

Компендиум pH-чувствительных полимеров в лекарственных препаратах, применяемых в гастроэнтерологии: фокус на кишечнорастворимые оболочки

С.Ю. Сереброва^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetaserebrova@mail.ru

В.А. Евтеев¹, <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>, evteev@expmed.ru

Е.Ю. Демченкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>, demchenkova@expmed.ru

А.Б. Прокофьев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>, prokofiev@expmed.ru

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В компендиуме для врачей-гастроэнтерологов и гепатологов представлена информация о pH-чувствительных полимерах, используемых в лекарственных формах для перорального введения и доставки лекарственных средств к тем или иным участкам ЖКТ. Дополнительно приведены сведения о pH-нечувствительных полимерах в составе слабительных, гепатологических противовирусных препаратов и препаратов для введения в прямую кишку. Приведены справочные сведения о химической, пространственной структуре и свойствах pH-чувствительных и отдельных pH-нечувствительных полимеров, физиологическое обоснование их преобразований при определенных характеристиках среды в просвете ЖКТ, т. е. об аспектах их использования в системах таргетной доставки лекарственных препаратов, применения в качестве действующих веществ или «увеличителей» молекулярной массы иных действующих веществ. Основное внимание уделено высокомолекулярным соединениям, используемым в производстве кишечнорастворимых оболочек для таблеток и гранул (пеллет). Материал проиллюстрирован примерами зарегистрированных в Российской Федерации и перспективных препаратов с лекарственными формами для диффузного нанесения антибиотиков на слизистую оболочку желудка, для таргетной доставки лекарственных препаратов в 12-перстную кишку, другие отделы тонкой и толстой кишок. Описаны гидрогели на основе хитозана, липосомальная форма доксициклина, кишечнорастворимые лекарственные формы с pH-чувствительными полимерами, более сложные системы доставки с двумя триггерами высвобождения препарата, лекарственные формы с термочувствительными полимерами. Таким образом, полимеры, являющиеся непреложной составляющей окружающей среды, условий быта современного человека, все больше входят в фармакотерапевтическую область в качестве действующих веществ или компонентов, увеличивающих интенсивность локального фармакодинамического эффекта, биодоступность или замедляющих выведение лекарственных средств. Знание химических, структурных особенностей высокомолекулярных соединений, их изменений в определенных средовых условиях необходимо для принятия правильных решений в областях медицины, где используются лекарственные препараты с разными по свойствам полимерами, в частности, в гастроэнтерологии и гепатологии.

Ключевые слова: системы доставки лекарственных средств, гидрогели, стабилизированные наночастицами липосомы, термочувствительные полимеры

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200076-2).

Для цитирования: Сереброва СЮ, Евтеев ВА, Демченкова ЕЮ, Прокофьев АБ. Компендиум pH-чувствительных полимеров в лекарственных препаратах, применяемых в гастроэнтерологии: фокус на кишечнорастворимые оболочки. *Медицинский совет.* 2024;18(5):134–142. <https://doi.org/10.21518/ms2024-039>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Compendium of pH-sensitive polymers in gastroenterology drugs: focus on enteric coatings

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetaserebrova@mail.ru

Vladimir A. Evteev¹, <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>, evteev@expmed.ru

Elena Yu. Demchenkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>, demchenkova@expmed.ru

Alexey B. Prokofiev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>, prokofiev@expmed.ru

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

This compendium for gastroenterologists and hepatologists contains information about pH-sensitive polymers used in dosage forms for oral administration and delivery of drugs to certain parts of the gastrointestinal tract. There is more information here on pH-insensitive polymers in laxatives, hepatology antivirals and rectal agents. There is also background information on the chemical, spatial structure and properties of pH-sensitive and individual pH-insensitive polymers, the physiological basis for their transformations under certain characteristics of the environment in the lumen of the gastrointestinal tract. These are aspects of their use in targeted drug delivery systems, use as active ingredients or “increasers” of the molecular weight of other active ingredients. The main attention is paid to polymers used in the production of enteric coatings for tablets and granules (pellets). The material is illustrated with examples of drugs registered in the Russian Federation and promising drugs with dosage forms for diffuse application of antibiotics to the gastric mucosa, for targeted delivery of drugs to the duodenum and other parts of the small and large intestines. Chitosan-based hydrogels, a liposomal form of doxycycline, enteric dosage forms with pH-sensitive polymers, more complex delivery systems with two drug release triggers, and dosage forms with thermosensitive polymers have been described. Thus, polymers, which are an essential component of the environment and living conditions of modern humans, entered the pharmacotherapeutic field as active substances or components that increase the local pharmacodynamic effect, bioavailability or slow down the excretion of drugs. Knowledge of the chemical and structural features of high-molecular compounds, their changes in certain environmental conditions is necessary for making the right decisions in those areas of medicine where drugs with polymers of different properties are used, in particular, in gastroenterology, proctology and hepatology.

Keywords: drug delivery systems, hydrogels, Nanoparticle-Stabilized Liposomes, temperature-sensitive polymers

Acknowledgment. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products No. 056-00026-24-00 for applied scientific research (state research registration number 124022200076-2).

For citation: Serebrova SYu, Evteev VA, Demchenkova EYu, Prokofiev AB. Compendium of pH-sensitive polymers in gastroenterology drugs: focus on enteric coatings. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):134–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-039>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Компетенции практического врача порой оказываются недостаточными для собственного понимания, ответов на возможные вопросы коллег и пациентов, касающиеся взаимозаменяемости, особенностей применения тех или иных лекарственных препаратов в современных лекарственных формах, при производстве которых используются высокомолекулярные соединения (полимеры). Лекарственные препараты с полимерами часто используются в гастроэнтерологии и в смежных областях медицины, и порой как у пациентов, так и у специалистов возникают сомнения, к примеру, можно ли принимать половину таблетки, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, можно ли использовать таблетки препаратов висмута трикалия дицитрата, покрытые пленочной оболочкой, с целью формирования защитной пленки в пищеводе при эрозивном эзофагите (встречаются реальные случаи такого назначения off-label). И как образец практически всеобщего недопонимания фармацевтических свойств и фармакокинетики лекарственных препаратов в кишечнорастворимых лекарственных формах: почему малоэффективно купирование изжоги приемом одних таблетированных ингибиторов протонной помпы (рабепразол или пантопразол) и эффективно приемом других (референтные омепразол, эзомепразол), если эффективность всех их при изжоге была доказана в клинических исследованиях. Попробуем разобраться.

В последние десятилетия наблюдается глобальный рост заболеваемости болезнями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК: болезнь Крона и язвенный колит), колоректальный рак и др. Актуальными остаются

также вопросы заболеваемости и лечения язвенной болезни. Колоректальный рак в Европе является причиной самого большого числа смертей, связанных с раком (более 200 000 случаев ежегодно), в то время как заболеваемость ГЭРБ, ВЗК возрастает с угрожающей скоростью в регионах, где ранее она была низкой, – в таких как Азия [1–3]. Язвенный колит был внесен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в группу рефрактерных заболеваний [4]. В то же время вирусные гепатиты представляют собой отдельную эпидемиологически значимую проблему в связи с их полиэтиологичностью, высокими заболеваемостью, распространенностью, риском хронизации, возникновения злокачественных опухолей и смерти, неоднородной эффективностью профилактических мероприятий и лечения¹.

Пероральное введение лекарственных средств (ЛС) используется чаще всего из-за простоты, удобства применения в амбулаторной практике, высокой безопасности и сравнительно низкой себестоимости. Прием жидких и твердых дозированных лекарственных форм *per os* повышает комплаентность, исключает необходимость участия высококвалифицированного медицинского персонала в каждом введении лекарственных препаратов.

Современные лекарственные препараты, назначаемые перорально, могут быстро достигать участка кишечника, где они всасываются, что делает их идеальными для фармакотерапии заболеваний ЖКТ [5]. Тем не менее, рассматриваемый способ введения по-прежнему сопряжен с рядом проблем, таких как вероятно низкая абсорбция ЛС, ятрогенные расстройства процессов пищеварения, неконтролируемое высвобождение ЛС с невозможностью

¹ U.S. Department of Health and Human Services. 2020. Viral Hepatitis National Strategic Plan for the United States: A Roadmap to Elimination (2021–2025). Washington, DC. Available at: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/Viral-Hepatitis-National-Strategic-Plan-2021-2025.pdf>.

достижения максимальных концентраций в целевых участках ЖКТ и т. д. [6]. Кроме того, ЛС не в полной мере преодолевают множественные физиологические барьеры, формируемые ферментами (вызывают деградацию некоторых ЛС), слоями слизи и эпителиальных клеток кишечника, что снижает биодоступность и, соответственно, клиническую эффективность [7]. Слой слизи может препятствовать проникновению заряженных или гидрофобных ЛС. Липофильность мембран эпителиальных клеток кишечника может предотвращать всасывание гидрофильных ЛС через трансклеточные пути [8]. Биодоступность нерастворимых ЛС при пероральном приеме часто оказывается чрезвычайно низкой, поскольку для всасывания они должны быть или растворены, или сильно диспергированы в кишечном содержимом [9]. Перечисленные проблемы учитываются и решаются в процессе разработки и производства систем доставки ЛС, которые в идеале должны защищать от деградации их молекул, способствовать оптимальному растворению, снижению риска токсичности и иных побочных эффектов, проникновению сквозь физиологические барьеры. Такой функциональный запрос закрывается обеспечением контролируемого высвобождения ЛС современными средствами доставки, в производстве которых применяются высокомолекулярные соединения с определенными заданными свойствами.

Полимеры являются неотъемлемой частью состава лекарственных препаратов, где они используются в качестве оболочек, связующих, поверхностно-активных веществ, солилизаторов и т. д. [10]. Разнообразие структур мономерных звеньев позволяет получать молекулы полимеров с контролируемым набором физико-химических свойств, таких как размер молекулы, заряд, растворимость и т. д. Полимеры способны эффективно доставлять действующие вещества к клеткам-мишеням. В настоящее время активно изучаются и вводятся в производственную практику полимеры, увеличивающие биодоступность и выведение действующих веществ, а также снижающие риск их побочных эффектов благодаря селективному высвобождению непосредственно в области клеток-мишеней. Это стало возможным благодаря синтезу полимеров, обладающих способностью изменять свои физико-химические характеристики в зависимости от различных условий окружающей среды, в которую они попадают. Такими условиями могут быть температура, ионная сила раствора, показатель кислотности и др., но изменения носят, как правило, обратимый характер, и как только пропадает стимул к трансформации, структура полимера возвращается в исходное состояние. Такие высокомолекулярные соединения находят применение при разработке лекарственных форм с модифицированным высвобождением действующего вещества, оптимизирующих эффективность и безопасность фармакотерапии [11].

Одной из наиболее распространенных к настоящему моменту групп подобных высокомолекулярных соединений являются полимеры, чувствительные к кислотности окружающей среды. В зависимости от pH среды в их структуре могут происходить, например, повышение или снижение поверхностной активности, конформационные перестройки в полимерной цепи, изменения

растворимости и др. Все эти факторы могут оказывать влияние как на фармакокинетические, так и на фармакодинамические свойства действующего вещества лекарственного препарата, в производстве которого применены соответствующие полимеры [12].

В настоящем компендиуме для специалистов-гастроэнтерологов и гепатологов рассматриваются основные pH-чувствительные и некоторые не являющиеся pH-чувствительными полимеры, находящиеся как на стадии разработки, так и активно применяющиеся при производстве лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации.

СТРОЕНИЕ И ПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ

По химическому строению pH-чувствительные полимеры являются полиэлектролитами. В структуре их мономеров могут присутствовать как кислотные, так и основные группы, которые подвергаются ионизации в определенном диапазоне значений pH среды [13]. Из-за ионизации мономеров одинаковыми зарядами внутри полимерных цепей происходят отталкивания ионизированных групп, что приводит к увеличению расстояния между цепями и образованию промежутков между ними, достаточных для проникновения молекул воды и набухания слоя полимера; иногда при этом полимер полностью растворяется [14]. Уже на стадии набухания полимерный слой становится проницаемым для действующего вещества, которое в этих условиях также контактирует с водой, растворяется в ней и легче высвобождается из полимерной сети (рисунки).

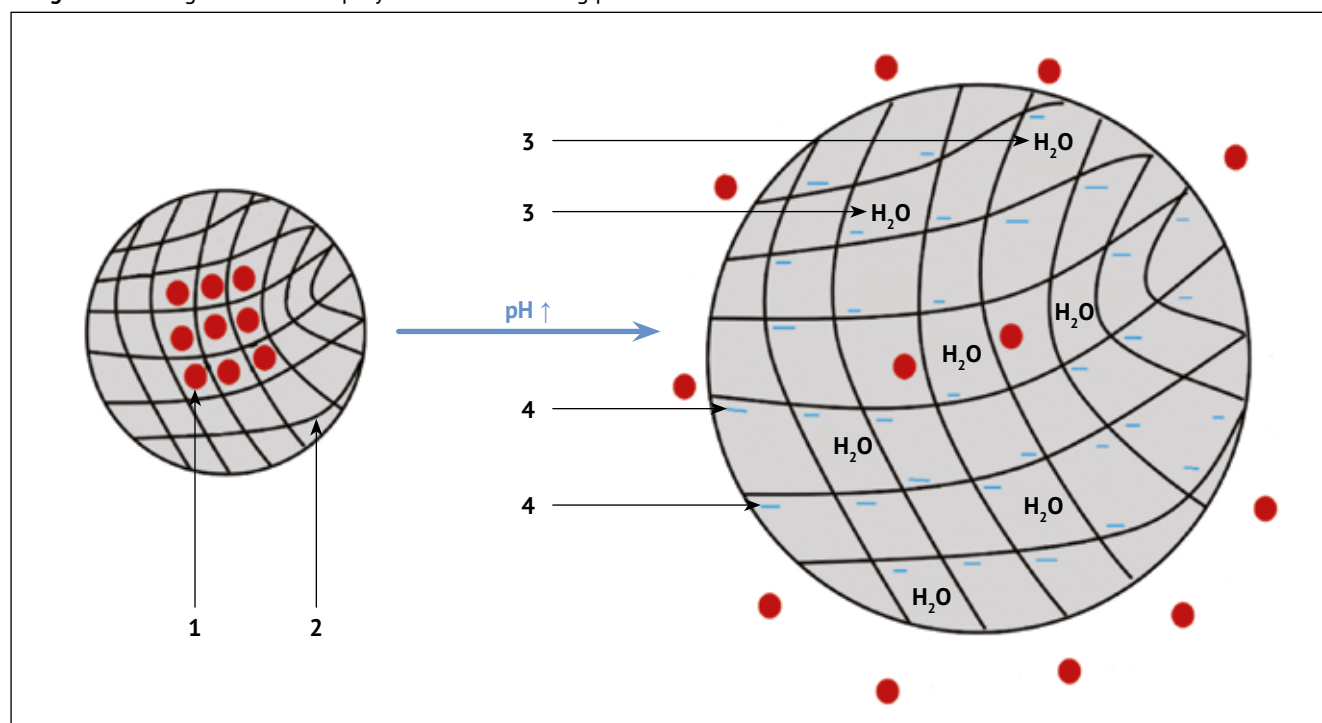
Использование подобных pH-чувствительных полимеров составляет основу органного или сайт-ориентированного подхода к разработке систем доставки ЛС к тканям, контактирующим со средами со специфичными диапазонами значений pH; таким образом достигается эффект контролируемого высвобождения ЛС в целевых участках ЖКТ. Подобные pH-чувствительные полимеры используются в основном в виде кишечнорастворимых оболочек в твердых дозированных лекарственных формах.

Второй подход заключается в создании комплекса действующего вещества ЛС с полимером посредством связей, чувствительных к кислотно-основным характеристикам окружающей среды. При нахождении в среде с определенным и ожидаемым диапазоном значений pH эти связи могут разрываться, вызывая высвобождение биоактивной молекулы из комплекса с полимером [15]. В настоящее время применяются подобные системы доставки ЛС, включающие наночастицы, мицеллы, липосомы, гидрогели, пленочные покрытия и биоконъюгаты [16].

pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ДИФфузное НАНЕСЕНИЕ ЛС НА СЛИЗИстую ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА

В настоящее время проводятся исследования по разработке полимеров, обеспечивающих диффузное высвобождение антибиотиков у значительной по площади

- **Рисунок.** Набухание анионного полимера при повышении pH
 ● **Figure.** Swelling of an anionic polymer with increasing pH



Примечание. 1 – молекулы действующего вещества, 2 – полимерная сетка, 3 – молекулы воды, 4 – отрицательно заряженные участки полимерной цепи.

поверхности слизистой оболочки желудка для эрадикации *H. pylori* [17]. Необходимость создания средств доставки с такими полимерами обусловлена вероятными преимуществами местного действия антибактериальных препаратов при данной инфекции по сравнению с системным. Высокие концентрации ЛС у поверхности слизистой оболочки желудка могут быть обеспечены, например, применением лекарственных форм – гидрогелей на основе продуктов химической модификации хитозана. Для такой модификации используются, например, глутаральдегид и N,N-метиленисакриламид, а полученные pH-чувствительные гидрогели применены для доставки кларитромицина к слизистой оболочке желудка, обеспечивая к тому же пролонгированное высвобождение ЛС в месте обитания *H. pylori* [18].

Известно, что *H. pylori* является нейтрофилом, активно растущим и размножающимся в диапазоне pH 6–8 среды обитания, выживающим при pH 4–6 и не погибающим при более низких значениях pH только за счет механизмов кислотной акклиматизации, связанных с активностью уреазы и α -карбоангидразы. *H. pylori* обнаруживается в антральном отделе желудка, где преобладают процессы нейтрализации соляной кислоты над ее секрецией, и pH среды на поверхности эпителия достигает значения 7,4. Контакт с эпителиоцитами необходим *H. pylori* для репликации, т. к. от них микроорганизм получает питательные вещества. При повышении концентрации протонов бактерия с помощью хемотаксиса перемещается в слой слизи на расстояние до 25 мкм от поверхности эпителия и не имеет контакта с клетками хозяина [19–21]. Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) оптимизирует при этом условия среды для релокации с клетками эпителия и нормальной репликационной активности *H. pylori*, что

делает его более чувствительным действию антибактериальных компонентов эрадикационных схем.

S. Thamphiwatana et al. в 2013 г. предложили липосомальную форму доксициклина, стабилизированную наночастицами золота с хитозаном. Наночастицы отделяются от липосом в нейтральной среде и свободные липосомы быстро сливаются с бактериальными мембранами *H. pylori*, высвобождая инкапсулированный антибиотик. Эта система обеспечила pH-чувствительное контролируемое высвобождение доксициклина в желудке с более высокой антимикробной активностью в отношении *H. pylori*, чем у свободного доксициклина [19]. A. Bukhari et al. в 2023 г. разработали наночастицы из полиглутаминовой кислоты с заключенным в них ципрофлоксацином для лечения заболеваний желудка, связанных с инфекцией [22]. Зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов в соответствующих лекарственных формах к настоящему моменту нет.

pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ДОСТАВКУ ЛС В ТОНКИЙ КИШЕЧНИК

Чтобы избежать высвобождения действующего вещества с возможными его местным раздражающим действием или деградацией в кислой среде желудка, в составе гидрогелей (используются редко) и кишечнорастворимых оболочек твердых лекарственных форм используются полимеры, содержащие кислотные группы: $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$. В кислой среде желудка эти группы остаются незаряженными, поэтому не происходит набухания полимера и высвобождения действующего вещества. После

перемещения в кишечник с более высокими значениями pH происходит ионизация кислотных групп, что ведет, соответственно, к набуханию полимера и высвобождению действующего вещества. Наиболее часто используемыми кишечнорастворимыми полимерами являются производные акриловой кислоты (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата [1:1]) и гипромеллозы (фталат или сукцинат) [23, 24]. Производные этих соединений уже не одно десятилетие используются в производстве кишечнорастворимых оболочек для ИПП, антибиотиков, нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов (НПВП), препаратов месалазина, будесонида, бисакодила, панкреатина, адеметионина и т. д. [25, 26].

Нарушать целостность кишечнорастворимых покрытий (разжевывать, раскусывать, дробить) при приеме таблеток, пеллет, заключенных в капсулы, и т. д. нельзя. Достаточно частый дискуссионный вопрос в практике врача-гастроэнтеролога – какой ИПП выбрать для лечения изжоги? Сравнение разных ИПП не соответствует тематике настоящего компендиума, но в отношении их лекарственных форм следует сказать следующее: при выборе средства скорой помощи при наличии симптомов, обусловленных высокой интенсивностью кислотопродукции, лучше выбирать препарат, у которого меньше время достижения максимальной концентрации в крови ($T_{\max}$) и, соответственно, быстрее развивается блокада кислотопродукции. Сравним: $T_{\max}$ омепразола 1–2 ч², $T_{\max}$ эзомепразола 1–2 ч³, $T_{\max}$ пантопразола 2–2,5 ч⁴, $T_{\max}$ рабепразола 3,5 ч⁵. Омепразол содержится в гранулах, покрытых тонким слоем кишечнорастворимых оболочек, диффузно рассыпающихся из желатиновой капсулы или из ядра таблетки (референтный омепразол), покрытой некишечнорастворимой оболочкой, по поверхности эпителия желудка и сравнительно быстро его покидающих. Референтный эзомепразол также выпускается в виде таблеток, покрытых некишечнорастворимой оболочкой, куда заключены гранулы, покрытые кишечнорастворимыми оболочками. Такие таблетки в желудке ведут себя так же, как капсулы или таблетки омепразола. Пантопразол и рабепразол производятся в таблетках, покрытых сравнительно более толстыми кишечнорастворимыми оболочками. Такие таблетки не разрушаются в желудке и, будучи более компактными и тяжелыми, медленнее покидают желудок, задерживая всасывание действующих веществ [27]. Для курсового применения при лечении ГЭРБ можно использовать любой ИПП в связи с высокой продолжительностью их антисекреторного эффекта и наличием остаточного действия предыдущей дозы при приеме следующей.

Здесь необходимо также привлечь внимание к терминологии, применяющейся при описании твердых дозированных лекарственных форм, производящихся с использованием полимеров. Термины «таблетки, покрытые

оболочкой» или «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» обычно обозначают, что при их производстве применены полимеры, быстро разрушающиеся в желудке, но служащие сохранности самих лекарственных форм и действующих веществ при хранении, обеспечивающие свободное скольжение таблеток при проглатывании и нетаргетное высвобождение действующих веществ в проксимальных отделах желудка. Возвращаясь к привычным выше тезисам, таблетки висмута трикалия дицитрата, покрытые пленочной оболочкой, не высвобождают действующее вещество в области эрозий в пищеводе и не позволяют образоваться там защитной пленке, даже если бы здесь соблюдались все необходимые условия для ее формирования. В случае, если используются кишечнорастворимые полимеры, обычно это упоминается в названиях лекарственных форм. Например, «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой» или «капсулы кишечнорастворимые», – в последнем случае это вероятнее всего заключенные в желатиновую капсулу мелкие горошины-пеллеты, каждая из которых покрыта кишечнорастворимой оболочкой. В редких случаях, когда, например, кишечнорастворимые гранулы, включающие действующее вещество, помещены в ядро таблетки, и эта таблетка покрыта пленочной оболочкой, в названии лекарственной формы может быть опущено указание на наличие в ней кишечнорастворимых полимеров. Их можно увидеть при ознакомлении с составом лекарственного препарата в Инструкции по медицинскому применению. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, и их актуальные изменения представлены в Государственном реестре лекарственных средств⁶.

рН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ДОСТАВКУ ЛС В ТОЛСТУЮ КИШКУ

Способность лекарственных препаратов высвобождать действующие вещества в толстой кишке наиболее актуальна при болезни Крона, язвенном колите и колоректальном раке. Используемые в этом случае полимеры имеют схожее строение с теми, которые применяются для доставки ЛС в тонкий кишечник из-за сравнительно близких значений pH. Так, на основе полимера с коммерческим названием Eudragit® S100 была разработана система доставки сульфасалазина, заключенная в желатиновые капсулы, для лечения ВЗК. Было показано, что высвобождение препарата происходит при pH = 7,4, т. е. при значениях, наиболее длительно удерживаемых в просвете именно толстого кишечника [28]. Для одного из препаратов месалазина была получена система доставки на основе Eudragit® L и гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) низкой вязкости путем последовательного покрытия ядра таблетки. В тестах *in vitro* было показано, что пленка из Eudragit® L эффективно предотвращала высвобождение месалазина в кислой среде, а покрытие ГПМЦ способствовало высвобождению препарата в фосфатной буферной (нейтральной) среде.

² Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a6a44cb6-80cf-4b2f-b5df-2d344b4dce24.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4740189c-c97f-4bf9-8a5e-becfa045a30f.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=45323553-43e6-45cf-94d3-d3987c0ff27f.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc8452e6-847b-4942-a116-690dfc5adbc0.

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

Исследование с помощью γ -сцинтиграфии показало, что после введения препарата здоровым добровольцам натощак или после еды разрушения таблеток не наблюдалось до их попадания в толстую кишку [29].

В последнее время активное распространение получили системы доставки ЛС с двумя триггерами высвобождения препарата. Эти триггеры действуют как дополняющие и взаимно компенсирующие активность друг друга факторы. Первой такой уже достаточно популярной системой стала Phloral[®], где к триггеру определенного диапазона значений pH толстого кишечника (Eudragit[®] S) добавляется триггер наличия толстокишечной микрофлоры (применяется резистентный крахмал – смесь амилозы и амилопектина). В этой системе Eudragit[®] S обеспечивает сохранение целостности таблетки при ее прохождении через желудок и тонкую кишку, а также контролирует набухание крахмала. С другой стороны, резистентный крахмал служит субстратом для микрофлоры толстой кишки и обеспечивает альтернативный путь высвобождения ЛС, если критичный для Eudragit S порог pH не достигается [30]. Действительно, применение технологии Phloral[®] продемонстрировало положительные результаты при лечении воспалительных заболеваний кишечника при отсутствии зависимости эффекта от приема пищи [31]. Phloral[®] также успешно применялся в производстве лекарственных препаратов для лечения инфекции *C. difficile* и ожирения [32]. Усовершенствованной версией системы Phloral[®] стала система OPTICORE[®] (OPTImised COlonic RElease), в которой присутствует двухслойное покрытие: базовый слой содержит нейтральный кишечнорастворимый полимер (Eudragit[®] S) в сочетании с буферной солью. Этот слой, в свою очередь, окружен внешним слоем из Phloral[®] [33]. Поскольку основной слой является щелочным, то для приготовления ЛС с кислотными группами требуется дополнительный слой ГПМЦ для изоляции кислотного ЛС от щелочного основного слоя. Высвобождение препарата начинается в подвздошном отделе тонкой кишки, за счет растворения слоя из Phloral[®]. По мере продвижения ЛС в толстый кишечник в покрытии Phloral[®] образуются поры, обеспечивающие проникновение просветной жидкости и растворение базового слоя из Eudragit[®] S. На сегодняшний день система OPTICORE[®] эффективно используется

в производстве лекарственных препаратов для лечения ВЗК благодаря ее способности избирательно доставлять месалазин в очаг воспаления толстой кишки [34]. Применение этой системы позволило увеличить дозу месалазина в составе одного из препаратов до 1600 мг (самая высокая доза препарата, когда-либо разрешенная для перорального применения), с подтвержденными в клинических исследованиях эффективностью и безопасностью [35]. При производстве других препаратов месалазина могут использоваться похожие или немного другие системы доставки. Поскольку месалазин является по химической структуре карбоновой кислотой, буферизация базового слоя в OPTICORE[®] ускоряет растворение через слой Phloral[®], что приводит к более быстрому высвобождению месалазина в толстой кишке. Исследовались также возможности применения технологии OPTICORE[®] в лечении инфекции *C. difficile* другим кислотным препаратом – метронидазола бензоатом [36].

Несмотря на то что параллельные системы доставки, зависящие от pH и времени, встречаются реже, было создано несколько подобных систем и исследованы их свойства. Примером одной из них является таковая с комбинацией двух кишечнорастворимых полимеров (Eudragit[®] S и L) с временным полимером Eudragit[®] RS. Данная система использовалась для покрытия гранул месалазина с инулином или без него [37]. Характеристики этой комбинации тестировали при различных весовых соотношениях полимеров и толщин покрытия, при этом весовое соотношение Eudragit[®] S:L:RS = 16:64:20 при толщине покрытия 15% оказалось идеальным для доставки лекарственного средства в толстую кишку в экспериментах *in vitro*. На крысиной модели язвенного колита гранулы месалазина с таким покрытием показали значительно лучшие терапевтические результаты по сравнению с препаратом месалазина, где высвобождение зависит только от pH. Что касается инулина, то не было отмечено существенной терапевтической разницы между гранулами с ним и без него, что свидетельствует о том, что именно комбинация полимеров, а также их соотношение и толщина покрытия обеспечивают дополнительную терапевтическую пользу [37].

В таблице представлены полимеры, использующиеся для доставки ЛС в разные отделы ЖКТ.

● **Таблица.** Полимеры, используемые для доставки лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте

● **Table.** Polymers used for drug delivery to the gastrointestinal tract

Отдел ЖКТ	Диапазон pH в норме*	Полимер в системах доставки	Лекарственная форма	Группы препаратов
Ротовая полость	6,7–7,3	Ксантановая камедь	Жевательные таблетки	Поливитамины
Желудок	1,0–2,0	Альгинат натрия, хитозан	Гидрогель	Антибиотики, блокаторы кальциевых каналов
12-перстная кишка	5,0–8,0	Целлюлозы ацетат фталат, со-полимер метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1	Таблетки, пеллеты	ИПП, НПВП, антибиотики
Тощая, подвздошная кишки	6,0–8,0	Гипромеллозы фталат	Таблетки, пеллеты	ИПП, НПВП
Толстая кишка	7,0–7,5	Со-полимер метакриловой кислоты и метилакрилата 1:1	Таблетки, капсулы	Антибиотики, противовоспалительные, противоопухолевые ЛС
Прямая кишка (см. далее)	6–6,7	Блок-сополимеры полиоксидилен и полиоксипропилена	Свечи	Противовоспалительные, слабительные, противорвотные ЛС

Примечание. * Без учета времени экспозиции при различных значениях pH внутри диапазонов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ: рН-НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРЫ В ПРЕПАРАТАХ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПРОКТОЛОГИИ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ

Существуют ЛС, в которых полимеры функционируют по другим механизмам.

Ректальные препараты (например, клизмы, пены, гели и суппозитории) обычно используются для лечения ВЗК (препараты месалазина, глюкокортикостероидов и др.), запоров, геморроя [38, 39]. Эффективность лекарственных препаратов для ректального введения в значительной степени зависит от молярной концентрации действующих веществ. Несмотря на преимущества ректальных лекарственных форм, они могут обладать местным раздражающим действием на прямую кишку, вызывать дискомфорт из-за подтекания или усиливать позывы к дефекации, что исключает их использование некоторыми пациентами. Возможным решением проблемы ректального подтекания, характерного для некоторых лекарственных форм, является использование термочувствительных полимеров, таких как плуроники, представляющие собой блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. Они обладают способностью переходить из жидкой фазы в гелевую при температуре тела [40]. Помимо уменьшения эффекта ректального подтекания, термочувствительное гелеобразование может повышать биодоступность ЛС за счет мукоадгезии и уменьшать потенциальный дискомфорт при введении твердой лекарственной формы. Несмотря на многообещающие результаты многочисленных исследований на животных и исследований с участием людей, ректальные препараты с термочувствительными полимерами до сих пор не поступили на мировой фармацевтический рынок [41].

Полиэтиленгликоли (ПЭГ, здесь Макрогол 3350, Макрогол 4000) активно применяются в качестве действующих веществ лекарственных препаратов для лечения запоров и подготовки толстой кишки к исследованиям, поскольку формируют длинные полимерные цепи, удерживающие молекулы воды с помощью водородных связей, и увеличивающие большое количество неабсорбированной жидкости, вызывающей слабительный эффект.

Препараты интерферонов альфа-2а и альфа-2b содержат конъюгированные интерфероны с разветвленными ПЭГ массой от 40 до 60 кДа. Выбранный диапазон молекулярного веса ПЭГ обеспечивает снижение почечной фильтрации конъюгатов, и таким образом увеличивает период полувыведения препаратов [42]. Конъюгация интерферонов с полимерами осуществляется путем ковалентного связывания

одного разветвленного ПЭГ-полимера с лизиновой боковой цепью интерферона. При этом цепи ПЭГ могут быть присоединены к одному или нескольким лизиновым сайтам белковой молекулы и, как правило, конъюгат представляет собой смесь из нескольких изомеров [43]. Тем не менее, предпочтительным является вариант с одним сайтом прикрепления ПЭГ, т. к. чрезмерное пегилирование белка, особенно в районе активного центра или сайта связывания молекулы интерферона, снижает активность препарата. Выбор в пользу разветвленных ПЭГ обусловлен повышенной стабильностью конъюгатов, а также устойчивостью их к ферментативному протеолизу по сравнению с линейными ПЭГ [44]. Было показано, что трехмерная структура интерферонов не модифицируется присутствием полимера вне зависимости от сайта прикрепления. Несмотря на это, отмечаются различия в биологической активности между изомерами. Так, изомеры ПЭГ-Lys(31) и ПЭГ-Lиз(134) показали более высокую активность по сравнению с ПЭГ-Lиз(49), ПЭГ-Lиз(70), ПЭГ-Lиз(83), ПЭГ-Lиз(112) [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности контролируемой доставки ЛС в различные отделы ЖКТ находятся на том этапе, когда современные знания по физиологии ЖКТ, химии органических полимеров и передовым экспериментальным моделям *in vitro* и *in vivo* могут быть использованы для создания новых и эффективных средств доставки лекарственных препаратов. В настоящем обзоре показано, какие факторы учитываются при разработке лекарственных препаратов: от идентификации органов-мишеней до создания составов, которые надежно защищают ЛС от воздействия среды с определенными значениями pH, доставляют его в предполагаемое место абсорбции или препятствуют его выведению. Технологии создания параллельных триггеров позволили повысить надежность доставки лекарств особенно при лечении заболеваний толстого кишечника. Будущие исследования могут расширить эти стратегии формирования рецептур для разработки составов, специфичных для конкретных показаний, при этом триггеры высвобождения лекарств могут быть адаптированы для особых групп пациентов. Кроме того, существует заметный потенциал для инноваций в сфере способов ректальной доставки ЛС, где передовые методы могут быть использованы для преодоления известных препятствий для абсорбции действующих веществ при данном пути введения.



Поступила / Received 22.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2024
Принята в печать / Accepted 09.02.2024

Список литературы / References

1. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):713–732. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8>.
2. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C et al. Geographical variability and environmental risk factors in Inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630–649. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>.
3. Li N, Yang WL, Cai MH, Chen X, Zhao R, Li MT et al. Burden of gastroesophageal reflux disease in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of disease study 2019. *BMC Public Health*. 2023;23(1):582. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15272-z>.
4. Zu M, Ma Y, Cannup B, Xie D, Jung Y, Zhang J et al. Oral delivery of natural active small molecules by polymeric nanoparticles for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;176:113887. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113887>.
5. Sadeghi S, Lee WK, Kong SN, Shetty A, Drum CL. Oral Administration of Protein Nanoparticles: An Emerging Route to Disease Treatment. *Pharmacol Res*. 2020;158:104685. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104685>.

6. Dos Santos AM, Carvalho SG, Meneguín AB, Sábido RM, Gremião MPD, Chorilli M. Oral Delivery of Micro/Nanoparticulate Systems Based on Natural Polysaccharides for Intestinal Diseases Therapy: Challenges, Advances and Future Perspectives. *J Control Release* 2021;(334):353–366. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.04.026>.
7. Wong CY, Al-Salami H, Dass CR. Potential of insulin nanoparticle formulations for oral delivery and diabetes treatment. *J Control Release*. 2017;264:247–275. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.003>.
8. Reinholz J, Landfester K, Mäiländer V. The Challenges of Oral Drug Delivery via Nanocarriers. *Drug Deliv* 2018;25(1):1694–1705. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1501119>.
9. Lee M-K. Liposomes for Enhanced Bioavailability of Water-Insoluble Drugs: In Vivo Evidence and Recent Approaches. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):264. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030264>.
10. Nyamweya NN. Applications of polymer blends in drug delivery. *Futur J Pharm Sci*. 2021;(7):18. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00167-2>.
11. Webber MJ, Langer R. Drug delivery by supramolecular design. *Chem Soc Rev*. 2017;46(21):6600–6620. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00167-2>.
12. Kocak G, Tuncer C, Büttin V. pH-Responsive polymers. *Polym Chem*. 2017;(8):144–176. <https://doi.org/10.1039/C6PY01872F>.
13. Ofriidam F, Tarhini M, Lebaz N, Gagnière E, Mangin D, Elaissari A. pH-sensitive polymers: Classification and some fine potential applications. *Polym Adv Technol*. 2021;32(4):1455–1484. <https://doi.org/10.1002/pat.5230>.
14. Reyes-Ortega F. pH-responsive polymers: properties, synthesis and applications. In: Aguilar MR, Román JS (Eds.) *Smart Polymers and their Applications*. Woodhead Publishing; 2014, pp. 45–92. <https://doi.org/10.1533/9780857097026.1.45..>
15. Wei M, Gao Y, Li X, Serpe MJ. Stimuli-responsive polymers and their applications. *Polym Chem*. 2017;8(1):127–143. <https://doi.org/10.1039/C6PY01585A>.
16. Ghaffar A, Yameen B, Latif M, Malik MI. pH-sensitive drug delivery systems. In: Shah MR, Imran M, Ullah S. (Eds.) *Metal Nanoparticles for Drug Delivery and Diagnostic Applications*. UK: Elsevier; 2020, pp. 259–278. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816960-5.00014-8..>
17. Liu L, Yao WD, Rao YF, Lu XY, Gao JQ. pH-Responsive Carriers for Oral Drug Delivery: Challenges and Opportunities of Current Platforms. *Drug Deliv*. 2017;24(1):569–581. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1279238>.
18. Yun YH, Lee BK, Park K. Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation. *J Control Release*. 2015;(219):2–7. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.10.005>.
19. Thamphiwatana S, Fu Y, Zhu J, Lu D, Gao W, Zhang L. Nanoparticle-stabilized liposomes for pH-responsive gastric drug delivery. *Langmuir*. 2015;29(39):12228–12233. <https://doi.org/10.1021/la402695c>.
20. Sachs G, Scott DR, Wen Y. Gastric Infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(6):540–546. <https://doi.org/10.1007/s11894-011-0226-4>.
21. Huang JY, Goers Sweeney E, Guillemin K, Amieva MR. Multiple Acid Sensors Control *Helicobacter pylori* Colonization of the Stomach. *PLoS Pathog*. 2017;13(1):e1006118. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006118>.
22. Bukhari A, Fatima Z, Atta M, Nazir A, Alshawwa SZ, Alotaibi HF, Iqbal M. Poly Lactic-Co-Glycolic Acid Nano-Carriers for Encapsulation and Controlled Release of Hydrophobic Drug to Enhance the Bioavailability and Antimicrobial Properties. *Dose Response*. 2023;21(1):15593258231152117. <https://doi.org/10.1177/2F15593258231152117>.
23. Sester C, Ofriidam F, Lebaz N, Gagnière E, Mangin D, Elaissari A. pH-sensitive methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer Eudragit L100 and dimethylaminoethyl methacrylate, butyl methacrylate, and methyl methacrylate tri-copolymer Eudragit E100. *Polym Adv Technol*. 2020;31(3):440–450. <https://doi.org/10.1002/pat.4780>.
24. Cole ET, Scott RA, Connor AL, Wilding IR, Peteret HU, Schminke C et al. Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. *Int J Pharm*. 2002;231(1):83–95. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00871-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00871-7).
25. Zeeshan M, Ali H, Khan S, Khan SA, Weigmann B. Advances in orally-delivered pH-sensitive nanocarrier systems; an optimistic approach for the treatment of inflammatory bowel disease. *Int J Pharm*. 2019;(558):201–214. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.074>.
26. Naha PC, Kanchan V, Manna PK, Panda AK. Improved bioavailability of orally delivered insulin using Eudragit-L30D coated PLGA microparticles. *J Microencapsul*. 2008;25(4):248–256. <https://doi.org/10.1080/02652040801903843>.
27. Locatelli I, Nagelj Kovacic N, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: relevance to drug dissolution. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010;7(8):967–976. <https://doi.org/10.1517/17425247.2010.495982>.
28. Deshmukh R, Harwansh RK, Swarnali S, Shukla R. Controlled release of sulfasalazine loaded amidated pectin microparticles through Eudragit S 100 coated capsule for management of inflammatory bowel disease. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;55:101495. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101495>.
29. Foppoli A, Maroni A, Moutaharrik S, Melocchi A, Zema L, Palugan L et al. In vitro and human pharmacoscintigraphic evaluation of an oral 5-ASA delivery system for colonic release. *Int J Pharm*. 2019;572:118723. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118723>.
30. Ibekwe VC, Khela MK, Evans DF, Basit AW. A new concept in colonic drug targeting: a combined pH-responsive and bacterially-triggered drug delivery technology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(7):911–916. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03810.x>.
31. Varum F, Freire AC, Fadda HM, Bravo R, Basit AW. A dual pH and microbiota-triggered coating (Phloral™) for fail-safe colonic drug release. *Int J Pharm*. 2020;583:119379. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119379>.
32. Allegretti JR, Fischer M, Sagi SV, Bohm ME, Fadda HM, Ranmal SR et al. Fecal microbiota transplantation capsules with targeted colonic versus gastric delivery in recurrent *Clostridium difficile* infection: a comparative cohort analysis of high and low dose. *Dig Dis Sci*. 2019;64(6):1672–1678. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5396-6>.
33. Varum F, Bravo R, Basit A. OPTICORE™: a First-in-Class Colonic Targeting Technology. *ONdrugDelivery Magazine*. 2020;109:40–44.
34. Varum F, Freire AC, Bravo R, Basit AW. OPTICORE™, an innovative and accurate colonic targeting technology. *Int J Pharm*. 2020;583:119372. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119372>.
35. D'Haens GR, Sandborn WJ, Zou G, Stitt LW, Rutgeerts PJ, Gilgen D et al. Randomised non-inferiority trial: 1600mg versus 400 mg tablets of mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):292–302. <https://doi.org/10.1111/apt.14164>.
36. Preisig D, Varum F, Bravo R, Hartig C, Spleiss J, Abbas S et al. Colonic delivery of metronidazole-loaded capsules for local treatment of bacterial infections: a clinical pharmacoscintigraphy study. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021;165:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.05.002>.
37. Shahdadi Sardou H, Akhgari A, Mohammadpour AH, Namdar BA, Kamali H, Jafarian AH et al. Optimization study of combined enteric and time-dependent polymethacrylates as a coating for colon targeted delivery of 5-ASA pellets in rats with ulcerative colitis. *Eur J Pharm Sci*. 2022;168:106072. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106072>.
38. Christophi GP, Rengarajan A, Ciorba MA. Rectal budesonide and mesalazine formulations in active ulcerative proctosigmoiditis: efficacy, tolerance, and treatment approach. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;(9):125–130. <https://doi.org/10.2147/ceg.s80237>.
39. Kruis W, Neshta V, Pesegova M, Alekseeva O, Andreev P, Datsenko O et al. Budesonide suppositories are effective and safe for treating acute ulcerative proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):98–106e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.027>.
40. Bialik M, Kuras M, Sobczak M, Oledzka E. Achievements in thermosensitive gelling systems for rectal administration. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5500. <https://doi.org/10.3390/ijms22115500>.
41. El-Sonbaty MM, Ismail HR, Kassem AA, Samy AM, Akl MA. Mucoadhesive thermoreversible formulation of metoclopramide for rectal administration: a promising strategy for potential management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharm Dev Technol*. 2020;25(5):535–546. <https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1712419>.
42. Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. *J Pharm Sci*. 1994;83(4):601–606. <https://doi.org/10.1002/jps.2600830432>.
43. Dhalluin C, Ross A, Leuthold LA, Foser S, Gsell B, Müller F, Senn H. Structural and biophysical characterization of the 40 kDa PEG-interferon-alpha2a and its individual positional isomers. *Bioconjug Chem*. 2005;16(3):504–517. <https://doi.org/10.1021/bc049781+>.
44. Monfardini C, Schiavon O, Caliceti P, Morpurgo M, Harris JM, Veronese FM. A branched monomethoxypoly (ethylene glycol) for protein modification. *Bioconjug Chem*. 1995;6(1):62–69. <https://doi.org/10.1021/bc00031a006>.
45. Foser S, Schacher A, Weyer KA, Brugger D, Dietel E, Marti S, Schreitmüller T. Isolation, structural characterization, and antiviral activity of positional isomers of monopegylated interferon alpha-2a (PEGASYS). *Protein Expr Purif*. 2003;30(1):78–87. [https://doi.org/10.1016/S1046-5928\(03\)00055-x](https://doi.org/10.1016/S1046-5928(03)00055-x).

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев

Написание текста – В.А. Евтеев, С.Ю. Сереброва

Сбор и обработка материала – В.А. Евтеев, С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова

Обзор литературы – В.А. Евтеев

Анализ материала – В.А. Евтеев, С.Ю. Сереброва, Е.Ю. Демченкова

Редактирование – Е.Ю. Демченкова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев

Contribution of authors:

Concept of the article – **Svetlana Yu. Serebrova, Alexey B. Prokofiev**

Text development – **Vladimir A. Evteev, Svetlana Yu. Serebrova**

Collection and processing of material – **Vladimir A. Evteev, Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Demchenkova**

Literature review – **Vladimir A. Evteev**

Material analysis – **Vladimir A. Evteev, Svetlana Yu. Serebrova, Elena Yu. Demchenkova**

Editing – **Elena Yu. Demchenkova**

Approval of the final version of the article – **Svetlana Yu. Serebrova, Alexey B. Prokofiev, Vladimir A. Evteev**

Информация об авторах:

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svetaserebrova@mail.ru

Евтеев Владимир Александрович, старший аналитик научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; evteev@expmed.ru

Демченкова Елена Юрьевна, к.фарм.н., ведущий аналитик научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; demchenkova@expmed.ru

Прокофьев Алексей Борисович, д.м.н., начальник научного отдела клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; prokofiev@expmed.ru

Information about the authors:

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetaserebrova@mail.ru

Vladimir A. Evteev, Senior Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; evteev@expmed.ru

Elena Yu. Demchenkova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; demchenkova@expmed.ru

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; prokofiev@expmed.ru