

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

М1 и М2, их маркерной чертой, являются разные пути метаболизма аргинина: классически активированные макрофаги окисляют его с помощью индуцибельной NO-синтазы с образованием оксида азота и цитруллина; альтернативно активированные гидролизуют аргинин с помощью аргиназы, продуктами которой являются мочевины и орнитин [19].

Выводы

В связи с изложенным выше, нам представлялось актуальным исследовать влияние альгината кальция (АК) на макрофаги, а также оценить его действие на протекание Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа.

Материалы и методы

В экспериментах использовано 70 конвенциональных мышей линии BALB/c обоих полов, полученных из отдела биологических моделей НИИ фармакологии СО РАМН. Животные содержались в виварии при условиях, соответствующих приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»: кратность воздухообмена составляла 10-12 крат/ч, температура 22±2°C, влажность 65±10%, световой режим 12:12 ч. Животные были размещены в клетках VELAZ типа Т2 или Т3 (по 4-5 или по 6-8 особей соответственно) со стерилизованной мелкой стружкой в качестве подстилки, имели постоянный доступ к пище (комбикорм полнорационный для содержания мелких грызунов «Чара», ЗАО «Фирма Ассортимент») и воде (кипяченая питьевая вода, подкисленная соляной кислотой до pH 4-4,5).

Исследованный образец альгината кальция имел следующие характери-

стики: содержание уроновых кислот – 77,3%, кальция – 82,5%, карбоксильные группы были представлены в виде кальциевой соли, характеристическая вязкость – 1270 мл/г, молекулярная масса – 403 кДа.

Развитие иммунного ответа Th1 типа вызывали иммунизацией мышей эритроцитами барана. Суспензию эритроцитов барана (ЭБ) вводили внутривентально по 5×10^6 – при определении числа антигенообразующих клеток (АОК) и титра антител, по 1×10^8 при проведении реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Контрольным животным вводили по 0,2 мл физиологического раствора хлорида натрия (ФР).

Число АОК в селезенках иммунизированных мышей определяли, как описано [5].

Титр антител в сыворотке крови определяли в реакции агглютинации [5]. Для этого животных забивали через 5 дней после иммунизации, забивали кровь из сердца и получали ее сыворотку, которую раститровывали в 96-луночном планшете с шагом $\frac{1}{2}$, добавляли ЭБ, инкубировали при 37°C 2 ч. и учитывали реакцию. За титр принимали то последнее разведение исследуемой сыворотки, при котором еще наблюдалась агглютинация.

Реакцию ГЗТ оценивали следующим образом [5]. На 5-е сутки после иммунизации животным проводили вторую (разрешающую) инъекцию ЭБ в подушечку задней лапы – «опытная лапа» (10^8 ЭБ в 0,02 мл ФР). В контрлатеральную лапу вводили 0,02 мл стерильного ФР («контрольная лапа»). Местную воспалительную реакцию оценивали через 24 ч. по разнице массы опытной и контрольной лап и выражали в мг.

Развитие иммунного ответа Th2 типа вызывали иммунизацией мышей овальбумином. Инъекции овальбумина

(100 мкг, «Sigma») с гидроокисью алюминия (5 мг, «Sigma») делали 1 и 3 раза под кожу бедра с интервалом в 2 недели.

Для изучения влияния альгината кальция на продукцию IL-10 и IL-12 перитонеальными макрофагами животных забивали, брюшную полость промывали ледяным ФР, клетки осаждали, ресуспендировали в культуральной среде.

Продукцию NO оценивали по содержанию нитритов в супернатантах при помощи реактива Грейса.

Активность аргиназы в макрофагах определяли по ее продукту – мочеине, по модифицированной нами методике [19].

Содержание IL-10 и IL-12 определяли твердофазным иммуноферментным методом при помощи тест-систем («R&D Systems», США), согласно прилагаемым протоколам.

Для оценки влияния АК in vivo его вводили в дозе 10 мг/кг массы тела ежедневно в ФР (pH доводили до 7,4 – 7,6), контрольные животные получали то же

количество ФР. При изучении влияния на общую анафилаксию длительность введения составляла 21 день (при двукратной иммунизации, начиная с первой иммунизации). При оценке числа АОК, титра гемагглютининов и реакции ГЗТ альгинат кальция вводили на протяжении 10 дней, начиная за 10 дней до забоя животных и до введения в лапу ЭБ (для индукции ГЗТ).

Статистическую обработку проводили при помощи t-критерия Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, альгинат кальция, как и МДП, не изменял уровень ЛПС-индуцированной выработки макрофагами IL-12. При этом альгинат кальция подавлял ЛПС-индуцированную продукцию IL-10 ($p < 0,05$), МДП не влиял на данный показатель.

Таблица 1
Влияние альгината кальция на ЛПС-индуцированную продукцию IL-10 и IL-12 перитонеальными макрофагами мыши (X±m)

Исследуемое вещество	Концентрация цитокина (пг/мл)	
	IL-10	IL-12
- (контроль 1)	0,72 ± 0,07	-
- (контроль 2)	2,28 ± 0,19*	4,4 ± 5,1
МДП	2,84 ± 0,21*	8,3 ± 4,1
Альгинат кальция	1,61 ± 0,14*#	6,3 ± 3,1

Примечания: контроль 1 – концентрация цитокина в культуре без ЛПС и исследуемых веществ; контроль 2 – концентрация цитокина в культуре ЛПС-индуцированных макрофагов; концентрация ЛПС 1 мкг/мл, МДП 10 мкг/мл и альгината кальция 20 мкг/мл; * – достоверные различия с контролем 1, $p < 0,05$; # – достоверные различия с контролем 2, $p < 0,05$.

Альгинат кальция, как и МДП, оказывал стимулирующее действие на моно-

нуклеары человека, усиливая секрецию ими TNF-α (табл. 2).

Таблица 2

Влияние альгината кальция на ЛПС-индуцированную
продукцию TNF-α мононуклеарами человека (X*m)

Исследуемое вещество	Концентрация TNF-α (пг/мл)
- (контроль 1)	33,8 ± 0,8
- (контроль 2)	47,3 ± 4,1
МДП	115,5 ± 6,9*#
Альгинат кальция	78,3 ± 8,6*#

Примечания: контроль 1 – концентрация цитокина в культуре без ЛПС и исследуемых веществ; контроль 2 – концентрация цитокина в культуре ЛПС-индуцированных макрофагов; концентрация ЛПС 1 мкг/мл, МДП 10 мкг/мл и альгината кальция 20 мкг/мл; * – достоверные различия с контролем 1, p<0,05; # – достоверные различия с контролем 2, p<0,05.

Результаты исследования влияния АК на продукцию оксида азота и актив-
ность аргиназы макрофагов мыши пред-
ставлены в табл. 3.

Таблица 3

Влияние альгината кальция на продукцию оксида азота
(концентрация нитритов) и активность аргиназы (концентрация мочевины)
перитонеальных макрофагов мыши (X*m)

Исследуемое вещество		Концентрация нитритов, мкМ	Концентрация мочевины, мкМ
Без ЛПС			
Альгинат кальция	контроль	3,5 ± 0,4	33,2 ± 0,9
	опыт	5,8 ± 0,5*	34,7 ± 0,5
МДП	контроль	2,7 ± 0,2	13,9 ± 1,7
	опыт	4,7 ± 0,5*	21,4 ± 2,5*
В присутствии ЛПС			
Альгинат кальция	контроль	32,8 ± 2,2	33,1 ± 1,1
	опыт	28,8 ± 0,9	33,7 ± 1,4
МДП	контроль	8,5 ± 0,5	6,1 ± 1,0
	опыт	12,2 ± 1,3*	19,1 ± 0,9*

Примечания: контроль – концентрация нитритов или мочевины в культуре без исследуемых веществ; концентрация ЛПС 1 мкг/мл, альгината кальция и МДП 10 мкг/мл; * – достоверные различия с соответствующим контролем, p<0,05.

Альгинат кальция не влиял на актив-
ность аргиназы как ЛПС-сти-
мулированных, так и нестимулирован-
ных клеток. При этом альгинат кальция
усиливал продукцию оксида азота не-
стимулированных клеток и не влиял на
ЛПС-стимулированный уровень его вы-
работки. МДП повышал продукцию NO
макрофагами и активность аргиназы как
в присутствии ЛПС, так и без него.

При изучении действия альгината
кальция на иммунный ответ в части экс-
периментов использовался – как пре-
парат сравнения – ликопид. Как видно
из табл. 4, курсовое введение альгината
кальция и ликопида на фоне иммуниза-
ции ЭБ приводило к повышению коли-
чества антителообразующих клеток и
титру продуцируемых гемагглютининов,
а также стимулировало реакцию ГЗТ.

Таблица 4

Влияние альгината кальция на гуморальное и клеточное звено Th1 типа
иммунного ответа, индуцированного эритроцитами барана (X*m)

Исследуемое вещество	Группа	Число АОК (103/селезенку)	Титр гемагглю- тининов (log2)	Величина реакции ГЗТ (мг)
Ликопид	контроль	36,7 ± 6,0	5,5 ± 0,5	9,85 ± 1,73
	опыт	72,9 ± 9,7*	8,5 ± 0,5*	17,32 ± 3,01*
Альгинат кальция	контроль	36,7 ± 6,0	5,5 ± 0,5	16,7 ± 5,3
	опыт	64,0 ± 16,9*	7,0 ± 0,4*	36,4 ± 4,0*

Примечания: суточная доза ликопида 2 мг/кг, альгината кальция 10 мг/кг; * – достоверные различия с контролем.

Курсовое введение ликопида и АК не
вызывало изменения в содержании IgE
в сыворотке крови иммунизированных
овальбумином животных. При этом аль-
гинат кальция значительно ослаблял тя-
жесть реакции общей анафилаксии, сни-
жая почти вдвое смертность животных
в результате анафилактического шока
(табл. 5).

Таблица 5

Влияние альгината кальция на Th2 тип иммунного ответа,
индуцированный овальбумином (X*m)

Группа	Содержание IgE в сыворотке крови (мкг/мл)	Летальность в результате системной анафилаксии (%)
Контроль	4,90 ± 0,64	100 90
Ликопид	4,36 ± 1,11	100 90
Альгинат кальция	4,62 ± 0,94	80 44

Примечание: суточная доза ликопида 2 мг/кг, альгината кальция 10 мг/кг.

Проведенные исследования показа-
ли, что альгинат кальция in vitro стиму-
лирует продукцию макрофагами мыши
оксида азота (табл. 3), который является
медиатором их бактерицидной и цито-
литической активности; подавляет се-
крецию макрофагами IL-10 (табл. 1) и
усиливает выработку мононуклеарами
человека TNF-α (табл. 2).
Эти результаты согласуются с данны-
ми других авторов [12, 15, 24]. Так, было
показано, что олигомеры альгината сти-

мулируют продукцию TNF- α , G- и GM-CSF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-9, при этом наблюдалась четкая зависимость между структурой и степенью активации продукции этих цитокинов [12, 24]. Другие авторы, изучавшие действие некоторых олигомеров альгината на макрофаги, также обнаружили повышение продукции TNF- α , которая явилась следствием взаимодействия альгината с паттерн-распознающими рецепторами TLR2 и TLR4 [8]. О наличии у альгината способности усиливать провоспалительные характеристики макрофага говорят и данные [24], которые показали, что альгинат натрия активирует макрофаги линии RAW264.7, вызывая активацию NF- κ B, который, как хорошо установлено, является основным транскрипционным фактором, обеспечивающим воспалительные реакции [6].

Классически или альтернативно активированные макрофаги интегрируются в соответствующий им тип иммунного ответа – Th1 или Th2 [17, 18]. В связи с этим, мы изучили действие альгината кальция *in vivo*, используя модели Th1 и Th2 типов иммунного ответа. По данным литературы и ранее полученным нами результатам [1, 25], схема иммунизации ЭБ, примененная в настоящей работе, приводит к развитию Th1 типа иммунного ответа. Курсовое введение альгината кальция на фоне иммунизации ЭБ стимулировало реакцию ГЗТ, повышало количество антителообразующих клеток, титр продуцируемых ими гемагглютининов, что позволило заключить о проявлении у АК способности стимулировать Th1 тип иммунного ответа.

Как известно, иммунизация мышей линии BALb/c овальбумином приводит к развитию у них Th2 типа иммунного ответа [16]. Ранее мы показали, что ре-

жим иммунизации, используемый нами в представленной работе, приводит к развитию Th2-зависимой анафилактики [2]. Курсовое введение альгината кальция почти вдвое уменьшало количество летальных исходов при развитии анафилактического шока у животных. Можно было ожидать, что в основе такого ослабления анафилактики лежит ингибирование продукции иммуноглобулинов класса E, содержание которых в сыворотке крови, как известно, является прогностическим и диагностическим критерием анафилактики [10]. Однако у однократно иммунизированных ОВА мышей, получавших курс инъекций альгината кальция, содержание IgE в крови не изменялось. Тем не менее, интегральная реакция системной анафилактики под действием АК подавлялась.

Выводы

1. Альгинат кальция при действии на макрофаги мыши *in vitro* не влияет на уровень продукции ими IL-12 и экспрессию аргиназы, подавляет выработку IL-10 и стимулирует синтез оксида азота.
2. Курсовое введение альгината кальция мышам, иммунизированным эритроцитами барана, приводит к стимуляции Th1 иммунных реакций (ГЗТ и антителообразование).
3. Курсовое введение альгината кальция подавляет Th2 иммунный ответ, индуцированный овальбумином (не влияя на количество IgE в сыворотке крови, ослабляет тяжесть системной анафилактики).

Список литературы

1. Бельская Н.В., Бельский Ю.П., Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Патру-

шев В.К., Шерстобоев Е.Ю., Агафонов В.И. Иммуносупрессорная активность костномозговых клеток мышей при Th1-зависимом типе иммунного ответа. // Иммунология. Т. 26. 2005. № 5. С. 292-295.

2. Бельская Н.В., Данилец М.Г., Бельский Ю.П., Трофимова Е.С., Учасова Е.Г., Борсук О.С., Агафонов В.И. Моделирование системной анафилактики на мышах линии BALb/c. // Биомедицина. 2010. № 1. С. 37-50.

3. Савченко О.В., Кропотов А.В., Хотимченко Ю.С. Защитное действие альгината кальция при свинцовой интоксикации лабораторных животных. // Биол. Моря Т. 20. 1994. № 2. С. 163-167.

4. Савченко О.В., Хотимченко Ю.С. Энтеросорбция свинца детоксалом у детей. // Педиатрия. 2002. № 1. С. 76-80.

5. Хаитов Р.М., Гуцин И.С., Пинегин Б.В., Зебреев А.И. Экспериментальное изучение иммуотропной активности фармакологических препаратов (методические рекомендации). // Вестник Фармакологического Комитета. 1999. № 1. С. 31-36.

6. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor- κ B a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. // N. Engl. J. Medicine. 1997. Vol. 336. № 15. P. 1066-1071.

7. Blumenkrantz S., Asboe-Haunsen G. New method for quantitative determination of uronic acids. // Anal. Biochem. 1973. Vol. 54. P. 484-489.

8. Flo T.H., Ryan L., Latz E., Takeuchi O., Monks B.G., Lien E., Halaas Q., Akira S., Skjak-Bræk G., Golenbock D.T., Espevik T. Involvement of Toll-like Receptor (TLR) 2 and TLR4 in Cell Activation by Mannuronic Acid Polymers. // J. Biological Chemistry. 2002. Vol. 277. № 38. P. 35489-35495.

9. Fujihara M., Komiyama K., Umezawa I., Nagumo T. Antitumor activity and action-mechanisms of sodium alginate isolated from the brown seaweed *Sargassum fulvellum*. // Chemotherapy (Tokyo). 1984. Vol. 32. P. 1004-1009.

10. Gehlhar K., Schlaak M., Becker W-M., Bufer A. Monitoring allergen immunotherapy of pollen-allergic patients: the ratio of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. // Clinical & Experimental Allergy. 1999. Vol. 29. № 4. P. 497-506.

11. Hsieh C.S., Macatonia S.E., O'Garra A., Murphy R.M. T cell genetic background determines default T helper phenotype development *in vitro*. // J. Exp. Med. 1995. Vol. 181. P. 713-721.

12. Iwamoto M., Kurachi M., Nakashima T., Kim D., Yamaguchi K., Oda T., Iwamoto Y. Structure – activity relationship of alginate oligosaccharides in the induction of cytokine production from RAW264.7 cells. // FEBS Letters. 2005. Vol. 576. № 2. P. 4423-4429.

13. Khotimchenko Y.S., Khotimchenko M.Y. Healing and preventive effects of calcium alginate on carbon tetrachloride induced liver injury in rats. // Marine Drugs. 2004. Vol. 2. P. 108-122.

14. Kravtchenko T.P., Pilnik A.A. Simplified method for the determination of the intrinsic viscosity of pectin solutions by classical viscosimetry. // IRL Press, Oxford. 1990. P. 281-285.

15. Kurachi M., Nakashima T., Miyajima C., Iwamoto Y., Muramatsu T., Yamaguchi K., Oda T. Comparison of the activities of various alginates to induce TNF- α secretion in RAW264.7 cells. // J. Infection and Chemotherapy. 2005. Vol. 11. № 4. P. 199-203.

16. Laitinen T. Molecular genetics provides novel insights to the treatment of

asthma. // Duodecim. 2004. Vol. 120. № 20. P. 2373-2374.

17. **Mantovani A.** Macrophage diversity and polarization: in vivo veritas. // Blood. 2006. Vol. 108. № 2. P. 408-409.

18. **Mosser D.M.** The many faces of macrophage activation. // J. of Leukocyte Biology. 2003. Vol. 73. P. 209-212.

19. **Munder M., Eichmann K., Modolell M.** Alternative metabolic states in murine macrophages reflected by the nitric oxide synthase/arginase balance: competitive regulation by CD4+ T cells correlates with Th1/Th2 phenotype. // J. Immunol. 1998. Vol. 160. № 11. P. 5347-5354.

20. **Netea M.G., Van der Meer J.W.M., Sutmoller R.P., Adema G.J., Kullberg B.-J.** From the Th1/Th2 paradigm towards a Toll-like receptor/Thelper bias. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005. Vol. 49. № 10. P. 3991-3996.

21. **Otterlei M., Ostgaard K., Skjak-Braek G.** Induction of cytokine production

from human monocytes stimulated with alginate. // J. Immunother. 1991. Vol. 10. P. 286-291.

22. **Paul W.E.** Th1 fate determination in CD4+ T cells: notice is served of the importance of IL-12! // J. Immunol. 2008. Vol. 181. P. 4435-4436.

23. **Son E.H., Moon E.Y., Rhee D.K., Pyo S.** Stimulation of various functions in murine peritoneal macrophages by high mannuronic acid-containing alginate (HMA) exposure in vivo. // Int. Immunopharmacol. 2001. Vol. 1. P. 147-154.

24. **Yang D., Jones K.S.** Effect of alginate on innate immune activation of macrophages. // J. Biomed Mater Res. 2009. Vol. 90. № 2 P. 411-419.

25. **Yokozeki B.H., Ghoreishi M., Takagawa S., Takayama K., Satoh T., Katayama I., Takeda K., Akira S., Nishioka K.** Signal transducer and activator of transcription 6 is essential in the induction of contact hypersensitivity. // J. Exp. Med. 2000. Vol. 191. № 6. P. 995-1004.

Influence of calcium alginate on Th1 and Th2 immune responses

**M.G. Danilets, Y.P. Belsky, N.V. Belska, E.S. Trofimova, E.G. Uchasova,
A.A. Ligatcheva, A.N. Ivanova, V.V. Kovalev, Y.S. Khotimchenko**

Data of the experimental study of effect calcium alginate with a molecular weight 403 kDa on murine macrophages and Th1/Th2 immune responses has been shown here. It had been demonstrated that calcium alginate affects no on IL-12 production by murine macrophages and its arginase activity, but suppresses of IL-10 and stimulates of NO production by ones. Injections of calcium alginate in animals resulted in activation of Th1 response, induced by sheep red blood cells, but decrease of weight of Th2 anaphylaxis induced by ovalbumine.

Key words: cytokine; Th1/Th2 immune responses; macrophage.

Биорелевантные среды растворения – современный инструмент для моделирования процессов растворения и всасывания ЛС

Е.А. Волкова¹, И.Е. Шохин^{1,2}, Г.В. Раменская^{1,2}, А.Ю. Савченко²

¹ – ГОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М.Сеченова Минздрава России

² – ФГБУ «НЦ ЭСПИ» Минздрава России

Контактная информация: Алла Юрьевна Савченко alursav@mail.ru

Статья посвящена биорелевантным средам, применяемым при проведении испытания «Растворение». Приведены состав и методики приготовления современных биорелевантных сред, моделирующих кишечный сок натощак и после еды – FeSSIF, FaSSIF. Описаны особенности растворения ЛС различных классов биофармацевтической классификационной системы (БКС) в данных средах. Показаны возможные области применения биорелевантных сред.

Ключевые слова: тест «Растворение», биорелевантные среды, биофармацевтическая классификационная система (БКС), FeSSIF, FaSSIF, биовейвер, абсорбция.

На протяжении последних 30 лет испытание «Растворение» стало одним из важнейших инструментов в области контроля качества лекарственных средств [23]. В настоящее время новым направлением применения данного теста стало его использование с целью оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств (ЛС) (процедура «биовейвер») [25]. В то же время, для некоторых ЛС применение классических фармакопейных буферных растворов не отражает их поведения в условиях *in vivo* с достаточной степенью достоверности [12]. Для решения данной проблемы были разработаны так называемые биорелевантные среды растворения (biorelevant media), позволяющие моделировать поведение ЛС, их растворение и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Биорелевантные среды растворения

Биорелевантные среды – это среды растворения, максимально приближен-

ные к внутренним жидкостям человеческого организма (кишечный, желудочный сок) по химическому составу и по физико-химическим свойствам (рН, осмолярность, буферная ёмкость, поверхностное натяжение).

Использование данных сред позволяет максимально приблизить результаты испытаний *in vitro* к показателям *in vivo* и расширить спектр исследований, включающих в себя растворение препаратов.

При проведении теста «Растворение», в отличие от традиционных буферных растворов, с помощью биорелевантных сред возможно смоделировать влияние приёма пищи на скорость и полноту растворения препаратов. Более того, применение данных сред для препаратов, относящихся ко 2 и 4 классам биофармацевтической классификационной системы (БКС), наглядно продемонстрировало сходство корреляции профилей растворения *in vitro* и фармакокинетических кривых *in vivo*, а также позволило пред-