

Были получены три фракции: фенольная, кислотная и липофильная. Анксиолитическое действие каждой из фракций оценивалось методом четырех пластин. Эксперимент проводился в два этапа. На первом этапе определяли наиболее активную фракцию. На втором этапе определяли, в какой дозировке данная фракция наиболее активна. Этот эксперимент был выполнен на 35 белых молодых крысах-самцах весом 182 ± 11 грамм (5 групп по 7 крыс в каждой группе):

1. Плацебо-контроль – введение физ. раствора внутрь по зонду;
2. Пустырника экстракт сухой – 17,16 мг/кг внутрь по зонду;
3. Валерианы экстракта кислотная фракция – 17,16 мг/кг внутрь по зонду;
4. Валерианы экстракта липофильная фракция – 17,16 мг/кг внутрь по зонду;
5. Валерианы экстракта фенольная фракция – 17,16 мг/кг внутрь по зонду.
6. Наибольшую активность на первом этапе эксперимента проявила липофильная фракция. На втором этапе изучали, в какой дозе липофильная фракция обладает максимальной фармакологической активностью. Использовались следующие дозы препарата:
 1. Плацебо-контроль – введение физ. раствора внутрь по зонду;
 2. Валерианы экстракта липофильная фракция – 8,58 мг/кг внутрь по зонду;
 3. Валерианы экстракта липофильная фракция – 17,16 мг/кг внутрь по зонду;
 4. Валерианы экстракта липофильная фракция – 34,32 мг/кг внутрь по зонду;

5. Валерианы экстракта липофильная фракция – 68,64 мг/кг внутрь по зонду.

Выводы

Выявлено, что наибольшей фармакологической активностью обладает липофильная фракция валерианы в дозах 17,16 мг/кг и 34,32 мг/кг, что с учетом использования видовых коэффициентов пересчета соответствует 200 и 400 мг/70 кг веса человека.

Сделано предположение, что липофильная фракция экстракта валерианы лекарственной может быть использована в клинических исследованиях стресс-протекторного действия.

Список литературы

1. *Аведисова А. С.* К вопросу о зависимости к бензодиазепинам // Психиатр. и психофармакол. 1999. № 1. С. 24–25.
2. *Аляутдин Р.Н.* Фармакология – 4-е издание, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР. МЕДИА. 2008г. 832 с.
3. Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению. М.: 2002.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У.Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО Издательство «Медицина». 2005г. 832 с.
5. *Селье Г.* Стресс без дистресса. М. 1979.

Stress-protector herbal medicine

R.N. Alyautdin, M.D. Guseynov, I.N. Zilfikarov, B.K. Romanov

Standard stress-protector means are benzodiazepines, possessing the undesirable effects limiting their application. Search effective, safe and compliens phytotherapeutic stress-protector of preparations therefore is of interest. Research objective – studying anxiolytic and sedative activity of dry extracts of a peony, a passionflower, a wormwood a tarragon and valeriana medicinal. Research is executed on 850 white not purebred rats-males. Models of sharp stress – a technique of nervously-muscular pressure on Sele (immobilisation), a technique of emotionally-painful stress under the influence of an electric current, a method of "four plates». The comparative estimation has revealed that valeriana medicinal and a passionflower possess dose-relativ preventive and medical effects at any way of introduction.

Key words: stress, herbal medicine, stress-protector.

Современные критерии оценки безопасности состава лекарственных препаратов

О.И. Терёшкина

НИИ фармации Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

На основании результатов сравнительных информационно-аналитических исследований данных литературы, современных требований и рекомендаций отечественной и ведущих зарубежных фармакопей, нормативно-методических документов по вопросу оценки безопасности вспомогательных веществ и примесных соединений разработаны гармонизированные критерии оценки безопасности состава лекарственных препаратов.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, примеси, безопасность, состав лекарственного препарата.

В соответствии с действующим определением, безопасность лекарственных средств – характеристика, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью [4]. Оценка потенциального риска для лекарственных препаратов должна базироваться на сумме научных знаний обо всех возможных аспектах опасности [5]. В связи с современным представлением о безопасности вспомогательных веществ и новым подходом

к оценке безопасности примесей, нельзя не учитывать потенциальный риск вспомогательных веществ и примесных соединений при оценке безопасности состава лекарственного препарата. В подходах к оценке безопасности вспомогательных веществ и примесей в составе лекарственных препаратов может быть много общего с пищевыми и косметическими продуктами, однако, в связи с особенностями применения лекарственных средств у человека, решение проблемы

должно иметь собственное методологическое обоснование.

Цель исследований – разработка подхода к оценке безопасности состава лекарственного препарата с учетом оценки безопасности вспомогательных веществ и примесей.

Материалы и методы

Проведены сравнительные информационно-аналитические исследования данных литературы, современных требований и рекомендаций отечественной и ведущих зарубежных фармакопей, нормативно-методических документов по вопросу оценки безопасности вспомогательных веществ и примесных соединений [2, 3].

Результаты и обсуждение

В связи с современным представлением о вспомогательном веществе как о веществе с собственным биологическим потенциалом, его безопасность должна базироваться не только на оценке функциональной пользы, но и потенциального риска. В результате проведенных исследований установлены основные современные критерии, с учетом которых необходимо оценивать безопасность каждого вспомогательного вещества. Так, для правильности проведения оценки безопасности необходима точность в идентификации вспомогательных веществ по непатентованному и химическому названию, номеру CAS, молекулярной массе, структурным и эмпирическим формулам, возможным синонимам. В определении регуляторного статуса вспомогательного вещества следует учитывать факт его включения в фармакопею, для пероральных лекар-

ственных форм – разрешение применения в качестве пищевой добавки в составе продуктов питания (статус GRAS), для наружных лекарственных форм – в качестве компонента косметической продукции. Современное представление о тесной взаимосвязи качества субстанции вспомогательного вещества и безопасности его применения подтверждает необходимость обязательного соответствия вспомогательного вещества фармакопейным требованиям. Важной характеристикой его безопасности является профиль токсикологически значимых примесей, в том числе остаточных органических растворителей, чем обусловлена необходимость предоставления полной информации о технологии получения вспомогательного вещества и оценки спецификаций. Для красителей обязательным условием является соответствие спецификациям ФАО/ВОЗ и дополнительные требования к чистоте, для вспомогательного вещества животного происхождения – оценка вирусной и прионовой безопасности. Важным критерием является и количественное содержание вспомогательного вещества. Для определенных вспомогательных веществ, их количество не должно превышать пределов допустимого содержания, указанных в фармакопее в зависимости от вида лекарственной формы (например, таблетки, инъекции). Содержание ряда вспомогательных веществ в суточной дозе применяемых внутрь препаратов не должно превышать значений допустимого суточного потребления, определенных ФАО/ВОЗ для пищевых добавок, установленных на основании проведения полноценных токсикологических исследований с учетом фактора безопасности применения у человека в течение жизни. Важными критериями оценки безопасности явля-

ются также путь и длительность введения, в связи со значимостью которых изменилась и трактовка определения «новое вспомогательное вещество», и, вследствие этого, категория вспомогательных веществ, для которых необходимо проведение токсикологических исследований в полном объеме. Целевая популяция пациентов – возрастная группа, и показания к применению – следующие современные критерии оценки безопасности вспомогательных веществ, особенно для лекформ, используемых в педиатрии, принимая во внимание возможную чувствительность данной возрастной группы. Так, недопустимо применение красителей, обусловленное только эстетической целью, в препаратах, предназначенных для использования в педиатрии. Критерий «серьезность показаний» – для вспомогательных веществ, для которых установлены канцерогенные, мутагенные или репротоксические свойства (категория CMR). Данная категория вспомогательных веществ должна быть запрещена к применению и заменена другими. В редких случаях, когда такое замещение невозможно, использование категории CMR может быть рассмотрено после тщательной оценки пользы и потенциального риска для целевой популяции пациентов. Для вспомогательных веществ с установленными репротоксическими свойствами при оценке пользы и риска рекомендуется принимать во внимание возраст, репродуктивный статус и специфическую чувствительность популяции пациентов. Для негенотоксичных канцерогенов (при исследовании на грызунах) рекомендуется учитывать релевантность механизма туморогенеза и коэффициента безопасности для человека. Важным критерием безопасности применения является и критерий совме-

стимости как аспект возможного физического и химического взаимодействия с образованием токсикологически значимых продуктов. Систематизированная информация о потенциальной несовместимости вспомогательных веществ включена в справочные издания о вспомогательных веществах. Среди вспомогательных веществ выделяются группы, к которым предъявляются особые требования в отношении безопасности, введение которых требует специального обоснования – например, антиоксиданты и антимикробные консерванты. Указанные вещества опасны для живых клеток, поэтому представляют определенный риск для человека. Использование данных веществ нежелательно, особенно в детских лекарственных формах, введение в состав лекарственного препарата и содержание в препарате должно быть обосновано в каждом отдельном случае, введение возможно только в минимально эффективных количествах. Для принятия решения о достаточности сведений о безопасности нового вспомогательного вещества необходимо также наличие информации о биодоступности и биотрансформации. В случае невозможности получения такой информации (например, комплексной природы вспомогательного вещества или биотрансформации до физиологических продуктов) должно быть представлено весомое аргументированное обоснование. Ранее действовавший алгоритм оценки безопасности был основан на идее отсутствия у вспомогательного вещества фармакологической активности. В соответствии с современными представлениями, вспомогательное вещество может либо не проявлять фармакологическую активность, либо проявлять ограниченную и направленную фармакологическую активность. В

связи с этим, необходима информация о результатах исследования фармакологической безопасности (действие на главные органы и системы): потенциальной фармакологической активности вспомогательного вещества на стандартной батарее тестов по оценке фармакологической безопасности (ICH guidance S7A). Вывод о потенциальной безопасности вспомогательного вещества в составе лекарственной формы конкретного препарата можно делать только с учетом анализа информации по указанным выше критериям в совокупности, при ее недостаточности – необходимо проведение дополнительных исследований.

В соответствии с современными представлениями, в понятии «токсикологический профиль» лекарственного препарата важное место занимает токсикологический профиль его примесей: их природы, свойств, пределов допустимого содержания. В ряде случаев наличие токсикологически значимых примесей продукта может играть решающую роль не только в вопросе качества, но и безопасности медицинского применения лекарственного препарата. Подход к изучению примесей в лекарственных препаратах отечественной токсикологии в краткой форме изложен в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Москва, 2005 г.) [1]. В соответствии с указаниями Руководства, предусмотрено токсикологическое изучение фармакологического вещества или лекарственной формы препарата с указанными по проекту нормативного документа нормами примесей. Отмечено, что если характеристика фармакологических веществ меняется, например, в результате модификации способа получения субстанции или лекарственной формы, следует оценивать влияние

этого изменения в связи с данными, полученными при токсикологическом изучении исходного фармакологического вещества. В действующих документах отсутствуют рекомендации по токсикологическому изучению профиля примесных соединений: их идентификации, влияния на токсикологический профиль фармакологического вещества, установления пределов допустимого содержания. В основе разработанного гармонизированного подхода к оценке безопасности примесных соединений – их токсикологическая значимость, установленная на основании доклинических исследований примесей. Наряду с химическим аспектом оценки примесей, включающим определение понятий, классификацию, методологию их качественного и количественного определения, предусмотрен и аспект безопасности, включающий квалификацию примесей потенциально возможных или присутствующих в образцах, на которых проводятся доклинические и клинические исследования безопасности. Главный принцип оценки – уровень любых примесей нового фармакологического вещества, изучаемого в токсикологических доклинических и клинических исследованиях, – должен быть квалифицирован посредством приемлемых с точки зрения безопасности критериев. В зависимости от результатов исследований, определяется предел допустимого содержания примесей в субстанции или в суточной дозе лекарственного препарата. Сложность решения проблемы для лекарственных препаратов усугубляется необходимостью комплексной оценки примесей действующего вещества, вспомогательных веществ, продуктов деструкции, а также примесей, экстрагируемых из первичной упаковки. Одной из важных задач при доклиническом ис-

следовании оригинальных препаратов является и изучение токсикологического профиля метаболитов. Для воспроизведенных продуктов токсикологический профиль примесей обусловлен технологией получения субстанции действующего вещества и составом вспомогательных веществ лекарственных форм. Профиль примесей зависит от природы действующих и вспомогательных веществ. Так, для препарата природного происхождения профиль потенциальных токсикологически значимых примесей может включать в себя недеklarированные примеси (сильнодействующие вещества неприродного происхождения), для лекарственных растительных препаратов, кроме того – примеси токсикологически значимых контаминатов (тяжелые металлы, остаточные пестициды, органические растворители, радионуклиды, микотоксины), для препаратов животного происхождения – примеси прионов и вирусов. Объем токсикологических исследований примесей должен включать в себя изучение острой и хронической токсичности, а также генотоксического потенциала и, при необходимости, исследования других видов специфической токсичности. На основании результатов токсикологического изучения примесей и оценки их влияния на токсикологический профиль продукта, можно делать вывод и о пределах их допустимого содержания в лекарственном препарате с учетом дозы, пути введения, рекомендуемого курса, в соответствии с режимом дозирования препарата по проекту инструкции.

Выводы

1. На основании проведенных исследований разработаны гармонизированные критерии оценки безопасности

вспомогательных веществ в составе лекарственных препаратов.

2. Вывод о потенциальной безопасности вспомогательного вещества в составе лекарственной формы конкретного препарата можно делать только с учетом анализа информации по указанным критериям и на основании оценки результатов токсикологических исследований.

3. Пределы допустимого содержания примесей в субстанциях и лекарственном препарате должны быть установлены на основании результатов квалификации профиля примесей и рекомендуемого объема токсикологических исследований примесей.

4. В процессе оценки безопасности состава препарата необходимо оценивать профиль примесей и соответствие их количества рекомендуемым пределам допустимого содержания с учетом дозы, пути введения и рекомендуемого курса применения препарата.

Список литературы

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессор Р.У.Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина». 2005. 832 с.

2. *Терёшкина О.И., Гуськова Т.А.* Международный опыт оценки примесных соединений в лекарственных препаратах // Токсикологический вестник. 2010. № 5. С. 32-35.

3. *Терёшкина О.И.* Особенности доклинической оценки безопасности вспомогательных веществ в составе лекарственных препаратов // Токсикологический вестник. 2010. № 5. С. 23-26.

4. Федеральный закон «Об обраще-

нии лекарственных средств» № 61. от 12.04.2010 г.

5. Q9 Управление рисками качества. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf

Modern criteria of medical products composition safety estimation

O.I. Tereshkina

Based on the results of comparative information and analytical studies of the literature, current requirements and recommendations of national and leading foreign pharmacopoeias, regulatory and procedural documents on the safety assessment of excipients and impurity compounds developed the harmonized criteria for assessing the safety of medicines.

Key words: excipients, impurities, safety, composition of the drug.



Влияние альгината кальция на Th1 и Th2 иммунный ответ

М.Г. Данилец¹, Ю.П. Бельский¹, Н.В. Бельская¹, Е.С. Трофимова¹,
Е.Г. Учасова¹, А.А. Лигачева¹, А.Н. Иванова¹, В.В. Ковалев²,
Ю.С. Хотимченко²

¹ – Научно-исследовательский институт фармакологии СО РАМН, Томск

² – Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН, Владивосток

Контактная информация: М.Г. Данилец 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3; Ю.С. Хотимченко 690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17

В присутствии альгината кальция ЛПС-индуцированная выработка макрофагами мыши IL-12 не изменялась, а IL-10 подавлялась; увеличивалась продукция оксида азота нестимулированных клеток, при этом активность аргиназы не менялась. Курсовое введение альгината кальция приводило к стимуляции Th1 иммунных реакций.

Ключевые слова: цитокины, Th1 и Th2 иммунный ответ, макрофаг.

Макрофагальные клетки являются связующим звеном между иннатным и адаптивным иммунитетом. В раннюю фазу развития иммунного ответа макрофаги активируются и направляют поляризацию Т-хелперов по Th1 или Th2 пути [20]. Классически активированные макрофаги (M1) обладают повышенной способностью презентировать антиген, продуцировать IL-12, IL-23, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , вырабатывать токсические медиаторы (оксид азота, радикальные формы кислорода). Такие M1 клетки являются мощными противоопухолевыми и противомикробными агентами. Напротив, иные сигналы, такие как IL-4, IL-13, глюкокортикоиды, IL-10, комплекс иммуноглобулин/TLR лиганды, вызывают развитие макрофагов M2 с противо-

положными, противовоспалительными функциями, которые не проявляют противоопухолевой активности, но обладают способностью поглощать фрагменты разрушенных клеток и тканей, усиливать ангиогенез (продуцируя VEGF), восстанавливать межклеточный матрикс, промотировать опухолевую прогрессию и метастазирование [17, 18]. Краеугольным событием, определяющим судьбу поляризации, является увеличение выработки антигенпрезентирующими клетками главного Th1-направляющего цитокина – IL-12 [22]. Другой цитокин макрофагов (IL-10) с противовоспалительными свойствами подавляет секрецию IL-12, чем опосредованно сдвигает дифференцировку лимфоцитов в Th2 [11]. Одним из важнейших различий