подавления видимого роста. Результаты оценивали по критериям:

– отсутствие зон задержки роста микроорганизмов вокруг лунки и зону диаметром до 10 мм оценивали как нечувствительность микроорганизмов к образцу;

– зоны диаметром 10–15 мм оценивали как умеренную чувствительность культуры к концентрации исследуемого действующего противомикробного вещества;

– зоны задержки роста диаметром 15–25 мм – штамм микроорганизма, чувствительный к исследуемому образцу;

– зоны задержки роста, диаметр которых превышал 25 мм, свидетельствовали о высокой чувствительности микроорганизмов к исследуемому образцу.

МИК определяли по наименьшей концентрации ДГ, которая ингибировала видимый рост бактериальных колоний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка состава лиофилизированного порошка доксициклина гиклата

При разработке состава препарата учи-

тывали, что водный раствор доксициклина является рН зависимым и имеет тенденции к смещению рН раствора при длительном хранении. Представленные на рынке коммерческие препараты имеют в составе антиоксидант и/или маннитол в качестве среды для высушивания и стабилизатор, поэтому нами в рамках научного поиска в состав были введены вспомогательные вещества – стабилизаторы и регуляторы рН, которые обеспечивают буферные свойства и стабильность раствора.

Так, натрия дигидрофосфат использован для регулирования рН. Для повышения стабильности водных растворов исследовали ряд вспомогательных веществ: калия метабисульфит, натрия сульфит, натрия гидросульфит, кислоту аскорбиновую и др., которые выполняют функцию прямых антиоксидантов; магния хлорид и сульфат включены в состав с целью стабилизации для образования хелатов магния-доксициклина.

Качественный и количественный составы экспериментальных образцов лиофилизатов и препаратов сравнения приведены в таблице 1.

Полученные опытные растворы по физико-химическим свойствам представляли собой прозрачные растворы желтого цвета с рН в пределах от 1,8 до 3,3. Поскольку растворы имели интенсивную окраску, что является переменным фактором при длительном хранении, то для достижения однородности и интенсивности окраски

Таблица 1. – Качественный и количественный составы экспериментальных образцов лиофилизатов и препаратов сравнения

Составляющие	DOXY 100™	Доксициклин-Ферейн®	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4
Доксициклина гиклат в пересчете на доксициклин	115 мг 100 мг	115 мг 100 мг	115 мг 100 мг	115 мг 100 мг	115 мг 100 мг	115 мг 100 мг
Натрия метабисульфит	-	6 мг	-	-	-	-
Трилон Б	-	0,02 мг	0,02 мг	0,02 мг	0,02 мг	0,02 мг
Маннитол	300 мг	-	-	-	-	-
Калия метабисульфит	-	-	6 мг	-	-	-
Натрия сульфит	-	-	-	6 мг	-	-
Натрия гидросульфит	-	-	-	-	6 мг	-
Магния хлорид тетрагидрат	-	-	136 мг	-	-	120 мг
Магния сульфат безвод.	-	-	-	-	97 мг	-
Натрия дигидрофосфат	-	-	105 мг	-	36 мг	83 мг
Кислота аскорбиновая	480 мг	-	-	-	-	150 мг
Вода для инъекций	до 1,6 мл	до 1,6 мл	до 1,6 мл	до 1,6 мл	до 1,6 мл	до 1,6 мл

лиофилизированного порошка была применена обработка активированным углем и исследовано влияние на полученные показатели качества [11].

К приготовленным растворам добавляли 0,25 г измельченного активированного угля и перемешивали в течение 15 мин, после чего оставляли на полчаса (в процессе адсорбции в образце № 2 наблюдалось образование пузырьков). Очистку от сорбента осуществляли с помощью шприцевых мембранных фильтров с размером пор 0,45 мкм. Полученные растворы оценивали по методикам «Определение степени окраски жидкостей (ГФУ, 2.2.2.)» и «Оптическая плотность (ГФУ, 2.2.25)». Приготовленные растворы были разлиты в стеклянные флаконы R6 по 1,6 мл приготовленного

раствора доксициклина и загружены в лиофильную сушилку.

На рисунках 1 и 2 (см. обложку журнала) представлен внешний вид образцов № 1–3 в виде приготовленных растворов, обработанных и необработанных активированным углем.

После завершения цикла лиофилизации были получены экспериментальные серии лиофилизированных порошков, которые приведены на рисунках 3 и 4 (см. обложку журнала).

Результаты сравнительных исследований цветности растворов стандарта и растворов экспериментальных образцов, не обработанных активированным углем (I) и обработанных активированным углем (II), представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. – Оценка цветности растворов экспериментальных образцов до и после выдерживания при температуре 40 °С в течение 24 часов

Опытные образцы		Допустимые пределы	Цветность раствора	
			После приготовления	После выдерживания при 40 °С в течение 24 часов
Образец 1	I	Цветность раствора должна быть не интенсивнее, чем эталона Y ₃	Не соответствует (Y ₂)	Не соответствует (B ₂)
	II		Соответствует (Y ₃)	Не соответствует (B ₃)
Образец 2	I		Соответствует (Y ₃)	Не соответствует (GY ₃)
	II		Соответствует (Y ₄)	Соответствует (Y ₃)
Образец 3	I		Не соответствует (Y ₂)	Не соответствует (B ₂)
	II		Не соответствует (GY ₃)	Не соответствует (B ₃)
Образец 4	I		Не соответствует (B ₄)	Не соответствует (B ₂)
	II		Соответствует (Y ₄)	Не соответствует (B ₄)

Таблица 3. – Сравнительные исследования оптической плотности экспериментальных образцов до и после выдерживания при температуре 40 °С в течение 24 часов

Опытные образцы		Допустимые пределы	Оптическая плотность растворов	
			После приготовления	После выдерживания при 40 °С в течение 24 часов
Образец 1	I	Оптическая плотность должна быть не более 0,07 при длине волны 490 нм	0,09 (не соответствует)	0,27 (не соответствует)
	II		0,07 (соответствует)	0,20 (не соответствует)
Образец 2	I		0,06 (соответствует)	0,10 (не соответствует)
	II		0,04 (соответствует)	0,06 (соответствует)
Образец 3	I		0,08 (не соответствует)	0,25 (не соответствует)
	II		0,10 (не соответствует)	0,19 (не соответствует)
Образец 4	I		0,17 (не соответствует)	0,24 (не соответствует)
	II		0,05 (соответствует)	0,15 (не соответствует)

Внешний вид растворов образцов № 1–3 после выдерживания при температуре 40 °С в течение 24 часов изображен на рисунках 5 и 6 (см. обложку журнала).

Как видно из полученных результатов, применение стадии обработки сорбентом для обесцвечивания значительно улучша-

ет внешний вид лекарственной формы и позволяет получить осветленный продукт стандартного цвета.

Оценка показателей качества опытных образцов лиофилизатов с доксициклина гиклатом представлена в таблице 4.

На основании полученных данных

Таблица 4. – Сравнительная характеристика показателей качества исследуемых образцов лиофилизированных порошков

Показатели качества	Допустимые пределы	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4
Описание	Сухая пористая масса светло-желтого цвета	Сухая пористая масса светло-желтого цвета, очень хрупкая (не соотв.)	Сухая пористая масса светло-желтого цвета, однородная (соотв.)	Сухая пористая масса кремового цвета, есть сколы (не соотв.)	Сухая пористая масса желтого цвета (не соотв.)
Прозрачность	Должен быть прозрачным по сравнению с водой Р	Прозрачный (соотв.)	Прозрачный (соотв.)	Мутный (не соотв.)	Мутный, есть пена (не соотв.)
Цветность	Окраска не интенсивнее эталона Y ₃	Y ₃ (соотв.)	Y ₄ (соотв.)	GY ₃ (не соотв.)	Y ₄ (соотв.)
рН	От 1,8 до 3,3	2,95 ± 0,04	2,37 ± 0,04	3,21 ± 0,04	3,27 ± 0,04
Время растворения	Легко растворим в 1 мл за 1 мин	16 сек (соотв.)	12 сек (соотв.)	19 сек (соотв.)	15 сек (соотв.)
Вода	Не более 3,0%	2,8 ± 0,02 (соотв.)	1,8 ± 0,02 (соотв.)	2,5 ± 0,02 (соотв.)	2,8 ± 0,02 (соотв.)
Количество содержания доксициклина	От 95,0 до 105,0 мг/мл	104,1 ± 0,01 (соотв.)	103,0 ± 0,01 (соотв.)	100,8 ± 0,01 (соотв.)	101,9 ± 0,01 (соотв.)
Содержание сухих веществ	Не более 13%	36,2 ± 0,04 (не соотв.)	12,1 ± 0,04 (соотв.)	25,4 ± 0,04 (не соотв.)	79,0 ± 0,04 (не соотв.)
Однородность дозированных единиц	Для 10 единиц препарата приемлемое число должно быть не более 15,0 (L ₁)	6,6 < L ₁ (соотв.)	1,7 < L ₁ (соотв.)	16,0 < L ₂ (соотв.)	5,4 < L ₁ (соотв.)
Стерильность	Стерильный	Стерильный (соотв.)	Стерильный (соотв.)	Стерильный (соотв.)	Стерильный (соотв.)

установлено, что опытные образцы № 1 и № 3, несмотря на достаточный остаток сухих веществ, имеют очень хрупкую сухую пористую структуру, которая разрушается при приложении усилий и может образовывать сколы при встряхивании и/или транспортировке лекарственного средства. Увеличение доли сухих веществ в составе образцов не обеспечивало получения прочно сформированной пористой массы, что ведет за собой необходимость подбора оптимальных режимов заморозки и сушки, а также усовершенствования рецептуры для обеспечения устойчивости качественных характеристик лекарственного средства в течение срока годности.

Опытный образец № 4 имеет более устойчивую к встряхиванию пористую массу, но при растворении наблюдалось

пенообразование, что может влиять на полноту дозы при наборе в шприце.

Опытный образец № 2 характеризуется хорошо сформированной пористой массой без сколов, изломов и трещин лиофильной «таблетки», отсутствием пенообразования при растворении и стабильностью показателя «Цветность» при ускоренном режиме хранения, имеет устойчивую к встряхиванию пористую массу.

Поэтому для дальнейших исследований выбран состав № 2. Действующее вещество доксициклина гиклат введено в состав лиофилизата для приготовления инъекций в концентрации 100 мг в 1,6 мл в пересчете на 100% сухого вещества. В качестве стабилизатора применен натрия сульфит, его концентрация составляет 3,75 мг/мл. Трилон Б выполняет роль антиоксиданта и комплексообразователя, он связы-

вают ионы железа и меди, которые находятся в воде для инъекций или попали в нее во время производства из оборудования и сырья. Определено, что необходимое количественное содержание трилона Б составляет 0,0125 мг/мл. В качестве растворителя использовали воду для инъекций.

Полученный лиофилизат имеет вид стабильной пористой массы однородного светло-желтого цвета.

Сравнительная оценка антибактериального действия лиофилизированного порошка доксициклина гиклата

Результаты сравнительных исследований эффективности разработанного антибактериального препарата относительно *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus suis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* приведены на рисунках 7–11 (см. обложку журнала) и в таблицах 5–6.

Таблица 5. – Уровень бактериостатической активности исследуемых препаратов

Эталонные штаммы микроорганизмов	Диаметры зон подавления роста при применении максимальной исследуемой концентрации антибиотика (C_{max}) и минимальной ингибирующей концентрации (МИК), мм			
	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций		Твёрдые желатиновые капсулы «Доксициклин»	
	C_{max}	МИК	C_{max}	МИК
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	14,0 ± 0,3 (умеренно чувств.)	10,2 ± 0,2 (умеренно чувств.)	13,7 ± 0,3 (умеренно чувств.)	10,0 ± 0,2 (умеренно чувств.)
<i>Streptococcus suis</i> ATCC 10234	27,1 ± 0,1 (высокая чувств.)	18,6 ± 0,2 (чувств.)	26,8 ± 0,1 (высокая чувств.)	17,0 ± 0,2 (чувств.)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	13,8 ± 0,2 (умеренно чувств.)	10,3 ± 0,1 (умеренно чувств.)	13,0 ± 0,2 (умеренно чувств.)	10,1 ± 0,3 (умеренно чувств.)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	21,2 ± 0,2 (чувств.)	11,2 ± 0,3 (умеренно чувств.)	19,5 ± 0,2 (чувств.)	12,4 ± 0,4 (умеренно чувств.)
<i>Salmonella enterica</i> ATCC 6017	22,6 ± 0,3 (чувств.)	12,5 ± 0,2 (умеренно чувств.)	22,9 ± 0,3 (чувств.)	12,2 ± 0,2 (умеренно чувств.)

Таблица 6. – МИК исследуемых антибактериальных препаратов

Вид микроорганизмов	Штамм	Показатель МИК, (мкг/мл)	
		Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций	Твердые желатиновые капсулы «Доксициклин»
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538	4,0	4,0
<i>Streptococcus suis</i>	ATCC 10234	< 0,25	< 0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603	2,0	2,0
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	1,0	1,0
<i>Salmonella enterica</i>	ATCC 6017	1,0	1,0

По результатам проведенных исследований выявлено, что доксициклина гиклат в форме лиофилизата проявляет широкий спектр антибактериальной активности.

Как видно из рисунков 7–8 (см. обложку журнала), отсутствие роста колоний вида *Staphylococcus aureus* установлено при использовании рабочих разведений 4,0 мкг/мл как для лиофилизированного порошка, так и для пероральной формы. При рабочем разведении 2,0 мкг/мл ДГ опреде-

лено, что *Klebsiella pneumoniae* проявляет умеренно выраженную чувствительность к антибиотику.

МИК лиофилизированного порошка относительно *Escherichia coli* и *Salmonella enterica* составляет 1,0 мкг/мл.

Из рисунка 11 (см. обложку журнала) видно, что наиболее чувствительным к препаратам на основе доксициклина является штамм *Streptococcus suis* (МИК < 0,25 мкг/мл), причем установлено, что диаметр

зон задержки роста ДГ из рабочих растворов лиофилизированного порошка значительно превышает диаметр зон задержки роста рабочего раствора ДГ из капсульной массы.

Уровень бактериостатической активности исследуемых препаратов относительно эталонных штаммов микроорганизмов приведен в таблице 5.

Показатели МИК исследуемых препаратов для эталонных штаммов микроорганизмов приведены в таблице 6.

Результаты проведенного эксперимента подтверждают наличие чувствительности тест-штаммов к действию разработанного препарата доксициклина гиклата в виде лиофилизированной формы: высокая чувствительность – *Streptococcus suis*; чувствительность – *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*; умеренная чувствительность – *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. Экспериментально установлено, что оба исследуемых образца в форме лиофилизата и твердых желатиновых капсул проявляют антибактериальную активность в МИК, но растворенное парентеральное средство позволяет значительно быстрее доставить активное вещество в системный кровоток по сравнению с медленным высвобождением и всасыванием пероральной формы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан оптимальный состав лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций с доксициклина гиклатом. Введение в рецептуру стабилизатора, антиоксиданта и применение технологического приема осветления раствора адсорбентом позволили получить лиофилизированный порошок с хорошо сформированной пористой массой без сколов, изломов и трещин, устойчивый к встряхиванию.

Установлено отсутствие пенообразования при приготовлении раствора лиофилизированного порошка доксициклина гиклата, приготовленный раствор стабильный по показателю «Цветность» при ускоренном режиме хранения.

Экспериментально установлено, что доксициклина гиклат в форме лиофилизата проявляет широкий спектр антибактериальной активности. Проведенные сравнительные исследования *in vitro* для

двух лекарственных средств доксициклина гиклата по 100 мг в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и твердых желатиновых капсул «Доксициклин-Дарница» подтверждают эквивалентность их бактериостатического действия в отношении бактерий – возбудителей инфекционных заболеваний человека.

Результаты исследований технологических факторов, физико-химических показателей и бактериостатического действия препарата позволяют сделать вывод о пригодности разработанного состава лиофилизата для дальнейших доклинических исследований.

SUMMARY

E. A. Saliy, A. Yu. Honcharuk, O. V. Getalo, H. V. Tarasenko

DEVELOPMENT AND EVALUATION OF LYOPHILIZED POWDER TO PREPARE SOLUTION FOR INJECTIONS BASED ON DOXYCYCLINE

The range of doxycycline drugs on the pharmaceutical market of the Ukraine is very limited and is represented by solid forms (capsules and tablets) while a rapid effect and maximum bioavailability of the drug can be provided by parenteral administration. The object of the study is the drug doxycycline hyclate in the form of lyophilisate to prepare solution for injections. During the development of the drug it was taken into account that aqueous doxycycline solution is pH dependent and tends to shift the solution pH during long-term storage. Therefore, excipients such as stabilizer and antioxidant providing buffering properties and stability of the solution were introduced into the composition. According to the research results an optimal composition of lyophilized powder was selected, the production technology with the stage of solution treatment with activated carbon was developed which allowed to obtain lyophilized powder with a well-formed porous mass without splits, cracks and fissures, resistant to shaking, and the prepared solution for parenteral administration is stable by the «Degree of coloration» quality indicator during accelerated storage regimen.

It was found that doxycycline hyclate in the form of a lyophilisate shows a wide range of antibacterial activity. Comparative studies *in vitro* for two drugs, in the form of lyophilisate with doxycycline hyclate for

injections and hard gelatin capsules with 100 mg of doxycycline hyclate, confirm equivalence of their bacteriostatic action against bacteria causing infectious diseases in humans.

Keywords. Doxycycline hyclate, lyophilisate for preparing solution for injections, bacteriostatic activity, minimum inhibitory concentration (MIC), test strains of microorganisms.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ventola, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats / C. L. Ventola // *Pharmacy and therapeutics*. – 2015. – Vol. 40, N 4. – P. 277–283.

2. Holmes, N. E. Safety and efficacy review of doxycycline / N. E. Holmes, P. G. P. Charles // *Clinical Medicine. Therapeutics*. – 2009. – Vol. 1. – P. 471–482.

3. Human Rickettsioses: Host Response and Molecular Pathogenesis / C. Schroeder [et al.] // *Rickettsiales: biology, molecular biology, epidemiology, and vaccine development* / ed. S. Thomas. – Switzerland: Springer, 2016. – P. 399–446.

4. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community [Electronic resource]: NICE guideline N 165. – Publ. date 03.04.2020. – Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>. – Access date: 30.08.2021.

5. Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease / P. A. Yates [et al.] // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2020. – Vol. 14.

6. Порівняльні дослідження профілів вивільнення доксицикліну хіклату з твердих желатинових капсул при зміні виробників діючої речовини / О. О. Салій [та інш.] // *Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. Сер. Технічні науки*. – 2020. – № 3. – С. 165–174.

7. Influence of the solvent system on the stability of doxycycline solutions / M. Jutglar [et al.] // *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2018. – Vol. 159. – P. 60–65.

8. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. – Т. 1. – 1128 с.

9. Доксицикліну хіклат // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «На-

уково–експертний фармакопейний центр». – 2-е вид. – Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2014. – Т. 2. – С. 214–216.

10. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки 9.9.5 – 143-2007 / Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2007.

11. Preparation method of doxycycline hyclate freeze-dried powder injection: pat. CN201510495924.8A China / Fang Zhengyuan, Jiang Qiang, Jin Tao; applicant Hainan General Kang Li Pharmaceutical Co Ltd. – N 105078905; publ. date 13.08.2015.

REFERENCES

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277-83

2. Holmes NE., Charles PGP. Safety and efficacy review of doxycycline. *Clin Med Ther*. 2009;1:471-82. doi: 10.4137/CMT.S2035

3. Schroeder C, Chowdhury I, Narra H, Patel J, Sahni A, Sahni S. Human Rickettsioses: Host Response and Molecular Pathogenesis. In: Thomas S, editor. *Rickettsiales: biology, molecular biology, epidemiology, and vaccine development*. Switzerland: Springer; 2016. p. 399-446. doi: 10.1007/978-3-319-46859-4_19

4. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community [Electronic resource]: NICE guideline N 165. 2020 Apr 3. Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>. Access date: 30.08.2021

5. Yates PA, Newman SA, Oshry LJ, Glassman RH, Leone AM, Reichel E. Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14. doi: 10.1177/1753466620951053.

6. Saliy OO, Kurishko GG, Ogerenko ZO, Getalo OV. Comparative studies of the release profiles of doxycycline hyclate from hard gelatin capsules when changing the manufacturers of the active substance. *Visnik Kiivs'kogo natsional'nogo universitetu tekhnologii ta dizainu. Ser Tekhnichni nauki*. 2020;(3):165-74. doi:10.30857/1813-6796.2020.3.14 (In Ukr.)

7. Jutglar M, Foradada M, Caballero F, Hoogmartens J, Adams E. Influence of the solvent system on the stability of doxycycline solutions. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;159:60-5. doi: 10.1016/j.jpba.2018.06.054

8. Ukraïns'kii naukovii farmakopeinii tsentr iakosti likars'kikh zasobiv. State Pharmacopoeia of Ukraine: v 3 t. 2-e vid. Kharkiv, Ukraina: Ukraïns'kii naukovii farmakopeinii tsentr iakosti likars'kikh zasobiv; 2015. T. 1. 1128 s. (In Ukr.)

9. Ukraïns'kii naukovii farmakopeinii tsentr iakosti likars'kikh zasobiv. State Pharmacopoeia of Ukraine. 2-e vid. T. 2. Kharkiv, Ukraïna: Ukraïns'kii naukovii farmakopeinii tsentr iakosti likars'kikh zasobiv; 2014. Doxycycline hyclate; s. 214-16. (In Ukr.)

10. Ministerstvo okhoroni zdorov'ia Ukraïni. The value of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: metodichni vkazivki 9.9.5 – 143-2007. Kiïv, Ukraïna; 2007. (In Ukr.)

11. Zhengyuan F, Qiang J, Tao J, inventors; Hainan General Kang Li Pharmaceutical Co Ltd, assignee. Preparation method of doxycycline hy-

clate freeze-dried powder injection. China patent CN201510495924.8A China. 2015 Aug 13

Адрес для корреспонденции:

01011, Украина,

г. Киев, ул. Немировича-Данченко, 2,

УО «Киевский национальный университет технологий и дизайна»,

тел.: +380 97 379 56 60,

e-mail: allagon4aruk@meta.ua,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6488-1490>,

Гончарук А. Ю.

Поступила 03.09.2021 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.84:616.012

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.64>

Е. А. Дикусар¹, А. Л. Пушкарчук¹, Т. В. Безъязычная¹, Е. А. Акишина¹,
А. Г. Солдагов², С. А. Кутень³, С. Г. Стёпин⁴, А. П. Низовцев⁵, С. Я. Килин⁵,
Л. Ф. Бабичев⁶, В. И. Поткин¹

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ РАДОНОСОДЕРЖАЩИХ АГЕНТОВ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

²Научно-практический центр по материаловедению НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

³Институт ядерных проблем БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

⁴Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

⁵Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

⁶Объединенный институт энергетических и ядерных исследований –
Сосны НАН Беларуси, д. Прилесье, Минский р-н, Республика Беларусь

Одним из методов лечения онкологических заболеваний является использование короткоживущих радионуклидов. При этом существующие риски интоксикации и радиоактивного заражения можно исключить, помещая короткоживущий изотоп радона в прочную фуллереновую оболочку. Для повышения эффективности этих препаратов перспективным является введение структурных фрагментов аминокислот, пептидов, стероидных гормонов, нуклеиновых оснований или гетероциклических соединений, способных накапливаться именно в опухолевых, а не в здоровых тканях организма. В статье представлены данные по квантово-химическому моделированию электронной структуры и термодинамической устойчивости фуллереновых радонсодержащих агентов радионуклидной терапии на примере модельного кортизонофуллеренолового биоконъюгата.

Ключевые слова: DFT-моделирование, изотоп радона, кортизон, фуллереноловые кластеры, агенты терапии опухолевых новообразований.

ВВЕДЕНИЕ

Для лечения онкологических новообразований обычно применяют хирургические методы, химиотерапию или лучевую терапию, а в изотопной медицине – вводят в опухоль короткоживущие радионуклиды, например: ^{59}Fe , ^{90}Y , ^{95}Zr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{106}Ru , $^{114\text{*}}\text{In}$, ^{147}Eu , ^{148}Eu , ^{155}Eu , ^{170}Tm , ^{188}Re , ^{210}Po , ^{222}Rn , ^{230}U , ^{237}Pu , ^{240}Cm , ^{241}Cm , ^{252}Cf , ^{253}Es . Короткоживущие радионуклиды считаются крайне перспективными радиофармацевтическими средствами для лечения различных видов онкозаболеваний, в том числе и на их последней, уже терминальной стадии. При распаде они испускают альфа-частицы, которые уничтожают раковые клетки, не задевая здоровые. Однако при их распаде часто образуются токсичные изотопы, которые накапливаются в печени, почках, селезенке и других органах, что сдержива-

ет широкое применение радионуклидов в клинической практике. В последние годы идет активная разработка специальных наноконтейнеров для адресной доставки радионуклидов непосредственно в опухолевые ткани с целью их уничтожения [1–3].

Одним из перспективных направлений борьбы со злокачественными новообразованиями может быть использование радиоактивного короткоживущего природного изотопа радона [4], инкапсулированного во внутреннюю полость фуллеренола, ковалентно связанного с биологически активными компонентами (фрагментами аминокислот, пептидов, стероидных гормонов, нуклеиновых оснований или гетероциклических соединений, способных накапливаться именно в опухолевых, а не в здоровых и неповрежденных тканях организма) [4–22]. Изотоп радона (^{222}Rn), имеющий период

полураспада всего около 3,82 суток, при самопроизвольном радиоактивном распаде испускает альфа-частицы с энергией 5,59 МэВ, которые и должны уничтожить раковые клетки опухоли [4].

Сырьевой базой для получения чистого радона (методы его добычи путем экстракции, выделения и очистки хорошо известны и в настоящее время детально разработаны [4]) могут служить грунтовые воды радоновых источников. В Беларуси на таких радоновых источниках, расположенных в Дятловском районе Гродненской области, еще с начала 80-х годов действуют санатории «Радон» и «Альфа Радон», использующие радоновые ванны для облегчения хронических заболеваний, боли и усталости [23].

Целью данной работы являлась оценка возможности получения фуллереноловых радоносодержащих агентов радиационной терапии на примере модельного кортизонофуллеренолового биоконъюгата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были исходные компоненты для построения методом квантово-химического моделирования кортизонофуллереноловых кластеров: кортизон **1**, фуллеренол **2**, образующаяся в результате реакции конденсации вода **3**. Из смоделированного кортизонофуллеренолового кластера **4** и радона **5** строили радонсодержащие кластеры: **6** – с атомом радона снаружи кластера, **7** – с атомом радона внутри кластера, **8** – с двумя атомами радона, расположенными снаружи и внутри кластера.

Расчеты параметров изучаемых соединений проведены с использованием теории DFT/BP86/RI/def2-SVP/def2/J/D3 с помощью программного пакета ORCA [24] на суперкомпьютере «СКИФ-500» в Объединенном институте энергетических и ядерных исследований – Сосны.

В процессе расчетов проводили оптимизацию всех геометрических параметров кластеров до достижения минимумов полных электронных энергий. Тепловой эффект получения кластера **4** из кортизона **1** и симметричного фуллеренола **2** рассчитывали по формуле (1) [25, 26]:

$$\Delta E_{Int.(4)} = [E_{(4)} + E_{(3)}] - [E_{(2)} + E_{(1)}], \quad (1)$$

где $\Delta E_{Int.(4)}$ – тепловой эффект получения кластера **4**,

$E_{(1)}$ – полная энергия кортизона **1**,

$E_{(2)}$ – полная энергия фуллеренола **2**,

$E_{(3)}$ – полная энергия воды **3**,

$E_{(4)}$ – полная энергия «пустого» кластера **4**.

Квантово-химические расчеты энергий взаимодействия ($\Delta E_{Int.}$) кластера **4** с радонами **5**, приводящие к образованию кластеров **6–8**, проводили по формулам (2) и (3) [25, 26]:

$$\Delta E_{Int.(6,7)} = E_{(6,7)} - [E_{(4)} + E_{(5)}], \quad (2)$$

$$\Delta E_{Int.(8)} = E_{(8)} - [E_{(4)} + 2E_{(5)}], \quad (3)$$

где $\Delta E_{Int.(6,7)}$ – тепловой эффект взаимодействия для кластеров **6** и **7**,

$\Delta E_{Int.(8)}$ – тепловой эффект взаимодействия для кластера **8**,

$E_{(4)}$ – полная энергия «пустого» кластера **4**,

$E_{(5)}$ – полная энергия атома радона (^{222}Rn) **5**,

$E_{(6)}$ – полная энергия кластера с атомом ^{222}Rn снаружи **6**,

$E_{(7)}$ – полная энергия кластера с атомом ^{222}Rn внутри **7**,

$E_{(8)}$ – полная энергия кластера с двумя атомами ^{222}Rn как внутри, так и снаружи **8**.

Для оценки реакционной способности и, соответственно, биологической активности в работе использовали методологию теории граничных молекулярных орбиталей (ГМО), разработанную К. Фукуи [27]. Величины $\Delta E_{ГМО}$, которые являются ключевыми характеристиками молекул в теории ГМО, рассчитывали по формулам (4) и (5):

$$\Delta E_{ГМО} = |E_{ВЗМО} - E_{НВМО}|, \quad (4)$$

$$\Delta E_{ГМО(мол.)} = \Delta E_{ГМО} \cdot 6,022140857(74) \cdot 10^{23}, \quad (5)$$

где $\Delta E_{ГМО}$ – разность энергий верхней занятой (ВЗМО) и нижней вакантной (НВМО) атомных или молекулярных орбиталей соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс построения кластера – (8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-гидрокси-17-

(2-фуллеренол[$C_{60}(OH)_{23}$]оксиацетил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,12,14,15,16-декагидроциклопента[*a*]фенантрен-3,11-диона $C_{81}H_{50}O_{28}$ **4**, который является ковалентным производным симметричного тетраэйкозофуллеренола $C_{60}(OH)_{24}$ **2** [28, 29] и кортизона (8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-

17-гидрокси-17-(2-гидроксиацетил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,12,14,15,16-декагидроциклопента[*a*]фенантрен-3,11-дион $C_{21}H_{28}O_5$ **1** [30], сопровождается выделением одной молекулы воды **3**. Схема реакции построения кластера приведена на рисунке 1.

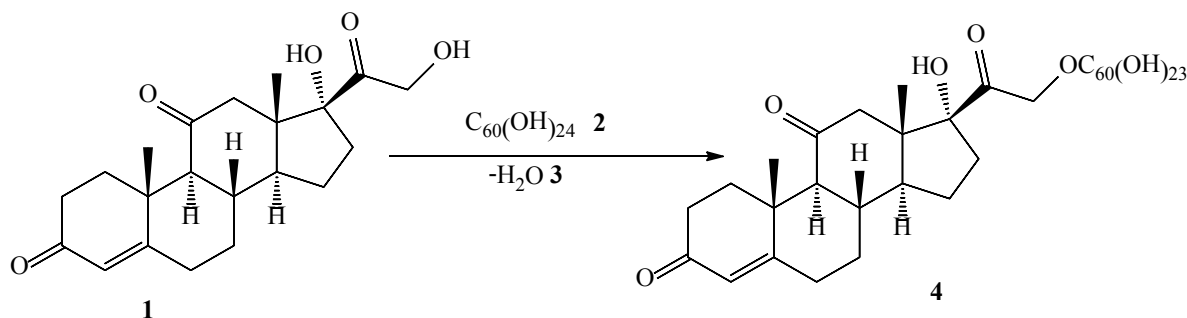


Рисунок 1. – Схема реакции построения кластера (8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-гидрокси-17-(2-фуллеренол[$C_{60}(OH)_{23}$]оксиацетил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,12,14,15,16-декагидроциклопента[*a*]фенантрен-3,11-диона **4**

В результате проведенного квантово-химического моделирования процесса построения кортизонофуллеренолового кластера **4** и расчета по формуле (1) теплового

эффекта процесса установлено, что образование кластера **4** из исходных компонентов происходит с понижением полной энергии системы на 77,94 кДж/моль (таблица 1).

Таблица 1. – Полные энергии систем (E , а.е.), энергии высших занятых атомных и молекулярных орбиталей (ВЗМО, eV) и нижних вакантных атомных и молекулярных орбиталей (НВМО, eV), дипольные моменты (D , Дб) соединений **1–8**, вычисленные в вакууме

№ соединения *	E , а.е.	ВЗМО, eV	НВМО, eV	D , Дб
1	-1192,31715469	-5,162	-2,276	6,24
2	-4103,14701248	-5,421	-3,568	2,17
3	-76,36045574	-6,320	0,815	1,97
4	-5219,07402666	-5,506	-3,938	9,29
5	-288,79669325	-7,854	-0,696	0
6	-5507,91134423	-5,288	-3,584	5,09
7	-5507,90628875	-5,287	-3,606	9,68
8	-5796,77755374	-5,315	-3,619	10,14

Примечание: * **1** – кортизон; **2** – симметричный тетраэйкозофуллеренол; **3** – вода; **4** – (8*S*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-гидрокси-17-(2-фуллеренол[$C_{60}(OH)_{23}$]оксиацетил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,12,14,15,16-декагидроциклопента[*a*]фенантрен-3,11-дион); **5** – атом радона ^{222}Rn ; **6** – атом ^{222}Rn снаружи кластера; **7** – атом ^{222}Rn внутри кластера; **8** – два атома ^{222}Rn , снаружи и внутри.

В таблице 1 также приведены полные энергии систем (E), вычисленные для соединений методом DFT, и дипольные моменты (D) (полная энергия молекулы есть сумма электронной энергии и энергии отталкивания ядер, выраженная в атомных единицах Хартри).

При образовании кортизонофуллереноловых кластеров с радонами **5** возможны

три состояния изучаемой системы (молекулярных ансамбля):

– молекулярный ансамбль **6** – атом радона **5** расположен снаружи кортизонофуллеренолового кластера **4**;

– молекулярный ансамбль **7** – атом радона **5** находится внутри фуллереновой сферы **2**;

– молекулярный ансамбль **8** – два ато-

ма радона **5** находятся как внутри, так и снаружи кластера.

Результаты проведенных по формулам

(2), (3) [25, 26] квантово-химических расчетов энергии взаимодействия (ΔE_{int}) для кластеров **6–8** приведены в таблице 2.

Таблица 2. – Оценка энергии образования кластера **4** из исходных компонентов и взаимодействия «пустого» кластера **4** с атомами радона в кластерах **6–8** (ΔE_{int})

№ соединения	ΔE_{int} , а.е. (Хартри)	ΔE_{int} , кДж/моль
4	0,02968477	77,94
6	-0,04062432	-106,66
7	-0,03556884	-93,39
8	-0,11014058	-289,17

Примечание: обозначения такие же, как в таблице 1.

Расчеты, выполненные по формулам (2) и (3), показывают устойчивость – понижение или повышение полной энергии системы – при гипотетическом «растворении» 1 или 2 моль атомов ^{222}Rn **5** в 1 моль кортизонофуллеренола **4**. В данном случае создание молекулярных ансамблей **6–8** из исходных компонентов происходит с выделением от 93,39 до 289,17 кДж/моль, что, по-видимому, обусловлено легкостью поляризации $4f^{14}5d^{10}$ -электронов атома радона **5** и возможностью образования соединений включения (клатратов) с кортизонофуллереноловым конъюгатом **4**. Этот вывод следует и из анализа величин энергий высших занятых и нижних вакантных атомных или молекулярных орбиталей (ВЗМО и НВМО, таблица 1) этих веществ (**4** и **5**). Их значения достаточно близки.

Данные расчеты позволяют оценить зависимость биологической активности моделируемых соединений от их состава и электронной структуры. Как показано в работе [27], одной из характеристик биологической активности молекул является их реакционная способность, которая, в свою очередь, является характеристикой относительной химической активности молекул. Причем увеличение реакцион-

ной способности изучаемого соединения может приводить к увеличению его химической и биологической активности. Для оценки реакционной способности, и соответственно, и биологической активности в работе [27] использовалась методология теории граничных молекулярных орбиталей (ГМО), разработанная К. Фукуи. Согласно концепции ГМО, протекание химических реакций и взаимодействие с биологическими мембранами клеток определяется разностями энергий между высшей занятой и низшей свободной молекулярными орбиталями исследуемых соединений (ВЗМО и НСМО, таблица 1). Чем эта величина меньше, тем более реакционноспособным является изучаемое соединение.

В соответствии с теорией ГМО [27] ключевые характеристики молекул – это величины $\Delta E_{ГМО}$, которые рассчитывают по формулам (4) и (5) с использованием данных таблицы 1. В таблице 3 представлены разности энергий $\Delta E_{ГМО}$, рассчитанные по формулам (4) и (5) и представленные в электронвольтах (eV) и в джоулях – $\Delta E_{ГМО}$, Дж 10^{-19} (для одиночной молекулы); и затем для наглядности пересчитанные путем умножения на число Авогадро для

Таблица 3. – Разности энергий ВЗАО и НВАО радона **5** и ВЗМО и НВМО соединений **1, 2, 4, 6–8** (для наглядности представлены в порядке их убывания)

№ соединения	$\Delta E_{ГМО}$, eV	$\Delta E_{ГМО}$, Дж 10^{-19}	$\Delta E_{ГМО(мол.)}$, кДж/моль	D, Дб
5	7,158	11,468	690,603	0
1	2,886	4,624	278,457	6,24
2	1,853	3,323	200,111	2,17
6	1,704	2,730	164,401	5,09
8	1,696	2,717	163,016	10,14
7	1,681	2,693	162,172	9,68
4	1,568	2,512	151,273	9,29

Примечание: обозначения такие же, как в таблице 1.

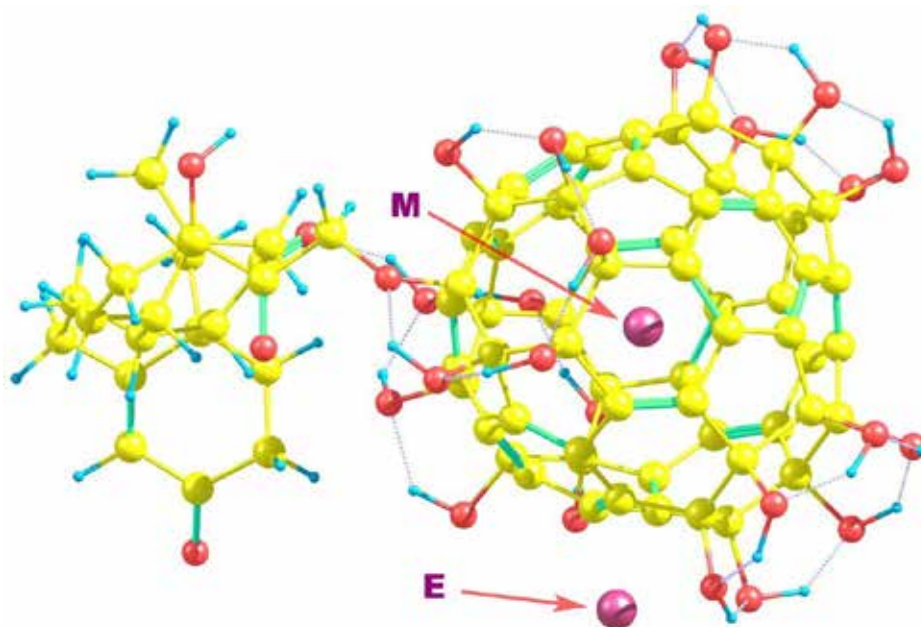
1 моль атомов или 1 моль молекул изучаемых соединений ($\Delta E_{ГМО(мол.)}$, кДж/моль). Последнее значение имеет следующий физический смысл – это энергия, необходимая для перехода 1 электрона с верхней занятой на нижнюю вакантную атомную или молекулярную орбиталь для 1 моль атомов **5** или 1 моль молекул соединений **1, 2, 6–8**. Значение 1 моль определяется через число Авогадро: один моль – это количество вещества, содержащее $6,022140857(74) \cdot 10^{23}$ частиц (атомов, молекул, ионов, протонов, нейтронов, α -частиц, электронов или любых других объектов).

Данные, приведенные в таблице 3, демонстрируют корректность метода ГМО. Наиболее слабую реакционную способность и, следовательно, наименьшую возможность взаимодействовать с органеллами клеток-мишеней (средство или аффинность к биологическим мембранам, ферментам и т.д.) ожидаемо проявляет сам инертный газ радон **5**. Максимальную способность взаимодействовать с биологическими объектами проявляет кортизонофуллереноловый «пустой» кластер **4**, превосходя в этом отношении исходные компоненты, взятые для его построения – кортизон **1** и фуллеренол **2**. Реакционная способность радоносодержащих класте-

ров **6–8** очень мало отличается от «пустого» кластера **4**: ее снижение составляет всего около 6–8%. Дипольные моменты соединений **1, 2, 4, 6–8** указывают на возрастание полярности изучаемых соединений при переходе от неполярного радона **5** (0 Дб) к кластерам **4, 7, 8** (9,29–10,14 Дб).

На рисунке 2 представлена модель строения кортизонофуллереноловых кластеров: **4** – «пустой» кортизонофуллереноловый кластер (E и M отсутствуют), **6** – атом радона снаружи кластера (E = ^{222}Rn , M отсутствует); **7** – атом радона внутри фуллереноловой сферы (E отсутствует, M = ^{222}Rn); **8** – два атома радона снаружи и внутри кластера (E = M = ^{222}Rn).

Для введения (интеркаляции) атомов радона во внутреннюю полость фуллереноловой сферы могут быть применены технологии высоких и сверхвысоких давлений (вплоть до 400 тысяч атмосфер или более). Сжатие – один из самых сильных инструментов воздействия на твердое тело. С его помощью изменяются свойства твердых тел благодаря изменению расстояний между атомами. Эти расстояния можно менять и другими способами, например, повышая или понижая температуру. Однако температурные воздействия ограничены температурой необратимой



Обозначения: **4** – «пустой» кортизонофуллереноловый кластер (E и M отсутствуют), **6** – атом радона снаружи кластера (E = ^{222}Rn , M отсутствует); **7** – атом радона внутри фуллереноловой сферы (E отсутствует, M = ^{222}Rn); **8** – два атома радона снаружи и внутри кластера (E = M = ^{222}Rn).

Рисунок 2. – Модель строения кортизонофуллереноловых кластеров **4, 6–8**

деструкции вещества, на которое собираются воздействовать нагревом. При подобных воздействиях вандерваальсовы радиусы атомов уменьшаются на 30–40% и атомы радона должны легко «впрессоваться» во внутренние полости фуллеренола [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радоносодержащие кортизонофуллереноловые агенты терапии онкологических заболеваний могут оказаться перспективными для разработки на их основе новых методов адресной доставки медицинских радионуклидных препаратов в целевые клетки-мишени без поражения здоровых тканей и органов. Из полученных данных об устойчивости исследованных методом квантово-химического DFT-моделирования кластеров можно сделать выводы о возможности их практического получения.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ «Междисциплинарные исследования и новые зарождающиеся технологии (Конвергенция–2025)».

SUMMARY

E. A. Dikusar, A. L. Pushkarchuk,
T. V. Bezyazychnaya, E. A. Akishina,
A. G. Soldatov, S. A. Kuten, S. G. Stepin,
A. P. Nizovtsev, S. Ya. Kilin, L. F. Babichev,
V. I. Potkin

PROSPECTS FOR CREATING RADON CONTAINING AGENTS IN RADIONUCLIDE THERAPY

One of the methods for treating oncological diseases is application of short-lived radionuclides. Existing risks of intoxication and radioactive contamination can be eliminated by introduction of a short-lived radon isotope into a hard strong fullerene coat. To increase the effectiveness of these drugs it is promising to introduce structural fragments of amino acids, peptides, steroid hormones, nucleic bases or heterocyclic compounds being able to accumulate exactly in tumoral but not in healthy tissues of the body. The article presents data on quantum-chemical simulation of electronic structure and thermodynamic stability of fullereneol radon-containing agents of radionuclide therapy on the example of a model cortisonefullereneol bioconjugate.

Keywords: DFT-simulation, radon isotope, cortisone, fullereneol clusters, agents for the treatment of tumoral neoplasms.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников, В. А. Современные методы лучевого лечения онкологических больных / В. А. Овчинников, К. Н. Угляница, В. Н. Волков // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. – 2010. – № 1. – С. 93–97.
2. Handbook of Radiationtherapy Physics: Theory and Practice / ed.: P. Mayles, A. Nahum, J. C. Rosenwald. – New York ; London: Taylon & Francis, 2007. – 1450 p.
3. Hosmane, N. S. Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment / N. S. Hosmane, J. A. Maquire, Y. Zhu. – [S. l.]: World Scientific Publ. Co., 2012. – 300 p.
4. Оценка возможности использования эндоэдрических радон-222-содержащих производных бакминстерфуллеренов C₆₀ и C₈₀ в качестве нанороботов-истребителей опухолевых новообразований / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. – 2012. – № 4. – С. 102–105.
5. Эндоэдрические радон-222-содержащие производные бакминстерфуллеренов C₆₀ и C₈₀ / Е. А. Дикусар [и др.] // Углеродные наночастицы в конденсированных средах: сб. науч. ст. – Минск: Ин-т тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси, 2013. – С. 246–250.
6. Quantum-Chemistry Projecting of the Radionuclide Carborane and Fullerene Nano-Cluster Agents for Diagnostics and Therapy of Oncological Diseases / E. A. Dikusar [et al.] // Physics, Chemistry and Application of Nanostructures: proc. of International Conf. Nanomeeting – 2013 : reviews and short notes, Minsk, Belarus, 24–27 may 2013 y. / ed.: V. E. Borisenko [et al.]. – Minsk, 2013. – P. 324–327.
7. Квантово-химическое проектирование радионуклидных агентов для диагностики и терапии опухолевых новообразований / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестн. Тверского гос. ун-та. Сер. Физика. – 2013. – № 21. – С. 69–81.
8. Quantum chemical designing of endohedral containing Po²¹⁰ derivatives of buckminsterfullerene C₆₀ – C₈₀ for development of radionuclide nanosized agents for cancer therapy / E. A. Dikusar [et al.] // Nonlinear Dynamics and Applications: proc. of the 21-th Annual Seminar NPC'S'2014, Minsk, 20-23 may 2014 y. / ed.: L. F. Babichev, V. I. Kuvshinov, V. A. Shaparau. – Minsk, 2014. – Vol. 20. – P. 50–55.
9. Компьютерное проектирование методом DFT эндоэдрических Po²¹⁰-содержащих фуллеренов C₆₀–C₈₀ в качестве радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Наноструктуры в конденсированных средах: сб. науч. ст. – Минск: Ин-т тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси, 2014. – С. 275–280.
10. Квантово-химическое проектирование эндоэдрических индийсодержащих про-

изводных бакминстерфуллеренов C_{60} и C_{70} для разработки радионуклидных наноразмерных агентов-истребителей опухолевых новообразований / Е. А. Дикусар [и др.] // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов: межвуз. сб. науч. тр. / под общ. ред. В. М. Самсонова, Н. Ю. Сдобнякова. – Тверь: Тверской гос. ун-т, 2014. – Вып. 6. – С. 105–115.

11. Дикусар, Е. А. Квантово-химическое моделирование структуры холестеринсодержащих радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар // Междунар. науч. ин-т «Educatio». – 2015. – № 2, ч. 4. – С. 72–75.

12. Квантово-химическое проектирование эндоздрических бакминстерфуллереновых кластеров на основе бисфуллеренола для создания радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Междунар. науч.-исследоват. журн. – 2015. – № 5, ч. 1. – С. 35–41.

13. Квантово-химическое проектирование эндоздрических бисбакминстерфуллереновых кластерных систем для разработки нанокапсулированных радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов: межвуз. сб. науч. тр. / под общ. ред. В. М. Самсонова, Н. Ю. Сдобнякова. – Тверь: Тверской гос. ун-т, 2015. – Вып. 7. – С. 193–207.

14. Квантово-химическое проектирование эндоздрических бакминстерфуллереновых кластерных систем для создания радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. – 2015. – № 4. – С. 51–59.

15. Quantum chemical designing of cholesterol containing radionuclide anticancer agents / E. A. Dikusat [et al.] // Functional Materials. – 2016. – Vol. 23, N 2. – P. 274–278.

16. Quantum Chemical Designing of Cholesterol and Estrone Containing Radionuclide Cancer-Fighting Agents / E. A. Dikusat [et al.] // Вестн. НАН Беларуси. Сер. хім. навук. – 2016. – № 3. – С. 68–69.

17. Квантово-химическое моделирование эстронсодержащих бисфуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Наноструктуры в конденсированных средах: сб. науч. ст. – Минск: Ин-т тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси, 2016. – С. 71–76.

18. Квантово-химическое моделирование строения эстронсодержащих бисфуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов: межвуз.

сб. науч. тр. / под общ. ред. В. М. Самсонова, Н. Ю. Сдобнякова. – Тверь: Твер. гос. ун-т, 2016. – Вып. 8. – С. 110–118.

19. Квантово-химическое моделирование строения метотрексатсодержащих фуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. – 2017. – № 1. – С. 52–56.

20. DFT Simulation of Methotrexate Fullerenol Radionuclide Agents of Cancer Therapy E. A. Dikusat [et al.] // Nonlinear Dynamics and Applications. – Минск: Право и экономика, 2017. – Vol. 23. – P. 143–149.

21. Квантово-химическое моделирование метотрексат-фуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестн. НАН Беларуси. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 163–170.

22. Квантово-химическое моделирование эндоздрических производных фуллеренол-кортизона / Е. А. Дикусар [и др.] // Фуллерены и наноструктуры в конденсированных средах: сб. науч. ст. – Минск: Ин-т тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси, 2021. – С. 64–67.

23. Физиотерапия: нац. рук. / под ред. Г. Н. Пономаренко – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.

24. The ORCA quantum chemistry program package / F. Neese [et al.] // The J. of Chem. Physics. – 2020. – Vol. 152, N 22. – Art. 224108.

25. Sandler, S. I. Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics / S. I. Sandler. – New York: John Wiley & Sons, 2017. – 1040 p.

26. Demerel, Y. Nonequilibrium thermodynamic6: Transport and rate processes in physical, chemical and biological systems / Y. Demerel. – 3rd ed. – Amsterdam ; Oxford: Elsevier Science, 2014. – 792 p.

27. Putz, M. V. DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs / M. V. Putz, A. M. Putz // Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry / ed.: M. V. Putz, M. P. Mingos. – Berlin: Springer Link, 2013. – P. 181–231.

28. Тетракозагидроксибакминстерфуллеренол – реагент будущего / Е. А. Дикусар [и др.] // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: тез. докл. XXXI Междунар. науч.-техн. конф. «Реактив-2018», Минск, 2–4 окт. 2018 г. / редкол.: В. Е. Агабеков, В. А. Хрипач, Ж. В. Игнатович. – Минск: Беларуская навука, 2018. – С. 22.

29. Antitumor Activity and Potential Mechanism of Novel Fullerene Derivative Nanoparticles / L. Ye [et al.] // Molecules. – 2021. – Vol. 26, N 11. – Art. 3252.

30. Физер, Л. Стероиды / Л. Физер, М. Физер. – Москва: Мир, 1964. – 982 с.

31. Sundqvist, B. Fullerenes under high pressure/B.Sundqvist//Fullerenes: chemistry, physics, and technology / ed: K. M. Kadish, R. S. Ruoff. – New York: Wiley-Interscience, 2000. – 984 p.

REFERENCES

1. Ovchinnikov VA, Uglianitsa KN, Volkov VN. Modern methods of radiation treatment of cancer patients. Zhurn Grodnenskogo gos med un-ta. 2010;(1):93–7. (In Russ.)

2. Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC, editors. Handbook of Radiationtherapy Physics: Theory and Practice. New York, USA: Taylor & Francis; 2007. 1450 p

3. Hosmane NS, Maquire JF, Zhu Y. Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment. [place unknown]: World Scientific Publ Co; 2012. 300 p.

4. Dikumar EA, Zelenkovskii VM, Pushkarchuk AL, Potkin VI, Rudakov DA, Soldatov AG, i dr. Evaluation of the possibility of using endohedral radon-222-containing derivatives of buckminsterfullerenes C60 and C80 as nanorobots - destroyers of tumor neoplasms. Vestn farmatsii. 2012;(4):102-5. (In Russ.)

5. Dikumar EA, Zelenkovskii VM, Pushkarchuk AL, Potkin VI, Rudakov DA, Soldatov AG i dr. Endohedral radon-222-containing derivatives of buckminsterfullerenes C60 and C80. V: Uglernodnye nanochastitsy v kondensirovannykh sredakh: sb nauch st. Minsk, RB: In-t teplo- i massoobmena im AV Lykova NAN Belarusi; 2013. s. 246–50. (In Russ.)

6. Dikumar EA, Zelenkovskii VM, Potkin VI, Rudakov DA, Kuten SA, Soldatov AG. Quantum-Chemistry Projecting of the Radionuclide Carborane and Fullerene Nano-Cluster Agents for Diagnostics and Therapy of Oncological Diseases. In: Borisenko VE, Gaponenko SV, Gurin VS, Kam CH, editors. Physics, Chemistry and Application of Nanostructures. Proceedings of International Conference Nanomeeting – 2013 : reviews and short notes; 2013 May 24–27; Minsk, Belarus. Minsk, RB; 2013. p. 324–7

7. Dikumar EA, Zelenkovskii VM, Pushkarchuk AL, Rudakov DA, Soldatov AG, Kuten SA. Quantum-chemical design of radionuclide agents for the diagnosis and therapy of tumor neoplasms. Vestn Tverskogo gos un-ta. Ser Fizika. 2013;(21):69–81. (In Russ.)

8. Dikumar EA, Zelenkovskii VM, Pushkarchuk AL, Kilin SYa, Soldatov AG, Kuten SA et al. Quantum chemical designing of endohedral containing Po²¹⁰ derivatives of buckminsterfullerene C₆₀ – C₈₀ for development of radionuclide nanosized agents for cancer therapy. In: Babichev LF, Kuvshinov VI, Shaparau VA, editors. Nonlinear Dynamics and Applications. Proceedings of the 21-th Annual Seminar NPC'S'2014; 2014 May 20-23; Minsk, Belarus.

Minsk, RB; 2014. Vol 20. p. 50-5

9. Dikumar EA, Pushkarchuk AL, Zelenkovskii VM, Kilin SYa, Kuten SA, Soldatov AG i dr. DFT computer-aided design of endohedral Po²¹⁰-containing fullerenes C₆₀ – C₈₀ as radionuclide agents in the therapy of oncological diseases. V: Nanostruktury v kondensirovannykh sredakh: sb nauch st. Minsk, RB: In-t teplo- i massoobmena im AV Lykova NAN Belarusi; 2014. s. 275–80. (In Russ.)

10. Dikumar EA, Zelenkovskii VM, Pushkarchuk AL, Potkin VI, Rudakov DA, Kilin SYa i dr. Quantum-chemical design of endohedral indium-containing derivatives of Buckminsterfullerenes C₆₀ and C₇₀ for the development of nanosized radionuclide agents-destroyers of tumor neoplasms. V: Samsonov VM, Sdobniakov NIu, redaktory. Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniia klasterov, nanostruktur i nanomaterialov: mezhvuz sb nauch tr. Tver', RF: Tverskoi gos un-t; 2014. Vyp 6. s. 105–15. (In Russ.)

11. Dikumar EA. Quantum-chemical modeling of the structure of cholesterol-containing radionuclide agents for the treatment of oncological diseases. Mezhdunar nauch in-t «Education». 2015;(2 Ch 4):72-5. (In Russ.)

12. Dikumar EA, Zelenkovskii VM, Pushkarchuk AL, Potkin VI, Kilin SYa, Soldatov AG i dr. Quantum-chemical design of endohedral buckminsterfullerene clusters based on bisfullerenol for the creation of radionuclide agents for the therapy of oncological diseases. Mezhdunar nauch-issledovat zhurn. 2015;(5 Ch 1):35–41. (In Russ.)

13. Dikumar EA, Pushkarchuk AL, Potkin VI, Kilin SYa, Soldatov AG, Kuten SA i dr. Quantum-chemical design of endohedral bisbuckminsterfullerene cluster systems for the development of nanocapsulated radionuclide agents for the treatment of oncological diseases. V: Samsonov VM, Sdobniakov NIu, redaktory. Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniia klasterov, nanostruktur i nanomaterialov: mezhvuz sb nauch tr. Tver', RF: Tverskoi gos un-t; 2015. Vyp 7. s. 193–207. (In Russ.)

14. Dikumar EA, Zelenkovskii VM, Pushkarchuk AL, Potkin VI, Kilin SYa, Soldatov AG i dr. Quantum-chemical design of endohedral buckminsterfullerene cluster systems for the creation of radionuclide agents for the therapy of oncological diseases. Vestn farmatsii. 2015;(4):51–9. (In Russ.)

15. Dikumar EA, Zelenkovskii VM, Pushkarchuk AL, Rudakov DA, Potkin VI, Kilin SYa et al. Quantum chemical designing of cholesterol containing radionuclide anticancer agents. Functional Materials. 2016;23(2):274–8

16. Dikumar EA, Pushkarchuk AL, Rudakov DA, Potkin VI, Kozlov NG, Kilin SYa et al. Quantum Chemical Designing of Cholesterol and Estrone Containing Radionuclide Cancer-

Fighting Agents. Vestsi NAN Belarusi. Ser khim navuk. 2016;(3):68–9

17. Dikusar EA, Potkin VI, Pushkarchuk AL, Bez»iazychnaia TV, Soldatov AG, Kuten' SA i dr. Quantum-chemical modeling of estrone-containing bisfullerenol radionuclide agents for the treatment of oncological diseases. V: Nanostruktury v kondensirovannykh sredakh: sb nauch st. Minsk, RB: In-t teplo- i massoobmena im AV Lykova NAN Belarusi; 2016. s. 71–6. (In Russ.)

18. Dikusar EA, Pushkarchuk AL, Bez»iazychnaia TV, Soldatov AG, Kuten' SA. Quantum-chemical modeling of the structure of estrone-containing bisfullerenol radionuclide agents for the treatment of oncological diseases. V: Samsonov VM, Sdobniakov NĬu, redaktory. Fiziko-khimicheskie aspekty izucheniia klasterov, nanostruktur i nanomaterialov: mezhvuz sb nauch tr. Tver', RF: Tverskoi gos un-t; 2016. Vyp 8. s. 110–8. (In Russ.)

19. Dikusar EA, Pushkarchuk AL, Soldatov AG, Kuten' SA, Stepin SG. Quantum-chemical modeling of the structure of methotrexate-containing fullerenol radionuclide agents for the treatment of oncological diseases. Vestn farmatsii. 2017;(1):52–6. (In Russ.)

20. Dikusar EA, Bezyazychnaya TV, Potkin VI, Kosandrovich EG, Pushkarchuk AL, Soldatov AG et al. DFT Simulation of Methotrexate Fullerenol Radionuclide Agents of Cancer Therapy. In: Nonlinear Dynamics and Applications. Minsk, RB: Pravo i ekonomika; 2017. Vol 23. p. 143–9

21. Dikusar EA, Pushkarchuk AL, Bez»iazychnaia TV, Potkin VI, Soldatov AG, Kuten' SA i dr. Quantum-chemical modeling of methotrexate-fullerenol radionuclide agents for the treatment of oncological diseases. Vestsi NAN Belarusi. Ser khim navuk. 2019;55(2):163–70. (In Russ.)

22. Dikusar EA, Pushkarchuk AL, Bez»iazychnaia TV, Potkin VI, Soldatov AG, Kuten' SA i dr. Quantum Chemical Modeling of Endohedral Fullerenolocortisone Derivatives. V: Fullereny i nanostruktury v kondensirovannykh sredakh: sb nauch st. Minsk, RB: In-t teplo- i massoobmena im AV Lykova NAN Belarusi; 2021. s. 64–7. (In Russ.)

23. Ponomarenko GN, redaktor. Physiotherapy: nats ruk. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2009. 864 s. (In Russ.)

24. Neese F, Wennmohs F, Becker U, Riplinger C. The ORCA quantum chemistry program package. J. Chem. Phys. 2020;152(22 art 224108). doi: 10.1063/5.0004608

25. Sandler SI. Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics. New York, USA: John Wiley & Sons; 2017. 1040 p

26. Demerel Y. Nonequilibrium thermodynamics: Transport and rate processes in physical, chemical and biological systems. 3rd ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science; 2014. 792 p

27. Putz MV, Putz AM. DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs. In: Putz MV, Mingos MP, editors. Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry. Berlin, Germany: Springer Link; 2013. p. 181–231

28. Dikusar EA, Pushkarchuk AL, Bez»iazychnaia TV, Kosandrovich EG, Soldatov AG, Kuten' SA i dr. Tetracosahydroxybakminster fullerenol - the reagent of the future. V: Agabekov VE, Khripach VA, Ignatovich ZhV, redkollegiia. Khimicheskie reaktivy, reagenty i protsessy malotonnazhnoi khimii. Tezisy dokladov XXXI Mezhdunarodnoi nauchno-tekhnicheskoi konferentsii «Reaktiv-2018»; 2018 Okt 2–4; Minsk, Belarus'. Minsk, RB: Belaruskaja navuka; 2018. s. 22. (In Russ.)

29. Ye L, Kollie L, Liu X, Guo W, Ying X, Zhu J et al. Antitumor Activity and Potential Mechanism of Novel Fullerene Derivative Nanoparticles. Molecules. 2021;26(11 art 3252). doi: 10.3390/molecules26113252

30. Fizer L, Fizer M. Steroids. Moskva, RF: Mir; 1964. 982 s. (In Russ.)

31. Sundqvist B. Fullerenes under high pressure. In: Kadish KM, Ruoff RS, editors. Fullerenes: chemistry, physics, and technology. New York, USA: Wiley-Interscience; 2000. 984 p

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова, 13,
Институт физико-органической химии
Национальной академии наук Беларуси,
тел.: +375-17-2841600, моб. +375-29-6228644,
e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by,
Дикусар Е. А.

Поступила 20.09.2021 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.276:615.451.36:635.718

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.73>

О. А. Сушинская, Н. С. Голяк

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СПРЕЯ НА ОСНОВЕ ИБУПРОФЕНА И ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА ПОЛЫНИ

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты определения противовоспалительной активности спрея на основе ибупрофена и жидкого экстракта полыни. Противовоспалительную активность изучали на модели локального острого каррагинанового воспаления. В результате исследований было установлено, что у контрольной группы крыс прирост массы лап составил в среднем 49,66%, у группы крыс, получавших препарат сравнения «Ибулив», – 11,26%. Для группы крыс, получавших комбинированный состав и тот же состав без содержания ибупрофена, увеличение массы лап в среднем составило 7,11% и 15,07% соответственно. Индекс ингибирования воспаления при использовании комбинированного спрея составил 85,68%, состава, содержащего жидкий экстракт полыни без ибупрофена, – 69,65%, жидкого экстракта полыни 1:1 – 53,00%. Индекс угнетения отека доказывает, что комбинированный состав спрея, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни, обладает наиболее выраженным противовоспалительным эффектом, для которого процент угнетения отека превышает значение для препарата сравнения в среднем на 8,36%.

Ключевые слова: спрей, ибупрофен, полынь горькая, жидкий экстракт, противовоспалительная активность, нестероидные противовоспалительные средства, лекарственное растительное сырье, комбинированный состав.

ВВЕДЕНИЕ

Полынь горькая (*Artemisia absinthium* L.) – многолетнее травянистое растение рода Полынь семейства Астровые. Трава полыни горькой содержит большое количество биологически активных веществ, благодаря которым имеет широкий спектр терапевтических свойств. В компонентном составе травы полыни горькой обнаружены горькие гликозиды (абсинтин, артабсин, анабсинтин), сесквитерпеновые лактоны, флавоноиды, смолистые и дубильные вещества, органические кислоты, эфирное масло. Перспективным для изучения является противовоспалительное действие *A. absinthium* и ее экстрактов, которое связывают в основном с флавоноидами и соединениями сесквитерпенового ряда [1]. Во многих исследованиях доказано, что эти соединения проявляют противовоспалительную активность и подавляют экспрессию таких регуляторов вос-

паления, как гистамин, брадикинины, простагландины. Многие растительные компоненты полыни горькой, например, флавоноид р7F, кардамонин, каруифолин D, подавляют образование цитокинов и эйкозаноидов, предотвращают запуск каскада воспалительных реакций и угнетают отек [2–4].

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь ассортимент наружных лекарственных средств противовоспалительного действия с содержанием лекарственного растительного сырья представлен всего 4 наименованиями, только одно из которых белорусского производства. Стоит отметить, что наружных комбинированных лекарственных средств, содержащих и синтетический, и растительный компонент, на отечественном рынке нет, что является перспективной областью для разработки таких лекарственных средств [5, 6].

Известно, что введение экстракционных препаратов в состав наружных ле-

карственных форм позволяет повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. В связи с этим представляет интерес выяснение вклада экстракционных препаратов полыни в противовоспалительный эффект топических форм, в том числе комбинированных.

Целью работы является определение противовоспалительной активности спрея для наружного применения, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни, на модели экспериментального воспаления *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования является комбинированный спрей на основе ибупрофена и жидкого экстракта полыни. Ранее проведенными исследованиями была разработана технология получения жидкого экстракта полыни 1:1 методом реперколяции и разработана технология получения комбинированного спрея, содержащего ибупрофен и разработанный жидкий экстракт полыни.

Для получения 50,0 мл жидкого экстракта брали 50,0 г травы полыни горькой производства ООО «Калина», в качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70%. Общая технология получения экстракта заключалась в подготовке сырья и экстрагента и собственно получении экстракта методом реперколяции с законченным циклом в батарее из трех лабораторных перколяторов. Ме-

тод реперколяции выбрали как наиболее эффективный способ экстрагирования лекарственного растительного сырья, позволяющий максимально истощить сырье в перколяторах. Далее проводили очистку извлечения путем отстаивания экстракта при температуре 8–10 °С в течение 2 суток с последующей декантацией и фильтрацией экстракта.

В качестве активного синтетического компонента использовали ибупрофен (IOL Chemicals and Pharmaceuticals Ltd., Индия) – широко используемое нестероидное противовоспалительное средство. Кроме того, ибупрофен считается одним из самых безопасных нестероидных препаратов, который часто используется в наружных лекарственных формах. По органолептическим и структурно-механическим свойствам в качестве оптимальной комбинации выбрали следующий состав: ибупрофен и жидкий экстракт полыни в качестве активных компонентов; спирт этиловый 96%, полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ-400), вода очищенная в качестве растворителей и поливинилпирролидон (ПВП) как пленкообразователь.

Составы композиций, на которых проводили исследования по оценке противовоспалительной активности, представлены в таблице 1.

В качестве препарата сравнения использовали 5% спрей с ибупрофеном (спрей «Ибулив», Diomed Developments Ltd., Великобритания). Для сравнения противовоспалительного действия и оценки потенцирования эффекта проводили исследования

Таблица 1. – Составы исследуемых композиций

Компоненты составов	Ибупрофен	Жидкий экстракт полыни 1:1	Спирт этиловый 96%	ПЭГ-300	Цетомакрогол 10000	ПЭГ-400	ПВП	Вода очищенная
Спрей «Ибулив» – препарат сравнения	5,0 г	-	*	*	*	-	-	до 100,0 мл
Комбинированный состав, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни	5,0 г	10,0 мл	50,0 мл	-	-	10,0 мл	5,0 мл	до 100,0 мл
Состав, содержащий жидкий экстракт полыни без ибупрофена	-	10,0 мл	50,0 мл	-	-	10,0 мл	5,0 мл	до 100,0 мл

Примечание: * – количественное содержание данных вспомогательных компонентов производителем не указывается.

того же состава, но не содержащего ибупрофен. Также была выявлена и противовоспалительная активность непосредственно жидкого экстракта полыни 1:1.

Противовоспалительную активность изучали на модели острого локального каррагинанового воспаления в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [7, 8]. В исследовании были использованы крысы (самки). Средняя масса крыс составляла 200 ± 50 г. Животные содержались в виварии Белорусского государственного медицинского университета и находились в одинаковых условиях (с естественным режимом освещения; при температуре 20–22 °С; относительной влажности воздуха 50–55%) с использованием стандартного пищевого рациона [9]. Постановка экспериментального исследования осуществлена в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза [10, 11].

Экспериментальные животные были разделены на 5 групп ($n = 8$):

1-я группа – контрольная (без лечения);
2-я группа – препарат сравнения (спрей «Ибулив»);

3-я группа – исследуемый состав (комбинированный состав, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни);

4-я группа – исследуемый состав (состав, содержащий жидкий экстракт полыни без ибупрофена);

5-я группа – жидкий экстракт полыни 1:1.

Острую воспалительную реакцию в виде отека вызывали введением 0,1 мл 1% раствора каррагинана в качестве флоггенного агента в подошвенный апоневроз задней правой лапы. Препараты сравнения, исследуемые составы и жидкий экстракт полыни в количестве 0,10 г наносили на заднюю правую лапу крыс за 2 часа и 1 час до индукции воспаления.

Через 3 часа после инъекции каррагинана крыс выводили из эксперимента, соблюдая «Правила работы с лабораторными животными», и регистрировали прирост массы ампутированных конечностей крыс на уровне голеностопных суставов. При-

рост массы лап рассчитывали по следующей формуле (1):

$$M_i = (A_i - B_i) / B_i \times 100\%, \quad (1)$$

где M_i – прирост массы, %;
 A_i – масса воспаленной лапы, г;
 B_i – масса здоровой лапы, г.

Об интенсивности воспаления судили по проценту угнетения отека на пике воспаления. Степень угнетения отека рассчитывали по формуле (2):

$$I = (M_{i_0} - M_i) / M_{i_0} \times 100\%, \quad (2)$$

где I – индекс ингибирования отека на пике воспаления, %;

M_i – прирост массы лапы исследуемой группы, %;

M_{i_0} – прирост массы лапы в группе контроля, %.

Достоверность различий между группами рассчитывали с помощью пакета анализа Microsoft Excel (функции «описательная статистика», «двухвыборочный t-критерий с различными дисперсиями»). Различия уровня признака в сравниваемых группах статистически значимы при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований по выявлению противовоспалительной активности представлены на рисунке и в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, жидкий экстракт полыни обладает выраженным противовоспалительным действием, прирост массы лап в этой группе составил $23,24 \pm 2,92\%$, что вдвое меньше по отношению к результатам контрольной группы ($p=0,000000994$), но вдвое больше по отношению к группе, получавшей лечение спреем «Ибулив» ($p=0,000000857$). Состав спрея без содержания ибупрофена также проявил значительное противовоспалительное действие, уменьшив прирост массы лап по сравнению с контролем на $34,59\%$ ($p=0,000000204$). Наиболее выраженные противовоспалительные свойства оказал комбинированный состав, прирост массы лап в данной группе составил $7,11 \pm 2,44\%$, что превосходит результаты контрольной группы на

Таблица 2. – Прирост массы лап крыс (мг, %)

№ п/п	Группа животных	Прирост массы лап, мг	Прирост массы лап, %
1	Контрольная группа	628,75 ± 108,07	49,66 ± 6,47
2	Группа с препаратом сравнения «Ибулив»	120,00 ± 3,10	11,26 ± 2,83
3	Группа с исследуемым составом (комбинированный состав, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни)	8,36 ± 2,29	7,11 ± 2,44
4	Группа с исследуемым составом (состав, содержащий жидкий экстракт полыни без ибупрофена)	168,13 ± 3,30	15,07 ± 2,62
5	Группа с жидким экстрактом полыни 1:1	260,00 ± 5,54	23,24 ± 2,92

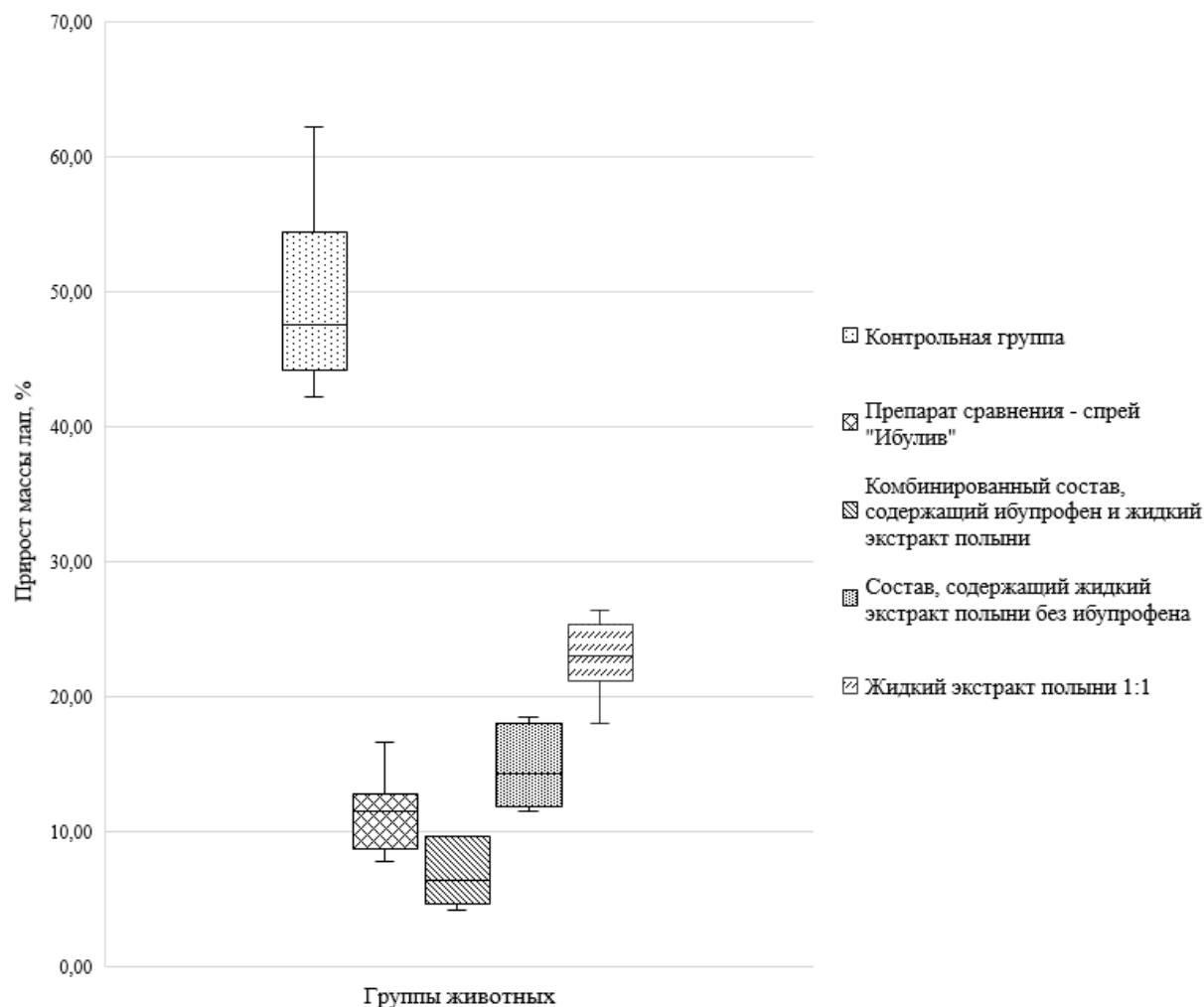


Рисунок. – Диаграммы размаха прироста массы лап в группах животных, %

42,55% ($p=0,0000000284$) и практически сопоставимо с результатами группы, получавшей лечение спреем «Ибулив», при этом прирост для группы с комбинированным составом был меньше группы с препаратом сравнения в среднем на 4,15% ($p=0,006351282$). В таблице 3 представлены результаты расчета индексов ингибирования воспаления у крыс при моделировании каррагинанового отека.

В настоящем исследовании было установлено наличие противовоспалительных свойств жидкого экстракта полыни, который угнетал отек на 53,00%. Для препарата сравнения индекс ингибирования составил 77,32%. Состав спрея, не содержащего ибупрофен, уступал по активности препарату сравнения и комбинированному составу, однако превосходил жидкий экстракт на 16,65%.

Таблица 3. – Индексы ингибирования отека у экспериментальных групп крыс, %

Группа	Индекс ингибирования, %
Препарат сравнения – спрей «Ибулив»	77,32
Комбинированный состав, содержащий ибупрофен и жидкий экстракт полыни	85,68
Состав, содержащий жидкий экстракт полыни без ибупрофена	69,65
Жидкий экстракт полыни 1:1	53,00

Индекс ингибирования воспаления доказывает, что комбинированный состав спрея обладает наиболее выраженным противовоспалительным эффектом, для которого процент угнетения отека составил 85,68%, что превышает значения для спрея «Ибулив».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жидкий экстракт полыни 1:1 достоверно подавляет развитие экссудативной фазы, вызванной введением 0,1 мл 1% раствора каррагинана, на 53,00% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, но уступает противовоспалительному эффекту препарата сравнения «Ибулив», который подавляет развитие экссудативной фазы на 77,32% ($p < 0,001$). Также установлено потенцирование противовоспалительного действия при применении спрея комбинированного состава: индекс ингибирования локального воспаления спрея, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни, в сравнении со спреем «Ибулив», превышает таковой на 8,36% ($p < 0,001$).

Экстракционные препараты, получаемые из полыни горькой, являются перспективными объектами для дальнейших исследований и могут использоваться как индивидуально, так и для усиления противовоспалительного эффекта наружных лекарственных форм, содержащих нестероидное противовоспалительное средство ибупрофен.

SUMMARY

O. A. Sushinskaya, N. S. Golyak
ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY
OF THE SPRAY BASED ON IBUPROFEN
AND LIQUID WORMWOOD
EXTRACT

The article presents the results of determining anti-inflammatory activity of the spray based on ibuprofen and liquid wormwood extract. Anti-inflammatory activity was studied on the model of local acute carrageenan inflammation. As a result

of the studies it was found that the increase in paw weight averaged 49,66% in the control group of rats, in the group of rats receiving the comparison drug «Ibuleve» – 11,26%. For the group of rats receiving combined composition and the same composition without ibuprofen, the average increase in paw weight was 7,11% and 15,07%, respectively. The index of inflammatory inhibition when using combined composition was 85,68%, the composition with liquid extract of wormwood without ibuprofen was 69,65%, the liquid extract of wormwood 1:1 was 53,00%. The index of edema suppression proves that combined composition of the spray containing ibuprofen and liquid extract of wormwood has the most pronounced anti-inflammatory effect, for which the percentage of edema suppression exceeds the value for the comparison drug on the average by 8,36%.

Keywords: spray, ibuprofen, wormwood, liquid extract, anti-inflammatory activity, non-steroidal anti-inflammatory drugs, herbal raw material, combined composition.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bioactive compounds, pharmacological actions, and pharmacokinetics of wormwood (*Artemisia absinthium*) / G. E. Batiha [et al.] // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9, N 6. – P. 1–25.
2. Tetramethoxy hydroxyflavone p7F downregulates inflammatory mediators via the inhibition of nuclear factor κ B / H. G. Lee [et al.] // *Annals of New York Acad. of Sciences*. – 2004. – Vol. 1030. – P. 555–568.
3. The effects of cardamonin on lipopolysaccharide induced inflammatory protein production and MAP kinase and NF κ B signalling pathways in monocytes/macrophages / S. Hatziieremia [et al.] // *Brit. J. of Pharmacology*. – 2006. – Vol. 149, N 2. – P. 188–198.
4. Caruifolin D from *Artemisia absinthium* L. inhibits neuroinflammation via reactive oxygen species-dependent c-jun N-terminal kinase and protein kinase c/NF- κ B signaling pathways / K. W. Zeng [et al.] // *Europ. J. of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 767. – P. 82–93.
5. Сушинская, О. А. Перспективы использования лекарственного растительного сырья

в наружных формах противовоспалительного действия / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Рецпт. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 67–77.

6. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 09.07.2021.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / ред. А. Н. Миронов. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.

8. Шевчук, С. В. Противовоспалительная активность травы кипрея узколистного / С. В. Шевчук, Н. С. Гурина // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. Я. Хрыщанович. – Минск: БГМУ, 2020. – Вып. 10. – С. 460–463.

9. Об утверждении санитарных правил и норм 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)» [Электронный ресурс]: постановление Гл. гос. санитарного врача Респ. Беларусь, 31 окт. 2006 г., № 131. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000349_92043_Gigiena_2136_2006.doc. – Дата доступа: 09.07.2021.

10. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [Electronic resource]. – Access mode: <https://rm.coe.int/168007a67b>. – Access date: 09.07.2021.

11. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf. – Дата доступа: 09.07.2021.

REFERENCES

1. Batiha GE, Olatunde A, El-Mleeh A, Hetta HF, Al-Rejaie S, Alghamdi S et al. Bioactive compounds, pharmacological actions, and pharmacokinetics of wormwood (*Artemisia absinthium*). *Antibiotics*. 2020;9(6):1-25. doi: 10.3390/antibiotics9060353

2. Lee HG, Kim H, Oh WK, Yu KA, Choe YK, Ahn JS et al. Tetramethoxy hydroxyflavone p7F downregulates inflammatory mediators via the inhibition of nuclear factor kB. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1030:555-68. doi: 10.1196/annals.1329.065

3. Hatzieremia S, Gray AI, Ferro VA, Paul A, Plevin R. The effects of cardamom on lipopolysaccharide induced inflammatory protein production and MAP kinase and NFkB signalling pathways in monocytes/macrophages. *Br J Pharmacol*. 2006;149(2):188-98. doi: 10.1038/sj.bjp.0706856

4. Zeng KW, Liao LX, Song XM, Lv HN, Song FJ, Yu Q et al. Caruifolin D from *Artemisia absinthium* L. inhibits neuroinflammation via reactive oxygen species-dependent c-jun N-terminal kinase and protein kinase c/NF-kB signaling pathways. *Eur J Pharmacol*. 2015;767:82–93. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.10.011

5. Sushinskaia OA, Goliak NS. Prospects for the use of medicinal plant materials in external forms of anti-inflammatory action. *Retsept*. 2021;24(1):67–77. doi: 10.34883/PI.2021.24.1.006. (In Russ.)

6. Registers of the Unitary Enterprise "Center for Expertise and Testing in Health Care" [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa*: <https://www.rceth.by/Refbank>. *Data dostupa*: 09.07.2021. (In Russ.)

7. Mironov AN, redaktor. Guidelines for Conducting Preclinical Trials of Medicines. Ch 1. *Moskva, RF: Grif i K; 2012. 944 s. (In Russ.)*

8. Shevchuk SV, Gurina NS. Anti-inflammatory activity of the herb of narrow-leaved fireweed. V: *Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Belorusskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; Rubnikovich SP, Khryshchanovich VIa, redaktory. BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: retsenzir sb nauch tr. Minsk, RB: BGMU; 2020. Vyp. 10. s. 460–63. (In Russ)*

9. On the approval of sanitary rules and regulations 2.1.2.12-18-2006 "Arrangement, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)" [Elektronnyi resurs]: postanovlenie Gl gos sanitarnogo vracha Resp Belarus' 31 okt 2006 g №131. *Rezhim dostupa*: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000349_92043_Gigiena_2136_2006.doc. *Data dostupa*: 09.07.2021. (In Russ.)

10. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [Electronic resource]. *Access mode*: <https://rm.coe.int/168007a67b>. *Access date*: 09.07.2021

11. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa*: https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf. *Data dostupa*: 09.07.2021. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корп. 15,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии,
тел. раб.: +375 17 279-42-16,
e-mail: sushinskayaoa@gmail.com,
Сушинская О. А.

Поступила 24.07.2021 г.

Н. В. Лапова

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧАЯ ТРАВЫ ФИАЛКИ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

*Широкое распространение аллергических заболеваний требует поиска новых лекарственных средств для решения данной проблемы, в том числе через их поиск среди природных источников. Цель работы – изучение противоаллергической активности чая травы фиалки в сравнении с лекарственным растительным сырьем череды травы. Установлено, что чай травы фиалки, содержащий полисахариды и фенольные соединения, обладает выраженным дозозависимым антианафилактическим действием *in vivo*, сопоставимым с действием чая травы череды; полуэффективная доза чая травы фиалки составила 342 мг/кг. Уровень дегрануляции тучных клеток исследуемой группы в присутствии чая травы фиалки находился в пределах 14,5–21,0% и при всех дозах был значимо ниже ($p < 0,05$) уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы в присутствии аллергена. Процент защиты тучных клеток от дегрануляции *in vitro* у чая травы фиалки составляет 31,2–65,7%. Полуэффективная доза чая травы фиалки на модели стабилизации мембран тучных клеток составляет 433 нг/мл и в 1,6 раза уступает чаю травы череды.*

Ключевые слова: трава фиалки, чай, противоаллергическая активность, анафилактическая реакция, индекс по Weigle, тучные клетки, процент защиты от дегрануляции тучных клеток.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение аллергических заболеваний (примерно у 25% населения Республики Беларусь и 30–50% в целом у населения планеты) требует поиска новых лекарственных средств для решения данной проблемы [1, 2]. Наряду с поиском противоаллергических фармацевтических субстанций методом органического синтеза, активно развивается и поиск природных источников данной группы биологически активных веществ. В первую очередь таким источником является лекарственное растительное сырье, как в виде отдельных видов, так и в виде многочисленных комбинаций [3–7].

При поиске видов лекарственного растительного сырья с противоаллергической активностью особый интерес представляет широко применяемый в народной медицине для лечения дерматитов различной этиологии род фиалка (*Viola L.*). Как противоастматические средства и стабилизаторы мембран тучных клеток изучены фиалка душистая, фиалка японская и фиалка маньчжурская [8–10]. На территории Республики Беларусь широко распространены фиалка трехцвет-

ная и фиалка полевая, объединенные в лекарственное растительное сырье – фиалки трава. Для данного вида лекарственного растительного сырья показана эффективность в составе комбинированных противоаллергических наружных средств. Есть пилотные исследования о наличии у этого лекарственного растительного сырья противоаллергических свойств [6, 7, 11, 12]. В то же время нет сравнительных данных о фармакологической активности травы фиалки по сравнению с другими видами лекарственного растительного сырья, что затрудняет дальнейшую фармацевтическую разработку лекарственных препаратов на ее основе.

Целью работы являлось изучение противоаллергической активности чая травы фиалки в сравнении с известным противоаллергическим лекарственным растительным сырьем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Растительное сырье

Трава фиалки была заготовлена в период массового цветения в местах естественного произрастания и подвергнута естественной сушке при температуре 20 ± 2 °C и

толщине слоя растительного сырья до 2 см. Сушку осуществляли не позднее, чем через час после заготовки лекарственного растительного сырья, и продолжали до тех пор, пока значения потери в массе при высушивании не составят допустимых нормативной документацией значений, а стебель травы не будет легко ломаться.

Лекарственная форма

Чай травы фиалки готовили, заливая лекарственное растительное сырье с размером частиц 2000 мкм водой кипящей *P* в соотношении сырья и экстрагента 1,5 : 100. Чай настаивали при комнатной температуре в течение 15 минут, процеживали. Полученный чай упаривали на водяной бане до постоянной массы. Сухой остаток экстрактивных веществ растворяли для получения заданных доз в необходимом объеме воды *P*.

Стандартизация чая травы фиалки

Чай травы фиалки стандартизировали по содержанию биологически активных веществ: фенольных соединений и полисахаридов. Для количественного определения данных соединений использовали гравиметрическую и спектрофотометрическую методики [13].

Референтное лекарственное растительное сырье

В качестве референтного лекарственного растительного сырья использовали череду траву, заготовленную и высушенную в соответствии с требованиями нормативной документации, из которой также готовили лекарственную форму «чай», как описано выше. Выбор такого лекарственного растительного сырья обусловлен популярностью череды травы в качестве противоаллергического лекарственного средства, наличием сведений о ее фармакологической активности, а также наличием схожих с травой фиалки доминирующих групп биологически активных веществ (полисахаридов и фенольных соединений) [14, 15].

Лабораторные животные и условия их содержания

Оценку фармакологической активности проводили на мышах-самцах беспородных массой 20–25 г. Животные содержались в виварии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в соответствии с установленными требованиями.

В работе соблюдены требования гуманного обращения с животными, а также требования к постановке экспериментального исследования с использованием лабораторных животных, установленные рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, рекомендациями FELASA Working Group Report (FELASA – Federation of European Laboratory Animal Science Associations, Федерация европейских научных ассоциаций по лабораторным животным) и Надлежащей лабораторной практикой [16–18].

Изучение противоаллергической активности на модели системной анафилактикоидной реакции, индуцированной соединением 48/80 *in vivo*

Животные были разделены на 7 групп, по 10 особей в каждой: 1 группа «плацебо», 3 исследуемые группы, получавшие чай травы фиалки в дозах 100, 200 и 400 мг/кг, 3 исследуемые группы, получавшие чай травы череды в таких же дозах. Группе «плацебо» внутрижелудочно вводили 0,5 мл воды *P*, исследуемым группам – чай травы фиалки или чай травы череды в эквивалентном объеме.

Для моделирования системной анафилактикоидной реакции использовали раствор 10 мг/кг соединения 48/80 (Sigma, Израиль) в воде для инъекций, который вводили инъекционно всем группам животных через час после внутрижелудочного введения «плацебо», или чая травы фиалки, или чая травы череды.

Для оценки выраженности анафилактикоидной реакции рассчитывали индексы по Weigle [19].

Изучение противоаллергической активности на модели дегрануляции тучных клеток *in vitro*

Животные были разделены на интактную, плацебо и исследуемую группы по пять особей в каждой.

Интактная группа в течение 14 дней не подвергалась никаким манипуляциям.

Исследуемую группу сенсибилизировали аллергеном эпидермальным шерсти кошки («Биомед имени И. И. Мечникова», Российская Федерация) по следующей схеме [20].

В первый и третий день эксперимента животным вводили внутрибрюшинно 50 PNU аллергена (PNU – protein nitrogen

unit; одна единица PNU равна 0, 00001 мг белкового азота).

На пятый и седьмой день при введении использовали более высокую дозу – 100 PNU. Группе плацебо через такие же интервалы времени вводили физиологический раствор с рН 7,4.

Спустя 7 дней со дня последней инъекции животным исследуемой группы и группы плацебо или спустя 14 дней с момента ввода в эксперимент для интактной группы осуществляли забор тучных клеток. Для этого животным после дислокации шейных позвонков в брюшную полость вводили 10 мл подогретого до 37 °С

физиологического раствора и массировали брюшную стенку в течение 1–2 минут. После этого осуществляли забор промывной жидкости из брюшной полости, переносили в пробирку, содержащую 20 ед/мл раствора гепарина, и центрифугировали при скорости вращения 1000 об/мин в течение 10 минут. Надосадочную жидкость сливали, к осадку из клеток добавляли физиологический раствор, перемешивали, получали суспензию.

Из полученной от каждого животного суспензии тучных клеток формировали контрольные и исследуемые пробы (рисунок).

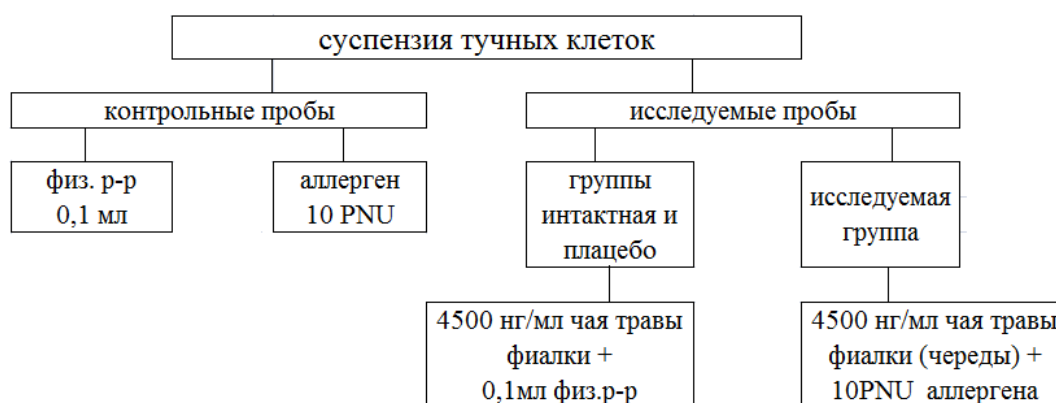


Рисунок. – Формирование контрольных и исследуемых проб

Для окраски тучных клеток использовали раствор 1 г/л толуидинового синего в физиологическом растворе. Дозы исследуемых лекарственных форм в полученных пробах составляли 45, 450 и 4500 нг/мл.

В 20 мкл полученной пробы производили подсчет 100 тучных клеток, среди которых определяли количество дегранулированных тучных клеток, а также рассчитывали процент защиты тучных клеток от дегрануляции (S, %) [21] по уравнению (1):

$$S = 100 - 100 * \frac{C - B}{A - B}, \quad (1)$$

где S, % – процент защиты тучных клеток от дегрануляции,

A – процент дегрануляции тучных клеток в присутствии аллергена у сенсibilизированных животных,

B – базовый уровень дегрануляции тучных клеток,

C – процент дегрануляции тучных клеток в присутствии аллергена и чая травы фиалки у сенсibilизированных животных.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0 Advanced. Полученные данные приводили в виде $x_{cp} \pm \Delta x$, где x_{cp} – среднее значение измерений, Δx – полуширина доверительного интервала. Для сравнения результатов независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки результатов в зависимых группах использовали критерии Вилкоксона и Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чай травы фиалки содержал полисахариды и фенольные соединения в примерном соотношении 5 : 1 (таблица 1).

Таблица 1. – Содержание биологически активных веществ в исходном извлечении

Группа биологически активных веществ	Содержание, мг/мл
Полисахариды	107,3 ± 5,7
Фенольные соединения	22,6 ± 0,5

После упаривания и повторного растворения соотношение и состав компонентов исследуемой лекарственной формы не изменились.

Антианафилактическое действие чая травы фиалки

При оценке фармакологической активности чая травы фиалки на модели системной анафилактической реакции, индуцированной соединением 48/80 *in vivo*,

было установлено, что введение животным за час до моделируемой анафилактической реакции чая травы фиалки сокращало как выраженность проявлений исследуемой реакции, так и летальность животных.

В группе плацебо, получавшей за час до моделируемой анафилактической реакции воду *P*, пять животных в течение часа после введения соединения 48/80 погибли, еще у четырех была отмечена сильная анафилактическая реакция (одышка, судороги, учащенное сердцебиение), которая длилась не менее 30 минут. У одного животного такие признаки отмечались в течение 20 минут. Индекс по Weigle в группе плацебо составил 3, 4 (таблица 2).

Таблица 2. – Выявленность анафилактической реакции у животных различных групп

	Плацебо	Фиалки трава			Череды трава		
		100 мг/кг	200 мг/кг	400 мг/кг	100 мг/кг	200 мг/кг	400 мг/кг
Всего животных	10	10	10	10	10	10	10
Отсутствие анафилактической реакции	0	0	0	0	0	1	2
Слабая анафилактическая реакция	0	3	6	7	1	4	3
Умеренная анафилактическая реакция	1	4	1	0	6	2	3
Сильная анафилактическая реакция	4	1	1	3	3	2	1
Погибло животных	5	2	2	0	0	1	1
Индекс Weigle	3,4	2,2	1,9	1,6	2,2	1,8	1,6
ED ₅₀ , мг/мл	-	342			316		

Среди исследуемых групп летальность была значительно ниже: 20% в группах, получавших 100 и 200 мг/кг чая травы фиалки; в группах, получавших максимальную дозу (400 мг/кг), все животные выжили.

В исследуемой группе, получавшей минимальную дозу чая травы фиалки, равную 100 мг/кг, у одного животного отмечена сильная анафилактическая реакция, длившаяся более 30 минут, у четырех особей проявления анафилактической реакции носили умеренный характер и длились не более 30 минут, еще у трех – не более 15 минут. Индекс по Weigle в данной группе составил 2,2.

Среди животных, получавших 100 мг/кг чая травы череды, сильная анафилактическая реакция была отмечена у трех особей, у шести наблюдалась умеренная анафилактическая реакция, у одного признаки проявлялись не более 15 минут. Индекс по Weigle также составил 2,2.

В исследуемой группе, получавшей

200 мг/кг чая травы фиалки, только у одного животного были отмечены признаки анафилактической реакции длительностью более 30 минут, у еще одной особи выраженность анафилактической реакции носила умеренный характер, у остальных такие признаки наблюдались не более 15 минут. Индекс по Weigle в группе составил 1,9.

В группе животных, получавших чай травы череды в такой же дозе, одна особь погибла, у одной не было признаков анафилактической реакции, у остальных она носила характер от слабой до сильной. Индекс по Weigle в данной группе составил 1,8.

В исследуемой группе, получавшей максимальную дозу чая травы фиалки (400 мг/кг), сильная анафилактическая реакция проявилась у трех особей, у остальных животных – не более 15 минут. Индекс по Weigle в группе составил 1,6.

В группе животных, получавших чай травы череды в максимальной дозе

400 мг/кг, одна особь погибла. Соотношение животных, у которых была выражена сильная, умеренная или слабая анафилактическая реакция, соответственно составило 1, 3 и 3 особи. У двух животных признаки анафилактической реакции не наблюдались. Индекс по Weigle в данной группе также составил 1,6.

Индекс по Weigle в исследуемых группах, получавших чай травы фиалки и чай травы череды, был схожим и составлял 47–65% от индекса в группе плацебо. Значение рассчитанного индекса по Weigle (I) имело линейную зависимость от дозы чая травы фиалки и дозы чая травы череды. Доза чая травы фиалки, которая могла бы вызвать полумаксимальный эффект (ED_{50}), когда значение индекса по Weigle равно 1,7, составила 342 мг/кг. Для чая травы череды

полуэффективная доза составила 316 мг/кг и была близкой для чая травы фиалки.

Защита тучных клеток от дегрануляции в присутствии чая травы фиалки

Одним из показателей состояния сенсибилизации организма к аллергену или наличия анафилактической реакции организма является количество дегранулированных тучных клеток [20].

Для оценки базового уровня дегрануляции тучных клеток был произведен их подсчет у животных интактной группы в контроле с физиологическим раствором. Процент дегранулированных тучных клеток в данном случае составил 5,0–11,8%. Именно это значение дегрануляции тучных клеток в последующем считали нормой (таблица 3).

Таблица 3. – Процент дегрануляции тучных клеток у животных интактной группы и группы плацебо

Группа	Контроль (0,1 мл физ. р-р)	Контроль (10 PNU аллергена)	Чай травы фиалки, 4500 нг/мл
Интактная (n=5)	8,4 ± 3,4	10,6 ± 3,7	7,6 ± 1,9*
Плацебо (n=5)	11,2 ± 3,4	10,0 ± 3,8	6,6 ± 1,7*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем интактной группы (физ. р-р).

Учитывая, что в период, предшествующий забору клеток, с животными проводили ряд манипуляций, была проведена оценка влияния этих манипуляций и вызванного ими стресса на уровень дегрануляции тучных клеток. Для этого была проведена оценка уровня дегрануляции тучных клеток у группы плацебо в контроле с физиологическим раствором. Данное значение было незначимо ($p = 0,095$) выше базового уровня и составило 7,8–14,6%.

Для оценки возможного алергезирующего действия компонентов чая травы фиалки был рассчитан уровень дегрануляции тучных клеток в присутствии максимальной дозы исследуемой лекарственной формы у интактной и плацебо групп. Уровень дегрануляции тучных клеток в данном случае составил соответственно 5,7–9,5% и 4,9–8,3%. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии алергезирующего действия компонентов чая травы фиалки.

Для оценки сенсибилизации животных к используемому в эксперименте аллергену из шерсти кошки была проведена оценка дегрануляции тучных клеток у всех групп животных в присутствии данного аллергена.

Уровень дегрануляции тучных клеток у животных интактной группы в присутствии аллергена составил 6,9–14,3% и значимо не отличался от базового уровня ($p = 0,834$). Также не было значимых отличий уровня дегрануляции тучных клеток у животных группы плацебо в присутствии аллергена от уровня для этой группы в контроле с физиологическим раствором ($p = 0,210$), а также базового уровня ($p = 0,754$). Таким образом, у животных интактной и плацебо групп сенсибилизации к аллергену из шерсти кошки не выявлено.

Уровень дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы в присутствии аллергена составил 24,2–33,4%, что значимо ($p = 0,009$) отличалось от базового уровня и свидетельствовало о выраженной сенсибилизации животных этой группы к вводимому им ранее аллергену.

Наибольшее снижение уровня дегрануляции тучных клеток отмечалось при добавлении максимальной концентрации чая травы фиалки – 4500 нг/мл и составляло 14,5–19,5%. Данное значение было значимо ниже ($p = 0,009$) уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы в присутствии аллергена, не отли-

чалось от исходного уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы ($p = 0,174$), но, тем не менее, было значимо выше базового уровня ($p = 0,009$).

При добавлении 450 нг/мл чая травы фиалки к тучным клеткам животных исследуемой группы в присутствии аллергена уровень их дегрануляции составил 14,6–21,0% и значимо не отличался ($p = 0,602$) от уровня дегрануляции тучных клеток в присутствии 4500 нг/мл чая травы фиалки.

При добавлении минимальной дозы 45 нг/мл чая травы фиалки к тучным клеткам животных исследуемой группы в присутствии аллергена полученные значения уровня дегрануляции тучных клеток (17,0–24,6%) были значимо ниже ($p = 0,012$) уровня дегрануляции тучных

клеток у животных исследуемой группы в присутствии аллергена, но были значимо выше исходного уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы и базового уровня ($p = 0,022$ и $p = 0,009$ соответственно). Уровень дегрануляции тучных клеток в данном случае также значимо не отличался ($p = 0,060$) от такового в присутствии 4500 нг/мл чая травы фиалки.

Для чая травы череды процент дегрануляции тучных клеток в присутствии аллергена также носил дозозависимый характер и находился в диапазоне 10–22%.

Для оценки выраженности противоаллергического эффекта лекарственной формы на данной модели, а также его сравнения с таковым для травы череды рассчитывали процент защиты тучных клеток от дегрануляции (таблица 4).

Таблица 4. – Процент защиты тучных клеток от дегрануляции в присутствии чая травы фиалки и чая травы череды

Лекарственная форма	Доза лекарственного средства, нг/мл	Процент защиты тучных клеток от дегрануляции	ED ₅₀ , нг/мл
Чай травы фиалки	4500	57,6 ± 8,1	433
	450	53,8 ± 4,3	
	45	39,1 ± 7,9*.**	
Чай травы череды	4500	66,3 ± 10,6	277
	450	60,3 ± 7,2	
	45	33,7 ± 11,9*.**	

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с 450 нг/мл; ** $p < 0,05$ по сравнению с 4500 нг/мл.

Процент защиты тучных клеток от дегрануляции в присутствии чая травы фиалки в присутствии аллергена у sensibilizированных животных составлял от 31,2 до 65,7% и носил дозозависимый характер. Рассчитанная по уравнению регрессии полуэффективная доза чая травы фиалки (ED₅₀) составила 433 нг/мл и была в 1,6 раза выше, чем у чая травы череды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чай травы фиалки, содержащий полисахариды и фенольные соединения в соотношении 5:1, оказывает выраженное дозозависимое противоаллергическое действие в доклинических исследованиях на моделях *in vivo* и *in vitro*.

На модели системной анафилактической реакции, индуцированной соединением 48/80 *in vivo*, установлено, что чай травы фиалки оказывает антианафилактическое действие, сопоставимое с таковым

для референтного лекарственного средства – чая травы череды.

В то же время на модели дегрануляции тучных клеток *in vitro* выраженность фармакологического эффекта у чая травы фиалки в 1,6 раза меньше, чем у референтного противоаллергического средства. Уровень дегрануляции тучных клеток исследуемой группы в присутствии чая травы фиалки находился в пределах 14,5–21,0%, был значимо ниже ($p < 0,05$) уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы в присутствии аллергена, однако не отличался либо был выше исходного уровня дегрануляции тучных клеток у животных исследуемой группы и значимо выше базового уровня ($p < 0,05$).

Это позволяет предположить, что противоаллергическое действие чая травы фиалки и противоаллергическое действие чая травы череды имеют некоторые различия в механизмах реализации фармакологического эффекта.

SUMMARY

N. V. Lapava
 ANTI-ALLERGIC ACTIVITY
 OF *VIOLA* HERB TEA

Widespread occurrence of allergic diseases requires the search for new medicines to solve this problem including their search through natural sources. The aim is to study anti-allergic activity of *Viola* herb tea in comparison with *Bidens* medicinal plant raw material. It was found that *Viola* herb tea containing polysaccharides and phenolic compounds has a pronounced dose-dependent and anti-anaphylactoid effect *in vivo* comparable to *Bidens* herb tea; a semi-effective dose of *Viola* herb tea made 342 mg/kg. The level of mast cell degranulation in the group studied in the presence of *Viola* herb tea was in the range of 14,5–21,0% and at all doses was significantly lower ($p < 0,05$) than the level of mast cell degranulation in animals of the studied group in the presence of an allergen. The percentage of mast cell protection against degranulation *in vitro* of *Viola* herb tea is 31,2–65,7%. A semi-effective dose of *Viola* herb tea on the model of mast cell membranes stabilization is 433 ng/ml and is 1,6 times inferior to *Bidens* herb tea.

Keywords: *Viola* herb, tea; anti-allergic activity, anaphylactoid reaction, Weigle index, mast cells, the percentage of protection against mast cells degranulation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский, И. В. Применение антиаллергических лекарственных средств во время беременности: фокус на гестационную безопасность [Электронный ресурс] / И. В. Василевский // MedLinks.ru. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>. – Дата доступа: 01.07.2021.
2. Нефедова, А. Аллергия – болезнь молодых [Электронный ресурс] / А. Нефедова // Интерфакс-Запад: информ. агентство. – 2012. – Режим доступа: <http://www.interfax.by/article/93548>. – Дата доступа: 01.07.2021.
3. Zhou, S. Synthesis of anti-allergic drugs / S. Zhou, G. Huang // RSC Advances. – 2020. – Vol. 10, N 10. – P. 5874–5885.
4. Crystal structure and supramolecular architecture of anti-allergic diphenylene diethyl dioxalamates / J. S. González-González [et al.] // Crystals. – 2020. – Vol. 10, N 11.
5. Сепиде, П. Г. Novel anti-allergic drugs [Electronic resource] / П. Г. Сепиде // International forum: problems and scientific solutions : proc.

of the 3rd International Scientific and Practical Conference, Melbourne, Australia 26-28 apr. 2020 y. / ed. P. Vuitsik. – Melbourne: CSIRO Publishing House, 2020. – P. 215–216. – Access mode: <https://interconf.top/documents/2020.04.26-28.pdf>. – Access date: 01.07.2021.

6. Афанасьева, Ю. Г. Фармакогностические исследования по разработке лекарственных растительных средств с противоаллергической активностью: дис. ... д-ра фармацевт. наук: 14.04.02 / Ю. Г. Афанасьева. – Пермь, 2013. – 302 л.
7. Сысоева, Т. В. Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья с противоаллергическим действием с целью создания на его основе лекарственных препаратов: дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.04.02 / Т. В. Сысоева. – Пермь, 2011. – 192 л.
8. Choudhary, G. P. *In vitro* mast cell stabilization activity of *Viola odorata* L. / G. P. Choudhary, S. C. Chaturvedi, S. Bharti // Intern. J. of Biology and Biotechnology. – 2009. – Vol. 5, N 3/4. – P. 193–196.
9. Effects of *Viola yedoensis* Makino anti-itching compound on degranulation and cytokine generation in RBL-2H3 mast cells / H.-R. Zeng [et al.] // J. of Ethnopharmacology. – 2016. – Vol. 189, N 8. – P. 132–138.
10. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of *Viola Mandshurica* W. Becker (VM) ethanolic (EtOH) extract on airway inflammation in a mouse model of allergic asthma / M.-Y. Lee [et al.] // J. of Ethnopharmacology. – 2010. – Vol. 127, N 1. – P. 159–164.
11. Effects of *Viola tricolor* flower hydroethanolic extract on lung inflammation in a mouse model of chronic asthma / E. Harati [et al.] // Iranian j. of allergy, asthma, and immunology. – 2018. – Vol. 17, N 5. – P. 409–417.
12. Корожан, Н. В. Противоаллергическая активность некоторых видов лекарственного растительного сырья / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // Актуальные вопросы фармации Республики Беларусь : сб. тр. 9-го съезда фармацевт. работников Респ. Беларусь, Минск, 22 апр. 2016 г. : в 2 ч. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Л. А. Реутской. – Минск: БГМУ, 2016. – Ч. 1. – С. 155–156.
13. Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II): в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. – Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно: Победа, 2016. – 1367 с.

14. Суяров, А. А. Сравнительное изучение противоаллергического, антигистаминного и антисеротонинного действия экстракта череды и зиртека при экспериментальной аллергии / А. А. Суяров // Журн. теоретич. и клинич. медицины. – 2012. – № 7. – С. 17–19.

15. Корожан, Н. В. Влияние флавоноидов и полисахаридов череды трехраздельной на стабилизацию тучных клеток *in vitro* / Н. В. Корожан, В. В. Янченко, Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2014. – № 3. – С. 100–104.

16. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes / Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 48 p.

17. Council directive on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the member states regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes / Council of the European Union. – Brussels, 1986. – 7 p.

18. Надлежащая лабораторная практика = Належная лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040). – Введ. 28.03.08. – Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 35 с.

19. Противоаллергические свойства этил-3-(8-фтор-2-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[4,3-*b*]индол-5-ил)-пропионата дигидрохлорида / А. В. Иващенко [и др.] // Эксперимент. и клинич. фармакология. – 2010. – Т. 73, № 3. – С. 28–30.

20. Выхристенко, Л. Р. Исследование безопасности и эффективности пероральных низкодозовых аллерговакцин для лечения бронхиальной астмы / Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 2. – С. 70–80.

21. Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model / V. M. Chandrashekhar [et al.] // J. of Ethnopharmacology. – 2011. – Vol. 137, N 1. – P. 336–340.

REFERENCES

1. Vasilevskii IV. Antiallergic Drug Use During Pregnancy: A Focus on Gestational Safety [Elektronnyi resurs]. MedLinks.ru. Rezhim dostupa: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>. Data dostupa: 01.07.2021. (In Russ.)

2. Nefedova A. Allergy is a disease of the young [Elektronnyi resurs]. Interfaks-Zapad: inform Agentstvo. 2012. Rezhim dostupa: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>. Data dostupa: 01.07.2021. (In Russ.)

3. Zhou S, Huang G. Synthesis of anti-allergic drugs. RSC Adv. 2020;10(10):5874-85. doi: 10.1039/C9RA10659F

4. González-González JS, Magaña-Vergara

NE, García-Báez EV, Padilla-Martínez II, Mojica-Sánchez JP, Martínez-Martínez FJ. Crystal structure and supramolecular architecture of antiallergic diphenylene diethyl dioxalamates. Crystals. 2020;10(11).doi:10.3390/cryst10111048

5. Sepide PG. Novel anti-allergic drugs [Electronic resource]. In: Vuitsik P, editor. International forum: problems and scientific solutions. Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference, 2020 Apr 26-28; Melbourne, Australia. Melbourne, Australia: CSIRO Publishing House; 2020. p. 215-6. Access mode: <https://interconf.top/documents/2020.04.26-28.pdf>. Access date: 01.07.2021

6. Afanas'eva IuG. Pharmacognostic studies for the development of herbal medicines with antiallergic activity [dissertatsiia]. Perm', RF; 2013. 302 l. (In Russ.)

7. Sysoeva TV. Pharmacognostic study of medicinal plant raw materials with antiallergic action in order to create drugs on its basis [dissertatsiia]. Perm', RF; 2011. 192 l. (In Russ.)

8. Choudhary GP, Chaturvedi SC, Bharti S. *In vitro* mast cell stabilization activity of *Viola odorata* L. Intern J of Biology and Biotechnology. 2009;5(3-4):193-96

9. Zeng HR, Wang B, Zhao Z, Zhang Q, Liang MY, Yao YQ et al. Effects of *Viola yedoensis* Makino anti-itching compound on degranulation and cytokine generation in RBL-2H3 mast cells. J Ethnopharmacol. 2016;189(8):132-8. doi: 10.1016/j.jep.2016.05.030

10. Lee MY, Yuk JE, Kwon OK, Kim HS, Oh SR, Lee HK et al. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of *Viola Mandshurica* W. Becker (VM) ethanolic (EtOH) extract on airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. J Ethnopharmacol. 2010;127(1):159-64. doi: 10.1016/j.jep.2009.09.033

11. Harati E, Bahrami M, Razavi A, Kamalinejad M, Mohammadian M, Rastegar T et al. Effects of *Viola tricolor* flower hydroethanolic extract on lung inflammation in a mouse model of chronic asthma. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2018;17(5):409-17. doi: 10.18502/ijaai.v17i5.299

12. Korozhan NV, Buzuk GN. Antiallergic activity of some types of medicinal plant materials. V: Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Belorusskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet; Reutskaiia LA, redactor. Aktual'nye voprosy farmatsii Respubliki Belarus'. Sb tr 9-go s"ezda farmatsevtov rabotnikov Resp Belarus'; 2016 Apr 22; Minsk : v 2 ch. Minsk, RB: BGMU; 2016. Ch 1. s. 155-6. (In Russ.)

13. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdavookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal herbal raw materials. Marchenko SI, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. 1367 s. (In Russ.)

14. Suiarov AA. Comparative study of antiallergic, antihistamine and antiserotonin action of the extract of string and zyrtek in experimental allergy. Zhurn teoretich i klinich meditsiny. 2012;(7):17-9. (In Russ.)

15. Korozhan NV, Ianchenko VV, Buzuk GN. Effect of flavonoids and polysaccharides of the tripartite series on the stabilization of mast cells in vitro. Vestn farmatsii;2014(3):100-4. (In Russ.)

16. Council of Europe. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, France; 1986. 48 p

17. Council of the European Union. Council directive on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the member states regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Brussels, Belgium; 1986. 7 p

18. Good laboratory practice: ТКР 125-2008 (02040). Vved 2008-03-28. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2008. 35 s. (In Russ.)

19. Ivashchenko AV, Kadieva MG, Kravchenko DV, Lavrovskii IaV, Mit'kin OD, Salimov RM i dr. Antiallergic properties of ethyl

3-(8-fluoro-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido [4,3-b] indol-5-yl) -propionate dihydrochloride. Eksperiment i klinich farmakologiya. 2010;73(3):28-30. (In Russ.)

20. Vykhristenko LR, Novikov DK, Ianchenko VV. Study of the safety and efficacy of oral low-dose allergy vaccines for the treatment of bronchial asthma. Immunopatologiya allergologiya infektologiya. 2011;(2):70-80. (In Russ.)

21. Chandrashekhara VM, Halagali KS, Nidavani RB, Shalavadi MH, Biradar BS, Biswas D et al. Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model. J Ethnopharmacol. 2011;137(1):336-40. doi: 10.1016/j.jep.2011.05.029

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
декан фармацевтического факультета,
тел. раб.: 8 (0212) 60 14 05,
Лапова Н.В.

Поступила 15.09.2021 г.

ПЕДАГОГИКА И ПСИХОЛОГИЯ

УДК 615.1:378.14]:159.9

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.88>

А. Л. Церковский, О. И. Гапова, Е. А. Скорикова, С. А. Петрович,
О. А. Касьян, М. А. Дерябина

К ВОПРОСУ О КОММУНИКАТИВНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Цель исследования – изучить коммуникативную толерантность студентов фармацевтического факультета ВГМУ и проанализировать ее динамические особенности.

При сравнении степени коммуникативной толерантности у студентов 1, 2 и 5 курсов соответственно отмечается тенденция к уменьшению высокой и низкой степени коммуникативной толерантности и увеличение ее средней степени. Это свидетельствует о позитивном влиянии образовательного процесса на формирование коммуникативной компетентности будущего провизора.

Студенты с высоким уровнем шкальных показателей (низкой степенью коммуникативной толерантности) должны находиться в поле зрения преподавателей кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, сотрудников социально-педагогической и психологической службы, кураторов академических групп и тьюторов.

Ключевые слова: коммуникативная деятельность, коммуникативная толерантность студента фармацевтического факультета.

ВВЕДЕНИЕ

Коммуникативная деятельность провизора (КДП) является важной составляющей его профессиональной деятельности. Системообразующим компонентом КДП является личностный компонент. В рамках личностного компонента особое место принадлежит коммуникативной толерантности (КТ).

КТ – «это характеристика отношения личности к людям, показывающая степень переносимости ею неприятных или неприятных, по ее мнению, психических состояний, качеств и поступков партнеров по взаимодействию» [1].

Актуальность и значимость данной характеристики для будущих провизоров обусловлена современными взглядами на КТ как системное образование в личности.

Так, Е. Ю. Клепцова включает в свою структурную модель КТ четыре компонента: когнитивный, конативный, эмоционально-волевой и мотивационно-ценностный [2].

Более сложную структуру предлагает В. В. Бойко. Его структурная модель состоит из десяти подструктур: 1) ценност-

но-ориентационной; 2) интеллектуальной; 3) этической; 4) эстетической; 5) сенсорной; 6) эмоциональной; 7) характерологической; 8) энергодинамической; 9) алгоритмической; 10) функциональной [3].

Важным аспектом проблемы КТ является процесс ее формирования у будущих специалистов, реализующих себя в системе «человек – человек».

Так, на важность воспитания КТ указывает Н. А. Асташова [4]. По ее мнению, КТ, включающая в себя устойчивые, типичные черты, способна развиваться под влиянием окружения, примеров для подражания, в процессе воспитания [4].

По нашему мнению, психосоциальная природа КТ может свидетельствовать о важности процесса формирования у студентов медицинского университета способности работать в команде, толерантно воспринимать социальные, этнические, конфессиональные, культурные и иные различия.

Цель исследования – изучить коммуникативную толерантность студентов фармацевтического факультета ВГМУ и проанализировать особенности ее динамики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 355 студентов фармацевтического факультета, из них: студентов 1 курса – 96 человек; 2 курса – 113 человек; 5 курса – 146 человек.

Исследование коммуникативной толерантности проводили с помощью методики В. В. Бойко «Диагностика коммуникативной толерантности» [5].

Методика включает в себя 45 вопросов. Они поделены на 9 блоков, которые соответствуют следующим 9 шкалам: 1) «Неприятие или непонимание индивидуальности другого человека»; 2) «Использование себя в качестве эталона при оценке поведения и образа мыслей других людей»; 3) «Категоричность или консерватизм в оценках других людей»; 4) «Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства при столкновении с некоммуникабельными качествами партнеров»; 5) «Стремление переделать, перевоспитать партнеров»; 6) «Стремление подождать партнера под себя, сделать его “удобным”»; 7) «Неумение прощать другим ошибки, неловкость, непреднамеренно причиненные вам неприятности»; 8) «Нетерпимость к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми»; 9) «Неумение приспособиться к характеру, привычкам и желаниям других».

Каждый вопрос оценивается по четырехбалльной системе: 0 баллов – совсем неверно; 1 балл – верно в некоторой степени; 2 балла – верно в значительной степени; 3 балла – верно в высшей степени.

Подсчитывали сумму баллов, получен-

ных по всем девяти шкалам. Максимальное число баллов – 135, а по каждой из шкал – 15. Уровни по каждой шкале: 0–5 баллов – низкий; 6–10 – средний; 11–15 – высокий. Для общего балла: 1–45 – высокая степень толерантности, 45–85 – средняя степень толерантности, 85–125 – низкая степень толерантности и 125–135 – полное неприятие окружающих.

При последующем анализе и обсуждении полученных результатов необходимо учитывать, что уровень шкальных оценок и степень толерантности находятся в обратной зависимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Так как у студентов не было выявлено «полное неприятие окружающих», то оно не было включено в таблицы.

Результаты исследования КТ у студентов 1 курса фармацевтического факультета отражены в таблице 1.

Анализ результатов свидетельствует о том, что показатели низкого уровня по всем 9 шкалам встречаются у наименьшего количества студентов 1, 2 и 5 курсов.

Наряду с этим, отмечается преобладание высокого уровня КТ по следующим шкалам: «Неприятие или непонимание индивидуальности другого человека» (шкала 1); «Использование себя в качестве эталона при оценке поведения и образа мыслей других людей» (шкала 2); «Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства при столкновении с некоммуникабельными качествами партнеров» (шкала 4); «Стремление переделать, перевоспитать партнеров» (шкала 5); «Нетерпимость

Таблица 1. – Коммуникативная толерантность студентов 1 курса фармацевтического факультета (чел. / %)

Шкалы	Уровни шкальных оценок					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	11	11,5	40	41,7	45	46,8
2	5	5,2	30	31,3	61	63,5
3	14	14,6	44	45,8	38	39,6
4	5	5,2	38	39,6	53	55,2
5	11	11,5	31	32,2	54	56,3
6	2	2,1	53	55,2	41	42,7
7	4	4,2	46	47,9	46	47,9
8	–	–	17	17,7	79	82,3
9	3	3,2	49	51,0	44	45,8

Примечание: Абс. – абсолютное количество студентов; % – то же в процентах.

к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми» (шкала 8). При этом в оценках других людей студенты менее категоричны или консервативны.

По остальным шкалам преобладает средний уровень показателей КТ.

Результаты исследования КТ у студентов 2 курса фармацевтического факультета отражены в таблице 2.

Таблица 2. – Коммуникативная толерантность студентов 2 курса фармацевтического факультета (чел. / %)

Шкалы	Уровни шкальных оценок					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	4	3,5	73	64,6	36	31,9
2	1	0,9	61	54,0	51	45,1
3	9	8,0	67	59,3	37	32,7
4	12	10,6	53	46,9	48	42,5
5	17	15,0	35	31,0	61	54,0
6	6	5,3	67	59,3	40	35,4
7	5	4,4	73	64,6	35	31,0
8	2	1,8	32	28,3	79	69,9
9	5	4,4	55	48,7	53	46,9

Примечание: Абс. – абсолютное количество студентов; % – то же в процентах.

Результаты исследования КТ студентов 2 курса указывают на доминирование высокого уровня оценок по шкале «Стремление переделать, перевоспитать партнеров» (шкала 5) и «Нетерпимость к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми» (шкала 8). По шкалам 1–4, 6, 7, 9 выявлен средний уровень шкальных оценок.

Результаты исследования КТ у студентов 5 курса фармацевтического факультета отражены в таблице 3.

Результаты исследования КТ у студентов 5 курса фармацевтического факультета отражены в таблице 3.

Таблица 3. – Коммуникативная толерантность студентов 5 курса фармацевтического факультета (чел. / %)

Шкалы	Уровни шкальных оценок					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	14	9,6	83	56,8	49	33,6
2	10	6,8	79	54,2	57	39,0
3	32	21,9	80	54,8	34	23,3
4	10	6,8	65	44,5	71	48,7
5	8	5,5	65	44,5	73	50,0
6	19	13,0	80	54,8	47	32,2
7	12	8,2	74	50,7	60	41,1
8	3	2,1	41	28,1	102	68,8
9	12	8,2	65	44,5	69	47,3

Примечание: Абс. – абсолютное количество студентов; % – то же в процентах.

Анализ КТ студентов 5 курса свидетельствует о преобладании высокого уровня оценок по таким шкалам, как «Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства при столкновении с некоммуникабельными качествами партнеров» (шкала 4), «Стремление переделать, перевоспитать партнеров» (шкала 5), «Нетерпимость к физическому или

психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми» (шкала 8) и «Неумение приспосабливаться к характеру, привычкам и желаниям других» (шкала 9). Что касается шкал 1–3, 6 и 7, то у студентов определяется средний уровень шкальных оценок.

Результаты итоговой оценки степени коммуникативной толерантности студен-

тов фармацевтического факультета представлены в таблице 4.

Если рассматривать средние показатели степени КТ как оптимальные, то устойчивые (толерантные) личностные установки на позитивное восприятие партнера по

общению, обеспечивающие эффективную коммуникацию, наиболее выражены у студентов 5 курса.

При обсуждении полученных результатов необходимо учитывать ряд положений.

Таблица 4. – Степень коммуникативной толерантности студентов 1, 2, 5 курсов фармацевтического факультета (чел. / %)

Курс	Степень толерантности					
	Низкая		Средняя		Высокая	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	44	45,8	46	47,9	6	6,3
2	40	35,4	70	61,9	3	2,7
5	34	23,3	109	74,6	3	2,1

Во-первых, «чем больше баллов по конкретному признаку, тем менее выражена терпимость к людям в данном аспекте отношений с ними. Напротив, чем меньше оценки по тому или иному поведенческому признаку, тем выше уровень общей коммуникативной толерантности по данному аспекту отношений с партнерами» [5].

Во-вторых, важным аспектом исследования КТ студентов являются ее динамические изменения в процессе обучения. Снижение уровня показателей шкал и повышение степени толерантности необходимо рассматривать как положительную динамику.

В-третьих, оптимальный характер КТ, с нашей точки зрения, соответствует среднему уровню показателей шкал и степени толерантности. Низкий уровень может со-

провождаться склонностью к конфликтному поведению, а высокий уровень – безразличием к собеседнику.

Сравнительный анализ КТ указывает на определенную закономерность в ее динамике в процессе обучения. Если сравнивать степень КТ у студентов 1, 2 и 5 курсов соответственно, то отмечается тенденция к уменьшению высокой и низкой степени КТ и увеличению средней степени КТ. С нашей точки зрения, это свидетельствует о позитивном влиянии образовательного процесса на формирование коммуникативной компетентности будущего провизора (рисунок).

Что касается динамики показателей КТ по шкалам, то здесь все выглядит неоднозначно. Не определяется ни одной шкалы, по которой прослеживалась бы

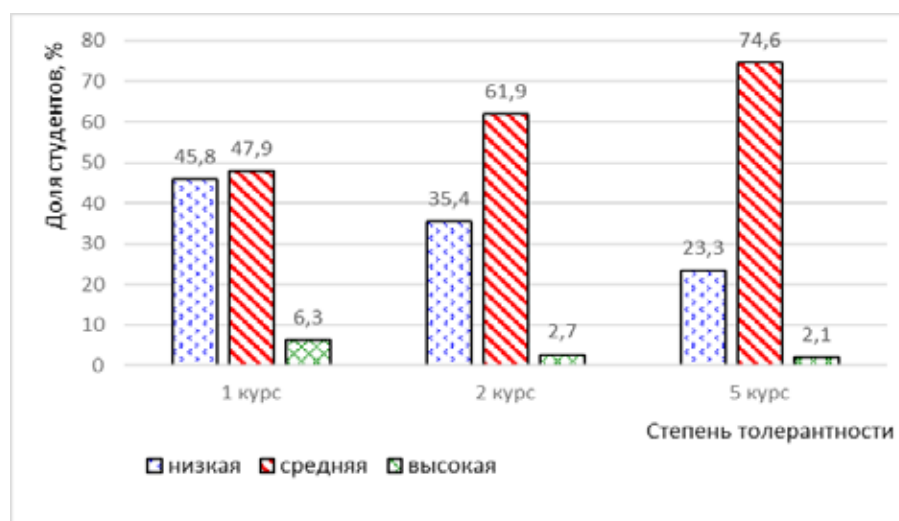


Рисунок. – Сравнительная характеристика коммуникативной толерантности студентов 1, 2 и 5 курсов фармацевтического факультета

вышеуказанная тенденция изменений степени КТ. Эту закономерность можно рассматривать как особенность выборки студентов.

В исследуемом случае особое внимание следует обратить на динамику высокого уровня показателей КТ по шкалам, так как этот уровень свидетельствует о низкой степени КТ, то есть характеризует поведение по отношению к собеседнику как интолерантное (нетерпимое). Сравнительная характеристика динамических изменений шкальных показателей указывает на их рост только по шкале 9 («Неумение приспособляться к характеру, привычкам и желаниям других»). По остальным шкалам, если сравнивать шкальные показатели КТ студентов 1 и 5 курсов соответственно, наблюдается устойчивое их снижение, что соответствует повышению степени толерантности.

Незначительное увеличение у студентов 5 курса по сравнению со 2 курсом высокого уровня таких шкальных показателей, как «Неприятие или непонимание индивидуальности другого человека» (шкала 1), «Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства при столкновении с некоммуникабельными качествами партнеров» (шкала 4), «Неумение прощать другим ошибки, неловкость, непреднамеренно причиненные вам неприятности» (шкала 7) и «Неумение приспособляться к характеру, привычкам и желаниям других» (шкала 9), можно рассматривать как особенности данной выборки студентов, так как она не влияет на общую позитивную динамику степени КТ. Что касается студентов с высоким уровнем шкальных показателей (низкой степенью КТ), то они должны находиться в поле зрения преподавателей кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, сотрудников социально-педагогической и психологической службы, кураторов академических групп и тьюторов.

ВЫВОДЫ

1. В исследуемых группах студентов 1, 2 и 5 курсов фармацевтического факультета ВГМУ «полное неприятие окружающих» выявлено не было.

2. При сравнении степени КТ у студентов 1, 2 и 5 курсов соответственно отмечается тенденция к уменьшению высокой и

низкой степени КТ и увеличение ее средней степени. С нашей точки зрения, это свидетельствует о позитивном влиянии образовательного процесса на формирование коммуникативной компетентности будущего провизора.

3. Динамика показателей КТ по шкалам выглядит неоднозначно: не определяется ни одной шкалы, по которой проследивалась бы тенденция изменений степени КТ. Эту закономерность можно рассматривать как особенность данной выборки студентов.

4. Сравнительная характеристика динамических изменений шкальных показателей КТ указывает на их рост только по шкале 9 («Неумение приспособляться к характеру, привычкам и желаниям других»). По остальным шкалам, если сравнивать шкальные показатели КТ студентов 1 и 5 курсов соответственно, наблюдается устойчивое их снижение, что соответствует повышению степени толерантности.

5. Незначительное увеличение у студентов 5 курса по сравнению со 2 курсом высокого уровня ряда шкальных показателей можно рассматривать как особенности данной выборки студентов, так как она не влияет на общую позитивную динамику степени КТ.

6. Устойчивые (толерантные) личностные установки на позитивное восприятие партнера по общению, обеспечивающие эффективную коммуникацию, наиболее выражены у студентов 5 курса.

7. Студенты с высоким уровнем шкальных показателей (низкой степенью КТ) должны находиться в поле зрения преподавателей кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, сотрудников социально-педагогической и психологической службы, кураторов академических групп и тьюторов.

SUMMARY

A. L. Tserkovskiy, O. I. Gapova,
E. A. Skorikova, S. A. Petrovich,
O. A. Kasyan, M. A. Deryabina
TO THE QUESTION ABOUT
COMMUNICATIVE TOLERANCE
OF THE PHARMACEUTICAL
STUDENTS OF VSMU

The aim of the research is to study communicative tolerance of students of

the Pharmaceutical Faculty of VSMU and analyze its dynamical characteristics.

When comparing the degree of communicative tolerance for the 1st, 2nd and 5th year students respectively, there is a tendency towards a decrease in high and low degree of communicative tolerance and an increase in its average degree. It suggests about positive influence of the educational process on the communicative competence formation of a future pharmacist.

Students with a high level of scale indicators (low degree of communicative tolerance) should be within the view of teachers of the Faculty of Pedagogics and Psychology with the course of Retraining and Advanced Training Faculty, employees of the social and pedagogical and psychological services, curators of academic groups and tutors.

Keywords: communicative activity, communicative tolerance of a student of the Pharmaceutical Faculty.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко, В. В. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и на других / В. В. Бойко. – Москва: ФилинЪ, 1996. – 472 с.
2. Клепцова, Е. Ю. Психология и педагогика толерантности: учеб. пособие для слушателей системы доп. проф. пед. образования / Е. Ю. Клепцова. – Москва: Академ. Проект, 2004. – 176 с.
3. Бойко, В. В. Коммуникативная толерантность: метод. пособие / В. В. Бойко. – Санкт-Петербург: Мед. акад. последипломного образования, 1998. – 24 с.
4. Асташова, Н. А. Проблема воспитания толерантности в системе образовательных учреждений / Н. А. Асташова // Толерантное сознание и формирование толерантных отноше-

ний (теория и практика): сб. науч.-метод. статей. – Москва: Московский психолого-социальный ун-т, 2002. – С. 74–83.

5. Фетискин, Н. П. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп / Н. П. Фетискин, В. В. Козлов, Г. М. Мануйлов. – Москва: Изд-во Института Психотерапии, 2018.

REFERENCES

1. Boiko VV. The energy of emotions in communication: looking at yourself and others. Moskva, RF: Filin"; 1996. 472 s. (In Russ.)
2. Kleptsova EYu. Psychology and Pedagogy of Tolerance: ucheb posobie dlia slushatelei sistemy dop prof ped obrazovaniia. Moskva, RF: Akadem Proekt; 2004. 176 s. (In Russ.)
3. Boiko VV. Communication tolerance: metod posobie. Sankt-Peterburg, RF: Med akad poslediplomnogo obrazovaniia; 1998. 24 s. (In Russ.)
4. Astashova NA. The problem of fostering tolerance in the system of educational institutions. V: Tolerantnoe soznanie i formirovanie tolerantnykh odnoshe-nii (teoriia i praktika): sb nauch-metod statei. Moskva, RF: Moskovskii psikhologo-sotsial'nyi un-t; 2002. s. 74-83. (In Russ.)
5. Fetiskin NP, Kozlov VV, Manuilov GM. Socio-psychological diagnostics of the development of personality and small groups. Moskva, RF: Izd-vo Instituta Psikhoterapii; 2018. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра психологии и педагогики с курсом
ФПК и ПК,
тел.: +375 29 591 02 59,
Церковский А.Л.

Поступила 09.09.2021 г.

ИСТОРИЯ ФАРМАЦИИ

УДК 615:37 (100) (091)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.94>**М. Ш. Конрой¹, В. Ф. Сосонкина²**

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ, БЕЛАРУСИ И США (XVI в. – 70-е годы XX в.)

¹Университет штата Колорадо, г. Денвер, США²Клуб истории фармации при республиканском общественном объединении фармацевтических работников «ФАРМАБЕЛ», г. Минск, Республика Беларусь

На основании анализа широкого круга источников изучено становление и развитие фармацевтического образования в России, Беларуси и США на разных исторических этапах. Указаны даты открытия первых аптек, учреждений образования и издания фармакопей в странах. Проведен анализ и сравнительная характеристика образовательного процесса в разных странах, отражены его общие и принципиальные отличия. Отмечено, что этот процесс был децентрализован в США, в то же время – централизован в континентальной Европе, в том числе в России и Беларуси. Представлена классификация аптек в Российской империи в период до революции 1917 года, отмечен факт получения женщинами права заниматься фармацевтической деятельностью. Перечислены некоторые лица, которые оказали сильное влияние на развитие фармацевтического образования, среди них – А. Феннель, Г. Эгер, Э. Хайстриг, К. Дов, А. Лесневская, А. Иовский, Ю. Трапп, В. Тихомиров. Указана роль учреждений образования в повышении квалификации дипломированных специалистов. В статье перечислены советские учреждения, которые осуществляли подготовку фармацевтических кадров в годы Великой Отечественной войны.

Ключевые слова: фармацевтическое образование, ученичество, аптекарь, фармацевт, программа обучения, фармацевтическая школа, аптека, курсы.

ВВЕДЕНИЕ

Система фармацевтического образования формировалась на протяжении нескольких веков. Издавна в европейских странах, на американском континенте, в России вопрос подготовки фармацевта был актуален. Первоначальным этапом этого процесса было ученичество. В Европе система ученичества действовала с XIII в. до конца XVIII в., в США – с 1800-х годов до 1925 года [1, с. 1–16, 17–63] и в России – с конца XVII в. [2, с. 45] до 1930-х годов [3, с. 166]. На всех исторических этапах фармацевтическое образование постоянно совершенствовалось, как и в целом система фармации.

Цель настоящего исследования – проведение сравнительного анализа становления и развития фармацевтического образования в России, Беларуси и США в период с XVI в. по 70-е годы XX в.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были научные публикации и архивные материалы. Использованы методы анализа и сравнения изучаемых данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Испания является колыбелью европейской фармации. Первые аптеки появились здесь еще в XI в. (Кордова, Толедо). В XVI в. организовано первое в Европе учебное заведение для фармацевтов (Барселона) и установлен порядок сдачи экзаменов и получения лицензии на право занятия аптекарским делом. В 1582 году в этой стране издана первая в Европе полноценная фармакопея [4].

Первая аптека в Великобритании открыта в Лондоне в 1375 году, а в 1618 году опубликовано I и II издание Лондонской фармакопеи [5].

В 1725 году прусский король Фридрих Вильгельм I издал указ, предусматривающий порядок и условия получения звания аптекаря. Вначале надо было служить в качестве аптекарского ученика от трех до пяти лет, затем семь лет – помощником аптекаря. Прослушав курс лекций по фармации, медицине, хирургии в медико-хирургическом коллегииуме в Берлине и успешно сдав экзамен, слушатель мог получить звание аптекаря. Легче было стать сельским аптекарем – достаточно было иметь пятилетнее ученичество и шесть лет практики под контролем аптекаря. Экзамены принимала государственная комиссия, и проходили они в этом же коллегииуме.

Во Франции продолжительность ученичества составляла четыре года и 10 лет – в качестве помощника аптекаря. Здесь стали готовить аптекарей в высших фармацевтических школах с 1803 года [6, с. 5–6].

Система ученичества преобладала в Европе длительное время. Проходило оно в аптеках на платной основе и с определенным сроком обучения. Аптекарский ученик выполнял самую трудную и монотонную работу: дробление, толчение, изрезывание, просеивание сырья и т. п. Кроме того, помогал владельцу вести домашнее хозяйство [7, с. 141].

Первая государственная аптека в Московском государстве открыта в 1581 году приглашенным из Англии аптекарем, она обслуживала только царскую семью. Первая частная аптека появилась в Пскове в период с 1585 по 1588 год, в г. Москве – в 1701 году. Всем медицинским и аптечным делом в стране ведал Аптекарский приказ, образованный в XVI в. В 1654 году при нем создана специальная лекарская школа для изучения лекарского, аптекарского, костоправного, алхимического и других дел. Обучение в этой школе было рассчитано на пять лет [2, с. 50].

Большинство аптекарей на Руси были иностранцами, получившими образование в Голландии и других странах Европы. В 1706 году при главном московском госпитале учреждена школа для подготовки отечественных лекарей и аптекарей для нужд русской армии. В 1755 году открыт Московский университет, в котором на медицинском факультете осуществлялось обучение «аптекарской химии».

В 1801 году установлены три фармацевтических звания: гезель (аптекарский

помощник), провизор и аптекарь (последнее в 1845 году переименовано в магистра фармации – специальный ученый титул) [2, с. 64]. Для получения звания «магистр фармации» провизор должен был подготовить научную работу и успешно ее защитить. В России этого ученого титула было удостоено около 300 человек [7, с. 304].

С 1804 года Казанский университет начал подготовку фармацевтов с высшим образованием. В 1808 году при Императорской медико-хирургической академии (г. Санкт-Петербург) впервые в России открыто фармацевтическое училище на 40 воспитанников со сроком обучения пять лет. Но оно просуществовало всего лишь четыре года. Частным владельцам аптек были не нужны фармацевты с высшим образованием. Провизорские курсы впервые образованы при Московском университете в 1839 году [8].

Первая российская фармакопея издана в 1770 году на латинском языке, а на русском – в 1866 году [2, с. 50].

В начале XX в. подготовку аптекарских помощников и провизоров осуществляли 11 российских университетов [9, с. 36–48, 57–76, 77–136]. При восьми университетах имелись курсы аптекарских помощников, претендующих на звание провизора. За год их оканчивали 30–40 человек. При подготовке фармацевтических кадров специалисты получали недостаточную теоретическую подготовку, в основном уделялось внимание практическим навыкам [10, с. 15].

Чтобы получить степень провизора, необходимо было проработать не менее трех лет в аптеках в качестве аптекарского ученика и такой же срок – в качестве аптекарского помощника, прослушать курс лекций по определенным программам в медицинских отделениях высших учебных заведений и успешно сдать экзамены.

Большой вклад в развитие фармацевтического образования внесли Иовский А. А. – первый профессор кафедры фармации Московского университета; Трапп Ю. К. – академик, начальник кафедры фармации Петербургской медико-хирургической академии; Тихомиров В. А. – профессор фармации и фармакогнозии и многие другие [10, с. 13].

С 1881 года в Российской империи частные аптеки подразделялись на нормальные (в городах и крупных местечках)

и сельские. Последние не имели права изготавливать лекарственные средства. Действовали строгие правила о порядке открытия аптек, об их техническом оснащении приборами, оборудованием, посудой, хранении сырья и лекарственных средств. Введен государственный надзор за деятельностью аптечных учреждений. В 1905 году в России насчитывалось 2407 нормальных и 1337 сельских аптек. Также были казенные аптеки (при военных госпиталях и гражданских больницах) [9, с. 54].

Развивались земские аптеки, в 1910 году их имелось 165. Кроме того, функционировало 4804 частные аптеки и 10 000 аптекарских магазинов. Они реализовывали лекарственные средства, произведенные зарубежными и российскими фармацевтическими заводами (их было около 100). В аптекарских магазинах продавались простейшие лекарственные средства и был широкий ассортимент товаров не только медицинского, но и хозяйственного назначения. Имели место случаи изготовления в магазинах лекарственных средств, что запрещалось российским законодательством [9, с. 44, 39–56, 57–63].

Владеть аптекой или аптекарским магазином мог любой человек, даже не имеющий фармацевтического образования. Но управлять аптекой обязательно должен был фармацевт, причем нормальной аптекой (с правом изготовления лекарств) – провизор или магистр фармации. Большинство аптекарских помощников (нынешняя терминология – фармацевт) были служащими в аптеках. В 1910 году в России насчитывалось 4724 мужчины-провизора и 85 женщин-провизоров и 11 и 105 служащих фармацевтов соответственно, включая аптекарских учеников и аптекарских помощников.

Причем женщины получили право на фармацевтическое образование только после 1888 года.

Первую женскую фармацевтическую школу открыла А. Б. Лесневская в 1903 году в Санкт-Петербурге на Невском проспекте. Поступать в школу имели право девушки, окончившие 8 классов женской гимназии. Двухгодичная программа школы делилась на четыре семестра, обучение было платным. В конце четвертого семестра, после успешной сдачи экзаменов, им присваивалось звание «аптекарский по-

мощник». В первый год обучения ученицы занимались химией, зоологией, физикой, ботаникой и математикой, во второй год – органической химией, фармацевтической химией, фармакогнозией, минералогией, геологией, гигиеной, фармакологией и юриспруденцией. Теоретический курс химии чередовался с практическими занятиями в лаборатории. Практику ученицы проходили в аптеке А.Б. Лесневской, а летом, во время каникул, в течение шести недель – в земских аптеках. До 1913 года в женской школе обучалось 387 человек. Окончили ее всего лишь 198, 14 из них позже стали провизорами. Выпускницы школы работали в аптеке А. Б. Лесневской, в других аптеках г. Санкт-Петербурга и других городах России.

Некоторые женщины-фармацевты проводили научные исследования. Одна из них – Ольга Габрилович, она открыла причину серьезной болезни у людей, вызванной токсином в результате разложения зерен ржи и ржаной муки различными грибами. А две выпускницы школы А. Б. Лесневской – Л. Н. Лаврова и Л. А. Ковалева – работали в области фармакологии: Л. Н. Лаврова исследовала применение адреналина для предупреждения атеросклероза, Л. А. Ковалева занималась научной работой в институте экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге [11, с. 63–65].

В годы Первой мировой войны продолжительность обучения в женской школе была увеличена до четырех лет, и она получила статус фармацевтического института.

После Октябрьской революции 1917 года школа и аптека А. Б. Лесневской были национализированы. А. Б. Лесневская выехала из России в Польшу, где активно занималась благотворительной деятельностью. В 1930 году открыла аптеку в Варшаве, в ней сейчас находится музей фармации имени Антонины Лесневской [12].

В 1921 и 1922 году под редакцией организатора фармации И. И. Левинштейна были изданы две книги, в которых отражены программы курса обучения фармацевтов и производственной практики. Они похожи на программу обучения в школе Антонины Лесневской, однако советская программа предусматривала пятилетний срок обучения [13].

С 1930-х годов большое внимание стало уделяться повышению квалификации ди-

пломированных специалистов. Курсы усовершенствования проходили по определенным циклам на базе учебных учреждений, а также региональных аптечных управлений.

В 1940 году в СССР имелось девять фармацевтических институтов и факультетов и 65 фармацевтических школ, в 1973 – 23 высших учебных заведения, 21 фармацевтическое училище и 90 фармацевтических отделений медицинских училищ. Подготовка провизоров и помощников провизоров осуществлялась планомерно, после окончания учреждений образования выпускники распределялись на работу специальными комиссиями. Учеными ведущих фармацевтических вузов подготовлены учебные руководства по технологии лекарственных форм, аптечному законодательству и другие, которыми в централизованном порядке обеспечивались учреждения образования фармацевтического профиля, в том числе и Белорусской ССР [9, с. 283, 284].

Отсчет аптечного дела в Беларуси начинается с 1561 года, когда в Пинске открыта первая частная аптека. После трех разделов Речи Посполитой (1772, 1775, 1795 годы) белорусские земли вошли в состав Российской империи. В 1910 году на территории современной Беларуси действовало 208 частных аптек (большинство в городах) [14], около 10 земских аптек и более 400 аптекарских магазинов [15, с. 18, 41, 78].

В дореволюционный период, до 1917 года, в аптеках работало не менее 17 магистров фармации [15, с. 63].

В Беларуси первыми женщинами-управляющими сельскими аптеками в 1904 году были Муся Майзус в местечке Свислочь Бобруйского уезда Минской губернии (она же и арендатор) [16] и Рася Кацнельсон в местечке Дрибин Чаусского уезда Могилевской губернии (владелец аптеки Б. А. Адливанкин). Они имели звание аптекарского помощника [17].

Первой женщиной-провизором является София Рабинович, которая в 1908 году приняла управление аптекой Р.Я. Биневича в г. Чаусы Могилевской губернии [18].

До 1917 года в аптеках работали выпускники университетов, находившихся в центральной части России, Прибалтике и Украине.

1 января 1919 года была образована Социалистическая Советская Республика

Белоруссия, которая 31 января 1919 года была переименована в Белорусскую Советскую Социалистическую Республику. Организация новой системы здравоохранения осуществлялась в тяжелых условиях, вызванных гражданской войной, иностранной интервенцией и «военным коммунизмом». В аптеках была острая нехватка фармацевтического персонала [3, с. 8, 35].

В марте 1920 года в г. Гомеле открылась профессионально-техническая школа для подготовки фармацевтов со сроком обучения шесть месяцев. Программа учебного процесса включала общеобразовательные предметы и специальные дисциплины (латинский язык, химию неорганическую, органическую, фармацевтическую, ботанику, фармакогнозию, фармакологию и лабораторные работы). Через год она преобразована в фармацевтическую школу с двухгодичным сроком обучения. Выпускники школы должны были пройти четырехмесячную стажировку в аптеках и только потом работать самостоятельно. Школу закрыли в конце 1924 года в связи со слабой материально-технической базой. За период своей работы она подготовила 98 фармацевтов.

Аналогичные шестимесячные курсы действовали в Витебске и Могилеве. В 1924 году продолжительность курсов была увеличена до девяти месяцев. Слушатели курсов должны были иметь стаж работы в аптеке не менее трех лет. По окончании курсов выпускникам присваивалось звание фармацевта.

На протяжении 1922–1925 годов функционировала фармацевтическая школа в Минске с трехгодичным сроком обучения.

В основном на фармацевтических курсах и в школах обучались аптекарские ученики с целью ликвидации ученичества в аптеках и увеличения квалифицированных специалистов в аптечной сети. Несмотря на принимаемые меры, система ученичества сохранялась в Беларуси еще долгие годы [3, с. 167, 168].

Впервые очная форма обучения фармацевтов (помощников провизоров) организована на фармацевтическом отделении, открытом в 1926 году в Могилевском медицинском политехникуме. В мае 1929 года состоялся первый выпуск фармацевтического отделения в количестве 47 человек [3, с. 169, 171].

В 1931 году в Минском медицинском институте был образован химико-фармацевтический факультет, но через четыре года был закрыт [3, с. 171].

В 1933 году открыто фармацевтическое отделение в Витебском медицинском политехникуме [3, с. 172].

В 1933 году при Могилевском, Минском и Витебском медицинских политехникумах организованы годовые курсы по подготовке аптечных техников (вспомогательного персонала: ручнистов, заведующих санитарными ларьками, ассистентов) [3, с. 171, 172].

В связи с недостатком специалистов с высшим фармацевтическим образованием в 1936 году в Минском медицинском институте организованы 6-месячные курсы для фармацевтов с 15-летним стажем фармацевтической деятельности. По окончании курсов и после успешной сдачи экзамена они приравнивались к фармацевтам с высшим фармацевтическим образованием [3, с. 178].

В 1938 году фармацевтические отделения в медицинских политехникумах преобразованы в фармацевтические школы с дневным трехгодичным сроком обучения. В 1940 году открыта фармацевтическая школа в г. Бобруйске. В каждой школе в 1940 году занималось не менее 345 человек [3, с. 175].

В годы Великой Отечественной войны в СССР в тылу работали три фармацевтических института – Пермский, Ташкентский и Тбилисский, и как временная мера были созданы фармацевтические факультеты при медицинских институтах в Москве, Баку, Томске, Иркутске. В 1943 году после освобождения от немецкой оккупации Северного Кавказа в Пятигорске образован фармацевтический институт [2, с. 93].

В Беларуси в оккупационный период осуществлялась подготовка аптечных работников в двух средних медицинских школах – Барановичской и Минской. До войны в организациях здравоохранения среди медицинских и фармацевтических работников было много лиц еврейской национальности. После уничтожения в конце 1942 года еврейских гетто возник дефицит фармацевтических кадров. Оккупационные власти боялись эпидемии среди местного населения и последствий, связанных с развитием массовых инфек-

ционных заболеваний, поэтому были заинтересованы в стабильной работе гражданских медицинских и аптечных учреждений. В Барановичской медицинской школе на аптечном отделении срок обучения учеников составлял два года. За этот период слушатели проходили теоретический курс по 24 дисциплинам: по 8 общеобразовательным (белорусскому языку и литературе, немецкому языку, истории Беларуси, географии, математике, физике, химии) и по 16 специальным предметам (латинскому языку, биологии, ботанике, анатомии и физиологии человека, гигиене, патологии, бактериологии, фармакологии и рецептуре, санитарной обработке, фармакогнозии, токсикологии, минералогии, фармацевтической химии, технологии лекарственных форм, бухгалтерскому учету, оказанию первой помощи при несчастных случаях). Программа обучения также предусматривала прохождение практики в аптеках. Ежегодный набор на аптечное отделение составлял от 30 до 40 человек. За период своего функционирования (1941–1944 годы) аптечное отделение Барановичской школы выпустило около 100 человек с выдачей свидетельства о присвоении звания помощника провизора [19].

1 сентября 1942 года при Минской средней медицинской школе были организованы 9-месячные курсы фармацевтов. Шесть месяцев ученики занимались практической работой непосредственно в аптеках (в основном по месту жительства), после чего три месяца проходили теоретическую подготовку в медицинской школе в г. Минске [20].

В 1949 году Министерство здравоохранения СССР, которому подчинялось Министерство здравоохранения Белорусской ССР, не признало действительными свидетельства, выданные выпускникам аптечных отделений этих школ из-за неполного прохождения курса дисциплин, необходимых для получения звания помощника провизора. Во исполнение указания МЗ СССР от 26 июля 1952 г. № 31-10/38, МЗ БССР издало приказ от 17 октября 1952 г. № 361. На основании этих документов аннулировались свидетельства о присвоении звания помощника провизора, выданные лицам, окончившим 6-месячные курсы при областных аптечных управлениях и ГАПУ МЗ БССР в 1946–1947 годы, а также свидетельства, выданные аптечным практи-

кантам, окончившим одногодичные курсы там же. Эти лица могли работать в аптеках на должностях, не связанных с изготовлением и отпуском лекарственных форм (фасовщиков, продавцов аптечных магазинов в отделах санитарии и гигиены), а также осуществлять уход за больными.

После Великой Отечественной войны фармацевтические школы функционировали в Бобруйске, Гродно и Могилеве.

В 1959 году в Витебском медицинском институте (ныне университет) начал работу фармацевтический факультет с набором 100 человек, а в 1964 открыто заочное отделение, на которое дважды (в 1964 и 1965 годах) набрали по 50 студентов, после чего оно было закрыто и возобновило свою деятельность в 1981 году. В 1971 году организован факультет повышения квалификации провизоров СССР в Белорусском государственном институте усовершенствования врачей (ныне Белорусская академия последипломного образования, г. Минск) [21].

Система подготовки фармацевтов в США отличалась от российской и советской.

С начала XVII века началась колонизация американских земель Англией. Первым аптекарем, прибывшим в 1632 году в Северную Америку, был Гилз Фирмин, при этом основным его занятием являлось чтение проповедей, а торговля лекарствами – попутным бизнесом. Первая аптека, занимавшаяся только изготовлением и продажей лекарственных средств, была основана Уильямом Дэвисом в Бостоне в 1646 году.

В период колонизации Америки аптечное дело развивалось стихийно. Первый закон, касающийся фармации, был издан в 1736 году в колонии Виргиния в связи с высокими гонорами врачей и произвольными ценами на лекарственные средства.

В период войны за независимость и освобождение колоний от господства Англии (1775–1783) в госпиталях американской армии наряду с хирургами служили аптекари. В 1777 году впервые в истории американской фармации установлены обязанности аптекаря, состоявшие исключительно в приготовлении лекарственных средств.

В 1778 году была издана «Литицкая фармакопея» на латинском языке, фактически служившая формуляром для военных госпиталей.

Первая Американская Фармакопея, составленная врачами, вышла в свет в 1820 году.

В 1821 году в Филадельфии – в то время центре культуры и науки – был образован первый колледж аптекарей (позже – колледж фармации), где читались лекции для аптекарских учеников. Преподавание велось по учебникам английских авторов. В 1839 году было всего три выпускника колледжа, в 1840 – четыре, а в 1868 – 51 [22].

Перед гражданской войной в 1861 году, кроме колледжа в Филадельфии, функционировало пять фармацевтических колледжей: в Бостоне (основан в 1823 году), Нью-Йорке (1829 год), Балтиморе (1841 год), Цинциннати (1850 год) и в Чикаго (1859 год). Колледжи в Филадельфии и Нью-Йорке имели наибольшее количество студентов [1, с. 7]. Причем в 1860-х годах регулярные курсы функционировали только в Бостоне и Цинциннати.

В период с 1858 по 1869 год только два фармацевта окончили курсы обучения в Нью-Йорке. В большинстве колледжей обучение было непродолжительным по разным причинам. Например, в Балтиморе и Мэриленде с 1847 по 1856 год отсутствовал профессор для преподавания дисциплин. Процесс обучения в фармацевтическом колледже Чикаго прервался во время гражданской войны (1861–1865 годы) и возобновился только в 1870 году [23, с. 7–9].

В 80-х годах XIX века коммерческий дух распространился на все области американской жизни, в том числе на фармацевтическую практику, образование и производство. Этому способствовало отсутствие контроля за деятельностью колледжей и возросшая потребность в специалистах и учебных заведениях. Создавались всевозможные «дипломные мельницы» (ускоренные курсы), в результате чего уровень подготовки фармацевтов снизился. Обычными явлениями стали шарлатанство и фальсификация лекарственных средств.

Квалификационные экзамены на получение права работы в аптеке нужно было сдавать не во всех штатах. В некоторых штатах достаточно было свидетельства о том, что пройден определенный срок обучения в какой-либо аптеке. В 1872 году принят закон об обязательной сдаче экзаменов для получения лицензии на фарма-

цветическую деятельность в г. Нью-Йорке, и лишь в 1900 году был принят единый для всего штата фармацевтический закон. В 1877 году в штате Западная Виргиния стали требовать наличия фармацевтической квалификации у владельцев аптек [21].

В XIX в. в США также функционировали вечерние фармацевтические курсы. В конце XIX в. почти каждый штат США предоставил право лицам, желающим стать фармацевтом, сдать экзамен для получения лицензии. При этом не требовалось обязательного окончания фармацевтической школы. В школах сохранялась прежняя ситуация: нерегулярные курсы и недостаток преподавателей. В 1896 году только 12% фармацевтов США имели законченное фармацевтическое образование, а остальные 88% – только опыт практической работы в аптеке [24, с. 53].

Во второй половине XIX в. продолжилось открытие фармацевтических колледжей. В 1900 году их было 44, в 1905 – 80 [1, с. 8–14 и 23, с. 9].

В 1900 году создана Американская конференция фармацевтических факультетов. Целью этой организации являлось повышение уровня фармацевтического образования. Для входивших в нее колледжей были разработаны минимальные требования.

В 1904 году в штате Нью-Йорк впервые принят закон, согласно которому окончание фармацевтического колледжа являлось обязательным условием для получения права на самостоятельную деятельность и для регистрации при фармацевтическом управлении штата. Такой же закон был принят в 1906 году в Пенсильвании, а к 1921 году – в 17 других штатах. В 40-х годах XX в. подобные законы существовали в большинстве штатов [1, с. 8–14, 17–92].

В 1905 году выпускники 50 фармацевтических колледжей получили степень дрогоиста фармации (Graduate in Pharmacy Degree – Ph. G). 41 колледж имел двухгодичные курсы. В некоторых колледжах обучение длилось от трех месяцев до трех лет. В 27 колледжах продолжительность обучения составляла от одного года до пяти лет. В зависимости от срока обучения выпускникам вручали дипломы: химика-фармацевта (Pharmaceutical chemist), бакалавра фармации (Bachelor of Pharmacy), бакалавра наук (Bachelor of Science), маги-

стра фармации (Master of Pharmacy), магистра наук (Master of Science) и доктора фармации (Doctor of Pharmacy). Однако определить качество образования американских фармацевтов было достаточно тяжело [23, с. 9].

Такое положение вызвано несколькими причинами. Во-первых, наличием английской модели фармации в восточном регионе Америки в XVIII – начале XIX века. Фармацевтическое общество Великобритании было создано в 1841 году и являлось основным органом, влияющим на организацию учебного процесса в стране. Но в то же время большинство английских «химиков-дрогоистов» (торговцев) не имели специального образования. Не было программ обучения фармацевтов до 1918 года [6, с. 6 и 10, с. 157].

Похожая ситуация была и в британской колонии – Индии в XIX – начале XX века. Даже малообразованный индеец, знавший английский язык, мог продавать лекарства и назывался химиком-торговцем (Compounding Chemist). Причем в Британии врачи имели право отпускать лекарственные средства [25, с. 14–22].

Во-вторых, в Америке отсутствовал единый подход к организации и управлению практической фармацией. В каждом штате США было свое аптечное законодательство.

Третья причина, влияющая на качество фармацевтического образования, – это приобретение Америкой статуса «земли свободной». Человек, особенно в центральной части страны, имел возможность делать все, что не противоречило законодательству.

В тот период на хорошем уровне был организован процесс обучения в четырех фармацевтических школах, две из них были частные: в г. Цинциннати (штат Огайо) и в Вашингтоне. Две другие школы находились в государственных университетах в штатах Мичиган и Висконсин.

Большое влияние на развитие аптечного дела, в том числе фармацевтического образования, в США оказали немецкие фармацевты. В середине XIX в. тысячи немецких специалистов, в том числе врачи и аптекари, эмигрировали в США, спасаясь от преследований после поражения революции в Германии, и расселились по всей стране. Они имели лучшую практическую и научную подготовку, чем английские

химики и дрогисты и малочисленные выпускники первых фармацевтических школ, не говоря уже о «дрогистах» без фармацевтического образования [6, с. 2–4].

Фармацевтическая школа в г. Цинциннати, на северном берегу реки Огайо, была создана в 1850 году под влиянием немецких поселенцев, которые эмигрировали сюда в 1830 году. Они прибывали в г. Цинциннати в основном из штатов Нью-Джерси и Пенсильвания, где фармация развивалась по английской модели. Они придерживались регулируемой системы фармацевтического дела и считали важным научное образование для фармацевтического дела, как это было на их родине – на земле Рейнланда [6, с. 3–4, 17–24].

В 1830 году среди жителей Цинциннати немецкие поселенцы составляли 5%, а в 1850-ом – 25%, или 115 435 человек. Среди них были и фармацевты, которые открыли свои аптеки. Одним из самых известных был Адольф Феннель, фармацевт из г. Кассела провинции Кургессена Пруссии. Он окончил политехнический институт в г. Касселе, получил диплом с высокими квалификациями «химик, физик, математик». Не менее уважаемыми в городе были и другие немецкие фармацевты – Г. А. Гиллер, Вильгельм Каррманн, Джордж Эгер и Отто Джуттнер. Фармацевтический колледж в г. Цинциннати пострадал во время гражданской войны 1861–1865 гг. и лишился студентов [6, с. 3–16].

В 1871 году 51 фармацевт, включая Феннела и Эгера, пересмотрели образовательный процесс в фармацевтическом колледже в Цинциннати. Двадцать профессоров читали лекции и проводили практические занятия на курсах. Это были «вечерние» курсы, преподавание велось два часа (с 19:30 до 21:30) три раза в неделю на протяжении двух лет. В качестве студентов принимались лица, достигшие 21 года и имеющие 4-летний опыт работы в аптеке. В 1876 году в колледже обучалось 76 студентов, которые слушали лекции и изучали литературу по фармации, химии, ботанике и лекарственным средствам. В 1870-х годах обучение было платным – 22 доллара за семестр [6, с. 17–32].

Интересной была деятельность колледжа в 1880-е годы. Здесь преподавал Джон Ури Ллойд (John Uri Lloyd), химик и знаменитый фармаколог, автор 4000 научных статей, профессор теории и практики

фармации. Чарлз Теодор Феннель, усыновленный Адольфом Феннелем, преподавал практическую фармацию и проводил лабораторные занятия. Позже он будет профессором школы до 1927 года [6, с. 28–32.]

Обучение женщин в США началось примерно в то же время, что и в Российской империи. Первыми женщинами-фармацевтами, окончившими курсы в колледже, были Меррелл (Merrell) (1884 год) и Кора Доу (Cora Dow) (1888 год), последняя создала фармацевтическую компанию «Dow Drug Company» [6, с. 27].

В колледже увеличилась продолжительность курсов за счет дополнения дисциплинами «токсикология» и «микроскопия», учебный год включал три семестра – осенний, зимний и летний. Стоимость обучения возросла до 40 долларов за семестр [6, с. 20–35].

В XX веке увеличилось количество студентов в колледжах. Например, в 1930-х годах в штате Огайо курсы обучения оканчивали около 55–60 студентов ежегодно и только около 20 человек успешно сдавали экзамен. Ученичество не было обязательным, четырехгодичная программа включала 10–13 научных фармацевтических дисциплин в течение трех лет учебы, а на четвертом курсе – дисциплины по бизнесу и методам рекламы [6, с. 54–57].

Фармацевтический колледж при Говардском университете был образован в 1868 году для обучения бывших чёрных рабов, получивших свободу при президенте Абрахаме Линкольне в 1863 году. С 1868-го до 1906 года фармацевтические курсы были двухгодичными, вечерними. Программа курсов включала в первый год обучения химию и ботанику, а во втором учебном году – лекарственные средства и аптечное дело. Были лекции, лабораторные занятия и сдача экзаменов. Для получения квалификации студент должен иметь возраст 21 год, хорошую характеристику, двухгодичное ученичество в качестве дрогиста, успешно сдать экзамен в течение учебы и подготовить дипломную работу на фармацевтическую тему. С 1870-го по 1906 год прошли обучение 183 человека, из них 10 женщин [23, с. 35, 37–44].

Трехгодичный срок обучения в этом колледже действовал с 1906-го до 1922 года. На протяжении 13 лет, в 1922–1935 годы, его выпускники получали квалификацию «Фармацевт-химик». По этой про-

грамме прошли обучение 346 студентов, в том числе 67 женщин. С 1932 года введена четырехгодичная программа обучения на степень «Бакалавр науки в фармации», с 1960 года – пятигодичная [23, с. 35].

Среди лиц, поступивших на четырехгодичный срок обучения в фармацевтический колледж при Говардском университете, были и студенты из британских колоний. На первом курсе студенты изучали биологию, химию, английский язык, математику, фармацию; на втором – химию, физику, фармацию, физиологию, фармацевтическую химию; на третьем – фармацевтическую химию, фармакологию, фармакогнозию, бактериологию, психологию, фармацию; на четвертом курсе – фармацию, фармацевтическую химию, госпитальную фармацию, государственную политику, систему общественного здоровья [23, с. 64–65].

За период функционирования четырехгодичных курсов их окончило 430 человек, из них 99 женщин. Выпускники получили степень «Бакалавр наук в фармации» [23, с. 73].

С 1956 года программа обучения предусматривала посещение студентами фармацевтических предприятий. В то время была известной фармацевтическая компания Эли Лилли [Ely Lilly] в г. Индианаполисе, штат Индиана [23, с. 113].

Размер зарплаты специалистов на фармацевтическом предприятии, в аптеке или в госпитале был больше, чем у профессоров фармацевтических колледжей. Многие уезжали, некоторые поступали в медицинские колледжи, чтобы в дальнейшем заниматься врачебной практикой. Поэтому иногда были большие трудности в обеспеченности фармацевтических школ преподавателями [23, с. 58].

В штате Мичиган фармацевтическое образование можно было получить с 1860 года на медицинском факультете университета, причем «без ученичества», достаточно было сдать вступительный экзамен. Фармацевтический колледж был образован в 1868 году, его директор Альберт Прескотт [Albert Prescott] считал, что ученичество полезнее после учебы в колледже. Первоначально продолжительность обучения составляла полтора года, позже – два года. Студенты слушали лекции на основе многочисленных научных статей, выполняли лабораторные работы и сдавали экзамены.

В процессе учебы студенты изучали ботанику, латинский, английский, немецкий или французский язык, неорганическую и органическую химии, физическую химию, токсикологию, лекарственные растения, практическую фармацию, метрологию и другие дисциплины. Проводили химический анализ ядовитых веществ, кислот, щелочей и др. По окончании колледжа выпускники получали степень «Фармацевт-химик» [24, с. 53–54].

Университет штата Висконсин был вторым учреждением после университета штата Мичиган, в котором были организованы постоянные дневные курсы без требования наличия «ученичества». Как в г. Цинциннати ранее, немецкие эмигранты-фармацевты в штате Висконсин, г. Милуоки [state of Wisconsin, City of Milwaukee] с 1876 года помогли создать жестко регулируемое фармацевтическое дело. Самой важной фигурой среди фармацевтов был Эдвард Хаймстрит [Edward Heimstreet]. Он образовал фармацевтическое общество в этом штате. В 1881 году на своем заседании члены общества приняли решение о создании комитета по регулированию порядка реализации лекарственных средств, а в 1882 году – об открытии фармацевтического колледжа при университете штата Висконсин. Секретарь Американской фармацевтической Ассоциации Джон Майсч [John Maisch] поддержал их решение. В 1883 году законодательное собрание и губернатор штата Висконсин разрешили учреждение колледжа. Первым директором фармацевтического колледжа был Фридрих Пауэр (Friedrich Power). Будучи аспирантом, он исследовал химический состав лекарственных растений в Германии, его научным руководителем был знаменитый фармакогност Фридрих Флукигер [24, с. 55–56].

Фармацевтический колледж штата Висконсин, как в Мичигане, функционировал постоянно, обучение было двухгодичным. Ф. Пауэр преподавал организацию аптечного дела, фармацевтическую химию и фармакогнозию. В отличие от колледжа в Мичигане, здесь, в Висконсине, студенты могли получить и квалификацию Ph. G. (Pharmacy Graduate degree), но при одном условии – наличия у них четырех лет ученичества [24, с. 59–60].

Фармацевтическое образование продолжало развиваться. Но тем не менее во

время Первой мировой войны, когда Американская армия принимала участие в военных действиях (1917–1918 годы) в составе Антанты, по мнению американского правительства и армейских генералов, профессиональный уровень отечественных фармацевтов был ниже, чем у врачей и дантистов. Только восемь фармацевтических колледжей давали хорошее обучение [1, с. 26–40].

На протяжении 1930-х и 1940-х годов Американское фармацевтическое общество проводило работу по разработке единых подходов к организации учебного процесса в фармацевтических колледжах, но без результатов: они по-прежнему были разными [1, с. 47–92].

Даже в 1970-е годы в США не существовало федерального закона, касающегося фармацевтического образования и квалификации фармацевта. Не было и единого общенационального образования. В каждом штате имелись свои требования.

В 1973 году в Соединенных Штатах насчитывалось 72 высших фармацевтических учебных заведения, из которых большинство представляли собой факультеты университетов. Все они входили в Американскую Ассоциацию фармацевтических колледжей. В результате достигнута некоторая однородность в учебных программах.

Курс подготовки фармацевтов в США был рассчитан на пять лет. В зависимости от учебного заведения изучению профильных дисциплин отводилось от трех до пяти лет. Фармацевтические колледжи по окончании пятигодичного курса обучения присуждали выпускникам степень бакалавра фармации и бакалавра наук. Два высших учебных заведения в Калифорнии имели шестигодичный курс обучения, по окончании которого выпускники получали степень доктора фармации.

Национальная ассоциация фармацевтических управлений предусматривала девятимесячную производственную практику, из которых три месяца – после окончания колледжа [26, с. 131–133].

Во многих университетах были созданы условия для повышения квалификации дипломированных фармацевтов. Усовершенствование знаний фармацевтов в колледжах проводилось, как правило, по своей программе по определенным разделам фармации и в разных форматах, уста-

новленных университетским советом: семинары, заочное обучение, «Фармалента» (магнитофонные ленты в кассетах с записью лекций на различные темы) и др.

Фармацевтам, прошедшим курс усовершенствования (специализации), присуждалась степень магистра наук или доктора философии.

Для получения степени магистра наук необходимо было иметь степень бакалавра наук (фармации), пройти годичный курс усовершенствования, иметь как минимум шестимесячный стаж научно-исследовательской работы, сдать экзамены и подготовить диссертацию.

Претенденты на ученую степень доктора философии (высшая ученая степень в любой области науки) должны пройти двухгодичный курс усовершенствования, иметь минимум годичный стаж научно-исследовательской работы, подготовить диссертацию на соискание степени доктора философии и успешно сдать заключительный экзамен. К числу требований также относилось знание двух иностранных языков [26, с. 149–150].

В 1960-е годы наметилась тенденция уменьшения количества рецептов на лекарственные средства, требующих индивидуального приготовления в розничных и больничных аптеках, в связи с развитием фармацевтической промышленности. Стал широко обсуждаться вопрос о роли фармацевта в качестве консультанта посетителя аптеки при выборе лекарственного средства, а также врачей и медицинского персонала по лекарственным средствам.

В 1967 году при университете штата Огайо, г. Цинциннати, был создан первый в стране факультет больничной фармации. В 1970–1971 учебном году в 38 американских колледжах проведена специализация по больничной фармации.

Во многих колледжах введены курсы по клинической фармации по двум направлениям: одно – для подготовки консультанта врача по лекарственным средствам и второе – консультанта пациента по лекарственным средствам.

Как уже указывалось выше, программы в колледжах были разными. Например, в 1971 году пятилетний учебный план фармацевтического колледжа Вашингтонского университета включал следующие дисциплины: английский язык, математику, физику, биологию, химию (неорганическую

и органическую, качественный анализ), физиологию, биофизику, микробиологию, патологию, биохимию, медицинскую химию, общие и физические принципы фармацевтической практики, биофармацию, фармакологию, фармакогнозию, практику по приготовлению, отпуску и оценке лекарственных средств, выдаваемых по рецептам, аптечное законодательство, токсикологию, клиническую фармацию.

В учебном плане были предусмотрены факультативные занятия по 15 дисциплинам: фармацевтическая ориентация, отпуск лекарственных средств пациентам в клинических условиях, аутотерапия, производство лекарственных средств, радиоизотопные фармацевтические препараты, управление аптекой, больничная фармация, клиническая фармация, неорганические лекарственные вещества, лабораторные занятия по ядерной биологии, лекарственные растения и другие дисциплины [6, с. 81, 122].

С целью повышения качества лекарственного обслуживания стационарных пациентов был проведен ряд других организационных мероприятий, в том числе создание информационной службы для врачей, оснащенных ЭВМ. Информационные центры создавались главным образом в больницах, которые являлись учебной базой для медицинских факультетов университетов в различных штатах. В 1970 году образована целая сеть таких служб в штатах Южная Дакота и Небраска. Главный информационный центр располагался в г. Линкольне (штат Небраска). Здесь работали фармацевты и один консультант по клинической фармакологии. В подчинении этого центра находилось пять служб, размещенных в аптечных отделениях больниц этих двух штатов. Это обеспечивало круглосуточную работу информационной сети [26, с. 49–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В становлении и развитии фармацевтического образования в США, России и Беларуси есть много общего: государственное регулирование, влияние европейской фармации, система ученичества, подготовка фармацевтов в учебных учреждениях, в том числе фармацевтов-женщин с XIX в., повышение квалификации дипломированных специалистов.

Вместе с тем, имеются принципиальные отличия, обусловленные политическим и социально-экономическим строем в каждой стране, особенностью структуры организации национального здравоохранения, системы медицинского и лекарственного обслуживания населения. Для фармации в советский период характерны плановость, централизация, бесплатная форма обучения, распределение выпускников на места работы.

В то же время в США не было единого федерального органа, ведающего системой фармацевтического образования и централизованного руководства фармацевтической службой в целом. Однако в этой стране в 1960–1970-е годы появились новые направления в подготовке специалистов, связанные с расширением роли фармацевтов в качестве консультантов по лекарственным средствам. В американских колледжах введен курс клинической фармакологии. Кроме того, учебные программы дополнены дисциплиной «биофармация». В СССР эти направления начали развиваться в 1970–1980-е годы.

Кроме того, имелись различия в содержании учебных программ американских и советских учреждений, а также в названии степеней (квалификаций), присвоенных выпускникам, и другие отличия.

SUMMARY

M. Sh. Conroy, V. F. Sosonkina
FORMATION AND DEVELOPMENT
OF PHARMACEUTICAL EDUCATION
IN RUSSIA, BELARUS AND THE USA
(the 16th century – the 70's of the 20th century)

Formation and development of pharmaceutical education in Russia, Belarus and the USA based on the analysis of a wide range of references at different historical stages is studied. The dates of establishing first pharmacies, educational institutions and pharmacopoeia editions in the countries are indicated. Analysis and comparative characteristics of the educational process in different countries is made, its general and fundamental differences are reflected. It is noted that this process was decentralized in the US and at the same time it was centralized in continental Europe including Russia and Belarus. Classification of pharmacies in the Russian Empire in the pre-revolutionary period of 1917, obtaining by women the right

to be engaged in pharmaceutical activities, are presented. Some people who had a strong influence on the development of the pharmaceutical education are listed and among them were A. Fennel, G. Eger, E. Highstreet, K. Dov, A. Lesnevskaya, A. Iovskiy, Y. Trapp, V. Tikhomirov. The role of educational institutions in improving qualifications of certified specialists is indicated. The article lists the Soviet institutions which trained pharmaceutical personnel during the Great Patriotic War.

Keywords: pharmaceutical education, apprenticeship, pharmacist, curriculum, pharmaceutical school, pharmacy, courses.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buerki, R. A. In Search of Excellence: The First Century of the American Association of Colleges of Pharmacy / R. A. Buerki ; [auth. introd. G. J. Higby]. – Alexandria, Virginia: American Association of Colleges of Pharmacy, 1999. – 210 p.
2. Голосова, Н. А. Учебник организации фармацевтического дела / Н. А. Голосова, Л. М. Леманев, А. М. Литинский ; под ред. Т. И. Тольцман. – Москва: Медгиз, 1961. – 419 с.
3. Сосонкина, В. Ф. История фармации Беларуси (1918–1941) / В. Ф. Сосонкина. – Минск, 2016. – 303 с.
4. Жукова, О. Испанские аптеки: тысяча лет на службе здоровья от Реконтисты до настоящих дней [Электронный ресурс] / О. Жукова. – Режим доступа: https://aif.ru/society/healthcare/ispanskie_apteki_tysyacha_let_na_sluzhbe_zdorovya_ot_rekonkisty_do_nashih_dney. – Дата доступа: 08.07.2021.
5. История фармации в Великобритании [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://studylib.ru/doc/4750860/istiriya-farmacii-velikobritanii>. – Дата доступа: 09.07.2021.
6. Flannery, M. A. Pharmaceutical Education in the Queen City: 150 Years of Service, 1850–2000 / M. A. Flannery, D. B. Worthen. – New York ; London: Pharmaceutical Products Press, 2001. – 235 p.
7. Петрище, Т. Л. История медицины и фармации / Т. Л. Петрище. – Витебск: Витебский гос. мед. ун-т, 2010. – 565 с.
8. Лопатина, Н. Б. Эволюция высшего фармацевтического образования в России / Н. Б. Лопатина, О. В. Пашанова, С. А. Кривошеев // Вестн. Воронежского гос. у-та. Сер.: Проблемы высш. образования. – 2018. – № 1. – С. 80–87.
9. Conroy, M. S. In Health and In Sickness: Pharmacy, Pharmacists and the Pharmaceutical Industry in Late Imperial, Early Soviet Russia / M. S. Conroy. – Boulder: East Europ. Monographs, 1994. – 703 p.
10. Тенцова, А. И. Фармация в СССР / А. И. Тенцова, Е. И. Панченко, Т. Д. Семенова. – Москва, 1975. – 336 с.
11. Conroy, M. S. Women Pharmacists in Russia before World War I: women's emancipation, feminism, professionalization, nationalism and class conflict / M. S. Conroy // Women and Society in Russia and the Soviet Union / ed. L. Edmondson. – Cambridge: Cambridge University Press, 1992. – P. 48–76.
12. Арабас, И. По непроторенной дороге: воспоминания Антонины Лесневской / И. Арабас. – Санкт-Петербург: ЛИК, 2017. – 100 с.
13. Левинштейн, И. Программы фармацевтической школы. Материалы к фармацевтическому образованию / И. Левинштейн. – Москва, 1922. – Вып. 3. – С. 1–71.
14. Российский медицинский список на 1911 год. – С.-Петербург: Тип. М-ва Внутренних Дел, 1911.
15. Сосонкина, В. Ф. Фармацевтическое дело в Беларуси (в составе Речи Посполитой и Российской империи): ист. очерк / В. Ф. Сосонкина. – Минск: СтроймедиаПроект, 2014. – 114 с.
16. Памятная книжка Минской губернии на 1905 год. – Минск: Паровая типо-литогр. Б. И. Соломонова, 1904. – 412 с.
17. Памятная книжка Могилевской губернии на 1905 год. – Могилев: Типо-Литогр. Я. Н. Подземского, 1905. – 754 с.
18. Российский медицинский список на 1908 год. – С.-Петербург: Тип. М-ва Внутренних Дел, 1908.
19. Государственный архив Брестской области. – Ф. 678. Оп. 1. Д. 8. Л. 2,3,5.
20. Национальный архив Республики Беларусь (НАРБ). – Ф. 393. Оп. 1. Д. 1 04. Л. 58.
21. Гореньков, В. Ф. Фармация Беларуси XX века / В. Ф. Гореньков, С. В. Гореньков. – Минск: Минсктиппроект, 2001. – 268 с.
22. Янхонен, Э. Н. Из истории аптечного дела в США / Э. Н. Янхонен, М. Г. Королева // Фармация. – 1972. – № 1. – С. 82–84.
23. Darlington, R. C. A History of Pharmaceutical Education at Howard University, 1868–1981 / R. C. Darlington. – Washington: Howard Univ. College of Pharmacy, 2001. – 127 p.
24. Parascandola, J. The Founding of the University of Wisconsin School of Pharmacy / J. Parascandola // Pharmacy in History. – 1996. – Vol. 38, N 2. – P. 51–61.
25. Singh, N. Pharmaceutical Education (History of Pharmacy in India and Related Aspects) / N. Singh. – Delhi: Vallabh Prakashan, 1998. – Vol. 2. – 204 p.
26. Тенцова, А. И. Аптечное дело в капиталистических странах / А. И. Тенцова, Е. И. Панченко, Э. Н. Янхонен. – Москва: Медицина, 1976. – 174 с.

REFERENCES

1. Buerki RA. In Search of Excellence: The First Century of the American Association of Colleges of Pharmacy. Higby GJ, author introduction. Alexandria (VA), USA: American Association of Colleges of Pharmacy; 1999. 210 p.
2. Golosova NA, Lemenev LM, Litinskii AM. Pharmaceutical business organization textbook. Tol'tsman TI, editor. Moskva, RF: Medgiz; 1961. 419 s. (In Russ.)
3. Sosonkina VF. The history of pharmacy in Belarus (1918-1941). Minsk, RB; 2016. 303 s. (In Russ.)
4. Zhukova O. Spanish Pharmacies: A Thousand Years in the Service of Health from Reconquista to the Present [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://aif.ru/society/healthcare/ispanskie_apteki_tysyacha_let_na_sluzhbe_zdorovya_ot_rekonkisty_do_nashih_dney. Data dostupa: 08.07.2021. (In Russ.)
5. History of Pharmacy in the Great Britain [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://studylib.ru/doc/4750860/istiriya-farmacii-velikobritanii>. Data dostupa: 09.07.2021. (In Russ.)
6. Flannery MA, Worthen DB. Pharmaceutical Education in the Queen City: 150 Years of Service, 1850-2000. New York, USA: Pharmaceutical Products Press; 2001. 235 p.
7. Petrishche TL. History of medicine and pharmacy. Vitebsk, RB: Vitebskii gos med un-t, 2010. 565 s. (In Russ.)
8. Lopatina NB, Pashanova OV, Krivosheev SA. Evolution of higher pharmaceutical education in Russia. Vestn Voronezhskogo gos u-ta Ser Problemy vyssh obrazovaniia. 2018;(1):80-7. (In Russ.)
9. Conroy MS. In Health and In Sicknes: Pharmacy, Pharmacists and the Pharmaceutical Industry in Late Imperial, Early Soviet Russia. Boulder, USA: East Europ Monographs; 1994. 703 p
10. Tentsova AI, Panchenko EI, Semenova TD. Pharmacy in the USSR. Moskva, RF; 1975. 336 s. (In Russ.)
11. Conroy MS. Women Pharmacists in Russia before World War I: women's emancipation, feminism, professionalization, nationalism and class conflict. In: Edmondson L, editor. Women and Society in Russia and the Soviet Union. Cambridge, Great Britain: Cambridge University Press; 1992. p. 48-76
12. Arabas I. Along the unbeaten road: memoirs of Antonina Lesnevskaya. Sankt-Peterburg, RF: LIK; 2017. 100 s. (In Russ.)
13. Levinshtein I. Pharmaceutical school programs. Materials for pharmaceutical education. Moskva, RF; 1922. Vyp 3. s. 1-71. (In Russ.)
14. Russian medical list for 1911. S-Peterburg, RF: Tip M-va Vnutrennikh Del; 1911. (In Russ.)
15. Sosonkina VF. Pharmaceutical business in Belarus (as part of the Commonwealth and the Russian Empire): ist ocherk. Minsk, RB: Stroi-MediaProekt; 2014. 114 s. (In Russ.)
16. Commemorative book of the Minsk province for 1905. Minsk, RB: Parovaia tipo-litogr BI Solomonova; 1904. 412 s. (In Russ.)
17. Commemorative book of the Mogilev province for 1905. Mogilev, RB: Tipo-Litogr IaN Podzemskogo; 1905. 754 s. (In Russ.)
18. Russian medical list for 1908. S-Peterburg, RF: Tip M-va Vnutrennikh Del; 1908. (In Russ.)
19. Gosudarstvennyi arkhiv Brestskoi oblasti. F. 678. Op. 1. D. 8. L. 2,3,5. (In Russ.)
20. Natsional'nyi arkhiv Respubliki Belarus' (NARB). F. 393. Op. 1. D. 1 04. L. 58. (In Russ.)
21. Goren'kov VF, Goren'kov SV. Pharmacy of Belarus XX century. Minsk, RB: Minsktipproekt; 2001. 268 s. (In Russ.)
22. Iankhonen EN, Koroleva MG. From the history of pharmacy in the United States. Farmatsiia. 1972;(1):82-4. (In Russ.)
23. Darlington RC. A History of Pharmaceutical Education at Howard University, 1868-1981. Washington DC, USA: Howard Univ College of Pharmacy; 2001. 127 p
24. Parascandola J. The Founding of the University of Wisconsin School of Pharmacy. Pharmacy in History. 1996;38(2):51-61
25. Singh H. Pharmaceutical Education (History of Pharmacy in India and Related Aspects). Delhi, India: Vallabh Prakashan; 1998. Vol 2. 204 p
26. Tentsova AI, Panchenko EI, Iankhonen EN. Pharmacy in capitalist countries. Moskva, RF: Meditsina; 1976. 174 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

США, г. Денвер,
Колорадский Университет в Денвере,
maryeconroy@gmail.com;
mary.conroy@ucdenver.edu,
Мэри Шеффер Конрой.

220029, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сторожевская, 3,
клуб истории фармации
при РООФР «ФАРМАБЕЛ»,
тел.: +375 17 288 63 58,
e-mail: org@pharma.by,
Сосонкина В. Ф.

Поступила 24.08.2021 г.

НЕКРОЛОГИ

ЛЮДМИЛА ВАСИЛЬЕВНА ПОЛЯКОВА

22 августа 2021 года ушла из жизни Людмила Васильевна Полякова – человек, чей яркий профессиональный путь на протяжении более 50 лет был неразрывно связан с отечественной фармацией.

Л. В. Полякова родилась 10 ноября 1935 года в г. Орше Витебской области. В 1958 году окончила Московский фармацевтический институт. Начала свою трудовую деятельность с должности химика-аналитика в Минской областной контрольно-аналитической лаборатории. В 1962 году назначена на должность заведующего этой лабораторией, которая в 1963 г. реорганизована в республиканскую. Л. В. Полякова руководила республиканской контрольно-аналитической лабораторией на протяжении 26 лет (с 1963 по 1989 год). Она внесла огромный вклад в укрепление статуса профессии провизора-аналитика аптеки и контрольно-аналитической лаборатории, в создание нормативной базы по контролю качества лекарственных средств и организации системы контроля качества в Белорусской ССР.

Людмила Васильевна принимала участие в издании научно-методических материалов и практических пособий для химиков-аналитиков аптек республики. Совместно с организационно-фармацевтическим отделом Главного аптечного управления Министерства здравоохранения БССР Л. В. Полякова осуществляла подготовку материалов для ежеквартального издания информационных писем. Людмила Васильевна организовывала и проводила обучающие семинары для провизоров-аналитиков аптек, определяла аптеки-школы передового опыта по организации контроля качества лекарственных средств. Она являлась членом жюри смотров-конкурсов профессионального мастерства среди разных категорий аптечных работников г. Минска.

Л. В. Полякова участвовала в работе



многих Всесоюзных совещаний аптечных работников и фармацевтических съездов, была в числе организаторов и делегатов пяти съездов фармацевтов, фармакологов и токсикологов Белорусской ССР.

В 1989–1998 годы Л. В. Полякова работала в должности начальника отдела организации работы аптечных учреждений РУП «БЕЛФАРМАЦИА». Она приложила много сил и энергии для развития

государственной аптечной сети г. Минска, укрепления её материально-технической базы, совершенствования фармацевтического порядка в аптеках, повышения качества лекарственного обслуживания населения.

Многие годы Людмила Васильевна работала в должности главного специалиста управления лекарственных средств РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Принимала активное участие в разработке нормативных правовых актов в сфере государственной регистрации лекарственных средств в Республике Беларусь, оказывала большую методическую и консультативную помощь белорусским производителям лекарственных средств по формированию регистрационного досье.

Весь трудовой путь Людмилы Васильевны свидетельствует о ее разносторонних интересах, высокой эрудиции и профессиональной компетентности.

Трудовые заслуги Людмилы Васильевны отмечены наградами: орденом «Знак Почета», юбилейной медалью «За доблестный труд», медалью «Ветеран труда», значком «Отличнику здравоохранения», почетными грамотами ГАПУ МЗ БССР и других ведомств.

Память о Людмиле Васильевне Поляковой – видном организаторе фармацевтического дела, замечательном человеке – на долгие годы сохранится в сердцах тех, кто знал ее и вместе с ней работал.

*Фармацевтическая общественность
Республики Беларусь*

ВЕРА ПЕТРОВНА КЛИШЕВИЧ

26 сентября 2021 года ушла из жизни Вера Петровна Клишевич. Вера Петровна родилась 1 февраля 1931 года в д. Дивново Ордатского сельского совета Шкловского района Могилевской области. В 1941 году окончила 3 класса Дивновской начальной школы, продолжила учебу в 1945 году после окончания Великой Отечественной войны. Уже в 1951 году Вера Петровна окончила полный курс Могилевской фармацевтической школы по специальности «помощник провизора».



Свою 37-летнюю трудовую деятельность Вера Петровна начала в должности ассистента в аптеке г. Микашевичи Пинской области (ныне – Лунинецкий район Брестской области). В 1953 году была назначена на должность управляющего аптекой. В 1954 году Вера Петровна переехала в г. Березу Брестской области по месту работы мужа, где работала рецептаром в аптеке № 18. С ноября 1959 года Вера Петровна продолжила свою трудовую деятельность в г. Бресте: работала в аптеке № 3 рецептаром, в аптеке № 105 в должности заместителя заведующего ручным отделом. В 1960 году В. П. Клишевич была назначена на должность заведующего торговым отделом Брестского областного отделения ГАПУ МЗ БССР, в сентябре 1984 года – на должность заместителя начальника аптечного управления Брестского облисполкома – начальника отдела организации снабжения и торговли. В 1968 году заочно окончила фармацевтический факультет Львовского государственного медицинского института.

По инициативе В. П. Клишевич разработана и внедрена программа учета

движения лекарственных средств на складах и в розничной сети с применением ЭВМ, что обеспечило возможность более качественно определять потребность в лекарственных средствах и других товарах. При ее непосредственном участии в структуре областного аптечного склада был создан отдел реализации.

Вера Петровна активно участвовала в общественной работе: в течение 10 лет являлась членом президиума Брестского городского комитета профсоюза медицинских ра-

ботников, 25 лет – членом коллегии аптечного управления. Выступала делегатом республиканских съездов фармацевтов, совещаний, семинаров.

За долголетнюю и добросовестную работу В. П. Клишевич неоднократно награждалась Почетными грамотами различных ведомств, ей объявлялись благодарности руководства предприятия. В 1968 году В. П. Клишевич награждена значком «Отличнику здравоохранения», в 1979 году – юбилейной медалью «За доблестный труд» в честь 100-летия со дня рождения В. И. Ленина. За большие достижения в области лекарственного обеспечения населения В. П. Клишевич была удостоена в 1986 году высокой правительственной награды – ордена Дружбы народов.

Коллектив и Совет ветеранов Брестского РУП «Фармация» глубоко скорбят в связи с кончиной Веры Петровны и выражают соболезнования ее родным и близким.

Память о Вере Петровне как о профессионале аптечного дела, отличном организаторе надолго сохранится в сердцах коллег.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Вестник фармации» включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской (фармакология, клиническая фармакология) и фармацевтической отраслям науки (утвержден приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 01.04.2014 № 94 <https://vak.gov.by/node/6384>).

Журнал «Вестник фармации» включен в базу данных Российского индекса научного цитирования и индексируется в информационно-аналитической системе SCIENCE INDEX, поисковой системе Академия Google (Google Scholar). Статьям присваивается цифровой идентификатор объекта DOI. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

Журнал печатает полноразмерные оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, лекции, практические рекомендации.

Все статьи, поступающие в редакцию журнала, подлежат обязательной проверке на оригинальность и корректность заимствований системой «Антиплагиат.ВУЗ». Для оригинальных научных статей степень оригинальности должна быть не менее 85 %, для обзоров – не менее 75 %.

Рукописи статей рецензируются по принципу «двойное слепое рецензирование» независимыми экспертами, назначаемыми редакционной коллегией журнала.

Научные статьи аспирантов последнего года обучения при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди. Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации статей аспирантов, докторантов, соискателей.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и др.).

Полноразмерная статья должна состоять из следующих разделов:

– *Название статьи*, которое должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

– *Аннотация* на русском языке (**150–200 слов**), которая должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования отдельно от статьи.

– *Ключевые слова*, позволяющие индексировать статью.

– *Введение*, в котором должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Содержание введения должно быть понятным также и неспециалистам в соответствующей области.

– *Материалы и методы*, где приводится описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещается содержание исследований, проведенных автором.

– *Результаты и обсуждение*. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

– *Заключение*, в котором в сжатом виде должны быть сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, возможностей применения, четко сформулированы выводы.

– *Аннотация* на английском языке, содержащая фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название, название учреждения, ключевые слова.

– *Литература*. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

На отдельной странице следует указать:

– фамилии и инициалы авторов, их место работы, занимаемые должности;

– почтовый, электронный адрес и телефон того автора, с кем следует вести редакционную переписку;

– контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать в статье в разделе «Адрес для корреспонденции».

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. В статье должна использоваться система единиц СИ. Желательно использовать общепринятые сокращения. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных в других изданиях, не допускается.

Правила оформления статьи для публикации в журнале «Вестник фармации»:

1. Рукопись статьи направляется в редакцию обычной или электронной почтой вместе с направлением и сопроводительным письмом (образцы см. на сайте). Материалы представляются на бумажном носителе в 1 экземпляре и в электронном виде. При направлении материалов по электронной почте все сопроводительные документы могут быть присланы в отсканированном виде.

2. Формат страниц А4. Поля по периметру 20 мм. Текст должен быть набран в Microsoft Word, шрифт Times New Roman, размер 12 пт. Одинарный межстрочный интервал. Страницы не нумеруются.

3. Таблицы и рисунки должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Размер таблицы, по возможности, не должен превышать одной страницы. Рисунки и подписи на них должны быть четкими и хорошо читаемыми (шрифт Times New Roman, 10–12 пт.). На рисунках и диаграммах запрещается использовать жирный шрифт и курсив.

4. Список использованной литературы оформляется в соответствии с образцами оформления библиографического описания в списке источников, приводимых в диссертации и автореферате, утвержденными приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 25.06.2014 № 159 (<https://vak.gov.by/bibliographicDescription>). Ссылки нумеруются **согласно порядку цитирования в тексте**. Порядковые номера ссылок в тексте должны быть написаны внутри квадратных скобок (например, [1]).

5. Статья оформляется следующим образом:

- индекс УДК, выравнивание по левому краю;
- инициалы, фамилии авторов – полужирный шрифт, выравнивание по центру страницы;
- название статьи – полужирный шрифт, прописными буквами, по центру страницы;
- учреждение – полужирный шрифт, выравнивание по центру страницы;
- названия разделов статьи – прописными буквами, шрифт полужирный курсив, выравнивание по центру страницы;
- текст статьи – абзацный отступ 1,25 см, выравнивание по ширине; интервалы между абзацами не допускаются.

6. Пример оформления таблицы:

Таблица 1. – Технологические свойства таблеточных смесей

Примечание: * –

7. Пример оформления рисунка:



Рисунок 1. – Влияние давления прессования на распадаемость таблеток

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

Вниманию рекламодателей!

В соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 июля 2013 г. №63 «О реализации Закона Республики Беларусь от 10 мая 2007 г. № 225-3 «О рекламе»» ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Перечень специализированных печатных изданий, в которых осуществляется размещение (распространение) рекламы лекарственных препаратов, методов оказания медицинской помощи, работ и (или) услуг, составляющих медицинскую деятельность, изделий медицинского назначения и медицинской техники без согласования с Министерством здравоохранения, а также рекламы лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники, потребителями которой являются исключительно медицинские или фармацевтические работники, не содержащей рекомендации о необходимости ознакомления с инструкцией по медицинскому применению и (или) консультации с врачом.

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Российский индекс научного цитирования. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки по адресу <https://www.elibrary.ru> и на сайте <https://vestnik-pharm.vsmu.by>.

«ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ», 3 (93), 2021

Регистрационный номер: 112
Подписные индексы: для организаций – 001402
для индивидуальных подписчиков – 00140

Витебский государственный медицинский университет
210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, тел. (8-0212) 60-14-08
admin@vsmu.by
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

Секретарь Е.В. Игнатьева
Редакционно-издательская группа Г.Н. Котович, О.А. Сушко,
И.Д. Ксениди, Н.Г. Козлова
Корректоры Т.Ю. Васильева (русский язык), А.В. Григорович (английский язык)
Подписано в печать: 30.09.2021 г. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл.-печ. л. 12,85.
Уч.-изд. л. 13,25. Тираж 100. Заказ № 743.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете
210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Тел. (8-0212) 60-14-52

При использовании материалов журнала
ссылка на «Вестник фармации» обязательна

Рисунки к статье Е. А. Салий, А. Ю. Гончарук, О. В. Гетало, А. В. Тарасенко
 «Разработка и оценка лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций
 на основе доксициклина» (С. 53)



Рисунок 1. – Приготовленные растворы препарата, обработанные активированным углём



Рисунок 2. – Приготовленные растворы препарата, не обработанные активированным углём



Рисунок 3. – Лيوфилизированные порошки, полученные из обработанного активированным углём раствора доксициклина



Рисунок 4. – Лيوфилизированные порошки, полученные из не обработанного активированным углём раствора доксициклина



Рисунок 5. – Опытные растворы, обработанные активированным углём, после выдерживания при температуре 40 °С в течение 24 часов



Рисунок 6. – Опытные растворы, не обработанные активированным углём, после выдерживания при температуре 40 °С в течение 24 часов

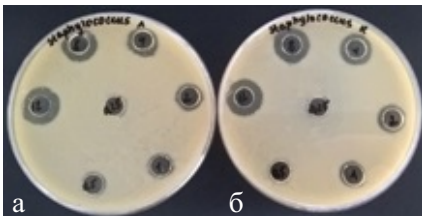


Рисунок 7. – Результаты определения чувствительности тест-штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 к доксициклину гиклату в форме лиофилизата (а) и твёрдых желатиновых капсул (б)

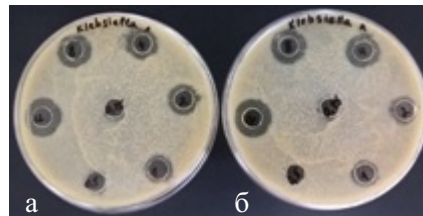


Рисунок 8. – Результаты определения чувствительности тест-штамма *Klebsiella pneumonia* ATCC 700603 к доксициклину гиклату в форме лиофилизата (а) и твёрдых желатиновых капсул (б)

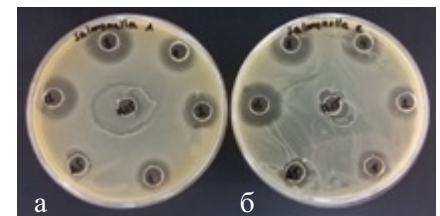


Рисунок 9. – Результаты определения чувствительности тест-штамма *Salmonella enterica* ATCC 6017 к доксициклину гиклату в форме лиофилизата (а) и твёрдых желатиновых капсул (б)

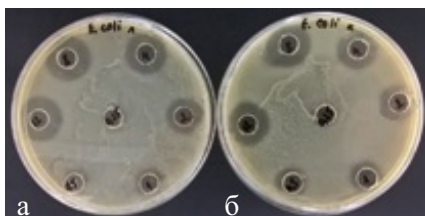


Рисунок 10. – Результаты определения чувствительности тест-штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 к доксициклину гиклату в форме лиофилизата (а) и твёрдых желатиновых капсул (б)

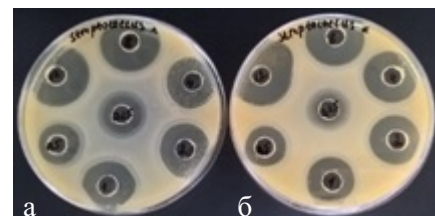


Рисунок 11. – Результаты определения чувствительности тест-штамма *Streptococcus suis* ATCC 10234 к доксициклину гиклату в форме лиофилизата (а) и твёрдых желатиновых капсул (б)